

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Evaluation der augenärztlichen Versorgung ehemaliger frühgeborener Personen mit und
ohne das Auftreten einer postnatalen Frühgeborenenretinopathie im Vergleich zu
reifgeborenen Personen und Erhebung der augenärztlichen Behandlungszufriedenheit aus
der retrospektiven Sicht der Eltern –
Ergebnisse der Gutenberg Prematurity Eye Study

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Annika Wacker
aus Reutlingen

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

05. Februar 2024

Diese Arbeit widme ich meiner wundervollen Familie

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis	I
II. Abbildungsverzeichnis	III
III. Tabellenverzeichnis	IV
1. Einleitung.....	1
2. Literaturdiskussion	3
2.1 Allgemeines zu Frühgeburtlichkeit.....	3
2.1.1 Begriffsbestimmung	3
2.1.2 Epidemiologie und Ätiologie von Frühgeburtlichkeit.....	3
2.1.3 Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf den Organismus	4
2.2 Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf das Auge	7
2.2.1 Beeinflussung der okulären Entwicklung.....	7
2.2.2 Ophthalmologische Veränderungen durch Frühgeburtlichkeit	11
2.3 Medizinische Versorgung von Frühgeborenen.....	15
2.3.1 Geschichte der Neonatologie	15
2.3.2 Neonatologische Versorgung in Deutschland	17
2.4 Augenärztliche Versorgung von Frühgeborenen.....	18
2.4.1 Augenärztliche Screening-Untersuchung von Frühgeborenen.....	18
2.4.2 Therapie der Frühgeborenenretinopathie	21
2.4.3 Neue Konzepte im Rahmen des postnatalen ROP-Screenings	25
2.4.4 Augenärztliche Nachsorge von Frühgeborenen	26
2.4.5 Augenärztliche Vorsorgeuntersuchungen von Reifgeborenen	27
3. Material und Methoden.....	31
3.1 Studienart	31
3.2 Studiendesign.....	31
3.2.1 Zielparameter	34
3.2.2 Untersuchungszeitraum.....	34
3.2.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien	34
3.2.4 Kategorisierung der Studienteilnehmenden	34
3.3 Datenerhebung im Rahmen der Gutenberg Prematurity Eye Study	35
3.3.1 Patientenakten.....	35
3.4 Ophthalmologische Untersuchung	35
3.4.1 Refraktion, Sehschärfe	36
3.4.2 Orthoptische Untersuchung: Strabismus	36
3.4.3 Amblyopie	37
3.5 Fragebogen zur augenärztlichen Versorgung der Teilnehmenden	38

3.6	Befragung der Eltern zur augenärztlichen Versorgung	38
3.7	Statistik	39
4.	Ergebnisse	41
4.1	Proband*innencharakteristika.....	41
4.1.1	Ophthalmologische Untersuchungsergebnisse	43
4.1.2	Augenärztliche Versorgung der Teilnehmenden	45
4.1.3	Augenärztliche Untersuchung innerhalb der letzten 12 Monate.....	47
4.2	Augenärztliche Behandlungszufriedenheit aus Sicht der Eltern.....	50
4.2.1	Probandenkollektiv mit Befragung durch die Eltern.....	50
4.2.2	Augenärztliche Untersuchungsergebnisse der Kinder	51
4.2.3	Evaluation der augenärztlichen Versorgung aus Sicht der Eltern	52
5.	Diskussion.....	55
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	55
5.2	Stärken und Schwächen.....	56
5.2.1	Studiendesign	56
5.3	Proband*innen Charakteristika.....	57
5.4	Ophthalmologische Veränderungen bei ehemaligen Frühgeborenen	58
5.4.1	Strabismus.....	58
5.4.2	Augenärztliche Versorgung und Strabismus	59
5.4.3	Refraktionsfehler	59
5.4.4	Folgen von reduzierter Sehschärfe und Amblyopie auf die augenärztliche Versorgung.....	60
5.4.5	Frühgeborene nach ROP-Therapie	61
5.5	Augenärztliche Versorgung von Frühgeborenen.....	63
5.5.1	Augenärztliche Versorgung in der Kindheit und Jugend	63
5.5.2	Behandlungszufriedenheit aus der retrospektiven Sicht der Eltern.....	66
5.5.3	Behandlungszufriedenheit in Kindheit und Jugend	66
5.6	Amblyopiescreening	69
5.6.1	Nutzen eines Amblyopiescreening	70
5.6.2	Kriterien eines Amblyopiescreenings	71
6.	Zusammenfassung.....	75
7.	Literaturverzeichnis	77
8.	Danksagung	89
9.	Tabellarischer Lebenslauf	91

I. Abkürzungsverzeichnis

APGAR	Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe
BCVA	Best corrected visual acuity – Bestkorrigierte Sehschärfe
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
BMI	Body Mass Index
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschland e.V.
CCD	Charge-Coupled-Device
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRYO-ROP	Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Study
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ETROP	Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study
EXPRESS	Extremely Preterm Infants in Sweden Study
GA	Gestationsalter
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute Klinische Praxis
GEP	Gute Epidemiologische Praxis
GHS	Gutenberg Health Study
GPES	Gutenberg Prematurity Eye Study
GW	Gestationswoche
HELLP	Haemolysis, Elevated Liver Enzyme Levels, Low Platelet Count
HIF-1	Hypoxie-induzierbarer Faktor
ICROP	International Classification of Retinopathy of Prematurity – Internationale Klassifikation der Frühgeborenenretinopathie
IGF-1	Insulin-like-growth-factor 1
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
MOP	Myopia of prematurity - Frühgeborenenmyopie
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatal intensive care unit
PPROM	Preterm premature rupture of membranes
PVH	Periventrikuläre Hämorrhagie
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RANTES	regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted
RDS	Respiratory distress syndrome - Atemnotsyndrom
RG	Reifgeborene
ROP	Retinopathy of Prematurity

SSW	Schwangerschaftswochen
StEPS	Statewide Eyesight Preschooler Screening
UMCM	Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
USA	United States of America – Vereinigte Staaten von Amerika
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VLBW	very low birthweight
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WINROP	weight, insulin like growth factor (IGF), neonatal weight, insulin like growth factor (IGF), neonatal, ROP
WPS	Wiesbaden Prematurity Study

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Zoneneinteilung gemäß der ICROP-Klassifikation eines rechten Auges.....	10
Abbildung 2 - Studiendesign der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES).....	33
Abbildung 3 - Anteil der Teilnehmenden mit augenärztlicher Untersuchung innerhalb der letzten 12 Monate in den einzelnen Gruppen	48
Abbildung 4 - Augenärztliche Untersuchung innerhalb der letzten 12 Monate bei Bestehen einer der folgenden Augenveränderungen: manifester Strabismus, Amblyopie, Myopie > 6 Dioptrien oder Hyperopie > 3 Dioptrien.....	48
Abbildung 5 - Anzahl der augenärztlichen Untersuchungen innerhalb der letzten 12 Monate	49
Abbildung 6 - Anteil der Teilnehmenden mit durchgeführter augenärztlicher Untersuchung bis zum Alter von 6 Lebensjahren in den einzelnen Gruppen	54
Abbildung 7 - Der Anteil der Eltern, welche die augenärztliche Betreuung ihres Kindes als ausreichend betrachteten in den einzelnen Gruppen	54

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Proband*innencharakteristika	42
Tabelle 2 - Untersuchungsergebnisse	44
Tabelle 3 - Häufigkeit der augenärztlichen Kontakte innerhalb der letzten 5 Jahre und 12 Monate	46
Tabelle 4 - Probandenkollektiv mit Befragung durch die Eltern	50
Tabelle 5 - Untersuchungsergebnisse der Kinder	51
Tabelle 6 - Evaluation der augenärztlichen Versorgung früh- und reifgeborener Kinder bis zum Erwachsenenalter aus der Retrospektive der Eltern	53

1. Einleitung

Frühgeburtlichkeit und das Auftreten der Frühgeborenenretinopathie (engl. Retinopathy of Prematurity – ROP) sind die wichtigsten Risikofaktoren für eine reduzierte Sehschärfe und Erblindung im Kindes- und Jugendalter in Industrienationen (1, 2). Dies ist von großer klinischer Bedeutung, da sowohl in Deutschland als auch weltweit die Zahl der Frühgeborenen und die ROP-Prävalenz steigt. Die jährliche Inzidenz von Frühgeborenen hierzulande beträgt ca. 65 000 Neugeborene (3), weltweit wird nahezu jedes zehnte Neugeborene zu früh geboren (Schwangerschaftswochen [SSW < 37 + 0]). Technische Fortschritte und Errungenschaften in der Neonatalmedizin haben das Überleben immer kleinerer und noch unreifer Neugeborener in den letzten Jahrzehnten ermöglicht (1). Neben allgemeinmedizinischen Einschränkungen haben die betroffenen Kinder auch ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von amblyogenen Augenveränderungen, wie z. B. Refraktionsfehlern (4) und Schielen (5) sowie morphologischen Augenveränderungen in der Kindheit (6-9), in der Jugend (10) und im Erwachsenenalter (11-17). Neuere Daten zeigen, dass frühgeborene Personen mit niedrigem Geburtsgewicht bis in das Erwachsenenalter ein erhöhtes Risiko für eine reduzierte Sehschärfe (18) und das Auftreten von Augenerkrankungen aufweisen (19, 20).

Deshalb kommt dieser Patientengruppe im klinischen Alltag, insbesondere im Hinblick auf die demographische Entwicklung und dem verbesserten Überleben von ehemals Frühgeborenen bis in das Erwachsenenalter, eine immer größere Bedeutung zu. Um bei den betroffenen Kindern und Jugendlichen eine Seheinschränkung zu vermeiden, ist eine engmaschige augenärztliche Betreuung – beginnend in den ersten Lebensjahren – essenziell. Ebenfalls deutlich wird dies anhand der im Jahr 2020 überarbeiteten Leitlinie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschland sowie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin zur augenärztlichen Versorgung von ehemals frühgeborenen Kindern (21). Ein ophthalmologisches Screening wird für Kinder mit einem Gestationsalter (GA) unterhalb von 31 SSW (< 31 + 0) (bei nicht sicher bekanntem Gestationsalter ≤ 1500 g Geburtsgewicht) unabhängig vom Auftreten einer ROP und bei Frühgeborenen zwischen 31 + 0 und 36 + 6 SSW mit einer ROP sowie bei Frühgeborenen mit Hirnparenchymblutung und/oder zystischer periventriculärer Leukomalazie bis zum 2. Lebensjahr halbjährlich und ab dem 3. bis zum 6. Lebensjahr jährlich empfohlen. Für Kinder mit einem Alter über 6 Jahren sind zusätzliche Augenuntersuchungen nur bei einer vorliegenden Pathologie vorgesehen. Die Häufigkeit dieser weiteren ophthalmologischen Routineuntersuchungen soll nach dem 6. Lebensjahr in Abhängigkeit des individuellen Augenbefundes festgelegt werden. Für reifgeborene Kinder wird entsprechend der aktuellen Leitlinie eine augenärztliche Basisdiagnostik bis zur Vollendung des 42. Lebensmonats empfohlen, um amblyogene Risikofaktoren, wie z. B. das Vorliegen von Brechkraftfehlern und/ oder Schielen, auszuschließen. Nach bisherigen Daten wird fast jedes

zweite früh- und reifgeborene Kind auch nach dem 6. Lebensjahr regelmäßig augenärztlich untersucht (22). Generell gibt es jedoch wenig Informationen darüber, wie sich die augenärztliche Untersuchung ehemaliger Frühgeborener in den 1970er- bis 2000er-Jahren gestaltet hat und ob Eltern mit dieser Versorgung zufrieden waren und diese rückblickend als ausreichend einschätzen.

Ziel dieser Arbeit war es daher, erstmalig die aktuelle augenärztliche Versorgung von ehemals früh- und reifgeborenen Personen im Alter von 18 bis 52 Jahren zu untersuchen sowie die augenärztliche Behandlungszufriedenheit der Eltern aus der Retrospektive hinsichtlich der augenärztlichen Betreuung ihrer Kinder in der Kindheit und Jugend zu erfragen.

2. Literaturdiskussion

2.1 Allgemeines zu Frühgeburtlichkeit

2.1.1 Begriffsbestimmung

Frühgeburtlichkeit wird nach verschiedenen Kriterien eingeteilt. Eine weltweit gängige Methode ist die Einteilung nach dem GA, die durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Jahr 1976 als Geburten vor der vollendeten 37. SSW beziehungsweise weniger als 259 Tage nach dem ersten Tag der letzten Regelblutung der Frau definiert wurden (23). Zusätzlich werden frühgeborene Kinder nach ihrem GA in extreme Frühgeborene (<28 SSW), sehr frühe Frühgeborene (28-32 SSW) und späte Frühgeborene (32-37 SSW) unterteilt (1).

In den USA (United States of America – Vereinigte Staaten von Amerika) findet vermehrt die Einteilung nach dem Geburtsgewicht Anwendung. Hierbei werden Neugeborene in untergewichtige (<2500g), sehr untergewichtige (<1500g) und extrem untergewichtige (<1000g) Kinder unterteilt.

Bezieht man das Geburtsgewicht auf das GA eines Neugeborenen, können Kinder als hypotrophe (Geburtsgewicht < 10. Perzentile, „small for gestational age“), eutrophe (Geburtsgewicht 10.-90. Perzentile, „appropriate for gestational age“) und hypertrophe (Geburtsgewicht > 90. Perzentile, „large for gestational age“) Neugeborene unterschieden werden (24).

2.1.2 Epidemiologie und Ätiologie von Frühgeburtlichkeit

Das Überleben immer kleinerer und noch unreifer Neugeborener ist in den letzten Jahrzehnten in Industrienationen aufgrund medizinischer Fortschritte gestiegen (1). Dennoch ist Frühgeburtlichkeit weltweit die häufigste Todesursache von Kindern unter fünf Jahren, unter anderem aufgrund mangelnder finanzieller Ressourcen für eine ausreichende medizinische Versorgung in Entwicklungsländern (25). Weltweit wird nahezu jedes zehnte Neugeborene zu früh geboren, wovon 85% der Kinder in Asien oder im subsaharischen Afrika zur Welt kommen (25). In Deutschland kamen im Jahr 2021 56.557 Kinder zu früh zur Welt, die Frühgeburtlichkeitsrate betrug 7,3% (26).

Die Ätiologie der Frühgeburtlichkeit ist vielschichtig. Zu unterscheiden sind durch Induktion oder Sectio initiierte Frühgeburten bei bestehender medizinischer Indikation seitens der Mutter oder des Fötus von spontanen Frühgeburten bei intakter Membran oder frühzeitig rupturierter Membran (PPROM „preterm premature rupture of membranes“) (27). In der Regel kann kein alleiniger Auslöser für eine Frühgeburt ausgemacht werden, weshalb man von einer Kumulation von Risikofaktoren ausgeht. (27-29).

Maternale Risikofaktoren sind hohes Alter, Tabak- und Drogenkonsum, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, ein zu niedriger „Body Mass Index“ (BMI), psychosozialer Stress oder intrauterine Infektionen. Von großer anamnestischer Bedeutung ist außerdem eine vorangegangene Frühgeburt, familiäre Veranlagung oder ein kurzes Schwangerschaftsintervall (27-30). In jüngster Vergangenheit konnte in einer kanadischen Beobachtungsstudie ein Zusammenhang zu einer während der Schwangerschaft durchgemachten SARS Cov-2-Virus Infektion gezeigt werden. Dabei kam es bei 11,1% der während der Schwangerschaft infizierten Frauen zu einer Frühgeburt, während diese Zahl bei allen nicht infizierten Frauen 6,8% betrug (31). Darüber hinaus spielen soziodemographische Merkmale, der Bildungsstand sowie die ethnische Herkunft eine Rolle. Afroamerikanische und afrokaribische Frauen haben im Gegensatz zu Frauen mit kaukasischer Abstammung eine doppelt bis dreifach so hohe Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt. Die genauen Ursachen hierfür sind bis dato nicht ausreichend geklärt, es wird jedoch von einer unterschiedlichen Pathophysiologie ausgegangen (25, 27, 29).

Zu schwangerschaftsspezifischen Risiken zählen Mehrlingsschwangerschaften. Diese erlebten seit 1980 einen stetigen Aufwärtstrend, unter anderem bedingt durch das steigende Alter der Mütter (32) sowie der Einführung der assistierten Reproduktionsmedizin im Jahr 1980 (33, 34). Darüber hinaus ist das Geschlecht des Fötus von Bedeutung. So wurde in Studien bewiesen, dass es bei männlichen Säuglingen häufiger zu einer Frühgeburt kommt als bei weiblichen Säuglingen (35, 36).

2.1.3 Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf den Organismus

Frühgeburtlichkeit ist aufgrund der unvollendeten Organogenese zum Zeitpunkt der vorzeitigen Geburt ursächlich für multiple Morbiditäten in der Neonatalperiode. Die bedeutendsten Erkrankungen werden im Folgenden dargestellt.

Das Atemnotsyndrom Frühgeborener (RDS „respiratory distress syndrome“) war bis zu den Anfängen der Surfactantsubstitutionstherapie in den Neunzigerjahren die häufigste Todesursache der Neonatalperiode. Ursächlich für das RDS ist eine unzureichende Surfactantsynthese bis zur 35. Gestationswoche (GW). Das von Typ-II-Pneumozyten synthetisierte Surfactant steuert die Reliabilität des Alveolarsystems, um einen Alveolarkollaps während der Expiration zu verhindern. Postnatal kommt es in den Lungen Frühgeborener umgehend zur Entstehung diffuser Atelektasen und folglich zu Hypoxie, systemischer Hypotension und pulmonaler Minderperfusion. Diese Faktoren tragen zu einer Inhibition der De-novo-Synthese von Surfactant und einem persistierenden Surfactantmangel bei (24).

Das RDS kann einer weiteren pulmonalen Morbidität, der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) zu Grunde liegen. In der funktionell und strukturell unreifen Lunge von Frühgeborenen kommt es durch eine sequenzielle Lungenschädigung im Rahmen eines maschinellen Beatmungstraumas oder in Folge einer pränatalen Infektion zu Inflammationsprozessen. Die anschließend gestörte Lungenentwicklung bedingt eine Hemmung der Alveolarisierung, Vaskularisierung sowie eine Fibrosierung des Lungenparenchyms und mündet in der BPD (24, 37).

Häufige neurologische Komplikationen bei Frühgeborenen sind germinale Matrixblutungen. Die germinale Matrix beherbergt gliale sowie neuronale Vorläuferzellen, die im proliferierten Zustand bis einschließlich des letzten Trimesters auf die Hirnoberfläche einwandern. Die Keimmatrix ist ein unreifes, reich vaskularisiertes Gefäßnetz, das wenige Perizyten sowie eine unreife Basalmembran enthält. Folglich kann es bei Frühgeborenen in Kombination mit postnatalen Faktoren wie maschineller Beatmung sowie aufgrund perinataler Ursachen in Form einer Chorioamnionitis zu einer intra- oder periventrikulären Hämorrhagie (IVH beziehungsweise PVH) kommen. Verursachen eine IVH oder PVH eine persistierende Liquorabflussstörung, entsteht ein posthämorrhagischer Hydrozephalus, der neurochirurgisch entlastet wird. Andere posthämorrhagische Komplikationen, die frühgeborene Kinder entwickeln können, sind eine Zerebralparese und/oder geistige Retardierung (24, 38). Diese motorischen und verhaltensbezogenen Defizite stellen eine enorme Beeinträchtigung für das Leben der Betroffenen dar. Eine weitere typische neuronale Läsion Frühgeborener ist die periventrikuläre Leukomalazie (PVL). Es handelt sich um eine unzureichende Entwicklung der distalen arteriellen Gefäße, die bei abnehmendem cerebralem Blutfluss eine Ischämie verursacht. Zu unterscheiden ist eine lokale Form mit der Bildung nekrotischer Zysten von einer diffusen Form, bei der oligodendrozytäre Vorläuferzellen betroffen sind und die Bildung der Hirnsubstanz beeinträchtigt. Häufige klinische Spätfolgen sind spastische Dysplegien der unteren Extremitäten (39).

Die häufigste und gefährlichste Erkrankung des Gastrointestinaltraktes bei Frühgeborenen ist die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC). Dem unvollständig entwickelten Magen-Darm-Trakt fehlen essenzielle Abwehrmechanismen wie Magensäure, Verdauungsenzyme und Darmperistaltik. Durch eine unverhältnismäßige postnatale Bakterienkolonisierung kommt es zu einem Entzündungsprozess, der eine intraluminale Gasansammlung bedingt, radiologisch sichtbar als Pneumatosis intestinalis. Bei Exazerbation kann es zu einem Pneumoperitoneum kommen, welches chirurgisch therapiert werden muss. Die hohe Sterblichkeitsrate bei operativ zu behandelnden Neugeborenen von 30% zeigt, wie verheerend die Komplikationen der NEC

sein können. Darüber hinaus kann der übermäßige Inflammationsprozess bei Ausbreitung auf das Gehirn die neurologische Entwicklung negativ beeinflussen (40, 41).

Langfristige Folgen

Ehemals frühgeborene Kinder sind auch nach neonataler intensivmedizinischer Betreuung und trotz höherer Überlebenschancen, lebenslang einem höheren Risiko für zahlreiche Erkrankungen und neurologische Entwicklungsverzögerungen ausgesetzt. Die Risiken sind umso höher, je früher ein Kind geboren wurde (42).

Verschiedene Ursachen erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter (43, 44). Studien zeigen eine veränderte Mikro- und Makrogefäßstruktur, die mit einer veränderten Endothelfunktion in Zusammenhang gebracht wird und ursächlich für arterielle Gefäßsteifigkeit ist. Darüber hinaus wird die Kardiomyozytenproliferation bei Frühgeborenen durch den vorzeitigen Übergang von einem Niederdruck- in ein Hochdrucksystem negativ beeinflusst. Diese Veränderungen sind Grundlage für die Entstehung von arterieller Hypertonie, Arteriosklerose und kardiovaskulären Ereignissen im Erwachsenenalter (45, 46). Zudem steht arterielle Hypertonie in Zusammenhang mit einer unvollständigen Nephrogenese bei Frühgeborenen, weil ein Großteil der Nephrone, ca. 60%, erst im letzten Schwangerschaftstrimester ausgebildet wird. Um dem Filtrationsdefizit entgegenzuwirken, erhöhen die Nephrone die glomeruläre Filtrationsrate und um einer unzureichenden Natriuresis entgegenzuwirken steigt der Blutdruck an. Diese Anpassungsmechanismen können mit einer Nierenhypertrophie und einer Nierenschädigung einhergehen (45). Darüber hinaus wird bei Frühgeborenen aufgrund des erhöhten Diabetes- und Hyperlipidämierisikos häufiger ein metabolisches Syndrom diagnostiziert (43, 47). Auch der unvollständige pulmonale Reifungsprozess von Frühgeborenen bringt Komplikationen mit sich. Strukturelle Anomalien sowie mangelnde antioxidative Abwehrmechanismen verursachen chronische Bronchitiden und erhöhen die Asthmainzidenz der betroffenen Kinder. Die herabgesetzte Lungenfunktion führt zu reduzierter aerober Belastbarkeit bis ins Erwachsenenalter (48, 49).

Zudem nehmen langfristige neurologische Folgen und Entwicklungsrückstände großen Einfluss auf das Leben von Frühgeborenen. Durch moderne neonatale Behandlungsstandards rücken motorische Einschränkungen nach Gehirnblutungen in den Hintergrund, während die Inzidenz von kognitiven Defiziten steigt (48). So weisen die Betroffenen in Kindheit und Jugend Einschränkungen in den Kompetenzen der Aufmerksamkeit, der Sprache, der allgemeinen Intelligenz, den exekutiven Funktionen sowie assoziativen Lernvorgängen auf. Zu verhaltensbedingten Folgeerscheinungen zählen Angst-, Aufmerksamkeits- und

Autismusstörungen. Frühgeborene haben außerdem Schwierigkeiten soziale Kontakte zu knüpfen, sind unsicherer und werden häufiger Opfer von Mobbing im Vergleich zu Reifgeborenen (RG). In der Summe führen diese Defizite, im Vergleich zu RG, zu schlechteren und niedrigeren Schulabschlüssen, gefolgt von eingeschränkten beruflichen Möglichkeiten sowie einem weniger unabhängigen und selbstbestimmten Leben (48, 50, 51).

2.2 Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf das Auge

2.2.1 Beeinflussung der okulären Entwicklung

Neben den bereits genannten organischen Folgen ist auch das Auge enorm von den Konsequenzen einer zu frühen Geburt betroffen. Die relevantesten Einschränkungen der Entwicklung des Auges als Organ und die damit verbundenen Funktionsstörungen im Leben der Betroffenen sollen in diesem Kapitel erläutert werden.

Frühgeborenenretinopathie

Eine Störung des Entwicklungsprozesses der extrem empfindlichen retinalen Gefäße ist eine häufige ophthalmologische Komplikation aufgrund von Frühgeburtlichkeit und ursächlich für Blindheit und reduzierte Sehschärfe in Kindheit und Jugend (3).

Die Frühgeborenenretinopathie wurde als retrolentale Fibroplasie 1940 erstmals in den USA beschrieben und noch im selben Jahrzehnt stellte sich der Zusammenhang mit der Sauerstoffsubstitutionstherapie heraus (3, 52). Wenngleich diese Erkenntnis früh bestand, konstatierte der amerikanische Arzt William Silverman 1982, dass genaue Kenntnisse über eine optimale Oxygenierung bezüglich der ROP-Prävention nicht vorliegen (53).

Die Pathogenese der ROP sowie weitere entscheidende Risikofaktoren wurden in den vergangenen Jahrzehnten immer besser untersucht und sollen im Folgenden dargestellt werden.

Grundsätzlich gilt, je niedriger das GA bei der Geburt eines Kindes, desto höher die Inzidenz einer ROP (54). Intrauterin wird die Retina zunächst durch fetale Hyaloidalgefäße versorgt, bevor zwischen der 16. und 40. SSW die Vaskularisation der Netzhaut stattfindet und um die 34. SSW ein Großteil der retinalen Gefäße entwickelt sind (3, 21, 54). Die Pathophysiologie der ROP lässt sich in zwei Phasen unterteilen.

Zunächst sorgt Frühgeburtlichkeit in der frühen postnatalen Phase mit dem Einsetzen der Lungenatmung in Raumluft für eine zu hohe Sauerstoffsättigung im Blut. Dabei kommt es zu einem plötzlichen Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes von 30 mmHg intrauterin, bis hin zu 70-100 mmHg postnatal. Diese relative Hyperoxie ist problematisch, da die retinale

Vaskularisation physiologischerweise auf ein hypoxisches Umfeld angewiesen ist und sich ausgehend vom Nervus opticus bis zum peripheren, avaskulären Teil der Netzhaut entwickelt. Die hyperoxische Umgebung bedingt eine verringerte Expression von hypoxieinduzierenden Proteinen, wie VEGF (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor), der für die Entwicklung der retinalen Vaskularisation bedeutend ist. Entsprechend wird die Genese der Netzhautgefäße in der ersten Phase der ROP-Entstehung anfänglich inhibiert und es entstehen avaskuläre Netzhautareale. Diese fallen umso größer aus, je niedriger das GA des Kindes bei der Geburt war. Zusätzlich bedingt der VEGF-Mangel eine Vasokonstriktion mit folgender Vasoobliteration (3, 21, 55).

Ischämiebedingt schließt sich die zweite Phase der ROP ungefähr ab 32-34 postmenstruellen Wochen mit der Bildung von HIF-1 (Hypoxie-induzierbarer Faktor) und folglich VEGF an. Dies führt zu einer retinalen Gefäßproliferation im Bereich der avaskulären Areale. Sind diese Areale sehr groß oder die VEGF Mengen unverhältnismäßig hoch, bilden die unterentwickelten Retinagefäße am Übergang der vaskulären zur avaskulären Zone arteriell-venöse Shunts aus (55). Je nach Ausmaß werden verschiedene Stadien der ROP unterschieden, die an späterer Stelle (Klassifikation der Frühgeborenenretinopathie) genauer erläutert werden. Ein in diesem Zusammenhang zu nennender verstärkender Faktor ist die iatrogene Gabe von Sauerstoff bei Frühgeborenen in der neonatologischen Versorgung (56). Trotz zahlreicher Studien ist die optimale Sauerstoffkonzentration bis heute unzureichend geklärt. Werden die Sauerstoffsättigungswerte von 91-95% auf 85-89% gesenkt, wird zwar das Risiko einer behandlungsbedürftigen ROP herabgesetzt, jedoch steigt das Mortalitätsrisiko und die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten anderer Erkrankungen wie der nekrotisierenden Enterokolitis (21).

Eine zentrale Bedeutung in der Entstehung einer ROP wird außerdem dem Insulin-like-growth-factor-1 (IGF-1) zugeschrieben. IGF-1 ist ein mitogenes Hormon, das in den meisten Organen, zum Großteil jedoch in der Leber, synthetisiert wird und das Wachstum sowie die Differenzierung von Zellen vermittelt. Eine wichtige Rolle spielt IGF-1 vor allem bei der fetalen Entwicklung, da es in der intrauterinen Phase das wichtigste Wachstumshormon darstellt. Die IGF-1 Konzentration steigt im dritten Trimester durch das schnellere Wachstum des Fötus konstant an. In dieser Phase findet unter anderem auch die retinale Gefäßentwicklung statt. Wird die intrauterine Reifungsphase eines Fötus durch Frühgeburtlichkeit vorzeitig unterbrochen, steigt der IGF-1-Spiegel nur noch extrem langsam an und verursacht das Auftreten einer ROP sowie anderer entwicklungsbedingter Komplikationen wie ein verzögertes Gehirnwachstum (3, 57, 58).

Weitere Risikofaktoren die zusätzlich mit einem niedrigen IGF-1 Faktor in Verbindung stehen sind das GA, das Geburtsgewicht sowie die postnatale Gewichtsentwicklung. Mehrere Studien belegten den eindeutigen Zusammenhang einer erhöhten ROP-Inzidenz in Gruppen mit niedrigem GA, im Gegensatz zu spät Frühgeborenen und Reifgeborenen (59, 60).

Ebenso gut untersucht ist der Zusammenhang von ROP und einem niedrigen Geburtsgewicht beziehungsweise einer geringen postnatalen Gewichtszunahme (58, 61). Im Jahr 2000 zeigten Wallace et al., dass eine Gewichtszunahme von weniger als 50% des Körpergewichtes in den ersten 6 Lebenswochen mit einem deutlich erhöhten Risiko für das Auftreten einer (schweren) ROP einhergeht und die postnatale Gewichtszunahme damit als unabhängiger Risikofaktor zu sehen ist (62).

Im klinischen Verlauf der ROP kommt es postnatal zunächst zu einer mehrere Wochen andauernden Latenzphase, bevor Anzeichen der ROP für Untersucher*innen sichtbar werden. In der akuten Phase kann es zu einem plötzlichen, schnellen Voranschreiten der Krankheit kommen und diese unter Umständen behandlungsbedürftig werden. Bleibt die ROP jedoch nicht behandlungsbedürftig kommt es häufig zu einer spontanen Remission (21, 63, 64).

Klassifikation der Frühgeborenenretinopathie

Die internationale Klassifikation der Frühgeborenenretinopathie (ICROP) wurde 1984 erstmals veröffentlicht, 2021 erschien die letzte Aktualisierung (65).

