

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

Zusammenhang von Frühgeburtlichkeit und assoziierten Faktoren mit der  
Makulamorphologie bei ehemaligen Früh- und Reifgeborenen  
im Alter von 18 bis 52 Jahren

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

Vorgelegt von

Anna Marie Pfisterer  
aus Heidelberg

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

Tag der Promotion: 16. April 2024

Für meine Familie, die immer an meiner Seite steht – danke für eure Unterstützung.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis .....	IV
Tabellenverzeichnis .....	V
1 Einleitung .....	1
2 Literaturdiskussion .....	4
2.1 Einführung .....	4
2.2 Die Geschichte der Frühgeburtlichkeit.....	4
2.2.1 Allgemein .....	4
2.2.2 Die Versorgung der Frühgeborenen an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz .....	7
2.3 Risikofaktoren für eine Frühgeburt .....	7
2.4 Komplikationen der Frühgeburtlichkeit .....	8
2.4.1 Allgemeine Komplikationen .....	8
2.4.2 Retinopathia praematurorum.....	9
2.5 Die embryologische Entwicklung des Auges.....	11
2.6 Die embryologische Entwicklung der Netzhaut .....	14
2.6.1 Die Entwicklung der Netzhautschichten .....	14
2.6.2 Der Aufbau der Netzhautschichten im Erwachsenenalter .....	17
2.6.3 Die Entwicklung der Gefäßversorgung der Netzhaut .....	18
2.6.4 Die Entwicklung der Fovea.....	20
2.7 Die morphologischen Veränderungen des Auges bei Frühgeborenen.....	20
2.7.1 Die Netzhautschichtdicke in der Makula.....	20
2.7.2 Die Aderhautdicke .....	24
2.7.3 Die foveale Hypoplasie .....	26
2.7.3.1 Die Gradeinteilung der fovealen Hypoplasie .....	26
2.7.3.2 Das Vorkommen der fovealen Hypoplasie bei Frühgeborenen.....	28
2.7.3.3 Weitere mit der fovealen Hypoplasie assoziierte Faktoren.....	30
2.8 Die Sehentwicklung im Laufe des Lebens.....	31
2.8.1 Säugling.....	31
2.8.2 Kindheit.....	32
2.8.3 Jugend und Erwachsenenalter .....	33
2.8.4 Die Veränderungen in der Sehentwicklung bei Frühgeborenen.....	34
3 Material und Methoden .....	35
3.1 Studiendesign.....	35
3.2 Studienpopulation.....	35



## Inhaltsverzeichnis

3.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	37
3.4	Unterteilung der Studienpopulation .....	37
3.5	Einwilligung, ethische und datenschutzrechtliche Aspekte .....	37
3.6	Vorbereitung .....	38
3.7	Untersuchungszeitraum.....	38
3.8	Datenerhebung .....	39
3.8.1	Sichtung der Patientenakten.....	39
3.8.2	Fragebogen und allgemeine Untersuchung .....	39
3.8.3	Augenärztliche Untersuchung.....	40
3.9	Die optische Kohärenztomographie.....	41
3.9.1	Aufbau und Funktion der optischen Kohärenztomographie .....	41
3.9.2	Der Untersuchungsablauf der optischen Kohärenztomographie .....	46
3.10	Die Vermessung der Makula .....	47
3.11	Foveale Hypoplasie .....	48
3.12	Kovariable.....	48
3.13	Statistik .....	49
4	Ergebnisse .....	50
4.1	Charakteristika der Teilnehmenden.....	50
4.1.1	Allgemein .....	50
4.1.2	Geburtsparameter.....	51
4.1.3	Schwangerschaft .....	52
4.1.4	Perinatale Komplikationen .....	53
4.1.5	Okuläre Parameter .....	54
4.2	Netzhautschichtdicke.....	55
4.3	Foveale Hypoplasie .....	59
4.4	Assoziationsanalysen .....	63
4.4.1	Foveale Netzhautschichtdicke .....	63
4.4.2	Foveale Hypoplasie .....	65
5	Diskussion.....	67
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	67
5.2	Diskutierende Einordnung der Ergebnisse .....	68
5.2.1	Einführung .....	68
5.2.2	Die erhöhte Netzhautschichtdicke bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen .....	68
5.2.2.1	Der Einfluss von Gestationsalter, Geburtsgewicht und perinataler Hypotrophie .....	73
5.2.2.2	Der Einfluss der Retinopathia praematurorum .....	75

## Inhaltsverzeichnis

5.2.2.3	Der mögliche Einfluss anderer Perinatalparameter auf die Netzhautschichtdicke.....	76
5.2.3	Das erhöhte Auftreten der fovealen Hypoplasie bei Frühgeborenen .....	78
5.2.3.1	Das Gestationsalter und Geburtsgewicht als Risikofaktoren.....	81
5.2.3.2	Der mögliche Einfluss anderer Perinatalparameter auf die foveale Hypoplasie .....	82
5.3	Stärken und Schwächen der Arbeit .....	84
5.3.1	Generalisierbarkeit und Aussagekraft.....	84
5.3.2	Methodische Schwächen.....	84
5.3.2.1	Studiendesign .....	84
5.3.2.2	Datenerhebung .....	85
5.3.2.3	Datenauswertung.....	87
5.3.3	Stärken .....	88
5.4	Schlussfolgerung .....	89
6	Zusammenfassung .....	90
7	Literaturverzeichnis.....	92
8	Danksagung.....	103
9	Tabellarischer Lebenslauf.....	104