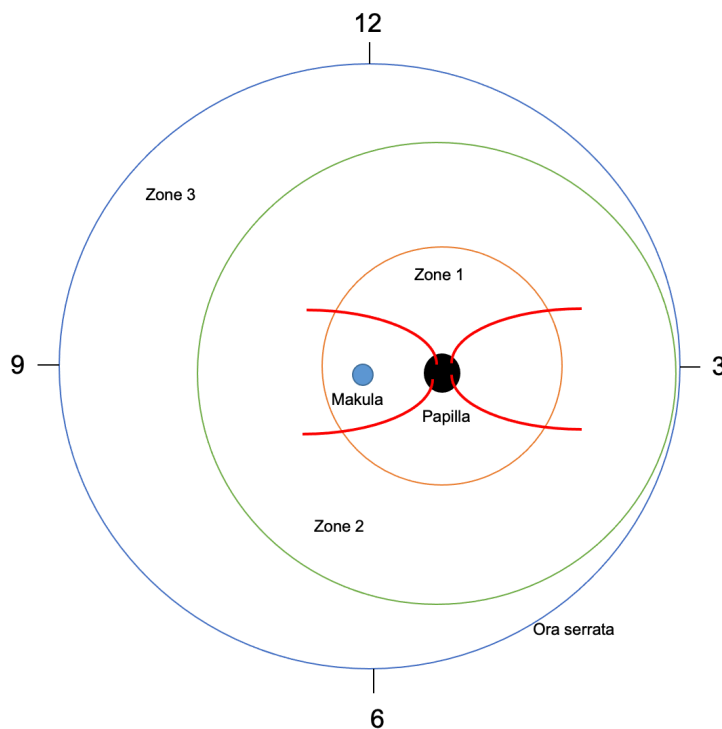
Zuerst erfolgt eine Einteilung in 3 konzentrische Netzhautzonen (siehe Abbildung 1), ausgehend von der Stelle, an der die Vaskularisation von zentral nach peripher beginnt, der Papilla nervi optici. Die Zoneneinteilung erfolgt stets nach dem Ort der zentralsten Gefäßaussprossung. Der doppelte Abstand zwischen Makula und Papilla markiert den Radius von Zone 1. Der Radius von Zone 2 ist von dem nasalen Rand von Zone 1 bis zur nasalen Ora serrata definiert. Diese Zone lässt sich weiter unterteilen in eine zentrale und eine periphere Zone 2. Dabei bildet ein konzentrischer Kreis mit dem dreifachen Abstand von Papille zu Makula die zentrale Zone. Zone 3 entspricht der temporalen Sichel der übrigen peripheren Retina.

Darüber hinaus erfolgt die Einteilung der ROP in 5 Stadien. In *Stadium 1* ist am Übergang der avaskulären zur vaskulären Zone auf retinaler Ebene eine feine Struktur im Sinne einer Demarkationslinie, bedingt durch aberrante Vaskularisationsmuster, zu erkennen.

Wenn anstelle einer Linie eine Leiste oder ein Grat erkennbar sind und diese über das Niveau der Netzhaut in Richtung Glaskörper ragen, handelt es sich um *Stadium 2*. Die Leiste kann weiß oder rosa sein. In *Stadium 3* reichen diese fibrovaskulären Veränderungen über das retinale Niveau bis in den Glaskörper hinaus und die Leiste ist teilweise mit Neovaskularisationen durchsetzt. *Stadium 4* liegt vor, wenn es zu einer partiellen Ablatio

retinae kommt. Dieses Stadium lässt sich weiter unterteilen in Stadium 4A mit Makula- und 4B ohne Makulabeteiligung. Das *Stadium 5* definiert die vollständige Netzhautablösung. Zusätzlich können zwei weitere Kriterien die ROP klassifizieren. Bei einer leicht erhöhten Vasodilatation sowie Tortuositas im Vergleich zum Normalzustand wird von einer „pre plus disease“, bei Exazerbation von einer „plus disease“ gesprochen. Die aggressive posteriore ROP beschreibt eine extrem rasch fortschreitende Sonderform. Diese Form der ROP ist nicht durch die Lokalisation ihres Auftretens gekennzeichnet sondern durch die extrem schnelle Progression und das Vorherrschen von neovaskulären Gefäßanomalien, die unbehandelt unmittelbar in ein Stadium 5 münden kann (3, 65). Zur exakten Benennung von zusammenhängenden oder unzusammenhängenden betroffenen Bereichen dienen Uhrzeitangaben, die für mögliche Therapieindikationen von Bedeutung sind.

Abbildung 1 - Zoneneinteilung gemäß der ICROP-Klassifikation eines rechten Auges



Diese Grafik wurde einer Grafik von Krohne (3) in leichter Abwandlung nachempfunden.

2.2.2 Ophthalmologische Veränderungen durch Frühgeburtlichkeit

Das Auge wird in seinem Reifungsprozess durch Frühgeburtlichkeit stark beeinflusst, was zu funktionellen und morphologischen Veränderungen auch unabhängig vom Auftreten einer ROP mit unterschiedlichem pathologischem Ausmaß führen kann.

Sehschärfe und Refraktion

Zahlreiche Studien der vergangenen Jahrzehnte untersuchten die Auswirkungen auf die Sehschärfe und Refraktion von Frühgeborenen. Physiologisch weisen Neugeborene postnatal eine Hyperopie auf, die anschließend im Prozess der Emmetropisierung ausgeglichen wird (66, 67). Frühgeborene hingegen weisen vermehrt eine Myopie auf.

Dies kann zum einen mit der vorzeitigen Beendigung der intrauterinen Entwicklung zusammenhängen, wobei die folgenden drei Faktoren eine zentrale Rolle zu spielen scheinen: eine niedrigere Vorderkammertiefe, eine sphärischere Linse sowie eine verkürzte Achsenlänge. Diese Art der Myopie bei Frühgeborenen kann sich postnatal jedoch in einen physiologischen Zustand entwickeln.

Ein weiterer bedeutender Risikofaktor für myope Refraktionsfehler ist das postnatale Auftreten einer ROP (68-71). Morphologische Veränderungen des vorderen Augenabschnitts führen außerdem zum Auftreten einer von Fledelius 1997 beschriebenen Frühgeborenenmyopie (MOP – Myopia of prematurity) und zwar auch unabhängig vom Auftreten einer ROP. Wenngleich in der Literatur keine einheitliche Definition der MOP zu finden ist, werden unter dem Begriff myope Refraktionsfehler von ehemals Frühgeborenen im Kindesalter zusammengefasst. Insbesondere Betroffene mit extrem niedrigem Geburtsgewicht zeigen wegen entwicklungsbedingten Veränderungen von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter häufiger myope Refraktionsfehler im Vergleich zu Reifgeborenen (66, 72-76). In einer neuseeländischen Studie zeigten Darlow et al., dass sich das reduzierte Sehvermögen auch im Erwachsenenalter bei 27-29-jährigen ehemals Frühgeborenen auf das alltägliche Leben insofern auswirkt, dass die Betroffenen beispielsweise seltener Auto fahren (77).

Holmström et al. zeigten in einer 3,5-jährigen Langzeitstudie in den Neunzigern mit augenärztlichen Nachuntersuchungen im korrigierten Alter von 6 und 30 Monaten bei ehemals 248 Frühgeborenen zu beiden Zeitpunkten eine erhöhte Myopieinzidenz. Die Inzidenz war umso höher, je niedriger das GA und das Geburtsgewicht bei der Geburt eines Säuglings war. Zusätzlich stand es in Zusammenhang mit dem Auftreten einer ROP. Ebenso war Anisometropie in der Gruppe der Frühgeborenen häufiger und wieder bestand ein Zusammenhang mit dem Auftreten einer ROP (78). Diese Ergebnisse zeigten sich auch in einer 2016 veröffentlichten Studie der EXPRESS („Extremely Preterm Infants in Sweden Study“), bei der 434 ehemalige Frühgeborene mit 6,5 Jahren einer augenärztlichen

Untersuchung unterzogen wurden. Sowohl der binokular einäugige als auch der monokulare Visus sowie die Refraktion waren bei den Frühgeborenen im Grundschulalter schlechter als in der Kontrollgruppe (79). Auch O'Connor et al. konnten im Alter von 10-12 Jahren bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1701g eine erhöhte Prävalenz von Refraktionsfehlern, insbesondere der Myopiprävalenz, feststellen (80).

Im Gegensatz dazu berichteten Studien aus Dänemark und Schweden von einer reduzierten Sehschärfe und/oder myoperen Refraktion bei den untersuchten Frühgeborenen im Vergleich zu den reifgeborenen Kontrollgruppen. Allerdings waren die Unterschiede weniger stark als in den zuvor beschriebenen Studien. Die dänische Autor*innengruppe führte dies auf die höheren und kostenlosen Sozialhilfen in Skandinavien zurück (66, 81).

Hornhautgeometrie, Astigmatismus und korneale Aberrationen

Veränderungen des vorderen Augenabschnittes und der Hornhautgeometrie bei Frühgeborenen sind in einigen Studien belegt. Diese Patientengruppe weist eine flachere Vorderkammertiefe, eine steilere Hornhautkrümmung und eine höhere Linsendicke auf (82). Außerdem zeigte sich, dass die zentrale Dicke der Cornea bei Frühgeborenen mit einem ungefähren GA von 31 Wochen bis zum errechneten Geburtstermin abnimmt, während der Hornhautdurchmesser zunimmt (83).

Im Rahmen der Wiesbaden Prematurity Study (WPS) wurden Untersuchungen des vorderen Augenabschnittes sowie eine Messung der axialen Länge bei ehemaligen Frühgeborenen mit einem GA \leq 32 Wochen und bei ehemaligen Reifgeborenen mit einem GA \geq 37 Wochen im Alter von 4-10 durchgeführt. Die Autor*innen berichteten, dass sich die Werte der Achsenlänge, des Hornhautdurchmessers, des sphärischen Äquivalentes sowie des Astigmatismus im Alter von \leq 7 Jahren bei den Untersuchungsgruppen erheblich unterschieden, sich ab einem Alter von \geq 8 Jahren jedoch annäherten. Zudem stellten Fieß et al. einen Zusammenhang von Astigmatismus mit niedrigerem Geburtsgewicht und einer erfolgten Laserkoagulation dar (4).

Im Rahmen der WPS wurden außerdem korneale Aberrationen von den eben beschriebenen Gruppen untersucht. Dabei wurden erhöhte korneale Aberrationen insbesondere mit extremer Frühgeburtlichkeit in Zusammenhang gebracht, während für das Auftreten der ROP kein Zusammenhang mit kornealen Aberrationen nachgewiesen werden konnte (9).

Strabismus und Binokularsehen

Darüber hinaus besteht ein Zusammenhang von Frühgeburtlichkeit mit Strabismus und in der Folge mit Binokularsehen. Bei Säuglingen und Kleinkindern führt Strabismus zu einer Unterdrückung der divergierenden Sehachse, um Diplopie zu verhindern. Je niedriger sowohl

das Geburtsgewicht als auch das GA, desto höher die Strabismus-Prävalenz. Dies zeigten Ergebnisse von Fieß et al. in einer 2017 veröffentlichten deutschen Studie. Im Rahmen einer Querschnittsstudie wurden 239 ehemalige Frühgeborene mit einem GA \leq 32 SSW sowie 264 Reifgeborene im Alter von 4-10 Jahren ophthalmologisch untersucht. Das Auftreten von Strabismus war in der Gruppe von Frühgeborenen höher im Vergleich zu der Gruppe der Reifgeborenen. Je früher die Frühgeborenen zur Welt kamen, umso häufiger wurde im Alter von 4-10 Jahren Strabismus diagnostiziert (5). Holmström et al. machten innerhalb einer prospektiven Studie bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $<1500\text{g}$ bis zum postmenstruellen Alter von 42 Monaten zu vier Zeitpunkten Strabismusuntersuchungen. Das durchschnittliche Alter des ersten Auftretens eines Strabismus betrug 19,1 Monate. Insgesamt wurde Schielen bei 13,5% der Kinder diagnostiziert, in der Gruppe mit ROP war die Inzidenz erhöht. Eine signifikant erhöhte Strabismusrate ist bei ROP-behandelten Kindern festgestellt worden. Aber auch Anisometropie oder neurologische Komplikationen in Form einer IVH waren relevante Risikofaktoren für das Auftreten von Strabismus (84, 85). In einer weiteren Studie berichteten Holmström et al. von einer Strabismusprävalenz von 16,2% bei ehemals Frühgeborenen im Alter von 10 Jahren, im Vergleich zu 3,2% in der gleichaltrigen reifgeborenen Kontrollgruppe (86). Eine deutlich erhöhte Strabismusprävalenz berichten auch O'Connor et al., die eine Kohorte von 10-12-jährigen Schulkindern mit einem Geburtsgewicht $< 1701\text{g}$ untersuchten (87, 88). Im Rahmen der „Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study“ (ETROP-Studie) wurden ehemals Frühgeborene mit hoch- bzw. niedrigriskanter ROP im ersten Lebensjahr sowie mit sechs Jahren einer Strabismusuntersuchung unterzogen. Während im ersten Jahr größere Schwankungen bezüglich des Vorhandenseins von Schielen zu erkennen waren (89), betrug die Strabismusprävalenz bei 342 ehemaligen Frühgeborenen im Alter von 6 Jahren 42,2%. Dies unterstreicht, dass die ROP als bedeutender Risikofaktor zur Entstehung von Strabismus bei ehemals Frühgeborenen im Kindesalter beiträgt (90).

Amblyopie Entwicklung

Umso eher Frühgeborene auf die Welt kommen, desto höher ist das Risiko für das Auftreten einer Amblyopie im Kindes- und Jugendalter. Amblyogene Risikofaktoren können das Vorliegen einer Amblyopie in der Familienanamnese, okuläre Veränderungen, Allgemeinerkrankungen und auch Frühgeburtlichkeit, insbesondere bei Vorliegen einer ROP, sein. Bei ca. 25% der Frühgeborenen sind Refraktionsfehler ursächlich, bei ca. 15% das Vorliegen von Strabismus. Hauptursache für etwa die Hälfte aller Amblyopiefälle, auch unabhängig von Frühgeburtlichkeit, ist Anisometropie (91-93), die wiederum bei zu früh Geborenen häufiger beobachtet wird als bei Reifgeborenen und demnach ebenfalls als Risikofaktor zu betrachten ist (66). Bleibt eine Amblyopie unbehandelt, so erhöht sich auch

das Risiko für das gesunde Auge um das Dreifache, einen Sehverlust zu erleiden (91). Die auf unterschiedliche Stellen der Retina projizierten visuellen Seheindrücke sorgen für eine Unterdrückung des Seheindrucks des erkrankten Auges und verursachen schließlich auch eine Suppression der okulären Entwicklung (94).

Neben der Sauerstofftherapie bei Auftreten einer ROP und niedrigem GA ist ein essenzieller Prädiktor für Refraktionsfehler, Strabismus und Amblyopie in der Kindheit die Dauer des postnatalen Krankenhausaufenthaltes und damit die neonatologische Betreuung von Frühgeborenen (95).

Nicht zuletzt macht diese Tatsache deutlich, dass der medizinischen Versorgung von Frühgeborenen sowie deren Weiterentwicklung besondere Beachtung geschenkt werden muss.

Langfristige ophthalmologische Folgen

Durch das immer bessere und längere Überleben von Frühgeborenen zeigen sich mit Frühgeburtlichkeit in Verbindung zu bringende veränderte Augenmorphologien bis ins Erwachsenenalter. So konnte im Rahmen der deutschen Gutenberg-Health-Study (GHS) bei 40 bis 80-Jährigen mit niedrigem Geburtsgewicht (<2500g) eine verringerte Achsenlänge, eine steilere Hornhautkrümmung und eine dünnere zentrale Hornhaut im Vergleich zu Personen mit normalem Geburtsgewicht (2500g bis 4000g) festgestellt werden (12, 96).

Außerdem wurde ein Zusammenhang von niedrigem Geburtsgewicht und geringerer Sehschärfe sowie vermehrten Refraktionsfehlern im Erwachsenenalter gezeigt. Myope Refraktionsfehler treten eher bei Personen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht auf, während bei höherem Geburtsgewicht hyperope Refraktionsfehler wahrscheinlicher sind (18).

Zusätzlich konnte im Rahmen der GHS gezeigt werden, dass eine erhöhte Amblyopieprävalenz vor allem mit Strabismus und/oder Anisometropie verbunden ist (94).

Die von Geburt bis ins Erwachsenenalter anhaltenden okulären wie auch allgemeinmedizinischen Pathologien, die mit Frühgeburtlichkeit und Ihren Folgen in Zusammenhang gebracht werden, machen die Bedeutung einer adäquaten medizinischen Versorgung und von regelmäßigen Kontrolluntersuchungen zur Prävention der aufgeführten Krankheitsbilder und Einschränkungen dieser Patientengruppen deutlich.

Im folgenden Kapitel wird deshalb genauer auf die medizinische Versorgung von Frühgeborenen, insbesondere deren ophthalmologische Betreuung, näher eingegangen.

2.3 Medizinische Versorgung von Frühgeborenen

2.3.1 Geschichte der Neonatologie

Im Laufe des 20. Jahrhunderts wandelte sich die 95%ige Sterblichkeitsrate bei Säuglingen mit einem Geburtsgewicht von 1kg in eine Überlebensrate von 95% um (97). Dieser bemerkenswerte Wandel ist dem Fortschritt in der Neonatologie zuzuschreiben. Während die Neugeborenenversorgung im 19. Jahrhundert zum Großteil in den Händen von Geburtshelfern lag, fand die neonatologische Betreuung im 20. Jahrhundert immer mehr durch Kinderärzte statt. Die Neonatologie spaltete sich 1960 als eigene Teildisziplin von der Pädiatrie ab und beschäftigt sich seither mit der Physiologie und Pathologie von Neugeborenen (56).

Die Geschichte der Neonatologie und ihre bedeutendsten Meilensteine sollen im Folgenden beleuchtet werden.

Inkubatoren/Temperaturregulation

Im Jahr 1870 erkannten die französischen Ärzte Tarnier und Budin die Bedeutung der Temperaturregulierung bei Neugeborenen, wenngleich der erste Inkubator bereits 1835 in Russland erbaut wurde. Tarnier baute mit Wärmeflaschen bestückte Holzkisten, die das Absinken der Körpertemperatur verhinderten. In den folgenden Jahrzehnten wurden die Inkubatoren unter anderem auf zwei Weltausstellungen präsentiert und die öffentliche Aufmerksamkeit auf die Versorgung von Neugeborenen gelenkt. Doch erst in den 1950er Jahren belegte eine randomisierte amerikanische Studie von William Silverman die höheren Überlebensraten von Frühgeborenen in einem 4° Celsius wärmeren Inkubator im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Außerdem wurde gezeigt, dass Frühgeborene weniger braunes Fett zur Wärmeregulation besitzen, was zur Einführung von Wärmestrahlern in Kreißsälen und auf Neugeborenenstationen führte. Diese Erkenntnisse zur Temperaturregulation von Frühgeborenen wurden zu einem fundamentalen Behandlungsstandard der Neonatologie (56, 97).

Ernährung

Ein weiterer überlebenswichtiger Faktor ist eine ausreichende und angemessene Nahrung für Frühgeborene. Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts entstand die Idee, Kunstmilch zur Ernährung von Früh- und Neugeborenen herzustellen. Mit verdampfter Kuhmilch als Basis wurde in den 1930er Jahren die „Formula“ als Muttermilchersatz eingeführt. Trotz hoher Protein-, Kalzium- und Phosphorkonzentrationen wuchsen die Säuglinge zwar schneller, die Säuglingssterblichkeit blieb jedoch unverändert hoch. Ursächlich waren schlechte hygienische Bedingungen, fehlende Kühlmöglichkeiten, zu hohe Proteinkonzentrationen, die unter anderem zu metabolischer Azidose führten, sowie Vitamin-K Mangel in der Formula (98, 99). Der Durchbruch mit adäquaten Muttermilch-Ersatzpräparaten gelang 1980.

Um der erschwerten Nahrungsaufnahme von Frühgeborenen gerecht zu werden, gab es bereits 1851 die ersten Versuche einer Magensondenernährung mit Gummischläuchen. 1950 wurden diese durch Polyethylenschläuche ersetzt. Ein Meilenstein in der Bereitstellungstechnik für Frühgeborenenahrung gelang mit der Einführung des intravenösen Zugangs sowie der Mikroinfusionspumpe, mit der Substanzen exakt dosiert werden konnten (56).

APGAR-Index

1957 entwickelte die Ärztin Dr. Virginia Apgar ein aus fünf Parametern bestehendes Bewertungssystem für Neugeborene im Kreißsaal. Innerhalb der ersten Lebensminute sollen Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen und Reflexe des Säuglings mit 0-2 beschrieben werden. Es kann eine maximale Punktzahl von 10 erreicht werden. Werte zwischen 7-10 werden als normal eingestuft, bei Werten <6 sind medizinische Maßnahmen notwendig. Der APGAR-Index (Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe) ist eine bis heute gängige Methode, um den neonatalen Zustand zu beschreiben (56, 97, 100).

Atmung/Surfactantsubstitutionstherapie

Bis in die 1940er Jahre wurde Frühgeborenen mit Apnoe oder Zyanose Sauerstoff in unkontrolliert hohen Konzentrationen verabreicht – mit verheerenden Folgen: viele Frühgeborene entwickelten eine retrolentale Fibroplasie, heute als ROP bezeichnet. Als Maßstab für eine ausreichende Sauerstoffkonzentration galt damals lediglich die Hautfarbe. Die hohe Blindenrate bei Kindern wurde in den 1940er Jahren erstmals mit der Sauerstoffsubstitution in Zusammenhang gebracht (52). Infolgedessen stufte man Sauerstoffkonzentrationen über 40% als gefährlich ein, so dass in Inkubatoren nur noch geringere Sauerstoffkonzentrationen verabreicht wurden. Bis heute gilt es als Herausforderung, die optimale Sauerstoffkonzentration zu finden: Zu viel Sauerstoff erhöht die ROP-Inzidenz, zu wenig erhöht die Mortalität der Frühgeborenen (97).

Ein weiterer Meilenstein der Neonatologie gelang 1959 zwei amerikanischen Ärzt*innen. Sie erklärten das Atemnotsyndrom bei Frühgeborenen mit dem Fehlen von Surfactant. Die Surfactantsubstitutionstherapie konnte die Pneumothoraxinzidenz um 50-70% und die Sterblichkeitsrate um 40% senken und gilt bis heute als Durchbruch in der Neonatologie (101). Im Folgenden verbesserte auch die Überwachung der Atmung mit Hilfe von Blutgasanalysen, Pulsoxymetern sowie transkutaner Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidmessung die Überlebenschancen von Frühgeborenen. Ein weiterer entscheidender Fortschritt war die Erfindung des kontinuierlichen Atemwegsüberdruck (CPAP „continious positive airway pressure“) in der Beatmungstherapie. Außerdem konnte die extrakorporale

Membranoxygenierung (ECMO) die Sterblichkeitsrate von extrem Frühgeborenen mit akutem Herzversagen um 55% senken (97).

Neonatale Intensivstationen

Im Jahr 1963 wurde der medizinischen Versorgung Frühgeborener nach dem Tod des Sohnes des amerikanischen Präsidenten plötzlich eine größere Bedeutung zugeschrieben. Daraufhin wurde Forschung in diesem Gebiet seitens der Politik stärker finanziell gefördert. Im Folgenden entstanden die ersten Neugeborenen Intensivstationen (NICU „neonatal intensive care unit“). Schnell wurde klar, dass die Überlebensrate von Frühgeborenen in neonatologischen Zentren höher war als von Frühgeborenen in regionalen Kliniken. Mit wachsendem Interesse von Ärzten am Fachgebiet der Neonatologie verbesserte sich auch das Versorgungsniveau in kommunalen Kliniken. Adäquate Transportmöglichkeiten ermöglichten die Verlegung von Säuglingen, so dass mehr Frühgeborene in neonatalen Zentren behandelt werden konnten (56, 98).

2.3.2 Neonatologische Versorgung in Deutschland

In Deutschland wurde 1965 in der Universitätsmedizin Mainz die erste Kinderintensivstation eingerichtet. Von Beginn an handelte sich um eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und Frühgeborene wurden in einem separaten Gebäude behandelt (102). In der Folge wurden bundesweit immer weitere neonatologische Stationen eröffnet (103).

Mit der Münchner Perinatalstudie von 1975-1977 wurde die Grundlage für eine gesetzliche Qualitätssicherung im Bereich der Perinatalmedizin gelegt mit dem Ziel, die Qualitätsstandards in der geburtshilflichen Versorgung kontinuierlich zu beobachten und zu verbessern (104). Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte 2005 die erste Qualitätssicherungs-Richtlinie für Früh- und Reifgeborene (105). Die perinatologische Versorgung von früh- und reifgeborenen Kindern in Deutschland erfolgt nach einem vierstufigen Konzept in Perinatal- und Geburtszentren. Das Versorgungskonzept sieht eine risikoadaptierte Zuweisung in die passende Einrichtung vor und ist in der G-BA klar definiert. Perinatalzentren mit Level 1 (Versorgungsstufe I) sind für Frühgeborene ab einem Geburtsgewicht unter 1250g oder einem GA unter 29 + 0 SSW vorgesehen. Zusätzlich sollen hier Schwangere ab drei Mehrlingen entbunden werden sowie Schwangere, bei denen postnatal unmittelbar eine spezialisierte intensivmedizinische Betreuung absehbar ist. Perinatalzentren mit Level 2 (Versorgungsstufe II) entbinden Kinder ab einem Geburtsgewicht von 1250g bis 1499g oder mit einem GA von 29 + 0 bis 31 + 6 SSW. Außerdem werden in Perinatalzentren mit Level 2 Patientinnen mit schweren schwangerschaftsassozierten Erkrankungen, beispielsweise dem HELLP-Syndrom (Haemolysis, Elevated Liver Enzyme

Levels, Low Platelet Count), oder diabetischer Stoffwechsellage mit absehbarer Schädigung des Fötus versorgt. Perinatale Schwerpunktzentren (Versorgungsstufe III) entbinden Kinder ab mindestens 1500g und mit einem GA von 32 + 0 bis \leq 35 + 6 SSW. Darüber hinaus wird sich um Kinder mit Wachstumsretardierung zwischen der 3. und 10. Perzentile sowie um Schwangere mit diabetischer Stoffwechsellage ohne absehbare Schädigung des Fötus gekümmert. In Geburtskliniken (Versorgungsstufe IV) entbinden Schwangere ab 36 + 0 SSW ohne absehbare Komplikationen und ohne eines der oben genannten Kriterien für die Versorgungsstufen I-III.

In der Richtlinie sind außerdem Anforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität der Versorgungsstufen in folgenden Punkten festgelegt: geburtshilfliche und neonatologische Versorgung (ärztlich, hebammenhilflich und pflegerisch), Infrastruktur (Lokalisation, Geräteausstattung, neonatologische Notfallversorgung, ärztliche- und nicht ärztliche Dienstleistungen) sowie Qualitätssicherungsverfahren (105).

Wichtiger Bestandteil der Qualitätssicherung ist eine 2014 beschlossene, verpflichtende Strukturabfrage von Perinatalzentren und Einrichtungen mit perinatalem Schwerpunkt, deren Ergebnisse gemäß § 3 QFR-RL auf der gemeinsamen Homepage der Perinatalzentren veröffentlicht werden (106). Einen Kernpunkt stellen die Mindestmengen der Frühgeborenenversorgung dar. Um einer Dezentralisierung und Verschlechterung der Ergebnisqualität entgegenzuwirken wurde 2009 durch den G-BA eine jährliche Mindestmenge von über 14 Frühgeborenen für Perinatalzentren mit Level 1 festgelegt (105, 107). In einer groß angelegten Studie von Heller et al. wurden die Daten der Jahre 2010-2018 hinsichtlich einer optimalen Mindestmenge ausgewertet. Es konnte gezeigt werden, dass extrem Frühgeborene (engl: very low birth weight – VLBW) die besten Überlebenschancen bei einer Mindestmenge von 50-60 behandelten VLBW's pro Jahr in Perinatalzentren von Level 1 haben. Heller et al. kamen in Anbetracht der sinkenden Sterblichkeit von Frühgeborenen <1500g und der fehlenden Studienlage in Bezug auf eine Erhöhung der Mindestmenge jedoch zu dem Schluss, dass eine höhere Mindestmenge mit einer Ergebnisverschlechterung einhergehen könnte (108). Dennoch beschloss der G-BA am 17.12.2020 eine stufenweise Erhöhung der Mindestmenge von 14 auf 25 ab dem 01.01.2024 (109)

2.4 Augenärztliche Versorgung von Frühgeborenen

2.4.1 Augenärztliche Screening-Untersuchung von Frühgeborenen

Die 1999 erstmals erschienene deutsche Leitlinie für die „Augenärztliche Screening-Untersuchung bei Frühgeborenen“ gibt umfassende Handlungsempfehlungen für systematische Screening-Untersuchungen bei Frühgeborenen. Die letzte Aktualisierung erfolgte 2020. An dieser Stelle soll erwähnt sein, dass sich die Leitlinie ausschließlich auf den

deutschsprachigen Raum bezieht und es in anderen Ländern ggf. Unterschiede im Vorgehen bei der augenärztlichen Versorgung von Frühgeborenen geben kann (21).

Indikationen ROP-Screening

Zunächst sollen unabhängig von einer möglicherweise erfolgten Sauerstofftherapie alle Frühgeborenen mit einem GA <31 SSW beziehungsweise <1500g Geburtsgewicht bei unbekanntem GA ein ROP-Screening erhalten. Liegen Risikofaktoren für das Auftreten einer ROP vor, wie eine mehr als fünftägige Sauerstoffsubstitution oder Komorbiditäten in Form einer BPD oder NEC, sollen zusätzlich alle Neugeborenen mit einem GA <37 SSW untersucht werden.

Kontrollintervalle des ROP-Screenings

Die initiale Untersuchung sollte 6 Wochen postnatal stattfinden, frühestens jedoch mit einem postmenstruellen Alter von 31+0 Wochen.

Wurde eine ROP diagnostiziert und ist diese nicht zu behandeln, wird vorgesehen, Folgeuntersuchungen alle 2 Wochen durchzuführen. Wöchentliche augenärztliche Untersuchungen sollten stattfinden, insofern, unabhängig von einer ROP, die Grenze der Gefäße in Zone 1 beziehungsweise posterior der Zone 2 liegen oder die Neovaskularisation anterior der Zone 2 einem ROP-Stadium von 2 oder 3 liegt beziehungsweise eine ROP inklusive Plus Symptomatik vorliegt. Liegt die Vaskularisationsgrenze in Zone 3 ohne das Auftreten einer ROP, sollen ophthalmologische Untersuchungen alle 3 Wochen erfolgen. Sollte der errechnete Geburtstermin überschritten oder der Befund innerhalb der letzten Untersuchungen regredient sein, so können die Screening-Intervalle um eine Woche verlängert werden.

Eine diagnostizierte, nicht therapierte ROP muss nicht weiter gescreent werden, wenn eine ganzheitliche Vaskularisation der peripheren, zentralen Retina erfolgt ist oder nach dem errechneten Geburtstermin ein drastischer Rückgang der peripheren retinalen Pathologien der akuten ROP sichtbar ist.

Eine schwere ROP kann sich allerdings auch noch nach dem Verlassen des stationären Aufenthaltes entwickeln, weshalb das empfohlene Vorgehen auch im Anschluss an den Klinikaufenthalt vorgesehen ist (21).

Durchführung und Ablauf des ROP-Screenings

Die Leitlinie sieht für die untersuchenden Ophthalmolog*innen folgende Voraussetzungen vor: Die Untersucher*innen des ROP-Screenings sowie der anschließenden Verlaufskontrollen müssen Erfahrungen mit der Behandlung Frühgeborener, der ROP-Diagnostik, der Klassifikation und der indirekten Ophthalmoskopie aufweisen. Bei der Durchführung von

Weitwinkelaufnahmen müssen die Untersucher*innen außerdem in der Lage sein, den Augenhintergrund bis in die Peripherie darstellen zu können.

Die Auswertung und Einschätzung der Untersuchungsergebnisse sollte bezüglich der Verwertbarkeit der Bildgebung und möglichen retinalen Veränderungen laut Leitlinie bei unsicherer Therapieindikation noch am selben Tag erfolgen, in jedem Fall allerdings spätestens nach einem Tag. Die Untersuchung soll so kurz und schonend wie möglich ablaufen und kann sowohl innerhalb als auch außerhalb eines Inkubators stattfinden. Innerhalb des Inkubators sind die Bedingungen erschwert, weshalb die Entscheidung im individuellen Einzelfall abgewogen werden muss.

Zunächst wird dem Frühgeborenen eine ausreichende Menge Mydriatikum für die Beurteilung des Fundus eingetropt. Zusätzlich zu dem/der Untersucher/-in sollte eine Pflegekraft den Kopf des Neugeborenen halten sowie die Vitalparameter des Neugeborenen überprüfen. Anschließend wird ein Lokalanästhetikum appliziert und ein Lidsperrer eingesetzt. Zuerst soll der vordere Augenabschnitt, dann der hintere Augenabschnitt mittels indirektem Ophthalmoskop untersucht werden. Bei peripher liegender Grenze der Gefäße soll ein Indentor verwendet werden. Dieser ist verzichtbar, wenn eine Weitwinkelkamera verwendet wird.

Um die Frühgeborenen nicht länger als nötig mit der Untersuchung zu belasten, wird eine rasche, standardisierte Befunderhebung empfohlen.

Im vorderen Augenabschnitt werden die Pupillenweite, evtl. Irishyperämie, Rubeosis iridis sowie mögliche dilatierte Gefäße einer zurückgebliebenen Tunica vasculosa lentis als häufige Indikatoren für eine ROP-Therapie untersucht. Bei Untersuchung der Netzhaut sollen die Grenze der Vaskularisation, eine mögliche Plus-Symptomatik, Glaskörperverdichtungen, Traktionen der Retina, die Ausprägung und Ausdehnung der ROP, Gefäßdilataationen sowie retinale und/ oder vitreale Blutungen untersucht bzw. ausgeschlossen werden. Schließlich sollen die Befunde gemäß der ICROP klassifiziert werden. Untersucher*innen sollten zum einen beachten, dass es durch eine Vasokonstriktion durch zu starkes Aufdrücken einer Kamera zu einer iatrogenen Verbesserung des eigentlichen Befundes kommen kann und zum anderen sollten retinale und choroidale Gefäße nicht verwechselt werden.

Nach Beurteilung der Befunde sind Untersucher*innen für die Planung der weiteren Untersuchungsintervalle oder der Indikationsstellung einer ROP-Therapie verantwortlich.

Kann das Screening beendet werden, so soll die Organisation der Erstvorstellung bei weiterbehandelnden Ophthalmolog*innen mit Erfahrung im Bereich der ROP durch die Klinik erfolgen (21).

2.4.2 Therapie der Frühgeborenenretinopathie

Indikationen für eine ROP-Therapie

Für die Durchführung einer Therapie bei ROP gibt es nach der nationalen Leitlinie aktuell drei Indikationen. Eine Behandlung soll durchgeführt werden, wenn in Zone 2 das Stadium 3 erreicht ist und dabei 5 zusammenhängende beziehungsweise 8 nicht zusammenhängende Uhrzeiten, inklusive einer Plus-Symptomatik vorliegen, auch „Threshold disease“ („Schwellen-ROP“) genannt. Eine Kann-Indikation besteht bei dem Vorliegen eines Stadiums 3+ in Zone 2. Ein Stadium 3 in Zone 1 mit und ohne Plus-Symptomatik sowie das Auftreten einer Plus-Symptomatik in Zone 1 unabhängig vom ROP-Stadium sind ebenso behandlungsbedürftig. Schließlich soll auch eine Therapie erfolgen, wenn eine aggressiv-posteriore ROP in Zone 1 oder in der posterioren Zone 2 vorliegt. Da es in diesen Fällen zu einer raschen Exazerbation kommen kann, ist eine schnelle Durchführung der Therapie, unter Umständen innerhalb von 24 Stunden, wichtig.

Eine Indikationsstellung geht grundsätzlich mit der Überlegung einher, dass die ROP in Stadium 1 und 2 durchaus spontan zurückgehen kann, sich in höheren, zu behandelnden Stadien jedoch rasch verschlechtern kann und im Großteil der Fälle mit negativen Auswirkungen verbunden ist und letztlich zu einer teilweisen oder vollständigen Netzhautablösung führen kann. Aufgrund dessen ist es von extremer Wichtigkeit, dass erfahrene Ophthalmolog*innen den Befund korrekt einschätzen und mögliche Maßnahmen konsiliarisch in die Wege leiten.

Für die Therapie der ROP können Retina-ablative Therapieverfahren von medikamentösen Behandlungen unterschieden werden, auf die im Folgenden jeweils eingegangen wird.

Retina-ablative Therapieoptionen

Der Therapieansatz dieser Behandlungsmethoden besteht in der Verödung der avaskulären Netzhautareale, die ursächlich für die pathologische Freisetzung von angiogenen Wachstumsfaktoren und somit ursächlich für die Gefäßproliferationen an der Netzhaut sind (110).

Die in den 1980er Jahren durchgeführte CRYO-ROP Studie („cryotherapy for retinopathy of prematurity study“) stellt einen entscheidenden Wendepunkt sowohl im Hinblick auf wissenschaftlich fundierte Behandlungen als auch dem Nutzen neonatologischer ROP-Screening-Untersuchungen dar. Die Studie untersuchte 4099 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht $\leq 1251\text{g}$, die auf einem oder beiden Augen eine behandlungsbedürftige „Schwellen-ROP“ aufwiesen, definiert als ROP mit Stadium 3 in Zone 1 oder 2 sowie mindestens 5 zusammenhängenden oder 8 nicht zusammenhängenden Segmenten und die

an einem Auge eine Kryokoagulation der betroffenen retinalen Gefäße erhielten, während das andere Auge unbehandelt blieb. Die Ergebnisse waren eindeutig: Es wurde eine Verringerung der negativen ophthalmologischen Folgen um 49,3% festgestellt und der Nutzen Netzhaut-ablativer Verfahren wurde belegt (111, 112). Ein weiteres Studienziel bestand in kurz- und langfristigen Nachuntersuchungen der Kryotherapie. Nach drei Monaten traten keine unerwarteten Komplikationen auf (113) und auch nach 10 Jahren zeigten Langzeitergebnisse, dass die mit einer Kryotherapie behandelten Augen seltener eine Netzhautablösung sowie verringerte Einschränkungen der Sehschärfe aufwiesen und auch die Rate der Erblindung im Vergleich zu nicht behandelten Augen niedriger war (114).

Eine Limitation der CRYO-ROP Studie war der festgelegte Schwellenwert, ab dem Frühgeborene erst therapiert wurden. Aufgrund dessen wurde die ETROP-Studie („early treatment for retinopathy of prematurity study“) durchgeführt. Dabei wurden die Frühgeborenen anhand eines auf den Daten der CRYO-ROP Studie entstandenen Risikomodells weiter unterteilt. Ab einem Risiko von 15% oder mehr für das Auftreten unerwünschter morphologischer Augenveränderungen wurde bereits vor dem Auftreten des Schwellenwertes eine ROP-Therapie durchgeführt, bei den anderen Augen erst ab dem Schwellenwert. Die Ergebnisse zeigten, dass eine frühere Behandlung bei Vorliegen einer ROP in Zone 1 durchaus positive Auswirkungen haben kann, während die Ergebnisse für eine ROP in Zone 2 uneindeutig waren (115, 116).

Für die ETROP Studie wurde größtenteils die zweite mögliche Retina-ablative Therapieform verwendet, die Laserkoagulation, die bis heute den Standard unter den Netzhaut-ablativen Behandlungsoptionen darstellt und ausschließlich im Bereich der avaskulären Retina angewendet wird (21). Nach aktueller Studienlage wird die Kryotherapie aufgrund der Überlegenheit der Lasertherapie hinsichtlich der Behandlungsergebnisse trotz ähnlicher Wirksamkeit nur noch in Ausnahmen durchgeführt. Studien zeigten, dass Patienten nach einer Laserkoagulation seltener myope Refraktionsfehler und Astigmatismus aufweisen als Vergleichsgruppen nach einer Kryotherapie (73, 117, 118). Trotz der Weiterentwicklung der Retina-ablativen Verfahren führen die invasiven, aber dringend notwendigen Eingriffe zu vermehrten Refraktionsfehlern vom Kindes- bis ins Erwachsenenalter (119-121).

Medikamentöse Therapie

Eine vergleichsweise junge Behandlungsmethode stellt die intravitreale Injektion von Anti-VEGF-Inhibitoren dar. In kontrollierten Studien wurden Bevacizumab, Ranibizumab sowie Aflibercept (122) untersucht, allerdings ist nur zweiteres bis dato für die ROP-Therapie mit

einer Dosierung von 0,2 mg für die ROP-Therapie zugelassen. Bevacizumab ist ein Off-Label-Medikament. Aflibercept ist für die ROP-Therapie mit einer Dosierung von 0,4 mg zugelassen. An anderer Stelle wurde bereits erwähnt, dass VEGF systemisch vorkommt und VEGF-Inhibitoren möglicherweise systemische Auswirkungen, wie auf die Lungenreifung oder Gehirnentwicklung, haben können. Deshalb spielt die Halbwertszeit der Medikamente eine wichtige Rolle. Während Bevacizumab auch nach mehreren Monaten noch systemisch nachgewiesen werden kann, ist dies bei Ranibizumab nicht der Fall. Inwieweit die neurologische Entwicklung von Kindern durch eine Bevacizumab-Injektion beeinflusst wird, ist bislang jedoch unzureichend geklärt.

Ein wesentlicher Unterschied und Vorteil zur Laserkoagulation besteht in der Möglichkeit der retinalen Revaskularisation, die durch die Verödung mittels Laser unmöglich gemacht wird (123). Außerdem ist bei einer Anti-VEGF-Therapie die kürzere Anästhesie von Vorteil, die eine geringere Belastung für Säuglinge bedeutet. Nach aktuellem wissenschaftlichem Kenntnisstand scheint die Rate an schweren Myopiefällen und erwünschten okulären Folgen nach Anti-VEGF-Therapie geringer zu sein im Vergleich zu einer Laserkoagulation (124). Dennoch wird nach einer medikamentösen Therapie eine höhere Rezidivrate als nach Laserkoagulation beobachtet, die zusätzlich noch in einem höheren postmenstruellen Alter auftritt und längere Nachkontrollintervalle nötig macht (21).

Letztlich muss erwähnt werden, dass Langzeitergebnisse bezüglich der exakten Dosierung, systemischen Nebenwirkungen und Rezidiven für die Anti-VEGF Therapie dennoch fehlen (125). Damit zu vereinbaren ist auch eine Auswertung der Daten des retina.net-Registers von 2011-2015. Wenngleich ein Anstieg in der Verwendung der medikamentösen Therapie zu verzeichnen war, stellte die Laserkoagulation nach wie vor die häufigere verwendete Therapieform dar, die die Autor*innen mit einer bestehenden Unsicherheit der Behandler*innen gegenüber der medikamentösen Behandlungsform in Verbindung bringen (126).

Als Ultima Ratio, bei den sehr weit fortgeschrittenen Stadien 4 und 5 kann unter Umständen ein chirurgischer Eingriff im Sinne einer Vitrektomie und/oder Buckelchirurgie notwendig sein, jedoch gehen die Eingriffe mit deutlich schlechteren Ergebnissen einher (21). In diesen Stadien soll keine Injektion mit VEGF-Hemmern mehr stattfinden, da eine vitroretinale Traktion induziert werden kann (125). Die Auswertung der Daten des retina.net-Registers von 2011-2015 zeigten jedoch, dass diese Stadien in den Jahren 2014 und 2015 in den beteiligten Zentren nicht mehr erfasst wurden, während 2011-2013 lediglich 5 Augen mit einem Stadium 4, keines aber mit Stadium 5 detektiert wurde und die hohen Stadien der ROP somit rückläufig zu sein scheinen (126).

Grundsätzlich gilt, dass die Auswahl der Therapieform dem diagnostizierten Stadium beziehungsweise der diagnostizierten Zone und dem individuellen Patientenfall folgt. Eine Lasertherapie oder eine Anti-VEGF-Therapie werden beide bis Stadium 3 mit Plus-Symptomatik empfohlen. Eine verbesserte Wirkung der VEGF-Therapie im Vergleich zur Laserkoagulation wurde für die Behandlung in Zone 1 und der aggressiven-posterioren ROP beobachtet (125).

Dokumentation zur Weiterentwicklung der ROP-Therapie

In Anbetracht der Tatsache, dass die Inzidenz der zu behandelnden Fälle mit ROP bei Neugeborenen, die ein ROP-Screening erhalten haben deutschlandweit bei nur etwa 4,1 % liegt, sind Erfahrungsberichte und wissenschaftlich fundierte Studienergebnisse rar (127). Aufgrund dessen wurde im Jahr 2011 von einem Zusammenschluss retinologischer Zentren in Deutschland das retina.net-ROP-Register gegründet, mit dem Ziel möglichst allumfassende wissenschaftliche Daten rund um die ROP-Behandlung zu sammeln und auszuwerten. Es handelt sich um eine reine Registerstudie, in der keine additiven Kontrollen oder Eingriffe durchgeführt werden. Deutschlandweit sind alle Zentren eingeladen, pseudonymisierte Daten mit dem Einverständnis der Eltern auf freiwilliger Basis in das Register einzutragen beziehungsweise zu erheben. Im Mittelpunkt soll vor allem die Dokumentation der Verlaufskontrollen und der Langzeitergebnisse im Hinblick auf die gewählte Therapieform und spätere ophthalmologische Veränderungen bezüglich der Sehschärfe, Refraktionsfehler, Strabismus oder Erkrankungen wie Glaukom, Katarakt und Makulahypoplasie stehen. So sollen die behandelnden Ärzt*innen im Laufe der Zeit auf ein größeres Spektrum von Erfahrungsberichten zugreifen und ihre Therapiesicherheit verbessern können (110).

Mittlerweile wurde das deutsche Register in ein europäisches EU-ROP-Register ausgeweitet, um pseudonymisierte Daten zu ROP aus ganz Europa zu sammeln. Das Hauptziel besteht nach wie vor in einem besseren Verständnis der ROP, ihrer Merkmale, durchgeführten Behandlungen sowie deren Langzeitergebnisse genauso wie die Untersuchung der ROP-Inzidenz in unterschiedlichen Ländern und Jahren. Da in den meisten europäischen Ländern unterschiedliche ROP-Screening-Modelle, Therapieformen und neonatologische Versorgungsmuster angewendet werden, ist der multizentrische Ansatz von enormer Wichtigkeit, um möglichst viele Daten und Informationen sammeln und analysieren zu können und so die zukünftige ROP-Therapie zu verbessern (128).

2.4.3 Neue Konzepte im Rahmen des postnatalen ROP-Screenings

Die aktuelle Leitlinie empfiehlt das ROP-Screening einerseits nach den zwei Parametern GA und Geburtsgewicht und andererseits nach der Risikoeinschätzung der behandelnden Neonatolog*innen. Dies können eine postnatale Sauerstoffsupplementation von über fünf Tagen oder eine ECMO-Therapie sein. Weiterhin können Begleiterkrankungen wie eine NEC oder BPD nach Ermessen der Neonatolog*innen eine Indikation zum ROP-Screening darstellen. Potenziell weitere Risikofaktoren fließen derzeit noch nicht in die Indikationsstellung mit ein. Allerdings entwickeln weniger als 10% der untersuchten Kinder eine behandlungsbedürftige ROP. Der Großteil der Säuglinge wird also dem belasteten Screening ausgesetzt, ohne dass sich überhaupt eine zu therapierende ROP entwickelt (21).

Auf Grundlage dieser Tatsache entwickelten Löfquist et al. den sogenannten WINROP Algorithmus der anhand der wöchentlichen Messung der postnatalen Parameter, IGF-1-Spiegel und Geburtsgewicht eine Vorhersage über das Auftreten einer ROP treffen soll und für „weight, insulin like growth factor (IGF), neonatal“ in Verbindung mit ROP steht. Der Algorithmus wurde auf Basis der Daten von 79 Säuglingen mit ROP-Risiko anhand der eben genannten Parameter sowie behandlungsbedürftigen Kriterien aus der ETROP-Studie entwickelt und genormt. Kommt es zu einem Abweichen der Normwerte, wird ein Alarm ausgelöst. In der ersten veröffentlichten Studie zum WINROP-Algorithmus im Jahr 2006 konnten 100% der Säuglinge korrekt identifiziert werden, die eine behandlungsbedürftige ROP entwickelten. Außerdem wurden 83,6% korrekt detektiert, bei denen in der Folge keine zu therapierende ROP auftrat (129). Das von der Universität Göteborg kostenlos zur Verfügung gestellte Screeningwerkzeug wurde anschließend vielerorts getestet und weiter untersucht.

Wu et al. untersuchten die Sensitivität des WINROP-Algorithmus ausschließlich anhand langfristiger wöchentlicher Gewichtskontrollen bis zum Alter von 36 postmenstruellen Wochen. Zusätzlich unterschieden die Autor*innen zwischen einem niedrigen ROP-Risiko, entsprechend einer ROP in Stadium 1 oder 2 in Zone 2 oder 3 und einem hohen ROP-Risiko, die einer ROP vor dem Schwellenwert in Stadium 3 oder einer Schwellenwert-ROP entsprach. In dieser Studie wurden 100% der Säuglinge mit einem Hochrisikoalarm durchschnittlich bereits 9 Wochen vor der Diagnosestellung einer schweren ROP identifiziert. Alle anderen Säuglinge, mit keinem Alarm oder einem Niedrigalarmrisiko, entwickelten nie mehr als eine leichte ROP (130).

Eine brasilianische retrospektive Kohortenstudie untersuchte den WINROP anhand der Daten von 366 Säuglingen, die in einem Zeitraum von sechs Jahren mit einem GA \leq 32 Wochen geboren wurden. In der Gruppe der Säuglinge, die keine ROP entwickelten, betrug die

Sensitivität des Algorithmus 98%. Von 174 Kindern, bei denen ein Hoch-oder Niedrigrisiko-Alarm ausgelöst wurde, trat bei 12% eine zu behandelnde ROP auf (131). In einer 2021 veröffentlichten chinesischen Studie wurden ebenfalls retrospektiv 432 Säuglinge mit einem GA \leq 32 Wochen untersucht. Dabei zeigte sich eine geringere Sensitivität des Algorithmus je höher das Körpergewicht der Säuglinge war. Bei geringerem Körpergewicht ($<1000\text{g}$) lag die Sensitivität bei über 90% (132).

Ein weiterer Ansatz bei der Früherkennung einer ROP ist die Erkennung von Zytokinmarkern im Blut der Frühgeborenen, die Hinweise auf das spätere Auftreten einer ROP geben können. In Studien bei Säuglingen sowie an Mäusen stellte sich heraus, dass die zwei Proteine RANTES („regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted“) und BDNF („brain-derived neurotrophic factor“) bei Säuglingen, die eine ROP aufwiesen, bzw. bei Mäusen die Hyperoxie ausgesetzt waren, im Vergleich zu den Kontrollgruppen veränderte Serumspiegel aufwiesen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Biomarker für oxidativen Stress bei Säuglingen mit ROP deutlich höher sind im Vergleich zu Säuglingen, bei denen keine ROP auftrat (133, 134).

Die Studien belegen eindrücklich, dass die jüngsten Ansätze sinnvolle Screeningwerkzeuge bei Frühgeborenen darstellen und mit einigen Modifizierungen und Weiterentwicklungen Potenzial zu haben scheinen, um sich zukünftig zu gängigen Verfahren im Rahmen der augenärztlichen Screeninguntersuchungen zu etablieren.

2.4.4 Augenärztliche Nachsorge von Frühgeborenen

In der Nachsorge der erfolgten Therapieform gibt es einige Unterschiede zu beachten.

Im Anschluss an eine Laserkoagulation sollen zunächst wöchentliche Untersuchungen stattfinden. Die Intervalle können verlängert werden, insofern es sicher erscheint, dass es zu einem Stillstand der ROP kommt und ein stabiler Netzhautbefund vorliegt.

Aufgrund postoperativer Komplikationen gilt es, Säuglinge nach erfolgter Anti-VEGF-Therapie unmittelbar nach dem Eingriff engmaschig weiter zu beobachten. Danach sollen die Frühgeborenen wie im Abschnitt „Kontrollintervalle des ROP-Screenings“ in Abhängigkeit des diagnostizierten Schweregrades nachuntersucht werden. Allerdings kann es bei dieser Patientengruppe durch das Absinken des Medikamentenspiegels auch nach dem errechneten Geburtstermin und der stationären Entlassung zu Rezidiven kommen, die möglicherweise behandlungsbedürftig werden.

Im Anschluss an eine erfolgte ROP-Therapie sollen die augenärztlichen Nachsorgeuntersuchungen individuell für jeden Patienten festgelegt und alle medizinischen Unterlagen an weiterbehandelnde Kinderärzt*innen beziehungsweise Augenärzt*innen inklusive eines ROP-Passes überreicht werden (21).

Aufgrund der bereits beschriebenen morphologischen Augenveränderungen – auch unabhängig vom Auftreten einer ROP – besteht bei ehemals Frühgeborenen die Notwendigkeit regelmäßiger augenärztlicher Kontrolluntersuchungen. Diese sollten bei allen Betroffenen mit und ohne ROP mit einem GA <31+0 SSW beziehungsweise einem Geburtsgewicht <1500g sowie bei Frühgeborenen mit ROP mit einem GA zwischen 31+0 und 36+0 SSW erfolgen. Zusätzlich sollen auch zu früh geborene Kinder mit einer Hirnparenchymlutung sowie PVL in folgenden Intervallen leitlinienkonform augenärztlich untersucht werden. In Abhängigkeit der individuellen Befundergebnisse und Risikofaktoren kann mit 6 Monaten wahlweise eine Untersuchung durchgeführt werden. Mit 12 Monaten ist diese jedoch dringend notwendig. Im Folgenden sollen im zweiten Lebensjahr halbjährlich und ab dem dritten bis zum sechsten Lebensjahr jährliche Kontrollen durchgeführt werden. Anschließend sollen ab dem sechsten Lebensjahr laut Leitlinie augenärztliche Untersuchungen bei dem Vorliegen ophthalmologischer Pathologien stattfinden (21).

Das Stattfinden augenärztlicher Nachuntersuchungen von ehemals früh- und reifegeborenen Kindern wurde durch die prospektive WPS in den Jahren 2014-2015 untersucht. Es wurden Daten von 239 Frühgeborenen und 264 Reifgeborenen im Alter von 4-10 Jahren erhoben sowie Refraktionsmessungen durchgeführt und ein orthoptischer Status erhoben. Es zeigte sich, dass in der Gruppe der 4-6-Jährigen 65% der Frühgeborenen und 42% der Reifgeborenen innerhalb der letzten 12 Monate bei einer augenärztlichen Untersuchung waren. In den Gruppen der 7-10-Jährigen zeichnete sich jeweils ein ähnliches Bild ab. Ein signifikanter Unterschied der augenärztlichen Besuche bestand bei dem Vorliegen einer Augenanomalie. Während nur 10% der zu früh geborenen Kinder mit Strabismus in den letzten 12 Monaten keinen Augenarzt/ keine Augenärztin konsultierten, lag dieser Wert bei Reifgeborenen mit Strabismus bei 75% (22).

2.4.5 Augenärztliche Vorsorgeuntersuchungen von Reifgeborenen

In Deutschland lebende Kinder und Jugendliche haben bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres ein Anrecht auf Gesundheitsuntersuchungen. Ziel der ärztlichen Untersuchungen sind eine frühzeitige Erkennung von körperlichen, geistigen oder psychosozialen Beeinträchtigungen. Da Kinder in den ersten Lebenstagen- /monaten und Lebensjahren enorm viele Entwicklungsschritte durchlaufen, gilt es diese regelmäßig durch

Kinderärzt*innen zu untersuchen und bei dem Auftreten von Pathologien ggf. zu behandeln. Diese sogenannten „U“-Untersuchungen sind Bestandteil der Leistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung und im Sozialgesetzbuch verankert. Der G-BA legt Inhalte, Zeitpunkt sowie die Struktur dieser Untersuchungen fest, die der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) zu entnehmen sind (135). Grundsätzlich werden im Rahmen der 13 Untersuchungen (momentan U1-U9 sowie J1) sowohl körperliche als auch spezielle Screening-Untersuchungen, angepasst an das Kindesalter, durchgeführt. Die „U“-Untersuchungen werden auch bei Frühgeborenen durchgeführt. Die Untersuchungszeiträume sind dieselben wie für reifgeborene Kinder, bei der Evaluation der Ergebnisse wird die Frühgeburtlichkeit jedoch berücksichtigt. Im Rahmen der körperlichen Untersuchungen werden regelmäßige entwicklungsrelevante Parameter wie das Gewicht und die Körperlänge sowie einzelne Organe untersucht. Daneben erfolgen immer Befragungen und Beratungen der Eltern. Alle Untersuchungsergebnisse werden in einem Kinderuntersuchungsheft dokumentiert.

Im Folgenden wird aus thematischen Gründen ausschließlich auf die im Rahmen des Untersuchungsprogramms durchgeführten Augenuntersuchungen eingegangen.

Im Rahmen der U2, die am 3. bis 10. Lebensstag stattfinden soll, wird eine Familienanamnese zu bekannten Augenerkrankungen wie Strabismus, Amblyopie oder anderen erblichen Augenerkrankungen erhoben. Außerdem findet eine Inspektion der Augen auf morphologische Anomalien statt und es wird ein einseitiger Fundusrotreflex-Test durchgeführt (136), um Transilluminationsauffälligkeiten zu detektieren. Auch im Rahmen der U3, die in der 4. bis 5. Lebenswoche stattfinden soll, wird eine familiäre Häufung von Augenerkrankungen erfragt. Es werden die gleichen Augenuntersuchungen wie im Zuge der U2 durchgeführt. Die U4 soll im Alter von 3-4 Monaten stattfinden. Es wird eine erneute Inspektion morphologischer Augenauffälligkeiten durchgeführt. Außerdem soll anhand des Brückner Tests ein potenzieller Transilluminationsunterschied zwischen beiden Augen festgestellt werden, beispielsweise bei dem Vorliegen von Strabismus oder Anisometropie. Zudem soll die Blickfolge mit einem das Kind interessierenden Objekt überprüft werden, um eine Fixationsschwäche zu erkennen. Die U5, die im Alter von 6-7 Monaten durchgeführt werden soll, findet hinsichtlich der Augenuntersuchungen analog zu denen der U4 statt. Das Erkennen von Sehstörungen wird im Zuge der U5 als einer der Untersuchungsschwerpunkte gesetzt.

Auch im Rahmen der U6, mit 10 bis 12 Monaten, liegt einer der Schwerpunkte auf der Diagnostizierung von Sehstörungen. Die Augenuntersuchungen sind analog zu denen der U4 beziehungsweise der U5. Zusätzlich soll eine Überprüfung des Pupillenstatus im Sinne eines Vergleiches von Größe, Form und Lichtreaktion beider Augen stattfinden. Die U7, die mit 21 bis 24 Monaten stattfinden soll, ist identisch zur U6. Auch im Rahmen der U7a mit 34-36 Monaten sollen schwerpunktmäßig frühzeitig Augenerkrankungen erkannt werden. Wie bei

den „U“-Untersuchungen zuvor sollen erneut eine Inspektion morphologischer Augenveränderungen sowie ein Pupillenstatus durchgeführt werden. Im Rahmen der Strabismus-Diagnostik sollen der Hirschberg-Test sowie der Stereo-Test durchgeführt werden. Zudem sollen ein nonverbaler Formenwiedererkennungstest und eine monokulare Prüfung beispielsweise mittels Okklusionspflaster stattfinden, um eine Sehschwäche oder eine Rechts-links Differenz zu diagnostizieren. Sowohl die U8 mit 46 bis 48 Monaten als auch die U9 im Alter von 60-64 Monaten, finden hinsichtlich der Augenuntersuchungen analog zu denen der U7a statt.

Wie bereits erwähnt finden die „U“-Untersuchungen durch die betreuenden Kinderärzt*innen statt. Es gibt derzeit kein spezifisches Sehscreening durch Augenärzt*innen im Rahmen des Untersuchungsprogrammes. Eine augenärztliche Behandlung wird von den Kinderärzt*innen nur bei dem Vorliegen oder dem Verdacht auf das Vorliegen einer Krankheit eingeleitet. Dennoch wird das Stattfinden der augenärztlichen Versorgung von reifgeborenen Kindern in Deutschland im Rahmen von drei Leitlinien des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschland e.V. (BVA) sowie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e.V. (DOG) empfohlen. Hierbei handelt es sich jedoch lediglich um Empfehlungen, die von den Eltern freiwillig in Anspruch genommen werden können und nicht standardmäßig stattfinden. Es handelt sich im Gegensatz zu den „U“-Untersuchungen um keine Leistungen der Gesetzlichen Krankenversicherungen. Diese Empfehlungen werden im Folgenden näher beschrieben.

In den ersten zwei Lebensjahren wird eine jährliche Basisdiagnostik durch Augenärzt*innen angeraten, um Entwicklungsstörungen und ophthalmologisch manifestierende Allgemeinerkrankungen zu detektieren sowie die Konstitution von Auge und visuellem System zu überprüfen (137).

Vom dritten bis zum vollendeten sechsten Lebensjahr soll mit denselben Zielen eine ophthalmologische Basisdiagnostik durchgeführt werden, wobei jedoch spätestens mit 30-42 Monaten eine Früherkennungsuntersuchung auf Strabismus und Amblyopie durchgeführt werden sollte. Ein jährliches Kontrollintervall wird bei dem Vorliegen von Risikofaktoren empfohlen. Wurden weder Risikofaktoren noch Pathologien diagnostiziert, sollte eine augenärztliche Untersuchung spätestens vor der Einschulung erfolgen (138).

Zwischen dem 7. und 39. Lebensjahr wird bei unauffälligem Befund und keinen Beschwerden eine Kontrolluntersuchung vor dem 16. Lebensjahr empfohlen. Anschließend sollte im Intervall von 10 Jahren ein augenärztliches Screening durchgeführt werden. Zwischen dem 40. und 64. Lebensjahr wird unter den soeben genannten Bedingungen eine ophthalmologische Untersuchung in Abständen von 2-4 Jahren empfohlen, ab dem 65. Lebensjahr alle 1-3 Jahre (139).

Morphologische Augenveränderungen durch Frühgeburtlichkeit können die okuläre Entwicklung bis ins Erwachsenenalter negativ beeinflussen. Insbesondere von ROP betroffene Säuglinge müssen von Geburt an besonders intensiv und individuell betreut werden, um langfristige ophthalmologische Schäden so gering wie möglich zu halten. Außerdem wurde die in der Literatur empfohlene Notwendigkeit der besonderen Beachtung der augenärztlichen Versorgung sowie Kontrolluntersuchungen dieser Patient*innengruppe deutlich. Bisher gibt es jedoch keine Studie, die beleuchtet, inwieweit die empfohlenen augenärztlichen Untersuchungen dieser Patient*innen bis ins Erwachsenenalter auch wirklich stattfanden und wenn ja, in welchen Intervallen. Zusätzlich ist nicht bekannt, ob die Eltern, die die neonatologische und auch augenärztliche Versorgung ihrer Kinder begleiten, diese als ausreichend empfanden. Ziel dieser Arbeit war es daher, die augenärztliche Versorgung ehemaliger früh- und reifgeborener Kinder im Erwachsenenalter zu untersuchen sowie die Behandlungszufriedenheit und augenärztliche Versorgung in der Kindheit und Jugend der Teilnehmenden aus der Retrospektive der Eltern zu erfragen.

3. Material und Methoden

3.1 Studienart

Bei der GPES (Gutenberg Prematurity Eye Study) handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie an der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz (UMCM) mit prospektiver augenärztlicher Untersuchung im Erwachsenenalter. Die GPES untersuchte Personen, die zwischen 1969 und 2002 in der UMCM als früh- oder reifgeborene Personen geboren wurden und zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 18 und 52 Jahre alt waren.

Alle Teilnehmenden wurden einer detaillierten und umfassenden augenärztlichen Untersuchung unterzogen, einschließlich einer Untersuchung der Refraktionsfehler und einer Befragung zur Krankengeschichte. Zusätzlich wurden die Eltern der Studienteilnehmenden mithilfe eines Fragebogens befragt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die augenärztliche Versorgung ehemaliger frühgeborener Personen mit und ohne das Auftreten einer postnatalen Frühgeborenenretinopathie mit der von reifgeborenen Personen verglichen und darüber hinaus die augenärztliche Behandlungszufriedenheit aus der retrospektiven Sicht der Eltern erhoben.

3.2 Studiendesign

Die Rekrutierung der Teilnehmenden der GPES fand wie folgt statt:

Zunächst wurde eine konsekutive Kohorte von potenziellen Proband*innen, die zwischen 1969 und 2002 an der Universitätsmedizin Mainz zur Welt kamen mit Hilfe der passenden Geburtenbücher und anhand bestimmter Kriterien zusammengestellt.

Der Proband*innenselektionsalgorithmus enthielt drei Kriterien: Pro Geburtsmonat wurden je 6 ehemals reifgeborene Kinder mit der Geburtsgewichtszentile 10-90 nach Voigt (140) eingeschlossen (jeweils drei weibliche und drei männliche Neugeborene). Von den Frühgeborenen mit einem GA 33-36 SSW wurde jedes zweite und bei einem GA \leq 32 SSW jedes Frühgeborene in die Studie als mögliche Proband*innen eingeschlossen (141, 142).

Daraus wurden folgende Daten recherchiert: Geburtsvorgang, Grund für die Frühgeburtlichkeit, GA, Geburtsgewicht, Größe, APGAR, pH-Wert und Verlegung in die Kinderklinik beziehungsweise Intensivstation.

Mit Hilfe der universitätsmedizinbasierten Patientendatenbank konnten aktuelle Adressen und Telefonnummern von potenziellen Proband*innen ermittelt werden. Konnten Adressen nicht aufgefunden werden oder waren Briefe nicht zustellbar, wurden aktuelle Adressen über die Bürgerbüros der Städte Mainz und Wiesbaden recherchiert.

Im Folgenden wurden die ehemaligen Früh- und Reifgeborenen mit einem Einladungsschreiben, telefonischem Kontakt oder per Mail zur GPES eingeladen. Lag nur ein

Kontakt der Mutter vor, erhielt diese ein Einladungsschreiben mit der Bitte um Weiterleitung an das Kind.

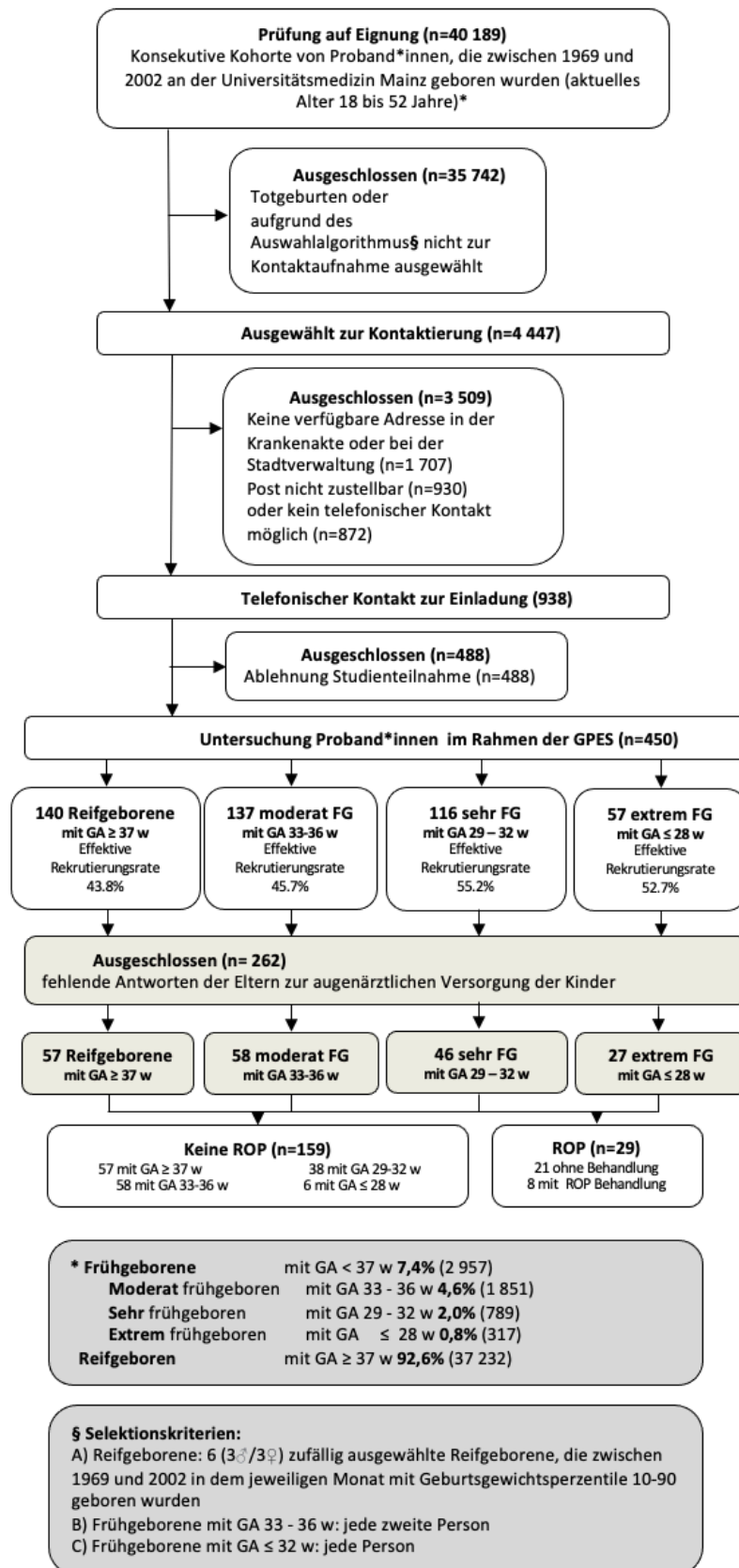
Im nächsten Schritt wurden alle Eltern, deren Kinder an der GPES teilgenommen hatten, zur Teilnahme an der Elternstudie eingeladen. Fehlende Kontaktdaten wurden telefonisch oder per Mail bei den GPES-Teilnehmenden eingeholt.

Der beschriebene Selektionsalgorithmus ist Abbildung 2 zu entnehmen.

Die GPES wurde in Anlehnung an die Grundsätze der Guten Klinischen Praxis (GCP) und der Guten Epidemiologischen Praxis (GEP) sowie an die ethischen Grundsätze der Erklärung von Helsinki durchgeführt. Das Studienprotokoll ebenso wie Studiendokumente wurden von der Ethikkommission der Ärztekammer Rheinland-Pfalz, Deutschland genehmigt.

(Referenznummer 2019-14161; Erstvotum: 29.05.2019; letzte Aktualisierung: 02.04.2020)

Abbildung 2 - Studiendesign der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES)



3.2.1 Zielparameter

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die folgenden Aspekte näher untersucht:

- Beurteilung der augenärztlichen Versorgung ehemaliger früh- und reifgeborener Kinder im Erwachsenenalter inklusive einer Stratifizierung für vorhandene Augenerkrankungen
- Evaluation der augenärztlichen Behandlungszufriedenheit der Eltern ehemaliger früh- und reifgeborener Kinder

3.2.2 Untersuchungszeitraum

Die Studienuntersuchungen und dazugehörigen Fragebögen der Kinder wurden zwischen 2019 und 2021 durchgeführt. Die Daten wurden 2021 ausgewertet.

Die Befragung der Eltern fand 2021 bis 2022 statt. Diese Daten wurden 2022 ausgewertet.

3.2.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Für die Studie galten folgende Einschlusskriterien:

- Proband*innen, die an der augenärztlichen Untersuchung im Rahmen der GPES teilnahmen
- Eltern der Proband*innen, die den Fragebogen zur augenärztlichen Versorgung ihrer Kinder ausfüllten

Für jeden Teilnehmenden mussten alle Einschluss- und kein Ausschlusskriterium zutreffen.

3.2.4 Kategorisierung der Studienteilnehmenden

Für die deskriptive Analyse wurden die Teilnehmenden sowie äquivalent dazu deren Eltern in folgende 6 Gruppen eingeteilt:

Gruppe	Früh- vs. Reifgeborene	GA und ROP-Status
Gruppe 1	Reifgeborene (Kontrollgruppe)	GA \geq 37 SSW
Gruppe 2	frühgeborene Teilnehmende	GA 33 - 36 SSW ohne ROP
Gruppe 3	frühgeborene Teilnehmende	GA 29 - 32 SSW ohne ROP
Gruppe 4	frühgeborene Teilnehmende	GA \leq 28 SSW ohne ROP
Gruppe 5	frühgeborene Teilnehmende	mit ROP ohne Therapie
Gruppe 6	frühgeborene Teilnehmende	mit ROP und Therapie

War bei den Teilnehmenden nur ein Auge von einer ROP betroffen, wurde das andere Auge, an dem keine ROP auftrat, von der Analyse ausgeschlossen. Die Teilnehmenden erhielten vor den Untersuchungen ein mündliches Aufklärungsgespräch und unterschrieben bei Zustimmung eine Einwilligungserklärung über die Studienteilnahme. Anschließend wurde eine detaillierte augenärztliche Untersuchung durchgeführt und der Fragebogen durch die Proband*innen ausgefüllt. Die Eltern erhielten alle Studieninformationen schriftlich und wurden auf Wunsch mündlich über den Fragebogen aufgeklärt. Die Eltern füllten den Fragebogen entweder schriftlich oder online auf dem Umfrageportal Lime Survey aus. Ihre Zustimmung erfolgte bei schriftlicher Teilnahme schriftlich oder bei digitaler Teilnahme per digitaler Einwilligung.

3.3 Datenerhebung im Rahmen der Gutenberg Prematurity Eye Study

3.3.1 Patientenakten

Bei allen Proband*innen der GPES wurden neben den augenärztlichen Untersuchungen und Fragebögen auch die Krankenakten der Kinder und Mütter analysiert. Folgende Kenngrößen wurden aus der Retrospektive erhoben: Das GA (Wochen), das Geburtsgewicht (kg), das postnatale Auftreten, Stadium und Behandlung einer ROP, eine Plazentainsuffizienz, Präeklampsie, mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft sowie Stillen. Für die vorliegende Studie wurde die Geburtsgewichtspersentile nach Voigt et al. berechnet (140). Darüber hinaus wurden bei allen Proband*innen folgende Parameter erfasst: Geschlecht (weiblich), Alter (Jahre), perinatale unerwünschte Ereignisse (ja). Perinatale unerwünschte Ereignisse wurden gemäß der deutschen Abfrage zur Qualitätskontrolle in der Neonatologie definiert: IVH (mindestens Grad 3 oder Parenchymlutung) und/oder NEC und/oder mäßige oder schwere BPD (26). Das Auftreten eines oder mehrerer dieser Ereignisse wurde als unerwünschtes Ereignis definiert.

3.4 Ophthalmologische Untersuchung

Im Rahmen der GPES wurden bei allen Studienteilnehmenden ausgewählte augenärztliche Untersuchungen durchgeführt. Zunächst fand eine Untersuchung der Brechungsfehler sowie der fernkorrigierten Sehschärfe mit einem automatischen Refraktometer (ARK-1s, NIDEK, Oculus, Wetzlar, Deutschland) statt. Der Augeninnendruck wurde mittels Non-Kontakt-Tonometer (NT 2000, Nidek Co./ Japan) gemessen. Der Visus wurde nach den Empfehlungen der Fachliteratur der medizinischen Fachliteratur von Dezimalwerten in logMAR umgerechnet (143). Das sphärische Äquivalent wurde aus der Summe von Sphäre und der Hälfte des zylindrischen Wertes berechnet. Die Anisometrie wurde durch Berechnung der Differenz des

sphärischen Äquivalents ($\geq 1,0$ dpt.) zwischen dem rechten und dem linken Auge ermittelt. Darüber hinaus wurde bei allen Proband*innen erfragt, ob sie zum aktuellen Zeitpunkt eine Brille für die Ferne verwenden.

3.4.1 Refraktion, Sehschärfe

Die objektive Refraktion sowie die korrigierte Sehschärfe wurden mittels Autorefraktometer der Firma Zeiss durchgeführt (ARK-1s, NIDEK, Oculus, Wetzlar, Deutschland). Das rechte Auge der Proband*innen wurde immer zuerst untersucht. Bei der Untersuchung trifft Infrarotlicht auf die Netzhaut der Teilnehmenden und wird von dort zurück an den Blendenort reflektiert. Eine CCD-Kamera (Charge-Coupled-Device) errechnet anhand der Reflexlichtabweichung die jeweilige Refraktion. Anschließend wurde mit Hilfe der eingebauten Snellen-Tafeln die korrigierte Sehschärfe im Bereich von 20/400 bis 40/20 (0,05-2,0) bestimmt. Weitere Untersuchungen wurden bei Werten $< 20/400$ (0,05) mit einer Sehschärfentafel in einem Meter Entfernung bis 20/800, Fingerzählen, Handbewegungen, Lichtwahrnehmungen und keine Lichtwahrnehmungen bei niedrigster Stufe, durchgeführt.

3.4.2 Orthoptische Untersuchung: Strabismus

Bei allen Studienteilnehmenden der GPES wurde ein Cover-Uncover-Test sowie ein alternierender Cover-Test durchgeführt. Außerdem wurde der Hirschberg Test durchgeführt und die Fixation untersucht. Lag eine Heterotropie vor, wurde zusätzlich ein alternierender Abdecktest durchgeführt. Nach Korrektur des Refraktionsfehlers wurde das Vorhandensein oder Fehlen eines Nystagmus untersucht. Schielen wurde definiert als konstante oder intermittierende Heterotropie jeglicher Dimension in der Ferne und/oder in der Nähe mit Korrektur des Refraktionsfehlers. Die Kategorisierung des Strabismus erfolgte in Abhängigkeit von der Primärposition (Esotropie, Exotropie beziehungsweise Esophorie, Exophorie). Mit dem Lang-Test wurde die binokuläre Funktion getestet.

Hirschberg Test

Der Hirschberg-Test ist ein Hornhautreflex-Test, der eine orientierende Screening-Untersuchung für manifesten Strabismus darstellt. Die Teilnehmenden wurden gebeten einen Punkt zu fixieren, um dann aus 50-60cm Entfernung nach Blickachse des Untersuchenden auf Höhe des Nasenrückens der Proband*innen eine Untersuchungsleuchte auszurichten. Anschließend wurde die Symmetrie der Hornhautreflexe bei Fixieren des Lichtes beurteilt. Bei unauffälligem Befund waren die Hornhautreflexe symmetrisch. Lag ein manifester Strabismus vor, so war der Hornhautreflex des schielenden Auges entgegen der Schielrichtung verlagert.

(Alternierender) Cover-Test und Cover-Uncover Test

Der einseitige Abdecktest (Cover-Test) wurde an beiden Augen jeweils durchgeführt und diente der Diagnose eines manifesten Strabismus (Heterotropie). Die Proband*innen wurden aufgefordert, einen Punkt in der Ferne zu fixieren. Anschließend wurde ein Auge mittels Okkluder abgedeckt und beobachtet, ob das nicht abgedeckte Auge eine Einstellbewegung vornimmt und wenn ja, ein manifester Strabismus vorliegt.

Der einseitige Cover-Uncover-Test (Aufdecktest) diente als Screening-Untersuchung eines latenten Strabismus (Heterophorie). Die Teilnehmenden wurden erneut gebeten, einen Punkt in der Ferne zu fixieren und ein Auge wurde mittels Okkluder abgedeckt. Kam es beim Aufdecken zu einer Einstellbewegung des abgedeckten Auges, lag ein latenter Strabismus vor.

Mit dem alternierenden Cover-Test (alternierender Aufdecktest) wurden durch das Auflösen der binokulären Fusion intermittierende Heterotropien oder Heterophorien bei zuvor diagnostizierter Orthotropie festgestellt. Die Proband*innen fixierten einen Punkt in der Ferne. Es wurden beide Augen alternierend mit einem Okkluder kurz abgedeckt, um die aufgedeckten Augen im Anschluss zu beobachten. Der Test wurde zweimal durchgeführt, um jedes Auge einzeln zu beobachten. Schließlich wurde zur Auswertung erneut ein separater Cover- sowie Cover-Uncover-Test durchgeführt. Kam es bei keinem dieser Tests zu einer Einstellbewegung, war der Befund blande. Bei einer gut kompensierten Heterophorie standen die Augen vor und nach dem alternierenden Cover-Test parallel. Eine schlecht kompensierte Heterophorie lag vor, wenn der anschließende Cover-Test positiv ausfiel.

3.4.3 Amblyopie

Die Definition Amblyopie erfolgte in Anlehnung an die Kriterien der Gutenberg Health Study, die bereits im Rahmen eines bevölkerungsbasierten Studiendesigns in Deutschland die Amblyopieprävalenz erforschte (94). Einseitige Amblyopie war festgelegt als bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) des schlechteren Auges $\leq 0,63$ mit einem 2-Zeilen-Unterschied (Differenz zwischen der Sehschärfe der beiden Augen von mindestens 2 Zeilen) oder $\leq 0,5$ ohne eine solche Differenz und Strabismus. Zur Spezifizierung gehörten auch Schielen in der Anamnese und/oder Anisometropie $\geq 1,0$ dpt. (sphärisch, zylindrisch, das schwächere Auge betreffend) und/oder keine ophthalmologischen Anomalien, die das reduzierte Sehvermögen der Proband*innen erklären. Zweiseitige Amblyopie war definiert als BCVA $\leq 0,63$ auf beiden Augen und binokulare Hyperopie $\geq 4,0$ dpt. und/oder bilateraler Astigmatismus $\geq 2,0$ dpt. und bilaterale Myopie $\geq 6,0$ dpt. und/oder bilaterale Deprivation und keine anderen ophthalmologischen Anomalien, die eine verringerte Sehfähigkeit erklären. Als nicht amblyop wurden Proband*innen mit Netzhautablösung, Katarakt und anderen sehbehindernden

Augenkrankheiten kategorisiert, die anhand einer Spaltlampenuntersuchung festgestellt wurden (94).

3.5 Fragebogen zur augenärztlichen Versorgung der Teilnehmenden

Den Teilnehmenden der GPES wurde vor der augenärztlichen Untersuchung ein detaillierter Fragebogen zugeschickt, den die Proband*innen zum Untersuchungstermin mitbringen sollten. Es waren Fragen zur Person selbst, möglichen Augenerkrankungen und familiär aufgetretenen ophthalmologischen Erkrankungen zu beantworten.

Außerdem waren Fragen zur augenärztlichen Versorgung der Proband*innen enthalten. Die Teilnehmenden sollten die Frequenz ihrer Augenarztbesuche angeben. Zur Auswahl standen folgende Möglichkeiten: nein, häufiger als 3 Monate, alle 3 Monate, alle 6 Monate, jährlich, alle 2 Jahre, alle 3 bis 5 Jahre und alle 5 Jahre. Zusätzlich wurde erfragt, wie häufig die Studienteilnehmenden in den letzten 5 Jahren und in den letzten 12 Monaten einen Augenarzt/ eine Augenärztin aufgesucht haben.

3.6 Befragung der Eltern zur augenärztlichen Versorgung

Bei den Eltern der Teilnehmenden der GPES wurde eine Befragung zur augenärztlichen Versorgung ihrer Kinder durchgeführt. Im Rahmen dieser Befragung wurden den Eltern folgende Fragen gestellt:

„Waren Sie mit ihrem Kind bis einschließlich des 6. Lebensjahres (mindestens) einmal bei der augenärztlichen Vorsorge?“

„Mit welcher Schulnote würden Sie die augenärztliche Betreuung Ihres Kindes in den ersten 6 Lebensjahren bewerten (Note 1-6)?“,

„Waren Sie mit Ihrem Kind zwischen dem 7. und 18. Lebensjahr bei einem augenärztlichen Untersuchungstermin“, „Empfanden Sie die augenärztliche Versorgung von Lebensjahr 7 bis Lebensjahr 18 Ihres Kindes als ausreichend?“,

„Wie würden Sie die Behandlung und Betreuung Ihres Kindes (7.-18. Lebensjahr) durch den/die Augenarzt/-ärztin beurteilen? Bitte bewerten Sie die folgende Aussage wieder wie in der Schule mit Noten von 1-6.“,

„Wie oft haben Sie den/ die Augenärztin Ihres Kindes bis zum 18. Lebensjahr gewechselt? (Auswahlmöglichkeiten: Wohnortwechsel, Behandlungszufriedenheit, Sonstiges).

3.7 Statistik

Die wichtigsten untersuchten Parameter stellten die augenärztlichen Untersuchungsergebnisse in Kombination mit der späteren ophthalmologischen Betreuung sowie die Behandlungszufriedenheit der Eltern der GPES Teilnehmenden dar. Die deskriptiven Statistiken wurden entsprechend der bereits beschriebenen sechs Gruppen der GPES stratifiziert. Für dichotome Parameter wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Mittelwert und Standardabweichung wurden für annähernd normalverteilte Variablen berechnet, ansonsten Median und Interquartilbereich. Mit dem Chi-Quadrat-Test wurden nominale und kategorielle Parameter der frühgeborenen Gruppen mit den Daten der reifgeborenen Gruppe verglichen. Normal verteilte Parameter wurden mittels einfaktorieller ANOVA und nicht normalverteilte Parameter mithilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests verglichen. Zusätzlich wurden die Angaben stratifiziert für das Alter der Proband*innen ≤ 30 Lebensjahre und > 30 Lebensjahre. Es handelte sich bei der vorliegenden Arbeit um eine explorative Studie und es wurden keine Anpassungen für Mehrfachtestung vorgenommen. Die gesamten Berechnungen der statistischen Parameter wurden mit kommerzieller Software durchgeführt (IBM SPSS 20.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

4. Ergebnisse

4.1 Proband*innencharakteristika

In der vorliegenden Analyse wurden die Daten von 310 Frühgeborenen und 140 Reifgeborenen im Alter von $28,6 \pm 8,6$ Jahren, wovon 251 Frauen sind, einbezogen.

Im Allgemeinen wurden 280 Augen der 140 Teilnehmenden mit einem GA ≥ 37 SSW (Gruppe 1), 274 Augen der 137 Teilnehmenden mit einem GA zwischen 33-36 SSW ohne ROP (Gruppe 2), 184 Augen der 92 Teilnehmenden mit einem GA zwischen 29-32 SSW ohne ROP (Gruppe 3), 36 Augen der 18 Teilnehmenden mit einem GA ≤ 28 SSW ohne ROP (Gruppe 4), 88 Augen der 48 Teilnehmenden mit einem GA ≤ 32 SSW mit ROP ohne Therapie (Gruppe 5) und 30 Augen der 15 Teilnehmenden mit einem GA ≤ 32 SSW und mit postnataler Therapie der ROP (Gruppe 6) begutachtet beziehungsweise befragt. Von den Teilnehmenden, die wegen der ROP behandelt wurden, erhielten 7 Teilnehmende (14 Augen) eine Behandlung mit Laserkoagulation und 8 Teilnehmende (16 Augen) eine Kryokoagulation. In Gruppe 5 mussten 8 Augen ausgeschlossen werden, da das dazugehörige zweite Auge postnatal keine ROP aufwies. Von 938 kontaktierten Proband*innen wurden 488 aufgrund fehlender Zustimmung von der Studie ausgeschlossen.

Tabelle 1 - Proband*innencharakteristika

Gestationsalter (Wochen)	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
	GA ≥ 37	GA 33 - 36 Ohne ROP	GA 29 - 32 Ohne ROP	GA ≤ 28 Ohne ROP	GA ≤ 32 ROP ohne Behandlung	GA ≤ 32 ROP mit Behandlung
Teilnehmende/ Augen	140/280	137/274	92/184	18/36	48/88	15/30
Geschlecht (Frauen) (%)	81 (57,9)	82 (59,9)	50 (54,3)	9 (50,0)	24 (50,0)	5 (33,3)
Alter Teilnehmer (j)	29,9 ± 9,1	29,5 ± 9,1	28,2 ± 8,0	23,4 ± 7,4	25,0 ± 6,0	26,7 ± 2,3
Alter Mutter aktuell (j)	61,3 ± 9,2	60,4 ± 9,5	58,4 ± 7,6	55,2 ± 6,2	56,9 ± 6,6	58,1 ± 6,4
Geburtsgewicht (g)	3420 ± 392	2068 ± 464	1559 ± 330	918 ± 197	1057 ± 387	807 ± 244
Geburtsgewicht < 1500 g (ja)	0 (0%)	13 (9,5%)	38 (41,3%)	18 (100%)	41 (85,4%)	15 (100%)
Geburtsgewicht < 1000 g (ja)	0 (0%)	0 (0%)	5 (5,4%)	11 (61,1%)	23 (47,9%)	12 (80%)
Geburtsgewichtperzentile ^a	48,6 ± 21,4	25,2 ± 24,1	45,3 ± 25,0	42,9 ± 25,0	38,2 ± 28,0	24,8 ± 22,5
Gestationsalter (Wochen)	39,3 ± 1,3	34,3 ± 0,9	30,6 ± 1,2	26,6 ± 1,5	27,8 ± 2,1	26,7 ± 2,3
(Min – max)	(37 – 43)	(33 – 36)	(29 – 32)	(23 – 28)	(24 – 32)	(24 – 32)
ROP-Stadium (1/2/3/4/5)	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	32/48/6/0/2	0/6/22/2/0
Perinatale Komplikationen (ja) ^b	1 (0,7%)	4 (2,9%)	6 (6,5%)	3 (16,7%)	17 (35,4%)	11 (73,3%)
Intubation (ja)	1 (0,7%)	17 (12,4%)	52 (56,5%)	14 (77,8%)	38 (79,2%)	15 (100%)
Aufenthalt Inkubator (ja)	2 (1,4%)	86 (62,8%)	80 (87,0%)	18 (100%)	47 (97,9%)	15 (100%)
Gesamtliegedauer (Tage)	7,8 ± 5,9	32,6 ± 25,4	64,5 ± 26,6	95,8 ± 32,9	99,9 ± 39,1	134,3 ± 40,5
APGAR Score 5 min	9,5 ± 0,8	8,6 ± 1,5	7,7 ± 1,6	7,6 ± 1,7	6,4 ± 1,7	6,8 ± 2,1

GA Gestationsalter, **ROP** Frühgeborenenretinopathie, engl. „retinopathy of prematurity“, **j** Jahre

^a Geburtsgewichtspersentile wurde berechnet aus Schwangerschaftswoche und Gestationsalter entsprechend den Normdaten von Voigt et al.

^b Perinatale Komplikationen wurden als Auftreten von intraventrikulären Hämorrhagien (mindestens Grad 3 oder parenchymale Hämorrhagien) und/oder Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis und/oder moderate oder schwere bronchopulmonale Dysplasie definiert

4.1.1 Ophthalmologische Untersuchungsergebnisse

Die augenärztlichen Untersuchungsergebnisse werden in Tabelle 2 dargestellt.

Die Prävalenz für einen manifesten Strabismus war in den Gruppen 1-6 wie folgt verteilt: 2,1%(3/140), 6,6% (9/137), 17,4% (16/92), 11,1% (2/18), 27,1% (13/48) und 60% (9/15). Hierbei fällt eine signifikante Diskrepanz hinsichtlich der Strabismusprävalenz zwischen Reifgeborenen vs. Frühgeborenen ohne ROP sowie Frühgeborenen mit ROP auf. Zudem trat ein manifester Strabismus mehr als doppelt so häufig auf, wenn eine ROP-Therapie erfolgte, im Vergleich zu einer ROP ohne Behandlung.

Eine Amblyopie wurde bei 2,1% (3/140), 4,4% (6/137), 10,9% (10/92), 5,6% (1/18), 16,7% (8/48) und 46,7% (7/15) in den jeweiligen Gruppen festgestellt. Ein statistisch deutlicher Unterschied der Amblyopieprävalenz wurde bei dem Vergleich der Reifgeborenen vs. der Frühgeborenen ohne ROP beobachtet sowie bei dem Vergleich der Reifgeborenen vs. den Frühgeborenen mit ROP ohne Behandlung und den Frühgeborenen mit ROP-Therapie. Dabei war das Vorliegen einer Amblyopie bei den Frühgeborenen mit behandelter ROP mehr als doppelt so häufig im Vergleich zu Frühgeborenen mit nicht therapierter ROP.

Die deskriptiv höchsten Werte für Myopie, Astigmatismus sowie Anisometropie wurden in den Gruppen mit dem postnatalen Auftreten der ROP, insbesondere bei den Teilnehmenden mit einer ROP-Therapie, beobachtet. Außerdem war in dieser Gruppe der Anteil an Teilnehmenden mit Myopie (≥ 3 dpt) und Anisometropie (≥ 1 dpt) im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich erhöht. Abschließend zeigten ROP-behandelte Kinder mit 86,7% einen deutlich höheren Anteil an Brillenträgern im Vergleich zu den übrigen Gruppen, bei denen dieser Anteil 38,9-53,3% betrug.

Tabelle 2 - Untersuchungsergebnisse

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
Gestationsalter (Wochen)	GA ≥ 37	GA 33 - 36	GA 29 - 32	GA ≤ 28	GA ≤ 32	GA ≤ 32
		Ohne ROP	Ohne ROP	Ohne ROP	ROP ohne Behandlung	ROP mit Behandlung
Teilnehmende (n _T)/Augen (n _A)	140/280	137/274	92/184	18/36	48/88	15/30
Sehschärfe beide Augen (logMAR)	0,0 (0,0/0,0)	0,0 (0,0/0,0)	0,0 (0,0/0,0)	0,0 (0,0/0,0)	0,0 (0,0/0,1)	0,2 (0,0/0,4)
Sehschärfe besseres Auge < 1.0 (n _T [%])	9 (6,4%)	7 (5,1%)	8 (8,7%)	2 (11,2%)	10 (20,8%)	9 (60%)
Strabismus (n _T [%])	3 (2,1%)	9 (6,6%)	16 (17,4%)	2 (11,1%)	13 (27,1%)	9 (60%)
Amblyopie bei Studienuntersuchung (n _T [%])	3 (2,1%)	6 (4,4%)	10 (10,9%)	1 (5,6%)	8 (16,7%)	7 (46,7%)
Erfolgreiche Messung Refraktion (Teilnehmende/Augen)	139/278	132/264	87/174	18/36	44/78	13/26
Sphärisches Äquivalent (dpt) ^a	-0,97 ± 2,13	-1,14 ± 2,17	-0,71 ± 2,37	-0,55 ± 2,10	-1,52 ± 3,08	-4,30 ± 8,05
Astigmatismus (dpt)	-0,75 ± 0,66	-0,81 ± 0,67	-0,85 ± 0,69	-0,78 ± 0,55	-1,02 ± 1,08	-2,12 ± 1,31
Astigmatismus ≥ 1 dpt (n _A [%]) OD+OS	63 (22,7%)	66 (25,0%)	51 (29,3%)	9 (25,0%)	24 (30,8%)	21 (80,8%)
Hyperopie 3-<6 dpt ^a (n _A [%]) OD+OS	2 (0,7%)	4 (1,5%)	4 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (7,7%)
Hyperopie ≥ 6 dpt ^a (n _A [%]) OD+OS	0 (0%)	0 (0%)	3 (1,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,8%)
Myopie 3-<6 dpt ^a (n _A [%]) OD+OS	27 (9,7%)	36 (13,6%)	20 (11,6%)	3 (8,3%)	5 (6,6%)	6 (23,1%)
Myopie ≥ 6 dpt ^a (n _A [%]) OD+OS	11 (4,0%)	7 (2,7%)	2 (1,2%)	2 (5,6%)	8 (10,5%)	7 (26,9%)
Anisometropie ≥ 1 dpt (n _T [%])	15 (10,8%)	16 (12,1%)	15 (17,2%)	4 (22,2%)	8 (18,2%)	10 (76,9%)
Brille (n _T [%])	56 (40%)	64 (46,7%)	49 (53,3%)	7 (38,9%)	19 (39,6%)	13 (86,7%)

± Standardabweichung beschrieben

GA Gestationsalter, **ROP** Frühgeborenenretinopathie, engl. „retinopathy of prematurity“, **n_T** Anzahl Teilnehmende, **n_A** Anzahl Augen,

OD rechtes Auge, **OS** linkes Auge

^a Mittlerer Refraktionsfehler von beiden Augen

4.1.2 Augenärztliche Versorgung der Teilnehmenden

In Tabelle 3 ist die Häufigkeit der augenärztlichen Kontakte innerhalb der letzten 5 Jahre und 12 Monate dargestellt.

Die jährliche Augenarztfrequenz der Teilnehmenden war in den Gruppen 1-6 wie folgt: 10,7% (15/140), 11,7% (16/137), 15,2% (14/92), 11,1% (2/18), 14,6% (7/48) und 26,7% (4/15). Die Angaben von reifgeborenen und frühgeborenen Teilnehmenden ohne ROP unterscheiden sich hier nur geringfügig im Vergleich zu frühgeborenen Teilnehmenden mit ROP, insbesondere bei denen mit erfolgter Therapie.

Dies unterscheidet sich im Vergleich zu den Daten der Augenarztbesuche innerhalb der letzten 5 Jahre, die in den Gruppen 1-6 wie folgt angegeben wurden: $1,6 \pm 2,9$, $2,3 \pm 8,8$, $2,2 \pm 4,3$, $2,3 \pm 3,9$, $3,5 \pm 14,2$, $3,1 \pm 3,2$. Hier gaben die Proband*innen mit ROP mit und ohne Therapie häufiger an bei einer Untersuchung gewesen zu sein, als die übrigen Gruppen. In den nach Alter aufgeteilten Gruppen (18 bis < 30 Jahre(n_T); 30 bis < 40 Jahre(n_T); Alter \geq 40 Jahre(n_T)) fielen keine Unterschiede in der Häufigkeit der augenärztlichen Besuche auf.

Darüber hinaus wurde erfasst, wie viele Proband*innen in den letzten 5 Jahren keinen Augenarzt/ keine Augenärztin besucht haben. So gaben in den Gruppen 1-6 65% (91/140), 71,5% (98/137), 59,8% (55/92), 61,1% (11/18), 58,3 % (28/48), 33,3% (5/17) an, in den vergangenen 5 Jahren keinen Augenarzt/ keine Augenärztin besucht zu haben.

Tabelle 3 - Häufigkeit der augenärztlichen Kontakte innerhalb der letzten 5 Jahre und 12 Monate

Gestationsalter (Wochen)	Gruppe 1 GA ≥ 37	Gruppe 2 GA 33 - 36 Ohne ROP	Gruppe 3 GA 29 - 32 Ohne ROP	Gruppe 4 GA ≤ 28 Ohne ROP	Gruppe 5 GA ≤ 32 ROP ohne Behandlung	Gruppe 6 GA ≤ 32 ROP mit Behandlung
Teilnehmende/ Augen	140/280	137/274	92/184	18/36	48/88	15/30
Frequenz Augenarztbesuche (n _T [%])						
- häufiger als alle 3 Monate (n _T [%])	1 (0,7%)	1 (0,7%)	1 (1,1%)	0 (0%)	1 (2,1%)	0 (0%)
- Alle 3 Monate (n _T [%])	1 (0,7%)	1 (0,7%)	2 (2,2%)	1 (5,6%)	0 (0%)	1 (6,7%)
- Alle 6 Monate (n _T [%])	3 (2,1%)	1 (0,7%)	1 (1,1%)	1 (5,6%)	2 (4,2%)	1 (6,7%)
- Jährlich (n _T [%])	15 (10,7%)	16 (11,7%)	14 (15,2%)	2 (11,1%)	7 (14,6%)	4 (26,7%)
- Alle 2 Jahre (n _T [%])	14 (10%)	11 (8%)	6 (6,5%)	0 (0%)	3 (6,3%)	0 (0%)
- Alle 3 bis 5 Jahre (n _T [%])	12 (8,6%)	8 (5,8%)	9 (9,8%)	2 (11,1%)	5 (10,4%)	4 (26,7%)
- Alle 5 Jahre (n _T [%])	3 (2,1%)	1 (0,7%)	4 (4,3%)	1 (5,6%)	2 (4,2%)	0 (0%)
- Kein Augenarztbesuch letzte 5 Jahre (n _T [%])	91 (65%)	98 (71,5%)	55 (59,8%)	11 (61,1%)	28 (58,3%)	5 (33,3%)
Alle (n_T)	140	137	92	18	48	15
Durchschnittliche Augenarztkontakte letzte 5 Jahre	1,6 ± 2,9	2,3 ± 8,8	2,2 ± 4,3	2,3 ± 3,9	3,5 ± 14,2	3,1 ± 3,2
Durchschnittliche Augenarztkontakte letzte 12 Monate	0,4 ± 1,1	0,4 ± 1,4	0,5 ± 1,4	1,5 ± 3,2	0,4 ± 0,9	0,8 ± 0,8
Alter 18 bis < 30 Jahre (n_T)	77	81	56	16	40	11
Durchschnittliche Augenarztkontakte letzte 5 Jahre	1,5 ± 2,4	1,8 ± 2,9	1,7 ± 2,7	2,2 ± 4,1	1,4 ± 1,3	3,0 ± 3,1
Durchschnittliche Augenarztkontakte letzte 12 Monate	0,3 ± 0,6	0,5 ± 1,8	0,3 ± 1,4	1,5 ± 3,3	0,3 ± 0,5	0,8 ± 0,8
Alter 30 bis < 40 Jahre (n_T)	36	32	26	-	6	3
Durchschnittliche Augenarztkontakte letzte 5 Jahre	2,0 ± 4,4	1,4 ± 3,5	1,5 ± 1,8	-	1,7 ± 4,1	3,3 ± 4,9
Durchschnittliche Augenarztkontakte letzte 12 Monate	0,7 ± 1,9	0,3 ± 0,6	0,4 ± 0,9	-	0,3 ± 0,8	0,7 ± 1,2
Alter ≥40 Jahre (n_T)	27	24	10	2	2	1
Durchschnittliche Augenarztkontakte letzte 5 Jahre	1,2 ± 1,4	1,4 ± 1,8	6,4 ± 10,2	3,0 ± 1,4	7,5 ± 3,5	4
Durchschnittliche Augenarztkontakte letzte 12 Monate	0,2 ± 0,4	0,3 ± 0,6	1,8 ± 2,0	1,5 ± 2,1	3,5 ± 2,1	4
Augenarztkontakte innerhalb letzter 12 Monate						
Augenarztkontakt innerhalb letzter 12 Monate alle (ja) (n [%])	30/140 (21,4%)	33/137 (24,1%)	24/ 92 (26,1%)	7/18 (38,9%)	14/48 (29,2%)	9/15 (60%)
Strabismus (ja) (n _T [%])	1/3 (33,3%)	7/9 (77,8%)	9/16 (56,3%)	2/2 (100%)	4/13 (30,8%)	6/9 (66,7%)
Amblyopie (ja) (n _T [%])	0/3 (0%)	2/6 (33,3%)	4/10 (40%)	1/1 (100%)	2/8 (25 %)	6/7 (85,7%)
Brille(ja) (n _T [%])	15/56 (26,8%)	22/64 (34,4%)	18/49 (36,7%)	5/7 (71,4%)	4/19 (21,1%)	9/13 (69,2%)
Hyperopie ≥ 3 dpt (ja) (n _T [%]) ^a	0/1 (0%)	2/3 (66,6%)	1/3 (33,3%)	-	-	-
Myopie ≥ 1 dpt (ja) (n _T [%]) ^a	12/45 (26,7%)	16/52 (30,8%)	8/33 (24,2%)	2/4 (50%)	6/16 (37,5%)	5/7 (71,4%)
Anisometropie ≥ 1 dpt (ja) (n _T [%])	1/15 (6,7%)	6/16 (37,5%)	7/15 (46,7%)	2/4 (50%)	2/8 (25,0%)	8/10 (80,0%)
Astigmatismus ≥ 1 dpt (ja) (n _T [%]) ^b	8/34 (23,5%)	7/33 (21,2%)	10/30 (33,3%)	2/3 (66,7%)	5/14 (35,7%)	8/13 (61,5%)

GA Gestationsalter, ROP Frühgeborenenretinopathie, engl. „retinopathy of prematurity“, n Anzahl, OD rechtes Auge, OS linkes Auge, LJ Lebensjahr, n_T Anzahl Teilnehmende, n_A Anzahl Augen

^aMittleres sphärisches Äquivalent OD+OS, ^bMittlerer Astigmatismus OD+OS

4.1.3 Augenärztliche Untersuchung innerhalb der letzten 12 Monate

Die Häufigkeit der augenärztlichen Untersuchungen innerhalb der letzten 12 Monate ist in Tabelle 3 dargestellt.

Es gaben insgesamt 21,4% (30/140), 24,1% (33/137), 26,1% (24/92), 38,9% (7/18), 29,2% (14/48) und 60% (9/15) der Proband*innen in den einzelnen Gruppen 1 bis 6 an, innerhalb der letzten 12 Monate bei einer ophthalmologischen Untersuchung gewesen zu sein. Durchschnittlich berichteten die Teilnehmenden von 0,4; 0,4; 0,5; 1,5; 0,4 und 0,8 Augenarztuntersuchungen innerhalb der letzten 12 Monate in den Gruppen 1 bis 6. Im Allgemeinen zeigte sich, dass v. a. extrem Frühgeborene mit ROP häufiger bei einer augenärztlichen Untersuchung innerhalb der letzten 12 Monate waren. ROP-behandelte Personen zeigten mit 60% den höchsten Anteil an ophthalmologischen Untersuchungen innerhalb des letzten Jahres. Insgesamt waren in der Gruppe der Reifgeborenen 21,4% (30/140) und in der Gruppe der Frühgeborenen 28,1% (87/310) innerhalb der letzten 12 Monate bei einer augenärztlichen Untersuchung. In der Gruppe der Reifgeborenen war keiner der 3 Proband*innen mit Amblyopie innerhalb des letzten Jahres bei einer ophthalmologischen Untersuchung. Bei den Frühgeborenen wurden insgesamt 46,9% (15/32) mit Amblyopie innerhalb der letzten 12 Monate augenärztlich untersucht. Von den Teilnehmenden mit Sehhilfe waren von den Reifgeborenen 26,8% (15/56) und von den Frühgeborenen 38,2% (58/ 152) innerhalb des letzten Jahres bei einer ophthalmologischen Untersuchung. In Abbildung 3 ist der Anteil der Proband*innen mit augenärztlicher Untersuchung innerhalb der letzten 12 Monate in den einzelnen Gruppen dargestellt sowie in Abbildung 4 für Teilnehmende mit einer der folgenden Augenveränderungen: manifester Strabismus, Amblyopie, Myopie ≥ 6 dpt oder Hyperopie ≥ 3 dpt. In Abbildung 5 ist die Anzahl der ophthalmologischen Untersuchungen innerhalb der letzten 12 Monate für die Teilnehmenden der einzelnen Gruppen dargestellt.

Abbildung 3 - Anteil der Teilnehmenden mit augenärztlicher Untersuchung innerhalb der letzten 12 Monate in den einzelnen Gruppen

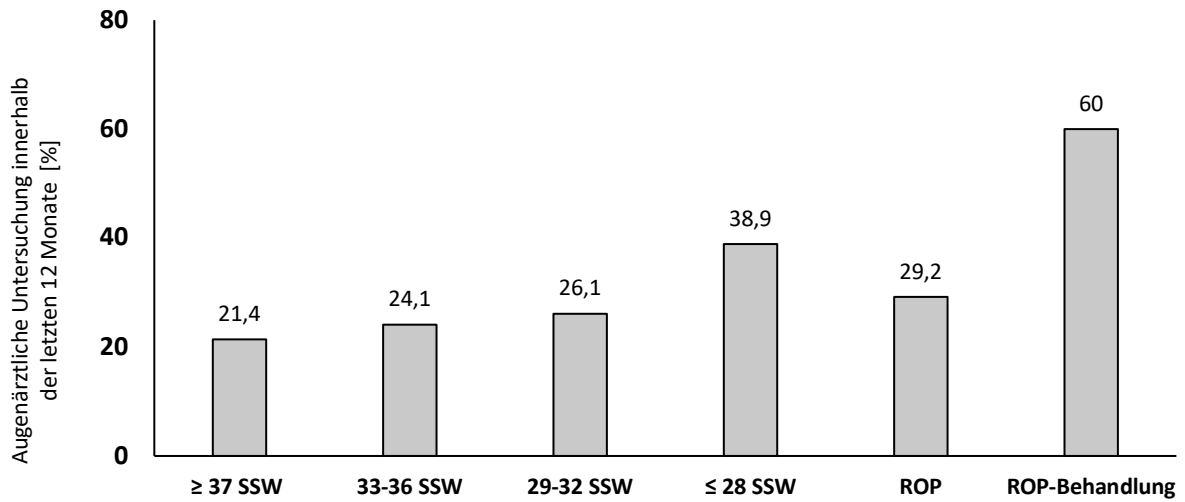


Abbildung 4 - Augenärztliche Untersuchung innerhalb der letzten 12 Monate bei Bestehen einer der folgenden Augenveränderungen: manifester Strabismus, Amblyopie, Myopie > 6 Dioptrien oder Hyperopie > 3 Dioptrien

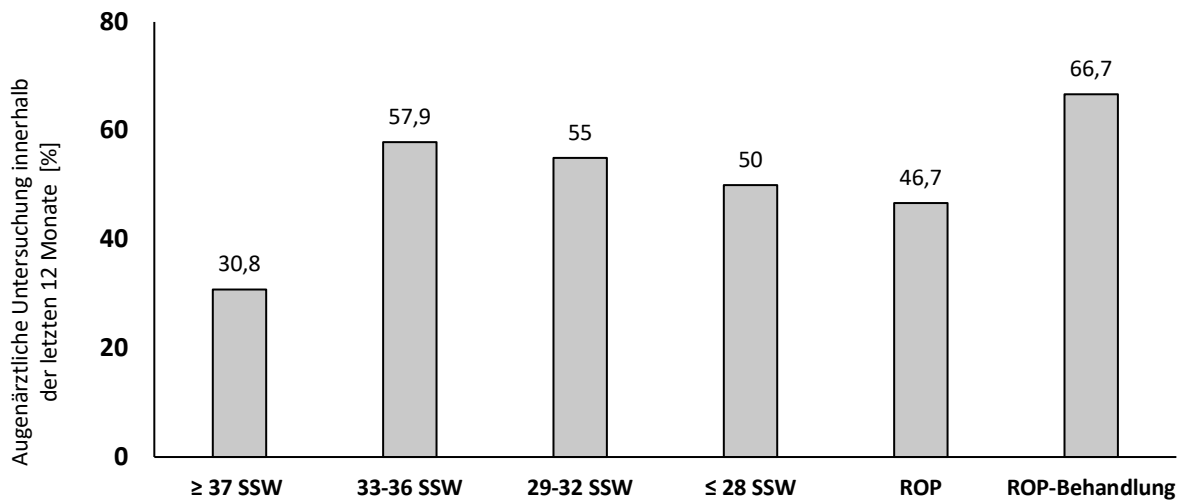
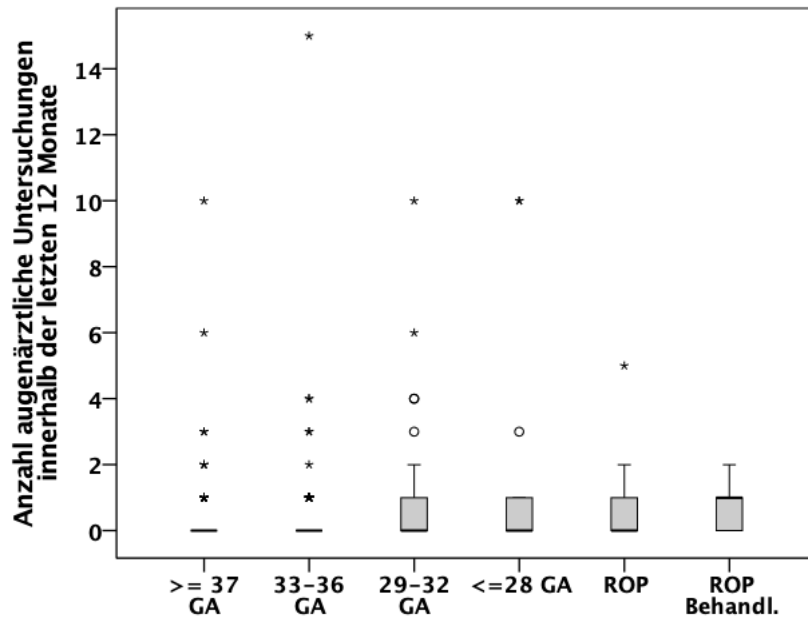


Abbildung 5 - Anzahl der augenärztlichen Untersuchungen innerhalb der letzten 12 Monate



4.2 Augenärztliche Behandlungszufriedenheit aus Sicht der Eltern

4.2.1 Probandenkollektiv mit Befragung durch die Eltern

In der vorliegenden Analyse wurden die Daten von 131 Frühgeborenen und 57 Reifgeborenen, deren Eltern den Fragebogen zur augenärztlichen Versorgung ausgefüllt hatten, einbezogen (Alter $27,6 \pm 7,4$ Jahre, 104 Frauen). Insgesamt wurden 57 Teilnehmende mit $GA \geq 37$ SSW als Kontrollgruppe (Gruppe 1) aufgenommen, 58 Teilnehmende mit GA zwischen 33-36 SSW (Gruppe 2), 38 Teilnehmende mit GA zwischen 29-32 SSW (Gruppe 3), 6 Teilnehmende mit $GA \leq 28$ SSW ohne ROP (Gruppe 4), 21 Teilnehmende mit $GA \leq 32$ SSW mit ROP ohne Behandlung (Gruppe 5) sowie 8 Teilnehmende mit $GA \leq 32$ SSW mit postnataler ROP-Behandlung (Gruppe 6). Von den Teilnehmenden, die wegen ROP behandelt wurden, hatten 3 Teilnehmende (6 Augen) eine Behandlung mit Laserkoagulation und 5 Teilnehmende (10 Augen) eine Kryokoagulation erhalten. Von 450 eingeladenen Proband*innen mussten 262 aufgrund fehlender Antworten ausgeschlossen werden. Die effektive Rekrutierungsrate ist in Abbildung 1, die Proband*innencharakteristika sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4 - Probandenkollektiv mit Befragung durch die Eltern

Gestationsalter (Wochen)	Gruppe 1 GA ≥ 37	Gruppe 2 GA 33 - 36 Ohne ROP	Gruppe 3 GA 29 - 32 Ohne ROP	Gruppe 4 GA ≤ 28 Ohne ROP	Gruppe 5 GA ≤ 32 ROP ohne Behandlung	Gruppe 6 GA ≤ 32 ROP mit Behandlung
Teilnehmende (n)	57	58	38	6	21	8
Geschlecht (Frauen; %)	31 (54,4%)	38 (65,5%)	22 (57,9%)	3 (50%)	8 (38,1%)	2 (25%)
Alter Kinder (Jahr)	$29,9 \pm 8,3$	$26,8 \pm 7$	$27,6 \pm 7,8$	$25,2 \pm 9,9$	$24,6 \pm 3,7$	$25,8 \pm 2,7$
Alter Mutter aktuell (Jahr)	$61,9 \pm 8$	$57,5 \pm 6,6$	$59,3 \pm 6,3$	$57,7 \pm 6,4$	$57 \pm 5,5$	$56,3 \pm 4,9$
Geburtsgewicht (g)	3459 ± 385	1964 ± 464	1581 ± 360	988 ± 147	1028 ± 376	678 ± 112
Geburtsgewichtperzentile	$46,5 \pm 24,3$	$19,6 \pm 20,9$	$49,9 \pm 24,6$	$51,7 \pm 14,2$	$40,7 \pm 27,7$	$15,9 \pm 16,8$
Gestationsalter in Wochen (Min. – Max.)	$39,5 \pm 1,2$ (37 - 42)	$34,3 \pm 0,9$ (33 - 36)	$30,4 \pm 1,2$ (29 - 32)	$26,5 \pm 1$ (25 - 28)	$27,3 \pm 1,8$ (24 - 31)	$26,4 \pm 1,9$ (24 - 29)
ROP-Stadium max. OD+OS (1/2/3)	(0/0/0)	(0/0/0)	(0/0/0)	(0/0/0)	(3/17/1)	(0/2/6)

GA: Gestationsalter; ROP: Frühgeborenenretinopathie, engl. Retinopathy of Prematurity; n: Anzahl; OD: rechtes Auge; OS: linkes Auge.

4.2.2 Augenärztliche Untersuchungsergebnisse der Kinder

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der ophthalmologischen Untersuchung der Proband*innen dargestellt.

Die Prävalenz eines manifesten Strabismus betrug in den Gruppen 1 bis 6 3,5% (2/57); 8,6% (5/58); 15,8% (6/38); 16,7% (1/6); 33,3% (7/21) und 50% (4/8). Amblyopie wurde bei 0% (0/57); 1,7% (1/58); 13,2% (5/38); 0% (0/6); 19% (4/21) und 50% (4/8) in den jeweiligen Gruppen beobachtet.

Die deskriptiv höchsten Werte für Myopie wurden in den Gruppen mit dem Auftreten der ROP festgestellt, insbesondere bei den Teilnehmenden mit einer ROP-Behandlung.

Eine Anisometropie bestand bei 5,3% (3/57); 8,6% (5/58); 5,6% (2/38); 16,7% (1/6); 10,5% (2/21) und 62,5% (5/8).

Tabelle 5 - Untersuchungsergebnisse der Kinder

Gestationsalter (Wochen)	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
	GA ≥ 37	GA 33 – 36 Ohne ROP	GA 29 - 32 Ohne ROP	GA ≤ 28 Ohne ROP	GA ≤ 32 ROP ohne Behandlung	GA ≤ 32 ROP mit Behandlung
Teilnehmenden (n)	57	58	38	6	21	8
augenärztliche Untersuchungsergebnisse Kinder						
Strabismus	2 (3,5%)	5 (8,6%)	6 (15,8%)	1 (16,7%)	7 (33,3%)	4 (50%)
Amblyopie	0 (0%)	1 (1,7%)	5 (13,2%)	0 (0%)	4 (19%)	4 (50%)
sphärisches Äquivalent (dpt)*	-1,26 ± 2,09	-1,1 ± 2,53	-0,75 ± 1,91	0,17 ± 0,81	-1,64 ± 4,05	-3,07 ± 5,78
Hyperopie 3-6 dpt*	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hyperopie > 6 dpt*	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Myopie 3-6 dpt*	7 (12,3%)	5 (8,6%)	6 (16,7%)	0 (0%)	1 (5,3%)	2 (25%)
Myopie > 6 dpt*	4 (7%)	2 (3,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,3%)	2 (25%)
Anisometropie > 1,5 dpt	3 (5,3%)	5 (8,6%)	2 (5,6%)	1 (16,7%)	2 (10,5%)	5 (62,5%)

GA: Gestationsalter; ROP: Frühgeborenenretinopathie, engl. Retinopathy of Prematurity; n: Anzahl; *mittlerer Refraktionsfehler von beiden Augen ± Standardabweichung beschrieben

4.2.3 Evaluation der augenärztlichen Versorgung aus Sicht der Eltern

In Tabelle 6 ist die augenärztliche Versorgung aus der retrospektiven Sicht der Eltern der GPES-Teilnehmenden dargestellt.

Wie in Abbildung 6 zu sehen ist, gaben die Eltern der Teilnehmenden an, dass eine augenärztliche Untersuchung bis zum 6. Lebensjahr in den jeweiligen Gruppen 1 bis 6 bei 38,6% (22/57), 56,9% (33/58), 57,9% (22/38), 50% (3/6), 90,5% (19/21) und 87,5% (7/8) stattgefunden habe. Von den nicht schielenden Proband*innen im Erwachsenenalter waren 52,8% (86/163) und bei den schielenden Proband*innen 80% (20/25) mindestens bei einer augenärztlichen Untersuchung bis zum 6. Lebensjahr. Die Beurteilung der augenärztlichen Betreuung bis zum 6. Lebensjahr mittels Schulnoten lag in den jeweiligen Gruppen bei der durchschnittlichen Schulnote $2,5 \pm 1,6$ (Gruppe 1); $2,7 \pm 1,2$ (Gruppe 2); $2,7 \pm 1,1$ (Gruppe 3); $3,5 \pm 1,8$ (Gruppe 4); $1,7 \pm 0,6$ (Gruppe 5) und $1,9 \pm 0,9$ (Gruppe 6). Abbildung 7 zeigt, dass 89,8% (44/49) der Eltern in Gruppe 1, 93,1% (54/58) in Gruppe 2, 92,1% (35/38) in Gruppe 3, 83,3% (5/6) in Gruppe 4, 95,2% (20/21) in Gruppe 5 und 100% (8/8) der Eltern in Gruppe 6 die augenärztliche Betreuung als ausreichend empfanden. Die ophthalmologische Betreuung bis einschließlich des 18. Lebensjahres wurde von den Eltern mit den mittleren Schulnoten $2,1 \pm 1,3$ in Gruppe 1, $2,3 \pm 0,9$ in Gruppe 2, $2,4 \pm 0,9$ in Gruppe 3, $3 \pm 1,5$ in Gruppe 4, $1,8 \pm 0,6$ in Gruppe 5 und $2 \pm 0,8$ in Gruppe 6 bewertet. In Tabelle 6 ist zu sehen, dass ein Augenärzt*innenwechsel wegen Unzufriedenheit bei 7% (4/57) in Gruppe 1, 15,5% (9/58) in Gruppe 2, 21,1% (8/38) in Gruppe 3, 16,7% (1/6) in Gruppe 4, 4,8% (1/21) in Gruppe 5 und 25% (2/8) in Gruppe 6 bis einschließlich des 18. Lebensjahres berichtet wurde. Darüber hinaus sind in Tabelle 6 die Elternangaben verglichen für die Teilnehmenden der GPES mit aktuellem Alter bei der Studiendurchführung von ≤ 30 Jahren vs. > 30 Lebensjahren. Es zeigt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Durchführung augenärztlicher Versorgung bis zum 6. Lebensjahr und vom 7. bis zum 18. Lebensjahr. Zusätzlich werden die Angaben, ob eine ausreichende augenärztliche Untersuchung gegeben war sowie die Schulnote für die behandelnden Augenärzt*innen verglichen. Es zeigten sich deskriptiv keine wesentlichen Unterschiede bei der Stratifizierung nach Alter. Insgesamt gaben die Eltern von frühgeborenen Kindern etwas häufiger an, dass sie die Augenärzt*innen aufgrund von Behandlungsunzufriedenheit gewechselt haben.

Tabelle 6 - Evaluation der augenärztlichen Versorgung früh- und reifgeborener Kinder bis zum Erwachsenenalter aus der Retrospektive der Eltern

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
Gestationsalter (Wochen)	GA ≥ 37	GA 33 - 36	GA 29 - 32	GA ≤ 28	GA ≤ 32	GA ≤ 32
		Ohne ROP	Ohne ROP	Ohne ROP	ROP ohne Behandlung	ROP mit Behandlung
Teilnehmende (n)	57	58	38	6	21	8
Ergebnisse Elternbefragung alle						
augenärztl. Untersuchung bis 6. Lj (ja)	22/57 (38,6%)	33/58 (56,9%)	22/38 (57,9%)	3/6 (50%)	19/21 (90,5%)	7/8 (87,5%)
- Schulnote für Augenarzt/-ärztin bis 6. Lj	2,5 ± 1,6	2,7 ± 1,2	2,7 ± 1,1	3,5 ± 1,8	1,7 ± 0,6	1,9 ± 0,9
- Bereich (Minimum-Maximum)	(1 - 6)	(1 - 6)	(1 - 6)	(1 - 5)	(1 - 3)	(1 - 3)
- Interquartil (25 / 50)	(1/2)	(2/2)	(2/2)	(1,75/4)	(1/2)	(1/2)
augenärztl. Untersuchung 7.-18. Lj (ja)	47/56 (83,9%)	52/58 (89,7%)	28/36 (77,8%)	6/6 (100%)	17/21 (81%)	7/8 (87,5%)
- Betreuung ausreichend (ja)	44/49 (89,8%)	54/58 (93,1%)	35/38 (92,1%)	5/6 (83,3%)	20/21 (95,2%)	8/8 (100%)
- Schulnote für Augenarzt/-ärztin 7. bis 18. Lj	2,1 ± 1,3	2,3 ± 0,9	2,4 ± 0,9	3 ± 1,5	1,8 ± 0,6	2 ± 0,8
- Bereich (Minimum-Maximum)	(1 - 6)	(1 - 6)	(1 - 6)	(2 - 6)	(1 - 3)	(1 - 3)
- Interquartil (25/50)	(1/2)	(2/2)	(2/2)	(2/2,5)	(1/2)	(1/2)
Wechsel Augenarzt bis zum 18. Lj Gründe (ja)	12/57 (21%)	25/58 (43,1%)	20/38 (52,7%)	1/6 (16,7%)	5/21 (23,9%)	4/8 (50%)
- Wohnortwechsel	0/57 (0%)	1/58 (1,7%)	3/38 (7,9%)	0/6 (0%)	1/21 (4,8%)	1/8 (12,5%)
- Behandlungsunzufriedenheit	4/57 (7%)	9/58 (15,5%)	8/38 (21,1%)	1/6 (16,7%)	1/21 (4,8%)	2/8 (25%)
- Sonstige Gründe	8/57 (14%)	15/58 (25,9%)	9/38 (23,7%)	0/6 (0%)	3/21 (14,3%)	1/8 (12,5%)
Aufteilung nach Alter der Teilnehmenden						
Elternangabe von Teilnehmern ≤ 30 Jahren						
augenärztl. Untersuchung bis 6. Lj (ja)	10/31 (32,3%)	23/40 (57,5%)	14/24 (58,3%)	2/5 (40%)	17/19 (89,5%)	7/7 (100%)
- Schulnote für Augenarzt/-ärztin bis 6. Lj	2,5 ± 1,6	2,8 ± 1,2	2,5 ± 1,0	3,2 ± 1,8	1,7 ± 0,6	1,9 ± 0,9
augenärztl. Untersuchung 7.-18. Lj (ja)	27/30 (90%)	36/40 (90%)	19/24 (79,2%)	5/5 (100%)	15/19 (78,9%)	7/7 (100%)
- Betreuung ausreichend (ja)	24/25 (96%)	37/40 (92,5%)	22/24 (91,7%)	5/5 (100%)	18/19 (94,7%)	7/7 (100%)
- Schulnote für Augenarzt/-ärztin 7. bis 18. Lj	2,0 ± 1,1	2,5 ± 1,0	2,2 ± 0,6	2,4 ± 0,5	1,8 ± 0,6	2,0 ± 0,8
Elternangabe von Teilnehmenden > 30 Jahren						
augenärztl. Untersuchung bis 6. Lj (ja)	12/26 (46,2%)	10/18 (55,6%)	8/14 (57,1%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	0/1 (0%)
- Schulnote für Augenarzt/-ärztin bis 6. Lj	2,6 ± 1,7	2,4 ± 1,2	3,0 ± 1,0	5,0	1,5 ± 0,7	-
augenärztl. Untersuchung 7.-18. Lj (ja)	20/26 (76,9%)	16/18 (88,9%)	9/12 (75%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)
- Betreuung ausreichend (ja)	20/24 (83,3%)	17/18 (94,4%)	13/14 (92,9%)	0/1 (0%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)
- Schulnote für Augenarzt/-ärztin 7. bis 18. Lj	2,3 ± 1,5	2,1 ± 0,6	2,8 ± 1,3	6,0	1,5 ± 0,7	-

GA: Gestationsalter; **ROP:** Frühgeborenenretinopathie, engl. Retinopathy of Prematurity; **n:** Anzahl; augenärztl.: augenärztlich; **Lj:** Lebensjahr

Abbildung 6 - Anteil der Teilnehmenden mit durchgeführter augenärztlicher Untersuchung bis zum Alter von 6 Lebensjahren in den einzelnen Gruppen

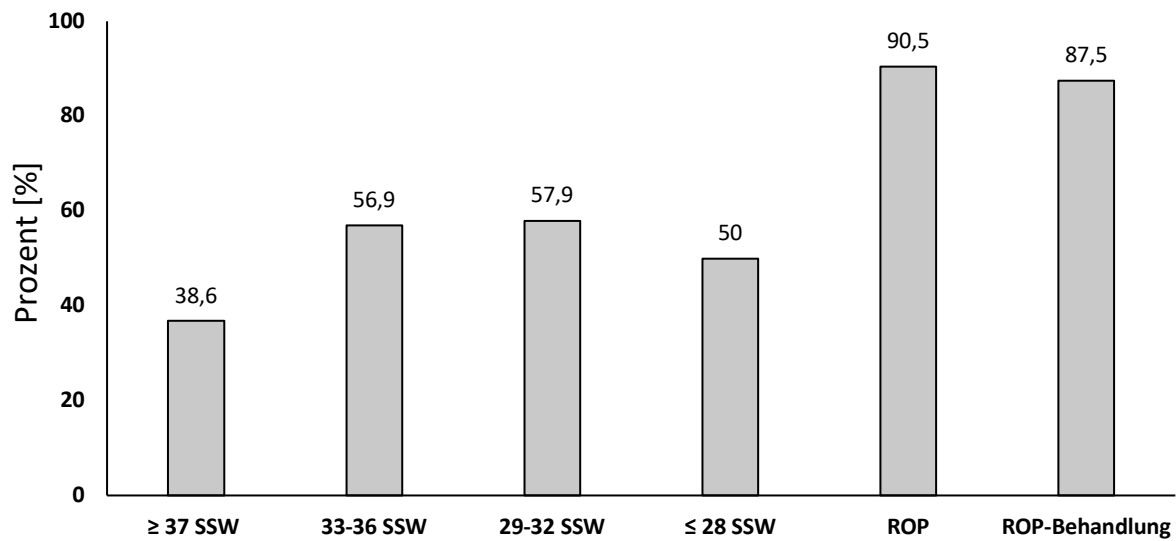
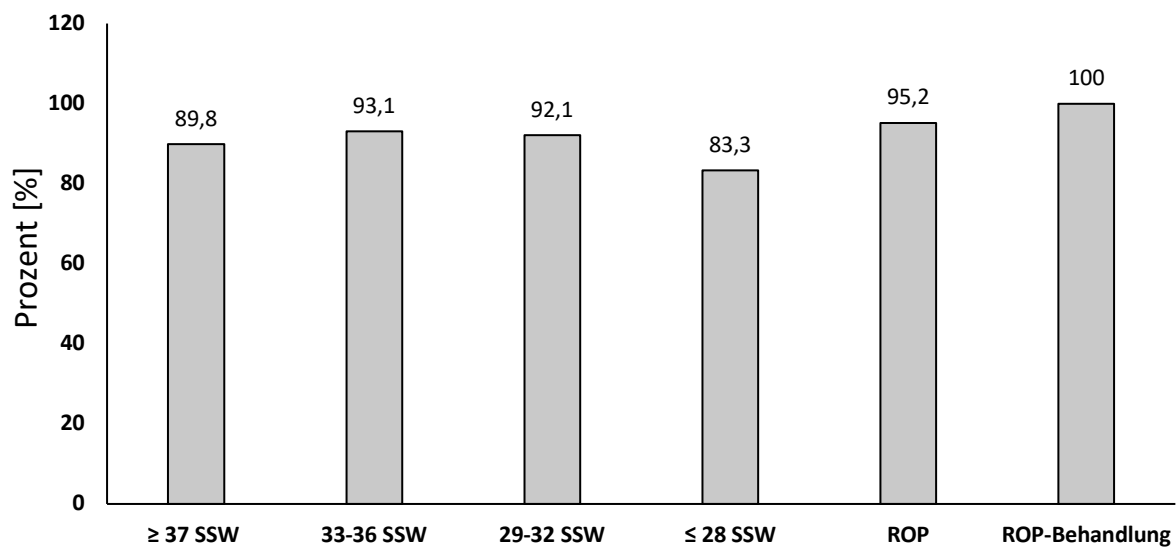


Abbildung 7 - Der Anteil der Eltern, welche die augenärztliche Betreuung ihres Kindes als ausreichend betrachteten in den einzelnen Gruppen



5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit liefert erstmalig Daten zur augenärztlichen Versorgung früh- und reifgeborener Personen über den Zeitraum von der Geburt bis zum Erwachsenenalter. Zudem beschreibt die Studie erstmalig die derzeitige augenärztliche Versorgung bei ehemaligen früh- und reifgeborenen Personen im Alter von 18 bis 52 Jahren.

Es zeigt sich, dass je unreifer Personen geborenen werden, desto häufiger treten auch noch im Erwachsenenalter amblyogene Risikofaktoren wie z.B. Strabismus und höhere Refraktionsfehler auf. Die deskriptiv höchsten Werte wurden bei Proband*innen mit dem Auftreten von ROP, vor allem bei den Teilnehmenden mit ROP-Therapie, beobachtet. Anhand unserer Ergebnisse zeigt sich auch, dass diese Personen innerhalb der letzten 5 Jahre häufiger eine augenärztliche Untersuchung in Anspruch nahmen im Vergleich zu den übrigen Teilnehmenden. Ehemalige Frühgeborene mit ROP-Behandlung gaben zudem am häufigsten an, innerhalb der letzten 12 Monate bei einer augenärztlichen Untersuchung gewesen zu sein.

Darüber hinaus wurde im Rahmen dieser Arbeit erstmalig eine Elternbefragung zur augenärztlichen Versorgung ihrer Kinder von der Geburt bis zum 18. Lebensjahr aus der retrospektiven Sicht durchgeführt. Dabei zeigt sich, dass ungefähr jedes dritte Reifgeborene bis zum 6. Lebensjahr mindestens einmal augenärztlich untersucht wurde, während über 80% der Proband*innen mit postnatalem Auftreten einer ROP mindestens einmal untersucht wurden.

Im Rahmen der Studie sollten auch die Eltern die Behandlungszufriedenheit mit der augenärztlichen Versorgung Ihrer Kinder aus der retrospektiven Sicht beurteilen.

Im Allgemeinen zeigte sich eine gute Behandlungszufriedenheit der Eltern hinsichtlich der augenärztlichen Betreuung von früh- und reifgeborenen Kindern. Insbesondere bei Kindern mit ROP wurde die augenärztliche Versorgung besser bewertet. Darüber hinaus hielten die meisten Eltern die augenärztliche Betreuung ihrer Kinder als ausreichend. Bei dem Vergleich von Teilnehmenden im aktuellen Alter über 30 Lebensjahren und unter 30 Lebensjahren gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der zurückliegenden Behandlungszufriedenheit der Eltern.

5.2 Stärken und Schwächen

5.2.1 Studiendesign

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist das unizentrische, krankenhausbasierte Studiendesign, das nicht charakteristisch für die gesamte Bevölkerung ist. Zudem wurde die Studie an einem Perinatalzentrum von Level 1 durchgeführt, so dass die Proband*innen postnatal umfassend medizinisch versorgt werden konnten. In diesem Zusammenhang ist nochmals zu erwähnen, dass das Mainzer Universitätsklinikum die erste pädiatrische Intensivstation Deutschlands führte (102). Da die Proband*innen dieser Studie zwischen 1969 und 2002 dort geboren wurden, können die allgemeinmedizinischen und augenärztlichen Langzeitergebnisse der Teilnehmenden im Vergleich zu anderen Versorgungsstandorten besser ausgefallen sein.

Eine weitere Limitation der Arbeit ist auf die Ablehnung der Studienteilnahme oder auf die fehlenden Kontaktdaten für einige potenzielle Proband*innen zurückzuführen. Beides könnte eine Ursache für einen möglichen Bias sein. Da während der Studiendurchführung die SARS-Cov-19 Pandemie aufkam, mussten die Untersuchungen spontan ausgesetzt werden. Im Zuge dessen kam es ebenso zu Studienabsagen von manchen Proband*innen. Unter Umständen handelte es sich um ehemalige Frühgeborene mit Vorerkrankungen, die so einen weiteren Selektionsbias verursacht haben könnten.

Bei der Betrachtung der Studiendaten sollte berücksichtigt werden, dass die Anzahl der Teilnehmenden mit postnataler ROP und ROP-Behandlung eher gering ist. Eine weitere Schwäche der vorliegenden Studie ist die retrospektive Datenerhebung zum Auftreten einer postnatalen ROP. Während in den aktuellen Leitlinien aus dem Jahr 2020 die Zeiträume, in denen das ROP-Screening durchgeführt werden soll, klar definiert sind, variierte der Zeitpunkt der Screeninguntersuchung bei unseren Teilnehmenden und kann somit zu einer Untererfassung von postnatalen ROP-Stadien geführt haben. Die dokumentierten ROP-Befunde wurden entsprechend den aktuellen deutschen Leitlinien zur ROP kategorisiert (21).

Ein weiterer Bias besteht darin, dass die Untersuchungsergebnisse bei den Kindern in den Gruppen 4 und 6 im Vergleich von unter 30 zu über 30 Jahren vermutlich auf die geringe Gruppengröße der Teilnehmenden über 30 Jahren zurückzuführen sind. Darüber hinaus besteht eine Schwäche der Arbeit darin, dass nur 41,8% der Eltern der ursprünglichen GPES-Teilnehmenden die Elternbefragung ausgefüllt haben.

Eine Stärke der Arbeit ist die Tatsache, dass es sich bei der vorliegenden Studie um die größte und älteste Frühgeborenenkohorte weltweit mit prospektiver augenärztlicher Untersuchung

handelt und zusätzlich eine Befragung der Eltern zur augenärztlichen Versorgung ihrer Kinder enthält. Aufgrund der hohen Proband*innenzahl von Frühgeborenen der Gruppen 2-4 konnte die Prävalenz typischer okulärer Veränderungen durch Frühgeburtlichkeit auch unabhängig von dem Auftreten einer postnatalen ROP erfasst werden. Darüber hinaus war es aufgrund der Befragung zur augenärztlichen Versorgung der Teilnehmenden möglich, diese potenziellen okulären Veränderungen in Zusammenhang mit dem Stattfinden und der Frequenz augenärztlicher Untersuchungen zu analysieren. Zudem ist es durch die retrospektive Datenerfassung zur augenärztlichen Versorgung aus Sicht der Eltern erstmals möglich, die Entwicklung dieser Versorgung über einen Zeitraum von rund drei Jahrzehnten zu erfassen und anhand der Altersgruppen <30 Jahren und >30 Jahren zu vergleichen.

5.3 Proband*innen Charakteristika

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um das größte und älteste Proband*innenkollektiv weltweit, bei welchem eine prospektive augenärztliche Untersuchung durchgeführt wurde und eine Befragung der Teilnehmenden zu deren augenärztlicher Versorgung stattfand. Darüber hinaus wurden die Eltern der Proband*innen aus der Retrospektive zur augenärztlichen Versorgung der Teilnehmenden in deren Kindheit und Jugend befragt. Das Alter der Proband*innen betrug 18 bis 52 Jahre während des Untersuchungszeitraumes.

Im Rahmen der GPES wurden die Proband*innen analog zu ihrem GA in Gruppen unterteilt. Insofern können die okulären Folgen von Frühgeburtlichkeit anhand unterschiedlicher Stadien sowie mit und ohne dem Auftreten einer ROP inklusive der daraufhin stattgefundenen augenärztlichen Versorgung der Teilnehmenden analysiert und dargestellt werden. Limitationen stellen die verschiedenen Gruppengrößen sowie die Altersverteilung der Teilnehmenden innerhalb dieser Gruppen dar, die zu weniger vergleichbaren Ergebnissen führen. Ferner ist der Anteil der Proband*innen mit ROP ohne Therapie und niedrigem ROP-Stadium deutlich höher im Vergleich zur Gruppe der Teilnehmenden mit erfolgter ROP-Therapie und weiter entwickeltem ROP-Stadium.

Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass weniger als die Hälfte der Eltern der ursprünglichen GPES-Proband*innen an der Befragung zur augenärztlichen Versorgung ihrer Kinder teilnahmen. So ist die Anzahl der Eltern von Teilnehmenden <30 deutlich geringer im Vergleich zu Eltern von Teilnehmenden >30 Jahren.

Bei der GPES handelt es sich um eine monozentrische, nationale Studie von ehemaligen Früh- und Reifgeborenen der Universitätsmedizin Mainz, weshalb der überwiegende Teil der Proband*innen kaukasischer Abstammung ist. Dies gilt es zu beachten, denn zum einen sind die Daten nicht verallgemeinernd auf die Gesamtbevölkerung übertragbar und zum anderen

können die Studienergebnisse nur begrenzt auf andere ethnische Gruppen transferiert werden.

5.4 Ophthalmologische Veränderungen bei ehemaligen Frühgeborenen

Anhand der vorliegenden Arbeit wurden erstmalig die augenärztliche Versorgung sowie die Prävalenz von Augenerkrankungen bei ehemals früh- und reifgeborenen Personen im Erwachsenenalter analysiert. In Übereinstimmung mit der medizinischen Literatur zeigt sich in dieser Analyse, dass je unreifer die Proband*innen geboren waren, desto öfter traten Refraktionsfehler, Amblyopien und Strabismus auf. Die vorliegende Studie zeigt auch, dass insbesondere extrem frühgeborene Erwachsene mit postnateller ROP die höchste Auftretenswahrscheinlichkeit an amblyogenen Risikofaktoren haben.

5.4.1 Strabismus

Anhand unserer Studienergebnisse können wir die Prävalenz von Strabismus bei ehemaligen Frühgeborenen im Erwachsenenalter aufzeigen. In Übereinstimmung zu den Daten der WPS zeigt die vorliegende Studie, dass auch noch im Erwachsenenalter die Prävalenz von Strabismus umso höher ist, je unreifer die Person geboren wurde und ob bei dieser als Neugeborenes eine ROP auftrat. Bei 2,1% der Reifgeborenen der Kontrollgruppe, 17,4% der Frühgeborenen mit GA 29-32 Wochen ohne ROP, 11,1% der Frühgeborenen mit GA \leq 28 Wochen ohne ROP, 27,1% der Frühgeborenen mit GA \leq 32 Wochen mit ROP ohne Therapie sowie 60% der Frühgeborenen mit GA \leq 32 Wochen mit ROP und erfolgter Therapie, wurde im Rahmen der augenärztlichen Untersuchung der GPES Strabismus diagnostiziert. Diese Daten sind kongruent zu Daten bei Kindern. In früheren Studien wurde eine Prävalenz von Strabismus von bis zu 42% berichtet (86, 89, 90, 95).

In der WPS (5) untersuchten die Autor*innen ehemals früh- und reifgeborene Kinder im Alter von 4 bis 10 Jahren. Die Autor*innen berichteten für reifgeborene Kinder der Kontrollgruppe eine Prävalenz von Strabismus von 2%, bei Frühgeborenen mit GA 29-32 Wochen ohne ROP von 12%, bei Frühgeborenen mit GA \leq 28 Wochen ohne ROP von 22% und bei Kindern mit postnatalem Auftreten einer ROP von 26%. In der multivariablen Analyse waren ein niedriges Gestationsalter, ein hyperoper Refraktionsfehler sowie ein erhöhter Astigmatismus die Hauptrisikofaktoren für das Bestehen eines Strabismus in der Kindheit. Dies ist von besonderer Bedeutung, da Strabismus ein erhöhtes Risiko für eine Amblyopie beinhaltet und folglich zu einer reduzierten Sehschärfe sowie einer binokularen Dysfunktion führen kann (92, 93, 144).

5.4.2 Augenärztliche Versorgung und Strabismus

Darüber hinaus können wir mit der vorliegenden Arbeit erstmalig die augenärztliche Versorgung dieser schielenden Personen im Erwachsenenalter evaluieren. Es zeigt sich, dass ca. 42% der frühgeborenen Proband*innen, bei denen im Rahmen der ophthalmologischen Untersuchung Strabismus nachgewiesen wurde, innerhalb der letzten 12 Monate nicht bei einer augenärztlichen Untersuchung gewesen sind. In der Gruppe der Proband*innen mit GA 33-36 SSW waren 77,8% (7/9) der Teilnehmenden mit Strabismus innerhalb der letzten 12 Monate bei einer augenärztlichen Untersuchung. In der Gruppe der Teilnehmenden mit GA 29-32 SSW waren es 56,3% (9/16), bei Proband*innen mit GA \leq 28 SSW waren es 100% (2/2), bei Teilnehmenden mit GA \leq 32 SSW mit ROP und ohne Therapie waren 29,2% (14/48) sowie 60% (9/15) in der Gruppe der ehemals Frühgeborenen mit GA \leq 32 SSW mit ROP und mit Therapie. Dem gegenüber stehen 33,3% (1/3) der reifgeborenen schielenden Teilnehmenden aus Gruppe 1, die innerhalb der letzten 12 Monate bei einer augenärztlichen Untersuchung waren. Es muss allerdings betont werden, dass die Vergleichbarkeit durch die unterschiedliche Proband*innenanzahl pro Gruppe eingeschränkt wird. Dennoch zeigt sich, dass die Anzahl an schielenden Frühgeborenen höher ist als die Anzahl schielender Personen in der reifgeborenen Kontrollgruppe. Zudem zeigt sich, dass die frühgeborenen Teilnehmenden unserer Analyse, bei denen wir Strabismus feststellten, innerhalb der letzten 12 Monate häufiger einen Augenarzt konsultierten. Da Strabismus einen wichtigen amblyogenen Risikofaktor darstellt (91), können die hier genannten Zahlen mit dem damit einhergehenden erhöhten augenärztlichen Behandlungsbedarf vereinbar sein.

Die Daten unserer Analyse zeigen in bemerkenswerter Weise, dass ehemals Frühgeborene, die zwischen 1969 und 2002 geboren sind, bis ins Erwachsenenalter nicht nur eine erhöhte Strabismusprävalenz im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe aufweisen, sondern in Folge dieser ophthalmologischen Veränderungen sich bis ins Erwachsenenalter häufigeren augenärztlichen Untersuchungen unterziehen müssen. Dies kann insgesamt durch die Einschränkungen im Alltag sowie dem erhöhten Aufwand als lebenslange Belastung der Proband*innen angesehen werden.

5.4.3 Refraktionsfehler

Als weiterer amblyogener Risikofaktor konnte in einer früheren Analyse der GPES bei 18-52-jährigen ehemals Frühgeborenen ein erhöhtes Vorliegen an myopen Refraktionsfehlern insbesondere in der Gruppe der ROP-behandelten Frühgeborenen beobachtet werden (73). In verschiedenen anderen Studien bei Kindern konnte ebenso gezeigt werden, dass v.a. eine weit fortgeschrittene ROP mit Notwendigkeit zur Behandlung mittels Laser- und Kältetherapie

zu einem gehäuften Auftreten an Refraktionsfehlern im Kindesalter führt (71, 77, 119-121). Dies ist ebenfalls kongruent zu den Daten dieser Studie, anhand derer gezeigt werden konnte, dass insbesondere Frühgeborene mit dem postnatalen Auftreten einer fortgeschrittenen ROP auch noch im Erwachsenenalter einen erhöhten myopen Refraktionsfehler aufweisen. So zeigten 26,9% der Frühgeborenen mit GA \leq 32 Wochen mit ROP und erfolgter Therapie eine Myopie \geq 6 Dioptrien, im Vergleich zu 10,5% der Frühgeborenen mit GA \leq 32 Wochen und ROP ohne Therapie, während die Zahl der myopen Refraktionsfehler bei Frühgeborenen ohne ROP im Vergleich zu der letztgenannten Gruppe nochmals geringer war. Hinsichtlich der Versorgung dieser Brechkraftfehler mittels Sehhilfe zeigt sich, dass von den Teilnehmenden mit Brille insgesamt 38,2% der frühgeborenen Proband*innen und 26,8% der reifgeborenen Proband*innen innerhalb der letzten 12 Monate bei einer augenärztlichen Untersuchung waren.

5.4.4 Folgen von reduzierter Sehschärfe und Amblyopie auf die augenärztliche Versorgung

Frühgeburtlichkeit und das Auftreten der ROP sind Hauptrisikofaktoren für eine reduzierte Sehschärfe und Amblyopie im Kindesalter (74-76, 78, 85, 88). Im Rahmen der GHS berichteten die Autor*innen von einem Zusammenhang bei einem niedrigen Geburtsgewicht (<2500g) mit einer reduzierten Sehschärfe bei Teilnehmenden im Alter von 35-74 Jahren (18). Diese Daten sind allerdings limitiert, da in dieser Studie weder das GA noch das postnatale Auftreten der ROP erfasst wurden. In einer Studie aus Neuseeland untersuchten Darlow et al. frühgeborene Proband*innen mit einem Geburtsgewicht <1500g im Alter von 27 bis 29 Jahren. Die Autor*innen berichteten, dass frühgeborene Personen aufgrund einer reduzierten Sehschärfe häufiger Probleme bei Tagesaktivitäten gehabt hätten und seltener Auto gefahren sind (77). In einer früheren Analyse der GPES und in Kongruenz zu der medizinischen Literatur konnten wir erstmalig zeigen, dass v.a. extrem Frühgeborene mit postnataler ROP häufiger eine Amblyopie aufweisen (145).

Die augenärztliche Anamnese spiegelt sich auch in der Frequenz der Augenarztbesuche wider, die wiederum Auswirkungen auf den Alltag der Proband*innen darstellen. Während ca. 4-7% der Frühgeborenen mit ROP bzw. extrem Frühgeborene mit GA \leq 28 Wochen angaben, alle 6 Monate zu einer augenärztlichen Untersuchung zu gehen, waren es nur 0,7-2,2% der sehr frühen frühgeborenen, späten frühgeborenen bzw. reifgeborenen Proband*innen. Keine Augenarztbesuche in den letzten 5 Jahren fanden bei Reifgeborenen erwartungsgemäß am häufigsten statt, während Teilnehmende die wegen ROP behandelt wurden dies am wenigsten angaben.

Die Gruppe der ROP-behandelten Personen zeigte in Kongruenz hierzu den höchsten Anteil an Personen, welche in den letzten 12 Monaten bei einer augenärztlichen Kontrolluntersuchung gewesen sind. Darüber hinaus können wir zeigen, dass 57% der frühgeborenen Proband*innen mit einer Amblyopie innerhalb der letzten 12 Monate bei einer augenärztlichen Untersuchung gewesen sind, im Vergleich zu 25,9% bei Personen ohne Amblyopie. Außerdem war jedes dritte Frühgeborene mit der Anamnese für eine Sehhilfe innerhalb der letzten 12 Monate bei einer augenärztlichen Untersuchung. Diese Daten sind mit dem bereits erwähnten Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und okulären Risikofaktoren in Form einer ROP sowie den daraus resultierenden behandlungsbedürftigen Krankheitsbildern zu vereinbaren.

5.4.5 Frühgeborene nach ROP-Therapie

Insgesamt zeigten die Daten der ROP-behandelten Teilnehmenden in Übereinstimmung zur Literatur, dass in den letzten Jahrzehnten des vergangenen Jahrhunderts v.a. eine Behandlung der ROP mittels Kryo- und Lasertherapie durchgeführt wurde (113, 116). Einen entscheidenden Beitrag hierzu lieferte die in den 1980er-Jahren entwickelte multizentrische CRYO-ROP-Studie. Ziel der Studie war es an 23 klinischen Zentren in den USA erstmalig bei einem großen Proband*innenkollektiv von 4099 Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht $\leq 1251\text{g}$ den Nutzen eines Retina-ablativen Therapieverfahrens, der Kryokoagulation, als ROP - Behandlungsmethode mit dem nicht behandelten Verlauf einer ROP durch die Messung der Sehfunktion zu vergleichen (111). Bis zur Etablierung dieser Studie lagen zur Behandlung der ROP mittels Kryokoagulation lediglich kleine Fallserien und Erfahrungsberichte von Augenärzt*innen vor, ein systematisches Therapiekonzept gab es allerdings nicht. Dies führte zu Ungewissheit und Zögern bei Behandler*innen aus Angst, den betroffenen Patienten möglicherweise zu schaden. Daher war das primäre Ziel der CRYO-ROP, diese Ungewissheit auszuräumen und den positiven Effekt der Kryotherapie mit wissenschaftlich fundierten Daten zu belegen. Das sekundäre Ziel waren langfristige Nachuntersuchungen der teilnehmenden Kinder, um die Behandlungsergebnisse auch nach 5-10 Jahren anhand der Sehfunktionsprüfung zu überprüfen. Die Ergebnisse der CRYO-ROP Studie waren beeindruckend: Die mit Kryokoagulation behandelten Augen wiesen im Vergleich zu nicht behandelten Augen 49,3% weniger negative ophthalmologische Ergebnisse auf. Und auch nach 10 Jahren traten bei behandelten Augen seltener eine Netzhautablösung oder eine Erblindung auf. Zusätzlich fielen die Einschränkungen der Sehschärfe geringer aus (114). Wenngleich die negativen ophthalmologischen Ergebnisse durch die Kryokoagulation reduziert werden konnten und bis heute einen Meilenstein in der Behandlung der ROP darstellen, wurde nach noch effektiveren Behandlungsmethoden gesucht. Ungefähr zeitgleich

zur CRYO-ROP-Studie etablierte sich die Laserkoagulation als sinnvolle Behandlungsmethode der ROP. Folglich wurden in einer dreijährigen Beobachtungsstudie die augenärztlichen Untersuchungsergebnisse von 26 Kindern, die mit Laserkoagulation behandelt wurden, mit denen von 17 Kindern verglichen, die eine Kryotherapie erhielten (118). Während drei Jahre nach der ROP-Therapie 94,1% der Proband*innen nach Kryokoagulation eine Myopie aufwiesen, lag diese Zahl bei den Kindern nach Lasertherapie nur bei 45,5%. Dementsprechend schlussfolgerten die Autor*innen der Studie, dass die Lasertherapie zum einen genauso wirksam ist und zum anderen einen weniger starken myopen Refraktionsfehler bei den Betroffenen verursacht.

Da die Kryotherapie und später die Lasertherapie wie soeben dargestellt lange der Goldstandard für die Behandlung der ROP waren und die Teilnehmenden der GPES-Studie in den Jahren zwischen 1969 und 2002 geboren wurden, ist es naheliegend, dass bei der Therapie einer ROP diese zwei Behandlungsmethoden angewandt wurden. In dem Proband*innenkollektiv der vorliegenden Arbeit erhielten 7 Teilnehmende (14 Augen) eine Behandlung mit Laserkoagulation und 8 Teilnehmende (16 Augen) eine Therapie unter Zuhilfenahme der Kryokoagulation. In Übereinstimmung mit den soeben präsentierten Studien, zeigten die Teilnehmenden der GPES mit ROP und nach erfolgter Therapie bis ins Erwachsenenalter höhere myope Refraktionswerte als die übrigen Vergleichsgruppen. Dies galt insbesondere für Teilnehmende mit durchgeführter Kryotherapie.

Dennoch muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass sich die Art der Behandlung im letzten Jahrzehnt grundlegend geändert hat, denn die Kryotherapie ist mittlerweile mit wenigen Ausnahmen fast obsolet geworden. Stattdessen wird in den letzten Jahren bei einer Vielzahl der Kinder mit ROP eine Anti-VEGF-Injektion in den Glaskörper durchgeführt, die eine retinale Revaskularisation im Gegensatz zur Laserkoagulation möglich macht und eingriffsbedingt eine geringere Belastung für die Neugeborenen darstellt (123, 124). Wenngleich bereits Studien zu weniger starken myopen Refraktionsfehlern nach Anti-VEGF-Injektion in den Glaskörper im Vergleich zur Lasertherapie vorliegen, fehlen augenärztliche Langzeituntersuchungsergebnisse. Aufgrund der soeben erwähnten Geburtsjahrgänge der Teilnehmenden der vorliegenden Arbeit lässt sich auch anhand der von uns erhobenen Daten keine Aussage zu ophthalmologischen Ergebnissen im Erwachsenenalter nach medikamentöser ROP-Therapie im Kindesalter treffen, da diese zum Zeitpunkt der Geburt der Teilnehmenden noch nicht verfügbar waren.

5.5 Augenärztliche Versorgung von Frühgeborenen

5.5.1 Augenärztliche Versorgung in der Kindheit und Jugend

Anhand der vorliegenden Erhebung können wir erstmals Daten zur augenärztlichen Versorgung und Behandlungszufriedenheit früh- und reifgeborener Personen von der Geburt bis zum 18. Lebensjahr präsentieren. Grundsätzlich zeigt sich, dass je früher eine Person geboren ist, desto öfter liegen amblyogene Risikofaktoren wie z. B. Strabismus und Refraktionsfehler vor. Anhand unserer Daten zeigte sich, dass diese Personen auch häufiger eine augenärztliche Versorgung in Anspruch nahmen. Dies ist im Einklang mit der medizinischen Literatur, in der insbesondere das Auftreten einer ROP sowie die ROP-Behandlung zusammen mit einem niedrigen Geburtsgewicht als Hauptrisikofaktoren für Strabismus und Anisometropie gelten (84, 85, 87, 88, 95).

Da Eltern die ärztliche Versorgung Ihrer Kinder in deren Kindheit und Jugend in der Regel eng begleiten, wurden diese im Rahmen der Elternbefragung zur augenärztlichen Versorgung ihrer Kinder, den Proband*innen der GPES befragt. Dabei wurde unterschieden zwischen der augenärztlichen Versorgung bis zum 6. Lebensjahr und derselbigen zwischen dem 7. und 18. Lebensjahr.

Die Ergebnisse der Elternbefragung zum Stattfinden einer augenärztlichen Versorgung bis zum 6. Lebensjahr der Teilnehmenden, war in den Gruppen 1-6 wie folgt: 38,6% (22/57), 56,9% (33/58), 57,9% (22/38), 50% (3/6), 90,5% (19/21), 87,5% (7/8). Während also bis zum 6. Lebensjahr ungefähr jedes dritte Reifgeborene mindestens einmal augenärztlich untersucht wurde, waren es bei Proband*innen mit postnatalem Auftreten einer ROP über 80%, die mindestens einmal untersucht wurden. In Kongruenz zu den 2020 aktualisierten Empfehlungen der Fachgesellschaften zeigt sich, dass bereits in den Jahrgängen 1969-2002 rund 90% der Frühgeborenen mit ROP innerhalb der ersten 6 Lebensjahre augenärztlich untersucht wurden. In der aktuellen Leitlinie der ophthalmologischen Fachgesellschaften wird für Kinder unterhalb von 31 SSW (<31+0) unabhängig von dem postnatalen Auftreten einer ROP eine augenärztliche Untersuchung bis zum 2. Lebensjahr halbjährlich und ab dem 3. bis zum 6. Lebensjahr jährlich empfohlen (21).

Wenngleich 90% der von ROP betroffenen Teilnehmenden in den ersten sechs Lebensjahren eine augenärztliche Untersuchung in Anspruch nahmen, waren es bei den übrigen Gruppen von Frühgeborenen der Gruppen 2-4 jeweils weniger als zwei Drittel. Dies ist mit dem erhöhten Komplikationsrisiko und einem erhöhten augenärztlichen Versorgungsbedarf bei ROP zu vereinbaren. Aufgrund der bereits erwähnten erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von Strabismus, Refraktionsanomalien sowie Amblyopie in den Gruppen 2-4 besteht möglicherweise Verbesserungsbedarf hinsichtlich der augenärztlichen Untersuchungen, um die Entwicklung okulärer Komplikationen und Einschränkungen frühzeitig in der Kindheit zu

erkennen und zu therapieren, da spätere Eingriffe nur eine geringe bis keine therapeutische Relevanz aufweisen (146).

Die Ergebnisse der Elternbefragung zum Stattfinden einer augenärztlichen Versorgung zwischen dem 7. und 18. Lebensjahr der Teilnehmenden in den Gruppen 1-6 sind wie folgt: 83,9% (47/56); 89,7% (52/58); 77,8% (28/36); 100% (6/6); 81% (17/21); 87,5% (7/8). Im Hinblick auf die oben erwähnten Augenarztbesuche in der frühen Kindheit fanden in der späten Kindheit und Jugend nach Angaben der Eltern häufiger augenärztliche Untersuchungen statt. Dabei ist besonders beeindruckend, dass keine wirklichen Unterschiede zwischen Frühgeborenen mit oder ohne ROP sowie Reifgeborenen vorliegen. Dies ist zwar einerseits erfreulich, da regelmäßige Kontrollintervalle von Bedeutung sind, andererseits scheint jedoch das Bewusstsein der Notwendigkeit von Augenarztbesuchen in der frühen Kindheit beginnend weniger vorhanden zu sein, weshalb hier möglicherweise ebenfalls Verbesserungsbedarf besteht.

Bei der Auswertung und Interpretation dieser Daten muss jedoch im Blick behalten werden, dass die beschriebenen Ereignisse, die von den Eltern angegeben werden sollten, bereits mehrere Jahrzehnte zurück liegen. Darüber hinaus war das Proband*innenkollektiv mit Befragung durch die Eltern deutlich kleiner als das Gesamtkollektiv der untersuchten Kinder. Die Anzahl der befragten Eltern in den Gruppen 1-6 war wie folgt: 57, 58, 38, 6, 21, 8. Demnach nahmen nur 41,8% der Eltern überhaupt an der Befragung teil. Zudem waren die Gruppen unterschiedlich groß, was die Vergleichbarkeit der Zahlen einschränkt.

In der medizinischen Literatur gibt es nur wenige Daten zur augenärztlichen Versorgung von ehemals Frühgeborenen. Eine der wenigen Erhebungen wurde 2019 im Rahmen der WPS durchgeführt (22). Zielstellung der Autor*innen war es, die augenärztliche Versorgung von 503 ehemals früh- und reifgeborenen Kindern im Alter von vier bis zehn Jahren durch Befragung der Eltern zu untersuchen. Die Studie wurde zwischen Juli 2014 – März 2015 durchgeführt. Bei den Ergebnissen dieser Studie handelt es sich also um Daten, die drei bis vier Jahrzehnte später erhoben wurden und damit deutlich aktueller sind im Vergleich zu den Daten, die wir mit der GPES präsentieren können. Für die deskriptive Datenauswertung wurden die Teilnehmenden nicht in sechs Gruppen wie bei der GPES, sondern in die folgenden vier Gruppen eingeteilt: GA \geq 37 Wochen (Gruppe 1), GA 29 - 32 Wochen ohne ROP (Gruppe 2), GA \leq 28 Wochen ohne ROP (Gruppe 3) und GA \leq 32 Wochen mit ROP (Gruppe 4). Im Zuge der Befragung der Eltern wurde zum einen erfragt, ob nach Entlassung aus dem Krankenhaus jemals eine augenärztliche Untersuchung stattfand und zum anderen, ob eine augenärztliche Untersuchung innerhalb der letzten 12 Monate stattfand.

Bei der statistischen Analyse wurden die Teilnehmenden nochmals nach Alter in zwei Gruppen zwischen 4-6 und 7-10 Jahre unterteilt. Dabei gaben 65% (63/97) der Eltern der 4-6-jährigen ehemals frühgeborenen Kinder sowie 42% (42/99) der Eltern der gleichaltrigen reifgeborenen Kinder an, innerhalb der letzten 12 Monate bei einer augenärztlichen Untersuchung gewesen zu sein. Anhand dieser Zahlen zeichnet sich eine positive Entwicklung ab. Es zeigt sich, dass die Teilnehmenden häufiger bei einer augenärztlichen Untersuchung gewesen sind als bei den Teilnehmenden der GPES. Die Autor*innen der WPS berichteten zudem, dass nur 3 von 239 Kindern mit GA <31 Wochen innerhalb der ersten 6 Lebensjahre nicht bei einer augenärztlichen Untersuchung gewesen sind (22). In der vorliegenden Arbeit liegt der Anteil der Teilnehmenden mit ROP aber ohne augenärztliche Untersuchung bis zum 6. Lebensjahr bei ca. 10% und fällt somit gering aus.

Bei den 7-10-jährigen Frühgeborenen waren innerhalb der letzten 12 Monate >60% bei einer augenärztlichen Untersuchung. In den 2020 aktualisierten Leitlinien werden nach dem 6. Lebensjahr nur noch Kontrolltermine in Abhängigkeit von der Pathologie empfohlen (21). In Anbetracht dessen ist die Quote zwar zufriedenstellend, aber auch ausbaufähig.

Bei den reifgeborenen Kindern waren in beiden Altersgruppen ca. 40% innerhalb der letzten 12 Monate bei einer augenärztlichen Untersuchung, was für das Vorschulalter als zu gering einzustufen ist, da in diesem Alter Amblyopie auch unabhängig vom Auftreten einer Frühgeburtlichkeit oder ROP auftreten und in diesem Alter noch behandelt werden kann (91).

Darüber hinaus untersuchte die WPS auch die augenärztliche Untersuchung der Teilnehmenden mit Strabismus. Bei reifgeborenen Kindern im Alter von 4-10 Jahren mit Strabismus waren 75% (3/4) innerhalb der letzten 12 Monate nicht bei einer augenärztlichen Untersuchung, während nur 10% (4/42) der frühgeborenen Kinder im selben Zeitraum bei keiner augenärztlichen Untersuchung waren. Im Rahmen unserer Analyse ergab sich ein ähnliches Ergebnis: Von den nicht schielenden Proband*innen im Erwachsenenalter waren ca. 53% (86/163) und bei den schielenden Teilnehmenden 80% (20/25) mindestens einmal bei einer augenärztlichen Untersuchung bis zum 6. Lebensjahr. Die Ursache hierfür könnte in beiden Studien das gehäufte Auftreten von Komplikationen sein, welche häufigere Augenkontrollen notwendig machen.

Schlussendlich machen diese Daten eindrücklich deutlich, dass bereits seit 1969 die meisten Frühgeborenen nach der Geburt eine augenärztliche Untersuchung innerhalb der ersten 6 Lebensjahre wahrnahmen. Dennoch muss eingeräumt werden, dass ein gewisser Untersuchungsbias nicht ausgeschlossen werden kann. Trotzdem kann nach dem ausführlichen Vergleich der Studien eine positive Entwicklungstendenz bezüglich der

augenärztlichen Versorgung ehemaliger Früh- und Reifgeborener festgestellt werden, die in beiden Gruppen jedoch, insbesondere im Vorschulalter, noch verbesserungsfähig ist.

5.5.2 Behandlungszufriedenheit aus der retrospektiven Sicht der Eltern

In der vorliegenden Studie wurde die augenärztliche Versorgung früh- und reifgeborener Kinder, die in den Jahren 1969-2002 geboren wurden aus der retrospektiven Sicht der Eltern erfasst. Nachdem die ophthalmologischen Untersuchungsergebnisse bereits analysiert wurden, versucht die vorliegende Studie zudem eine Einschätzung zur Zufriedenheit der Eltern mit der damaligen augenärztlichen Versorgung zu geben. Darüber hinaus werden die Angaben von Eltern, deren teilnehmende Kinder während des Untersuchungszeitraumes <30 Jahre waren, verglichen mit den Angaben von Eltern, deren teilnehmende Kinder zum Zeitpunkt der Studiendurchführung > 30 Jahre alt waren.

5.5.3 Behandlungszufriedenheit in Kindheit und Jugend

Die Eltern wurden zu den Zeiträumen der augenärztlichen Untersuchung bis zum 6. Lebensjahr sowie zwischen dem 7. und 18. Lebensjahr befragt. Zum einen sollten sie beantworten, ob eine augenärztliche Untersuchung in diesem Zeitraum stattfand und zum anderen sollten sie dieselbige bewerten.

Die Eltern von Teilnehmenden ≤ 30 Jahren bewerteten die Augenärzt*innen für die augenärztliche Versorgung bis zum 6. Lebensjahr in den Gruppen 1-6 folgendermaßen: $2,5 \pm 1,6$; $2,8 \pm 1,2$; $2,5 \pm 1,0$; $3,2 \pm 1,8$; $1,7 \pm 0,6$; $1,9 \pm 0,9$. Bei den Eltern von Teilnehmenden > 30 Jahren wurde die augenärztliche Versorgung bis zum 6. Lebensjahr in den Gruppen 1-6 wie folgt bewertet: $2,6 \pm 1,7$; $2,4 \pm 1,2$; $3,0 \pm 1,0$; $5,0$; $1,5 \pm 0,7$; -. Obwohl zwischen den zu bewertenden Zeiträumen teilweise Jahrzehnte liegen, sind die Angaben der Eltern sehr ähnlich. Besonders bemerkenswert ist, dass obwohl Teilnehmende mit dem Auftreten einer ROP sowie einer ROP-Behandlung ein hohes Risiko für postnatale Komplikationen haben, wurden die behandelnden Augenärzt*innen von den Eltern beider Gruppen mittels Schulnoten besser bewertet als dies Eltern von reifgeborenen Teilnehmenden taten. Dies könnte durch den erhöhten Versorgungsbedarf ersterer Kinder aufgrund von ambylogenen Risikofaktoren wie z.B. Strabismus und Refraktionsfehlern (84, 87) bedingt sein. Dadurch waren die Eltern möglicherweise mit den betreuenden Augenärzt*innen sowie den notwendigen Behandlungen vertrauter und empfanden die augenärztliche Versorgung in der Folge besser. Wenngleich erstmalig bei einem bemerkenswerten Proband*innenkollektiv Daten zur augenärztlichen Behandlungszufriedenheit aus drei Jahrzehnten erhoben wurden, muss auch an dieser Stelle

darauf hingewiesen werden, dass die Interpretation durch die lange in der Vergangenheit liegenden Ereignisse erschwert wird. Zudem sind die Gruppen der befragten Eltern unterschiedlich groß. Bei den Eltern von Teilnehmenden > 30 Jahren konnte sogar gar keine Angabe in die Analyse einbezogen werden. Aufgrund dessen ist die Vergleichbarkeit der Daten reduziert.

Um zu untersuchen, wie sich die augenärztliche Versorgung nach dem 6. Lebensjahr entwickelte, wurden die Eltern separat zu dem Zeitraum zwischen dem 7. und 18. Lebensjahr befragt. Zunächst ist festzuhalten, dass die augenärztliche Untersuchungsquote bei beiden Gruppen in dieser Entwicklungsphase 75-100% betrug und demnach aufzeigt, dass in den Jahren 1969-2002 eine augenärztliche Versorgung bei der Mehrheit von ehemals Früh- und Reifgeborenen stattfand. Die Häufigkeit dieser Besuche wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit jedoch nicht quantitativ erfasst. Da Eltern die medizinische Versorgung in der Kindheit und Jugend betreuen, um die Gesundheit Ihrer Kinder sicherzustellen und die Ergebnisse potenzieller Behandlungen unmittelbar miterleben und begleiten, ist die Bewertung der Eltern im Rahmen der augenärztlichen Versorgungsforschung von Bedeutung. In diesem Zuge wurden die Eltern von Teilnehmenden ≤ 30 Jahren gebeten anzugeben, ob sie die augenärztliche Betreuung zwischen dem 7. und 18. Lebensjahr als ausreichend empfanden. Eine ausreichende Betreuung wurde in den Gruppen 1-6 folgendermaßen angegeben: 96% (24/ 25); 92,5% (37/40); 91,7% (22/24); 100% (5/5); 94,7% (18/19); 100% (7/7). Auch die Eltern von Teilnehmenden > 30 Jahren wurden gebeten anzugeben, ob sie die augenärztliche Betreuung zwischen dem 7. und 18. Lebensjahr als ausreichend empfanden. Eine ausreichende Betreuung wurde in den Gruppen 1-6 folgendermaßen angegeben: 83,3% (20/24); 94,4% (17/18); 92,9 % (13/14); 0% (0/1); 100% (2/2); 100% (1/1). Die Daten machen deutlich, dass sowohl Eltern von Frühgeborenen, unabhängig vom Auftreten einer ROP bei ihren Kindern, als auch Eltern von Reifgeborenen die augenärztliche Betreuung als ausreichend empfanden und mit dieser zufrieden waren. Dies ist positiv, da bei Frühgeborenen, insbesondere mit ROP, aufgrund des Entwicklungsrückstandes ein erhöhtes Komplikationsrisiko und eine erhöhte Auftretensrate an Augenpathologien besteht (85, 88), die im Laufe der Kindheit und Jugend mit vermehrten Augenarztbesuchen einhergehen können.

Analog zu dem Befragungszeitraum bis zum 6. Lebensjahr wurden die betreuenden Augenärzt*innen von Eltern von Teilnehmenden ≤ 30 Jahren auch für den Zeitraum zwischen dem 7.-18. Lebensjahr in den Gruppen 1-6 mit Schnulnoten bewertet: $2,0 \pm 1,1$; $2,5 \pm 1,0$; $2,2 \pm 0,6$; $2,4 \pm 0,5$; $1,8 \pm 0,6$; $2,0 \pm 0,8$. Die betreuenden Augenärzt*innen wurden von Eltern von Teilnehmenden > 30 Jahren für den Zeitraum zwischen dem 7.-18. Lebensjahr in den Gruppen 1-6 mit den folgenden Schnulnoten bewertet: $2,3 \pm 1,5$; $2,1 \pm 0,6$; $2,8 \pm 1,3$; $6,0$; $1,5 \pm 0,7$; -.

In Kongruenz zu den Bewertungen für den Zeitraum der frühen Kindheit, fällt die Einstufung in der späten Kindheit und Jugend ebenfalls gut aus. Auch für diesen Abschnitt werden die Augenärzt*innen von Eltern von Teilnehmenden mit ROP bei beiden Gruppen besser bewertet.

*Behandler*innenwechsel*

Ein weiterer Teil der Befragung zur Behandlungszufriedenheit bestand auch in dem Punkt eines potenziellen Augenarztwechsels. In der Analyse wurde unterschieden zwischen einem Wohnortwechsel, einer Behandlungsunzufriedenheit oder anderen Gründen.

Ein Wechsel des Augenarztes/ der Augenärztin, unabhängig vom Grund des Wechsels, wurde in den Gruppen 1-6 folgendermaßen angegeben: 21% (12/57); 43,1% (25/58); 52,7% (20/38); 16,7% (1/6); 23,9% (5/21); 50% (4/8). Dabei ist der Anteil an Eltern, die den Augenarzt/ die Augenärztin aufgrund eines Wohnortwechsels wechselten, am geringsten. So wurde von deutlich mehr Eltern der Gruppen 1-6 angegeben, dass ein Wechsel des Augenarztes beziehungsweise der Augenärztin aufgrund einer Behandlungsunzufriedenheit stattfand: 7% (4/57); 15,5% (9/58); 21,1% (8/38); 16,7% (1/6); 4,8% (1/21); 25% (2/8). Diese Daten zeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Eltern Frühgeborener mit und ohne ROP gab. Daraus lässt sich schließen, dass die Behandlung trotz häufigerer Besuche von Teilnehmenden mit ROP inklusive vermehrter therapeutischer Maßnahmen nicht zu einem häufigeren Wechsel der Behandler*innen führte im Vergleich zu Proband*innen ohne ROP. Dies unterstützt die obigen Erkenntnisse, dass ein Großteil der Eltern angab, die augenärztliche Betreuung ihrer Kinder in der Kindheit und Jugend als ausreichend empfunden zu haben.

Insgesamt deuten die Daten der vorliegenden Arbeit darauf hin, dass die Versorgung der Früh- und Reifgeborenen in Deutschland in den Jahren 1970-2000 von den Eltern sowohl quantitativ als auch qualitativ als ausreichend empfunden wurde. Wenngleich erstmalig bei einem bemerkenswerten Proband*innenkollektiv Daten zur augenärztlichen Behandlungszufriedenheit aus drei Jahrzehnten erhoben wurden, muss auch an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass die Interpretation aufgrund der lange in der Vergangenheit erfragten Ereignisse erschwert wird. Zudem sind die Gruppen der befragten unterschiedlich groß, bei den Eltern von Teilnehmenden > 30 Jahren konnte teils gar keine Angabe in die Analyse einbezogen werden. Aufgrund dessen ist die Vergleichbarkeit der Daten herabgesetzt und muss bei der Deutung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Abschließend ist uns bislang keine Frühgeborenenkohorte dieser Größe bekannt, bei der Daten von Frühgeborenen und Reifgeborenen, den daraus resultierenden

ophthalmologischen Untersuchungsergebnissen sowie der augenärztlichen Versorgung von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter inklusive einer Befragung aus der retrospektiven Sicht der Eltern erhoben wurden. Diese bislang einzigartige Datenerhebung ist eine Stärke der Arbeit. Demnach konnten wir mit unserer Studie erstmalig Daten zur augenärztlichen Versorgung und zur jährlichen Inanspruchnahme derselbigen in Zusammenhang mit der augenärztlichen Anamnese der Proband*innen darstellen und somit eine Lücke in der Literatur schließen. Es zeigt sich anhand unserer Daten, dass insbesondere die extrem Frühgeborenen und v.a. diejenigen mit postnataler behandlungsbedürftiger ROP deutlich häufiger Anomalien wie Strabismus, Refraktionsfehler sowie Amblyopie aufweisen und diese Patientengruppe auch im Erwachsenenalter häufiger eine augenärztliche Untersuchung beanspruchen.

5.6 Amblyopiescreening

Bislang ist unklar, ob und welche augenärztlichen Screeninguntersuchungen bei Kindern und Jugendlichen die Auftretensrate von Amblyopien verringern können. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen konnte anhand seiner Betrachtungen von Studien mit Vorschulkindern aus der Gesamtbevölkerung keinen zusätzlichen Nutzen eines augenärztlichen bevölkerungsbezogenen Screenings zur Vermeidung von Amblyopien bei Kindern und Jugendlichen nachweisen (147, 148).

Die Amblyopieprävalenz in Deutschland beträgt 5,6% (91). In Deutschland finden aktuell lediglich Früherkennungsuntersuchungen im Rahmen der „U“-Untersuchungen bei Kinderärzt*innen im Kleinkindalter statt, aber keine routinemäßigen augenärztlichen Kontrollen. Es stellt sich jedoch die Frage, ob nicht insbesondere Risikogruppen wie Frühgeborene eine entsprechende augenärztliche Untersuchung mit orthoptischem Status erhalten sollten und nicht nur eine Sehschärfepfung im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung bei Kinderärzt*innen. Dies schlägt sich in den Empfehlungen der Fachgesellschaften nieder und wird von Analysen der GPES untermauert. Für reifgeborene Kinder wird in den ersten beiden Lebensjahren eine jährliche augenärztliche Basisdiagnostik empfohlen, ebenso im dritten bis sechsten Lebensjahr. Insofern Risikofaktoren vorliegen, sollte zum Ausschluss von Strabismus oder einer Refraktionsamblyopie bereits im Alter von sechs bis zwölf Monaten eine augenärztliche Untersuchung stattfinden, spätestens jedoch mit 30-42 Monaten, auch unabhängig von dem Auftreten von Risikofaktoren.

5.6.1 Nutzen eines Amblyopiescreening

Zu dem Nutzen eines generellen Amblyopiescreenings bei allen Kindern liegen in der medizinischen Literatur bereits Analysen vor.

Eine 2007 veröffentlichte schwedische Studie nahm es sich zum Ziel, das Sehscreening-System in Schweden zu untersuchen. Dabei wurden bei rund 3100 im Jahr 1982 in drei Gemeinden geborenen Kindern bis zum zehnten Lebensjahr Amblyopiescreenings durchgeführt. Um den Nutzen des Screenings zu beurteilen, wurden die Dokumentationen zu den Screeninguntersuchungen zwischen dem 1. und 10. Lebensjahr sowie damit einhergehende potenzielle Nachuntersuchungen analysiert. Im Anschluss berichteten die Autor*innen von einer niedrigen Amblyopieprävalenz der diagnostizierten und behandelten Kinder im Alter von 10 Jahren (149).

Die Ergebnisse einer 2003 veröffentlichten britischen Längsschnittstudie kommen zu einem ähnlichen Ergebnis. Dabei wurden die orthoptischen Ergebnisse von Kindern, die zwischen dem 01.04.1991 und 31.12.1992 geboren wurden, im Alter von 7,5 Jahren verglichen, nachdem ein Teil der Kinder mit 37 Monaten ein Amblyopiescreening erhielt, ein anderer Teil erhielt dieses Screening nicht. Die orthoptischen Untersuchungen im Alter von 7,5 Jahren wurden von Orthoptist*innen durchgeführt, denen die Anamnese der Kinder völlig fremd war. Zur zusätzlichen Qualitätskontrolle wurden 3 % der Kinder nach 6 Wochen zusätzlich zu einer Wiederholungsuntersuchung eingeladen. In die statistische Analyse wurden 6081 Kinder eingeschlossen, wovon 24,9% (1516 Kinder) ein Screening im Alter von 37 Monaten angeboten wurde und 16,7% (1019 Kinder) das Screening letztendlich erhielten. Im Rahmen der Studie wurden weitere Unterschiede der Proband*innengruppen festgestellt. Die Autor*innen unterschieden dabei zwischen zwei Gruppen: Proband*innen, die an der Screeninguntersuchung teilnahmen und Teilnehmende, die eine Einladung zu einem Sehscreening erhielten, aber nicht teilnahmen sowie Kinder, die nicht eingeladen wurden. Bei Müttern der ersteren Gruppe stellten die Autor*innen einen höheren Bildungsabschluss sowie eine geringere Wahrscheinlichkeit während der Schwangerschaft zu rauchen fest. Diese Ergebnisse zeigen den wichtigen Faktor der Verantwortung der Eltern im Rahmen der augenärztlichen Versorgung ihrer Kinder auf. In Bezug auf die okulären Ergebnisse berichteten die Autor*innen von einer besseren mittleren Sehschärfe, nachdem eine Behandlung des schlechter sehenden Auges in Folge eines Sehscreenings erfolgte, im Vergleich zu nicht gescreenten Kindern. Die Analyse ergab ebenfalls, dass Kinder, die mit 7,5 Jahren schielten bzw. nicht schielten, in der Vergangenheit jedoch nach einem Vorschulscreening eine Strabismusbehandlung erhielten, mit 7,5 Jahren eine bessere mittlere Sehschärfe aufwiesen als die Kontrollgruppe. Insgesamt kamen die Autor*innen nach diagnostizierter und behandelter Amblyopie auf eine Abnahme der Amblyopieprävalenz um

45%, welche den Nutzen einer Screeninguntersuchung im Vorschulalter belegt. Dennoch stufen sie dieses Ergebnis als nur geringfügig signifikant ein, da lediglich 16,7% der Proband*innen das Screening erhielten (150).

Eine zeitgleich durchgeführte Studie als Teil der Längsschnittstudie aus Großbritannien untersuchte und verglich die Amblyopieprävalenz von zwei Gruppen ebenfalls im Alter von 7,5 Jahren. Die Proband*innen in Gruppe 1 erhielten ein Amblyopiescreening mit 8, 12, 18, 25, 31 und 37 Monaten, während die Kontrollgruppe lediglich nach 37 Monaten ein solches Screening durch Orthoptist*innen erhielt. Ursprünglich nahmen 3490 Kinder an der Studie teil. An den Abschlussuntersuchungen nahmen jedoch nur 1929 Kinder teil, von denen 1088 der Gruppe 1 und 826 der Gruppe 2 in die Analyse mit einbezogen wurden. Auch bei diesem Proband*innenkollektiv spielte der soziale Status der Mutter eine Rolle: Hatten die Mütter zumindest einen Schulabschluss, wohnten nicht in einer Sozialwohnung oder trat Strabismus in der Familie auf, war die Wahrscheinlichkeit höher, dass die Kinder zur abschließenden Untersuchung erschienen. Die Teilnehmenden der ersten Gruppen wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 7,5 Jahren insgesamt eine geringere Amblyopieprävalenz sowie eine bessere Sehschärfe des amblyopen Auges auf. Außerdem war der Anteil an Kindern, die in Folge einer Amblyopiebehandlung vor dem dritten Lebensjahr erstmalig zu einem Augenarzt/ einer Augenärztin überwiesen wurden höher im Vergleich zur Kontrollgruppe. Da diese Überweisungen jedoch alle zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattfanden, kann anhand dieser Daten kein einheitlicher Zeitpunkt für ein Amblyopiescreening empfohlen werden. Dennoch sind sich die Autor*innen der Studien anhand der Daten über das Nutzen eines frühzeitigen Amblyopiescreenings im Vorschulalter einig, um dem Auftreten einer Amblyopie und Refraktionsfehlern durch das frühzeitige Einleiten einer Behandlung vorzubeugen (151).

5.6.2 Kriterien eines Amblyopiescreenings

Bei der Durchführung eines Amblyopiescreenings spielen der Zeitpunkt sowie die Spezifität und die Sensitivität der Untersuchungen eine wichtige Rolle. Unter anderem dieser Frage stellte sich eine deutsche Studie aus dem Jahr 1999. Dabei wurden 1180 Kinder in 121 deutschen Kindergärten im Alter von drei Jahren von Orthoptist*innen und nicht wie sonst üblich von Kinderärzt*innen untersucht. Nach drei bis sechs Monaten erfolgte eine erneute Untersuchung. Bei Auffälligkeiten wurden die Kinder zur weiteren Behandlung zu einem Augenarzt/ einer Augenärztin überwiesen. Es wurden 2,3% der Kinder mit orthoptischem Behandlungsbedarf identifiziert, während bei 10,8% der Kinder kein eindeutiges Ergebnis festgestellt werden konnte, was meist in der fehlenden Compliance begründet lag. Die Autor*innen sind sich einig, dass Kindergärten einen guten Ort darstellen, um einen Großteil

von Kindern relativ mühelos orthoptisch zu untersuchen und eine potenzielle Behandlung von Strabismus, Refraktionsfehlern und Amblyopie frühzeitig einzuleiten. Möglicherweise sollte das Screening jedoch erst im Alter von vier Jahren stattfinden, da die Autor*innen von einer verbesserten Zusammenarbeit der Kinder ausgehen (152). Diese Studie macht den Nutzen eines Amblyopiescreening erneut deutlich und liefert zudem wichtige Ansatzpunkte zu potenziellen Punkten eines Screeningprotokolls. Dennoch muss festgehalten werden, dass keine Vergleichsgruppe zu beispielsweise orthoptisch weniger geschulten Kinderärzt*innen oder einer älteren Proband*innenkohorte vorlag.

Aufgrund der hohen Prävalenz von Amblyopien, insbesondere bei Personen mit dem postnatalen Auftreten einer ROP, könnte die Möglichkeit bestehen, dass v.a. diese von weiteren augenärztlichen Kontrolluntersuchungen auch noch nach dem 6. Lebensjahr profitieren könnten. Andererseits ist die Rate von Amblyopien bei den verschiedenen Frühgeborenen insbesondere ohne ROP relativ gering, weshalb weitere augenärztliche Kontrolluntersuchungen aller frühgeborenen Personen auch nach dem sechsten Lebensjahr evtl. weniger zielführend sein könnten. Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass engmaschige augenärztliche Kontrollen der von der Studie hauptsächlich untersuchten Erkrankungen Amblyopie und Strabismus, anders als im Kindesalter im fortgeschrittenen Erwachsenenalter meist kaum noch eine therapeutische Relevanz haben und deshalb möglicherweise nicht empfehlenswert sind (146).

Schmucker et al. veröffentlichten 2009 ihre Untersuchungen der bis dato verfügbaren Literatur bezüglich des Nutzens eines Amblyopiescreenings im Vorschulalter. Die Autor*innen kamen zu dem Schluss, dass die Fragestellung zum Zeitpunkt der Studienveröffentlichung nur unzureichend beantwortbar war und schlagen zur besseren Beurteilung zukünftig eine einheitliche Definition der Amblyopie, genau festgelegte Referenzwerte für Refraktionsfehler und Binokularsehen sowie kontrollierte Längsschnittstudien unter Beachtung dieser Fakten vor (153, 154). Dieser Empfehlung schließen wir uns mit Blick auf die diskutierten Studien sowie unseren Ergebnissen an.

Eine 2022 veröffentlichte australische Studie von French et al. untersuchte das Screeningprogramm in New South Wales, das so genannte „Statewide Eyesight Preschooler Screening“ (StEPS). Das seit 2008 bestehende Sehscreeningprogramm wird bei 4-jährigen Kindern in Vorschulen oder Kinderbetreuungseinrichtungen durchgeführt und zielt darauf ab, eine Amblyopie frühzeitig zu erkennen und ggf. zu behandeln. Die vom Gesundheitsministerium von New South Wales in Auftrag gegebene Studie sollte die Effektivität des Screenings der Jahre 2009-2016 ermitteln. Im Rahmen der Studie wurde

719686 Kindern das Screening angeboten, 74% davon ließen sich letztlich von Laien oder geschulten Krankenpflger*innen untersuchen. In den Jahren 2009 bis 2016 stieg die Screeningrate von 67,3% auf 74,9% an. Davon war der Anstieg in ländlichen Regionen größer als in städtischen Gebieten. Das Ziel der Studie, in drei aufeinanderfolgenden Jahren eine Screeningrate von >80%, wurde in den Jahren 2013-2018 erreicht. Insgesamt wurden 19,2% der Kinder an einen Augenarzt/ eine Augenärztin überwiesen bzw. diesen Kindern wurde geraten, innerhalb von 12 Monaten ein erneutes Screening durchführen zu lassen. Grundsätzlich zeigte die Studie eine gute Effektivität bei einem großen Proband*innenkollektiv und konnte darstellen, dass ein Screening unabhängig von der geographischen Lage in Vorschulen im Alter von 4 Jahren gut realisierbar und durchführbar ist.

Im Rahmen einer weiteren Studie zur Untersuchung der StEPS wurde unter anderem eine Literaturrecherche zu essenziellen Fragestellungen bezüglich der Umsetzung eines Amblyopiecreenings durchgeführt mit dem Ziel, ein solches Screening eventuell auf nationaler Ebene zu etablieren (155). Die Autor*innen um Crippa et. al kamen zu dem Ergebnis, dass im Alter von 4 bzw. 4,5 Jahren bei der Verwendung von erwachsenenäquivalenten Sehtests eine Testbarkeit der Sehschärfe von 93% bzw. 95% möglich ist. Ein Screening im Alter von 3-5 Jahren bietet zudem den Vorteil, dass eine Therapie rechtzeitig eingeleitet und durchgeführt werden kann, da Sehverluste in diesem Alter in der Regel reversibel sind (146). Dies ist im Einklang mit den Ergebnissen von Barry et al., die ebenfalls ein Screening im Alter von 4 Jahren für sinnvoll erachten (152). Die Autor*innen empfehlen, das Screening an Vorschulen, Kindertagesstätten oder Tagespflegeeinrichtungen mit dem Einverständnis der Eltern durchzuführen, da so ein zusätzlicher Extraaufwand für die Eltern entsteht. Bezüglich des Screeningpersonals befürworten Crippa et al. auf Grundlage der medizinischen Literatur orthoptistisch geschulte Laien, da diese keinen Nutzen aus einem Screening ziehen und ebenso gute Untersuchungsergebnisse erzielen. Als Nachteil werden hier vermehrte falsch positive Ergebnisse gesehen, die jedoch im Rahmen eines sekundären Screenings durch Orthoptst*innen reduziert werden können. Die von Schmucker et al. geforderten Referenzwerte eines Screeningprogrammes sind im StEPS-Modell bereits etabliert. Im Rahmen dieses Programmes werden die Kinder nicht nur in bestanden oder nicht bestanden unterteilt, sondern es erfolgt eine weitere Unterteilung in Kinder, die nach 12 Monaten ein erneutes Screening erhalten sollen oder Kinder mit niedriger bzw. hoher Priorität für eine augenärztliche Untersuchung (155). Das australische StEPS-Modell zeigt eindrücklich, dass auf internationaler Ebene bereits konkrete, untersuchte und gut umsetzbare Konzepte für Amblyopiecreenings vorliegen. Bei dieser Studie wäre zukünftig eine Langzeitstudie wünschenswert, um zu untersuchen, mit welcher Sensitivität betroffene Kinder detektiert, wie

effektiv sie anschließend behandelt werden können und wie augenärztliche Untersuchungsergebnisse im Jugend- und Erwachsenenalter ausfallen.

Die bisher veröffentlichten Studien zu ophthalmologischen Pathologien ehemaliger Frühgeborener im Vergleich zu Reifgeborenen sind eindeutig belegt und auch die daraus entstehenden lebenslangen Folgen sind nachgewiesen. Die Studienlage zur augenärztlichen Versorgung sowie Amblyopiescreenings von Früh- und Reifgeborenen fällt dagegen geringer aus. Während auf nationaler Ebene hierzulande in einem generellen Amblyopiescreening bis dato kein Nutzen gesehen wird, liefern internationale Studien andere Resultate. Nach Betrachtung dieser Studien wurden sowohl der Nutzen als auch eine alltagstaugliche Realisierung eines Amblyopiescreenings in einem begrenzten Gebiet im Vorschulalter unter Beweis gestellt. Im Rahmen der in Deutschland durchzuführenden „U“-Untersuchungen wurden bereits spezielle Screeninguntersuchungen, wie das erweiterte Neugeborenen-Screening sowie das Neugeborenen-Hörscreening etabliert. Somit wird also ein besonderes Augenmerk auf potenzielle Erkrankungen in diesen Bereichen gelegt. In Anbetracht dessen und im Hinblick auf die internationale Studienlage wäre es denkbar, ein alleiniges, routinemäßiges Sehscreening bzw. Amblyopiescreening im Kindesalter durch Augenärzt*innen als Bestandteil des Untersuchungsprogramms einzuführen. Ein Nachteil hierbei wäre ein Extraaufwand für die Eltern. Alternativ könnte das Screening nach einer Schulung für die Kinderärzt*innen zum Amblyopiescreenings durch diese im Rahmen der U8 mit ca. 4 Jahren erfolgen. Diese Alternative wäre für die Eltern mit weniger Aufwand verbunden, da sie für die U8 ohnehin den Kinderarzt/ die Kinderärztin aufsuchen. Eine weitere Möglichkeit an das australische Vorbild angelehnt wäre ein Amblyopiescreening in Kindergärten durch orthoptisch geschulte Laien.

Bei den vorgestellten Studien handelte es sich ausschließlich um reifgeborene Proband*innenkohorten. Unseres Wissens nach wurden in der medizinischen Literatur bislang keine Vergleichsstudien von Reifgeborenen und Frühgeborenen durchgeführt hinsichtlich der Ergebnisse nach einem Amblyopiescreening in der Kindheit. Deshalb sind zweifelsohne weitere Studien oder Pilotprojekte notwendig, um verschiedene Screeningmodelle auf ihre Selektivität, Sensitivität sowie die Praktikabilität und Realisierbarkeit im klinischen Alltag zu untersuchen.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit liefert erstmalig Daten zur augenärztlichen Versorgung früh- und reifgeborener Personen über den Zeitraum von der Geburt bis zum Erwachsenenalter (18-52 Jahre). Es ist bereits bekannt, dass ehemals frühgeborene Kinder, insbesondere bei Auftreten einer ROP, aber auch unabhängig davon, häufiger amblyogene Risikofaktoren wie z. B. Refraktionsfehler und Strabismus aufweisen. Aufgrund dessen benötigen frühgeborene Kinder engmaschige augenärztliche Betreuung, um Augenerkrankungen frühzeitig zu detektieren und falls nötig zu therapieren. Es zeigt sich, dass je unreifer Personen geboren werden, desto häufiger werden auch noch im Erwachsenenalter Augenerkrankungen beobachtet, wie z. B. Strabismus und höhere Refraktionsfehler. Ehemalige Frühgeborene mit ROP-Behandlung gaben folglich am häufigsten an, innerhalb der letzten 12 Monate bei einer augenärztlichen Untersuchung gewesen zu sein.

Ergänzend dazu wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine Befragung der Eltern zur augenärztlichen Versorgung ihrer Kinder durchgeführt. Insgesamt zeigt sich eine gute Behandlungszufriedenheit der Eltern hinsichtlich der augenärztlichen Betreuung von früh- und reifgeborenen Kindern, insbesondere bei Kindern mit ROP. Außerdem empfand der Großteil der Eltern die augenärztliche Betreuung ihrer Kinder als ausreichend. Bei dem Vergleich von Teilnehmenden im aktuellen Alter über 30 Lebensjahren und unter 30 Lebensjahren zeigten sich keine bedeutenden Unterschiede hinsichtlich der zurückliegenden Behandlungszufriedenheit der Eltern. Dies deutet darauf hin, dass die augenärztliche Versorgung schon seit mehreren Jahrzehnten als ausreichend empfunden wird.

Im Hinblick auf unsere Ergebnisse und die aktuelle Studienlage schätzen wir den Nutzen eines Amblyopiescreenings bei Kindern im Vorschulalter als sinnvoll ein, um Entwicklungsbeeinträchtigungen und potenziell lebenslange Folgeerscheinungen zu verringern, die sich bei unseren Proband*innen und insbesondere bei frühgeborenen Personen mit ROP anhand des Bedarfes vermehrter Augenarztbesuche deutlich machten. Wenngleich bislang nur Studien zum Amblyopiescreening von Reifgeborenen durchgeführt wurden, ist es gut vorstellbar, dass die Ergebnisse auf Frühgeborene übertragbar sind. Hier besteht deshalb unbedingt weiterer Forschungsbedarf. Unsere Ergebnisse der weltweit größten Frühgeborenenkohorte zeigen eindrücklich, dass die augenärztliche Versorgung von Frühgeborenen in Deutschland, insbesondere mit ROP, in den letzten drei Jahrzehnten bereits bei der überwiegenden Mehrheit in der Kindheit und Jugend erfolgte und diese durch die Eltern retrospektiv als ausreichend empfunden wurde. Bis in die jüngste Vergangenheit berichteten die Teilnehmenden mit Strabismus, Refraktionsfehlern und Amblyopie von vermehrten Augenarztbesuchen. Dies macht die Auswirkungen dieser Anomalien bis ins

Erwachsenenalter deutlich. Auf Grundlage dieser Daten sowie der Tatsache der hohen Lebenserwartung durch den demographischen Wandel und des weiter zunehmenden Anteils an Frühgeborenen in der Gesamtbevölkerung, kommen wir zu dem Schluss, dass die augenärztliche Versorgung dieser Personen auch zukünftig eine Herausforderung darstellt und an Bedeutung gewinnt. Deshalb besteht auch zukünftig auf Grundlage der Ergebnisse dieser Studie die Notwendigkeit weiterer augenärztlicher Studien zur augenärztlichen Versorgungsforschung insbesondere von Frühgeborenen als Risikogruppe im Vergleich zu Reifgeborenen sowie zur Etablierung eines routinemäßigen Amblyopiescreenings im Kindesalter.

7. Literaturverzeichnis

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
2. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013;74 Suppl 1(Suppl 1):35-49.
3. Krohne TU. Frühgeborenenretinopathie. *Der Ophthalmologe*. 2018;115(6):454-5.
4. Fieß A, Kölb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, Blecha C, Oberacher-Velten I, et al. Axial Length and Anterior Segment Alterations in Former Preterm Infants and Full-Term Neonates Analyzed With Scheimpflug Imaging. *Cornea*. 2017;36(7):821-7.
5. Fieß A, Kölb-Keerl R, Schuster AK, Knuf M, Kirchhof B, Muether PS, et al. Prevalence and associated factors of strabismus in former preterm and full-term infants between 4 and 10 Years of age. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):228.
6. Fieß A, Christian L, Kölb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, Muether PS, et al. Peripapillary Choroidal Thickness in Former Preterm and Full-Term Infants Aged From 4 to 10 Years. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(15):6548-53.
7. Fieß A, Christian L, Janz J, Kölb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, et al. Functional analysis and associated factors of the peripapillary retinal nerve fibre layer in former preterm and full-term infants. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(10):1405-11.
8. Fieß A, Janz J, Schuster AK, Kölb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, et al. Macular morphology in former preterm and full-term infants aged 4 to 10 years. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(7):1433-42.
9. Fieß A, Schuster AK, Kölb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, Muether PS, et al. Corneal Aberrations in Former Preterm Infants: Results From The Wiesbaden Prematurity Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(14):6374-8.
10. Fieß A, Schuster AK, Pfeiffer N, Nickels S. Association of birth weight with corneal power in early adolescence: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2008. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186723.
11. Fieß A, Urschitz MS, Marx-Groß S, Nagler M, Wild PS, Münzel T, et al. Association of Birth Weight with Central and Peripheral Corneal Thickness in Adulthood-Results from the Population-Based German Gutenberg Health Study. *Children (Basel)*. 2021;8(11).
12. Fieß A, Schuster AK, Nickels S, Urschitz MS, Elflein HM, Schulz A, et al. Association of Low Birth Weight With Altered Corneal Geometry and Axial Length in Adulthood in the German Gutenberg Health Study. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(5):507-14.
13. Fieß A, Nickels S, Schulz A, Münzel T, Wild PS, Beutel ME, et al. The relationship of ocular geometry with refractive error in normal and low birth weight adults. *J Optom*. 2021;14(1):50-7.
14. Fieß A, Nickels S, Urschitz MS, Münzel T, Wild PS, Beutel ME, et al. Association of Birth Weight with Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Adulthood-Results from a Population-Based Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(8):4.

15. Fieß A, Ponto KA, Urschitz MS, Nickels S, Schulz A, Münzel T, et al. Birthweight and its association with retinal vessel equivalents - Results from the population-based German Gutenberg Health Study. *Acta Ophthalmol.* 2021;99(5):e773-e4.
16. Fieß A, Stingl J, Urschitz MS, Hoffmann EM, Münzel T, Wild PS, et al. Birth weight and its association with optic nerve head morphology - results from the population-based German Gutenberg Health Study. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(6):e1349-e50.
17. Fieß A, Wagner FM, Urschitz MS, Nagler M, Stoffelns B, Wild PS, et al. Association of Birth Weight With Foveolar Thickness in Adulthood: Results From a Population-Based Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(14):9.
18. Fieß A, Schuster AK, Nickels S, Elflein HM, Schulz A, Beutel ME, et al. Association of low birth weight with myopic refractive error and lower visual acuity in adulthood: results from the population-based Gutenberg Health Study (GHS). *Br J Ophthalmol.* 2019;103(1):99-105.
19. Fieß A, Elbaz H, Korb CA, Nickels S, Schulz A, Münzel T, et al. Low Birth Weight Is Linked to Age-Related Macular Degeneration: Results From the Population-Based Gutenberg Health Study (GHS). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(14):4943-50.
20. Fieß A, Lamparter J, Raum P, Peto T, Ponto KA, Nickels S, et al. Birth Weight and Diabetic Retinopathy: Results From the Population-Based Gutenberg Health Study (GHS). *Ophthalmic Epidemiol.* 2021;28(2):122-30.
21. Maier RF, Hummler H, Kellner U, Krohne TU, Lawrenz B, Lorenz B, et al. Augenärztliche Screening-Untersuchung bei Frühgeborenen (S2k-Level, AWMF-Leitlinien-Register-Nr. 024/010, März 2020). *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie.* 2021;225(01):19-33.
22. Fieß A, Kölb-Keerl R, Elflein HM, Schuster AK, Knuf M, Kirchhof B, et al. [Evaluation of Ophthalmic Follow-up Care of Former Pre-term and Full-term Infants Aged from 4 to 10 Years in Germany - Results of the Wiesbaden Prematurity Study (WPS)]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2019;236(10):1174-81.
23. Organization WH. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977;56(3):247-53.
24. Speer C. Neonatologie. *Pädiatrie.* 2019:77-133.
25. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7(1):e37-e46.
26. Gesundheitswesen IfrQtuTi. Bundesauswertung Perinatalmedizin: Geburtshilfe : IQTIG [Internet]; 2022 [zitiert am 05.03.2023]. Available from: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2021/pmgebh/DeQS_PM-GEBH_2021_BUAW_V01_2022-06-30.pdf. zuletzt abgerufen am 05.03.2023
27. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9606):75-84.
28. Jiang M, Mishu MM, Lu D, Yin X. A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(6):814-8.

29. Manuck TA. Racial and ethnic differences in preterm birth: A complex, multifactorial problem. *Semin Perinatol.* 2017;41(8):511-8.
30. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(5 Pt 1):1216-21.
31. McClymont E, Albert AY, Alton GD, Boucoiran I, Castillo E, Fell DB, et al. Association of SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy With Maternal and Perinatal Outcomes. *Jama.* 2022;327(20):1983-91.
32. Collins J. Global epidemiology of multiple birth. *Reprod Biomed Online.* 2007;15 Suppl 3:45-52.
33. Lee YM, Cleary-Goldman J, D'Alton ME. The impact of multiple gestations on late preterm (near-term) births. *Clin Perinatol.* 2006;33(4):777-92; abstract viii.
34. Hong JY, Lee HR, Kim Y, Kim YM, Sung JH, Choi SJ, et al. Changes in the perinatal outcomes of twin pregnancies delivered at a tertiary referral center in Korea during a 24-year period from 1995 to 2018. *Obstet Gynecol Sci.* 2020;63(3):251-60.
35. Challis J, Newnham J, Petraglia F, Yeganegi M, Bocking A. Fetal sex and preterm birth. *Placenta.* 2013;34(2):95-9.
36. Zeitlin J, Saurel-Cubizolles MJ, De Mouzon J, Rivera L, Ancel PY, Blondel B, et al. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? *Hum Reprod.* 2002;17(10):2762-8.
37. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nature reviews Disease primers.* 2019;5(1):78.
38. Ballabh P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol.* 2014;41(1):47-67.
39. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res.* 2001;50(5):553-62.
40. Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp Biol Med (Maywood).* 2020;245(2):85-95.
41. Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The Future. *Neonatology.* 2020;117(2):240-4.
42. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health.* 2014;128(5):399-403.
43. Huang YT, Lin HY, Wang CH, Su BH, Lin CC. Association of preterm birth and small for gestational age with metabolic outcomes in children and adolescents: A population-based cohort study from Taiwan. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(2):147-53.
44. Kerkhof GF, Breukhoven PE, Leunissen RW, Willemsen RH, Hokken-Koelega AC. Does preterm birth influence cardiovascular risk in early adulthood? *J Pediatr.* 2012;161(3):390-6.e1.
45. Chehade H, Simeoni U, Guignard JP, Boubred F. Preterm Birth: Long Term Cardiovascular and Renal Consequences. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(4):219-26.

46. Hovi P, Vohr B, Ment LR, Doyle LW, McGarvey L, Morrison KM, et al. Blood Pressure in Young Adults Born at Very Low Birth Weight: Adults Born Preterm International Collaboration. *Hypertension*. 2016;68(4):880-7.
47. Li S, Zhang M, Tian H, Liu Z, Yin X, Xi B. Preterm birth and risk of type 1 and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2014;15(10):804-11.
48. Hüning BM, Jäkel J. Frühgeburtlichkeit und langfristige Folgen bis ins Schulalter. Kindheit und Entwicklung. 2021.
49. Cannavò L, Perrone S, Viola V, Marseglia L, Di Rosa G, Gitto E. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22).
50. Zohsel K, Hohm E, Schmidt MH, Brandeis D, Banaschewski T, Laucht M. Die langfristigen Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf kognitive Entwicklung und Schulerfolg. Kindheit und Entwicklung. 2017.
51. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *The Lancet*. 2008;371(9608):261-9.
52. Hartnett ME. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(3):257-76.
53. Silverman WA. Epoché in retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child*. 1986;61(5):522-5.
54. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(5):1217-28.
55. Strube YNJ, Wright KW. Pathophysiology of retinopathy of prematurity. *Saudi J Ophthalmol*. 2022;36(3):239-42.
56. Philip AG. The evolution of neonatology. *Pediatr Res*. 2005;58(4):799-815.
57. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, Hallberg B, Löfqvist C, van Marter L, et al. Insulin-like growth factor 1 has multisystem effects on foetal and preterm infant development. *Acta Paediatr*. 2016;105(6):576-86.
58. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013;382(9902):1445-57.
59. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, Dos Santos PG, da Costa MC, Procianoy RS. The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(6):893-900.
60. Razak A, Faden M. Association of small for gestational age with retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(3):270-8.
61. Fortes Filho JB, Eckert GU, Tartarella MB, Procianoy RS. Prevention of retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(3):217-21.
62. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J aapos*. 2000;4(6):343-7.

63. Committee E, Group CfRoPC. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: natural history ROP: ocular outcome at 5½ years in premature infants with birth weights less than 1251 g. *Archives of Ophthalmology*. 2002;120(5):595-9.
64. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1993;100(2):230-7.
65. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021;128(10):e51-e68.
66. Fledelius HC, Bangsgaard R, Slidsborg C, laCour M. Refraction and visual acuity in a national Danish cohort of 4-year-old children of extremely preterm delivery. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(4):330-8.
67. Brémond-Gignac D, Copin H, Lapillonne A, Milazzo S. Visual development in infants: physiological and pathological mechanisms. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22 Suppl:S1-8.
68. Choi MY, Park IK, Yu YS. Long term refractive outcome in eyes of preterm infants with and without retinopathy of prematurity: comparison of keratometric value, axial length, anterior chamber depth, and lens thickness. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(2):138-43.
69. Sathar A, Abbas S, Nujum ZT, Benson JL, Sreedevi GP, Saraswathyamma SK. Visual Outcome of Preterm Infants Screened in a Tertiary Care Hospital. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2019;26(3):158-62.
70. Zha Y, Zhu G, Zhuang J, Zheng H, Cai J, Feng W. Axial Length and Ocular Development of Premature Infants without ROP. *J Ophthalmol*. 2017;2017:6823965.
71. Ferrone PJ, Trese MT, Williams GA, Cox MS. Good visual acuity in an adult population with marked posterior segment changes secondary to retinopathy of prematurity. *Retina*. 1998;18(4):335-8.
72. Quinn GE, Dobson V, Repka MX, Reynolds J, Kivlin J, Davis B, et al. Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1992;99(3):329-40.
73. Fieß A, Fauer A, Mildenerger E, Urschitz MS, Elflein HM, Zepp F, et al. Refractive error, accommodation and lens opacification in adults born preterm and full-term: Results from the Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES). *Acta Ophthalmol*. 2022;100(7):e1439-e50.
74. Darlow BA, Clemett RS, Horwood LJ, Mogridge N. Prospective study of New Zealand infants with birth weight less than 1500 g and screened for retinopathy of prematurity: visual outcome at age 7-8 years. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(11):935-40.
75. Fledelius HC. Pre-term delivery and subsequent ocular development. A 7-10 year follow-up of children screened 1982-84 for ROP. 3) Refraction. Myopia of prematurity. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996;74(3):297-300.
76. Fledelius HC. Pre-term delivery and the growth of the eye. An oculometric study of eye size around term-time. *Acta Ophthalmol Suppl* (1985). 1992(204):10-5.
77. Darlow BA, Elder MJ, Kimber B, Martin J, Horwood LJ. Vision in former very low birthweight young adults with and without retinopathy of prematurity compared with term born controls: the NZ 1986 VLBW follow-up study. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(8):1041-6.

78. Holmström M, el Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological long-term follow up of preterm infants: a population based, prospective study of the refraction and its development. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(11):1265-71.
79. Hellgren KM, Tornqvist K, Jakobsson PG, Lundgren P, Carlsson B, Källén K, et al. Ophthalmologic Outcome of Extremely Preterm Infants at 6.5 Years of Age: Extremely Preterm Infants in Sweden Study (EXPRESS). *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(5):555-62.
80. O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Fielder AR. Change of refractive state and eye size in children of birth weight less than 1701 g. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(4):456-60.
81. Larsson EK, Rydberg AC, Holmström GE. A population-based study on the visual outcome in 10-year-old preterm and full-term children. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(6):825-32.
82. Wu WC, Lin RI, Shih CP, Wang NK, Chen YP, Chao AN, et al. Visual acuity, optical components, and macular abnormalities in patients with a history of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1907-16.
83. Kirwan C, O'Keefe M, Fitzsimon S. Central corneal thickness and corneal diameter in premature infants. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83(6):751-3.
84. Holmström G, el Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological follow up of preterm infants: a population based, prospective study of visual acuity and strabismus. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(2):143-50.
85. Holmström G, Larsson E. Long-term follow-up of visual functions in prematurely born children--a prospective population-based study up to 10 years of age. *J aapos*. 2008;12(2):157-62.
86. Holmström G, Rydberg A, Larsson E. Prevalence and development of strabismus in 10-year-old premature children: a population-based study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2006;43(6):346-52.
87. O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Fielder AR. Strabismus in children of birth weight less than 1701 g. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):767-73.
88. O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, Tobin MJ, Moseley MJ, Ratib S, et al. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2002;109(1):12-8.
89. VanderVeen DK, Coats DK, Dobson V, Fredrick D, Gordon RA, Hardy RJ, et al. Prevalence and course of strabismus in the first year of life for infants with prethreshold retinopathy of prematurity: findings from the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(6):766-73.
90. VanderVeen DK, Bremer DL, Fellows RR, Hardy RJ, Neely DE, Palmer EA, et al. Prevalence and course of strabismus through age 6 years in participants of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. *J aapos*. 2011;15(6):536-40.
91. Elflein HM. [Amblyopia. Epidemiology, causes and risk factors]. *Ophthalmologie*. 2016;113(4):283-8.
92. Robaei D, Rose KA, Kifley A, Cosstick M, Ip JM, Mitchell P. Factors associated with childhood strabismus: findings from a population-based study. *Ophthalmology*. 2006;113(7):1146-53.

93. Cotter SA, Varma R, Tarczy-Hornoch K, McKean-Cowdin R, Lin J, Wen G, et al. Risk factors associated with childhood strabismus: the multi-ethnic pediatric eye disease and Baltimore pediatric eye disease studies. *Ophthalmology*. 2011;118(11):2251-61.
94. Elflein HM, Fresenius S, Lamparter J, Pitz S, Pfeiffer N, Binder H, et al. The prevalence of amblyopia in Germany: data from the prospective, population-based Gutenberg Health Study. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(19):338-44.
95. Schalij-Delfos NE, de Graaf ME, Treffers WF, Engel J, Cats BP. Long term follow up of premature infants: detection of strabismus, amblyopia, and refractive errors. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(9):963-7.
96. Fieß A, Grabitz SD, Mildenerger E, Urschitz MS, Fauer A, Hampel U, et al. A lower birth weight percentile is associated with central corneal thickness thinning: Results from the Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES). *J Optom*. 2022.
97. Jorgensen AM. Born in the USA—the history of neonatology in the United States: a century of caring. *NICU Currents*. 2010;1(1):8-11.
98. Lussy RC, Cifuentes RF, Siddappa AM. A history of neonatal medicine-past accomplishments, lessons learned, and future challenges. Part 1-the first century. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2005;10(2):76-89.
99. Bucher HU. Geschichte der Neonatologie: Eine Erfolgsgeschichte mit vielen Irrwegen. *Paediatrica*. 2018;29(2):7-9.
100. Nirmala S, Quadar MA, Veluru S, Tharay N, Kolli NK, Babu M. Apgar index as a probable risk indicator for enamel defects in primary dentition: A cross sectional study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2015;33(3):229-33.
101. Speer C. Surfactantsubstitutionstherapie: Ein entscheidender Durchbruch in der Behandlung des Atemnotsyndroms Frühgeborener. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2002;150:659-68.
102. PDDhcB-K J. Kennen Sie noch das Gebäude 105?
Auszüge aus der Festschrift „50 Jahre Kinderintensivstation Mainz“: Klinik- und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz [Internet]; 2015 [zitiert am 09.03.2023]. Available from: <https://www.unimedizin-mainz.de/kinderklinik/kinderintensivstation/historie/50-jahre-kinderintensivstation.html>. zuletzt abgerufen am 09.03.2023
103. Klinkhammer G. Neonatologie: Eine „Handvoll Mensch“. *Deutsches Ärzteblatt*. 2008;105:37.
104. Selbmann HK, Brach M, Elser H, Holzmann K, Johannigmann J, Riegel K. *Münchener Perinatal-Studie 1975–1977*. Deutscher Ärzteverlag, Köln. 1980.
105. Bundesausschuss G. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen gemäß § 136 Absatz 1 Nummer 2 SGB V in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 13 SGB V (Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene/QFR-RL). *Bundesanzeiger*. 2020;2005:15-684.
106. Gesundheitswesen I-IfQuTi. Perinatalzentren - Qualität der Versorgung sehr kleiner Frühgeborener: IQTIG - Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen [Internet]; [zitiert am 27.03.2023]. Available from: <https://perinatalzentren.org/startseite/>. zuletzt abgerufen am 27.03.2023

107. Trotter A. [Quality of Care for Very Low Birth Weight Infants in Germany - Evaluation of Publicly Available Data from 2014 to 2018]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2021;225(1):74-9.
108. Heller G, Schnell R, Rossi R, Thomas T, Maier RF. [What is the Optimal Minimum Provider Volume in the Provision of Care for Preterm Infants with a Birth Weight below 1250 g in Germany?]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2020;224(5):289-96.
109. Bundesausschuss G. Mindestmengenregelungen: Versorgung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegegewicht von < 1.250 Gramm (Nr. 8 der Anlage): Gemeinsamer Bundesausschuss [Internet]; 2020 [zitiert am 27.03.2023]. Available from: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4621/>. zuletzt abgerufen am 27.03.2023
110. Stahl A, Krohne T, Limburg E. Register zur Erfassung behandlungsbedürftiger Frühgeborenenretinopathie. *Z Prakt Augenheilkd.* 2012;33:500-4.
111. Mills MD. Evaluating the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Study (CRYO-ROP). *Arch Ophthalmol.* 2007;125(9):1276-81.
112. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, Fielder AR, Palmer EA, Saunders RA, et al. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(11):1470-6.
113. Group CfRoPC. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Pediatrics.* 1988;81(5):697-706.
114. Group CfRoPC. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Archives of Ophthalmology.* 2001;119(8):1110-8.
115. Good WV, Hardy RJ. The multicenter study of Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP). *Ophthalmology.* 2001;108(6):1013-4.
116. Averbukh E. The evidence supporting the early treatment for type 1 retinopathy of prematurity needs further evaluation. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(3):406; discussion 9-10.
117. Al-Ghamdi A, Albiani DA, Hodge WG, Clarke WN. Myopia and astigmatism in retinopathy of prematurity after treatment with cryotherapy or laser photocoagulation. *Can J Ophthalmol.* 2004;39(5):521-5.
118. Knight-Nanan DM, O'Keefe M. Refractive outcome in eyes with retinopathy of prematurity treated with cryotherapy or diode laser: 3 year follow up. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(11):998-1001.
119. Kaiser RS, Fenton GL, Tasman W, Trese MT. Adult retinopathy of prematurity: retinal complications from cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(4):729-35.
120. Kaiser RS, Trese MT, Williams GA, Cox MS, Jr. Adult retinopathy of prematurity: outcomes of rhegmatogenous retinal detachments and retinal tears. *Ophthalmology.* 2001;108(9):1647-53.
121. Smith BT, Tasman WS. Retinopathy of prematurity: late complications in the baby boomer generation (1946-1964). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2005;103:225-34; discussion 34-6.
122. Stahl A, Sukgen EA, Wu WC, Lepore D, Nakanishi H, Mazela J, et al. Effect of Intravitreal Aflibercept vs Laser Photocoagulation on Treatment Success of Retinopathy of Prematurity: The FIREFLY Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2022;328(4):348-59.

123. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364(7):603-15.
124. Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1551-9.
125. org DOGeVgd, V. RGe, V. BdADe. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur Anti-VEGF-Therapie der Frühgeborenenretinopathie. *Der Ophthalmologe*. 2020;117(9):873-85.
126. Walz JM, Bemme S, Reichl S, Akman S, Breuß H, Süsskind D, et al. [Treated cases of retinopathy of prematurity in Germany : 5-year data from the Retina.net ROP registry]. *Ophthalmologe*. 2018;115(6):476-88.
127. Akman SH, Pfeil JM, Stahl A, Ehlers S, Böhne C, Bohnhorst B, et al. [Epidemiology and treatment of retinopathy of prematurity. The Hannover data in the Retina.net ROP registry from 2001-2017]. *Ophthalmologe*. 2022;119(5):497-505.
128. Stahl Aea. European registry on retinopathy of prematurity: Stahl, A. et al. [Internet]; [zitiert am 27.03.2023]. Available from: <http://www.eu-rop.org>. zuletzt abgerufen am 27.03.2023
129. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engström E, Hård AL, Niklasson A, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(12):1711-8.
130. Wu C, Vanderveen DK, Hellström A, Löfqvist C, Smith LE. Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(4):443-7.
131. Hård AL, Löfqvist C, Fortes Filho JB, Procianny RS, Smith L, Hellström A. Predicting proliferative retinopathy in a Brazilian population of preterm infants with the screening algorithm WINROP. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(11):1432-6.
132. Bai YC, Wu R, Chen SZ, Wei SY, Chen HJ, Chen YC, et al. Efficacy of the WINROP algorithm for retinopathy of prematurity screening in Southern China. *Int J Ophthalmol*. 2021;14(1):127-32.
133. Hellgren G, Willett K, Engstrom E, Thorsen P, Hougaard DM, Jacobsson B, et al. Proliferative retinopathy is associated with impaired increase in BDNF and RANTES expression levels after preterm birth. *Neonatology*. 2010;98(4):409-18.
134. Tan W, Li B, Wang Z, Zou J, Jia Y, Yoshida S, et al. Novel Potential Biomarkers for Retinopathy of Prematurity. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:840030.
135. Bundesausschuss G. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie): Gemeinsamer Bundesausschuss [Internet]; 2015 [updated 15.12.2022] [zitiert am 11.05.2023]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3038/Kinder-RL_2022-12-15_iK-2022-12-15.pdf. zuletzt abgerufen am 11.05.2023
136. Lenzen-Schulte M. FUNDUSROTREFLEX-TEST Augenscreening in der Pädiatrie. *Dtsch Arztebl*. 2017;114(4):165.

137. e.V. BdArDeVuDOG. Leitlinie Nr. 2 Augenärztliche Basisdiagnostik bei Kindern in den ersten zwei Lebensjahren: BVA und DOG [Internet]; 2011 [zitiert am 21.02.2023]. Available from: <https://augeninfo.de/leit/leit02.pdf>, zuletzt abgerufen am 21.02.2023
138. e.V. BdArDeVuDOG. Leitlinie Nr. 3 Augenärztliche Basisdiagnostik bei Kindern vom beginnenden 3. bis zum vollendeten 6. Lebensjahr : BVA und DOG [Internet]; 2004 [zitiert am 21.02.2023]. Available from: <https://augeninfo.de/leit/leit03.pdf>. zuletzt abgerufen am 21.02.2023
139. e.V. BdArDeVuDOG. Leitlinie Nr. 4 Augenärztliche Basisdiagnostik bei Patienten ab dem 7. Lebensjahr: BVA und DOG [Internet]; 1998 [zitiert am 21.02.2023]. Available from: <https://augeninfo.de/leit/leitlinie.php?nr=leit04>. zuletzt abgerufen am 21.02.2023
140. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, et al. Analyse des neugeborenenkollektivs der bundesrepublik deutschland. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2006;66(10):956-70.
141. Fieß A, Wacker A, Gißler S, Fauer A, Mildenerger E, Urschitz MS, et al. Ophthalmologic Care of Former Preterm and Full-Term Infants during Their Childhood and Adolescence - A Retrospective View of Their Parents. Klin Monbl Augenheilkd. 2023;240(3):295-304.
142. Fieß A, Wacker A, Gißler S, Fauer A, Mildenerger E, Urschitz MS, et al. [Ophthalmic care of adults born preterm and full-term-results from the Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES) : Premature birth and ophthalmological care]. Ophthalmologie. 2023;120(6):608-19.
143. Bach M, Kommerell G. [Determining visual acuity using European normal values: scientific principles and possibilities for automatic measurement]. Klin Monbl Augenheilkd. 1998;212(4):190-5.
144. Oliver M, Nawratzki I. Screening of pre-school children for ocular anomalies. I. Screening methods and their practicability at different ages. Br J Ophthalmol. 1971;55(7):462-6.
145. Fieß A, Greven K, Mildenerger E, Urschitz MS, Elflein HM, Zepp F, et al. Visual acuity, amblyopia, and vision-related quality of life in preterm adults with and without ROP: results from the Gutenberg prematurity eye study. Eye (Lond). 2022.
146. Elflein HM, Fresenius S, Lamparter J, Pitz S, Pfeiffer N, Binder H, et al. Amblyopieprävalenz in Deutschland. Daten aus der prospektiven, populationsbasierten Gutenberg-Gesundheitsstudie. Dtsch Arztebl Int. 2015;112:338-44.
147. IQWiG G. Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres Abschlussbericht S05-02 Version. 2008;1.
148. IQWiG G. (S14-01) Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres–Rapid Report (Folgeauftrag zu Auftrag S05-02). 2015.
149. Kvarnström G, Jakobsson P, Lennerstrand G. Screening for visual and ocular disorders in children, evaluation of the system in Sweden. Acta Paediatr. 1998;87(11):1173-9.
150. Williams C, Northstone K, Harrad RA, Sparrow JM, Harvey I. Amblyopia treatment outcomes after preschool screening v school entry screening: observational data from a prospective cohort study. Br J Ophthalmol. 2003;87(8):988-93.

151. Williams C, Northstone K, Harrad RA, Sparrow JM, Harvey I. Amblyopia treatment outcomes after screening before or at age 3 years: follow up from randomised trial. *Bmj*. 2002;324(7353):1549.
152. Barry JC, König HH. Test characteristics of orthoptic screening examination in 3 year old kindergarten children. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(7):909-16.
153. Schmucker C, Grosselfinger R, Riemsma R, Antes G, Lange S, Lagrèze W, et al. Effectiveness of screening preschool children for amblyopia: a systematic review. *BMC Ophthalmol*. 2009;9:3.
154. Schmucker C, Grosselfinger R, Riemsma R, Antes G, Lange S, Lagrèze W, et al. Diagnostic accuracy of vision screening tests for the detection of amblyopia and its risk factors: a systematic review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(11):1441-54.
155. Crippa J, Flaherty M, Silveira S. Towards a national pre-school vision screening programme. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(6):948-52.

8. Danksagung

Ich möchte mich von Herzen bei allen Personen bedanken, die mich im Rahmen der Dissertation unterstützt und begleitet haben!

9. Tabellarischer Lebenslauf