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AGA	engl.: <i>appropriate for gestational age</i>
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
B	β-Schätzer
BPD	bronchopulomale Dysplasie
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
ELM	äußere Grenzmembran (engl.: <i>external limiting membrane</i> )
engl.	englisch
ETDRS	engl.: <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
FD	foveale Absenkung (engl.: <i>foveal depression</i> )
FH	foveale Hypoplasie
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GCL	Ganglienzellschicht (engl.: <i>ganglion cell layer</i> )
GPES	<i>Gutenberg Prematurity Eye Study</i>
HELLP-Syndrom	hämolytische Anämie, erhöhte Leberenzyme, Thrombozytopenie (engl.: <i>hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count</i> )
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
ILM	innere Grenzmembran (engl.: <i>internal limiting membrane</i> )
INL	innere Körnerschicht (engl.: <i>inner nuclear layer</i> )
IPL	innere plexiforme Schicht (engl.: <i>inner plexiform layer</i> )
IQR	Interquartilabstand (engl.: <i>interquartile range</i> )
IRL	innere Netzhautschichten (engl.: <i>inner retinal layers</i> )
IS	Innensegment (engl.: <i>inner segment</i> )
IVH	intraventrikuläre Hirnblutung (engl.: <i>intraventricular hemorrhage</i> )
JGU	Johannes Gutenberg-Universität
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LA	linkes Auge
logMAR	dekadisch logarithmierter minimaler Auflösungswinkel, -log(Sehschärfe) (engl.: <i>logarithmic minimum angle of resolution</i> )
M.	Musculus
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule

## Abkürzungsverzeichnis

MW	Mittelwert
m/s	Meter pro Sekunde
n	Anzahl
N.	Nervus
NEC	nekrotisierende Enterokolitis (engl.: <i>neonatal necrotizing enterocolitis</i> )
nm	Nanometer
OCT	optische Kohärenztomographie (engl.: <i>optical coherence tomography</i> )
ONL	äußere Körnerschicht (engl.: <i>outer nuclear layer</i> )
OPL	äußere plexiforme Schicht (engl.: <i>outer plexiform layer</i> )
OR	Odds Ratio
ORL	äußere Netzhautschichten (engl.: <i>outer retinal layers</i> )
OS	Außensegment (engl.: <i>outer segment</i> )
PMA	postmenstruelles Alter (engl.: <i>postmenstrual age</i> )
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PR	Photorezeptorschicht
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
Q1	1. Quartil
Q3	3. Quartil
RA	rechtes Auge
RNFL	retinale Nervenfaserschicht (engl.: <i>retinal nerve fibre layer</i> )
ROP	Retinopathia praematurorum (engl.: <i>retinopathy of prematurity</i> )
RPE	retinales Pigmentepithel (engl.: <i>retinal pigment epithelium</i> )
S.	Seite
s	Sekunde
SD	Standardabweichung (engl.: <i>standard deviation</i> )
SD-OCT	Spektral-Domänen OCT (engl.: <i>spectral domain OCT</i> )
SE	Standardfehler (engl.: <i>standard error</i> )
SGA	engl.: <i>small for gestational age</i>
SS-OCT	Swept-Source OCT
SSW	Schwangerschaftswoche
V.	Vena
VEGF	vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (engl.: <i>vascular endothelial growth factor</i> )
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: <i>world health organisation</i> )
z. B.	zum Beispiel
°C	Grad Celsius
µm	Mikrometer

## Abkürzungsverzeichnis

♂

männlich

♀

weiblich

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Embryologische Entwicklung des Auges .....	13
Abbildung 2	Embryologische Entwicklung der Netzhautschichten und Aufbau der Netzhautschichten im Erwachsenenalter .....	16
Abbildung 3	Die Entwicklung der Gefäßversorgung der Netzhaut .....	19
Abbildung 4	Gradeinteilung der fovealen Hypoplasie.....	27
Abbildung 5	Studiendesign der Gutenberg Prematurity Eye Study.....	36
Abbildung 6	Kohärentes und inkohärentes Licht .....	42
Abbildung 7	Interferenzmuster.....	43
Abbildung 8	Aufbau der optischen Kohärenztomographie .....	45
Abbildung 9	Aufbau der Spektral-Domänen optischen Kohärenztomographie im Untersuchungsraum.....	47
Abbildung 10	Algorithmus für die Gradeinteilung der fovealen Hypoplasie.....	48
Abbildung 11	Boxplots foveale Netzhautschichtdicke .....	57
Abbildung 12	Boxplots foveale Netzhautschichtdicke ohne Teilnehmende mit fovealer Hypoplasie .....	58
Abbildung 13	Prävalenz der fovealen Hypoplasie in den verschiedenen Studiengruppen ..	60
Abbildung 14	Prävalenz der fovealen Hypoplasie und Gradeinteilung in den verschiedenen Studiengruppen .....	61
Abbildung 15	Anteil der Teilnehmenden mit einer reduzierten Sehschärfe im Zusammenhang mit dem Auftreten einer fovealen Hypoplasie .....	62

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Charakteristika der Teilnehmenden – Allgemeine Charakteristika und Geburtsparameter .....	51
Tabelle 2	Charakteristika der Teilnehmenden – Schwangerschaft.....	52
Tabelle 3	Charakteristika der Teilnehmenden – perinatale Komplikationen .....	53
Tabelle 4	Charakteristika der Teilnehmenden – okuläre Parameter.....	54
Tabelle 5	Deskriptive Netzhautschichtdicken der Studiengruppen .....	55
Tabelle 6	Auftreten und Gradeinteilung der foveale Hypoplasie innerhalb der Studiengruppen.....	59
Tabelle 7	Assoziationsanalyse der perinatalen Parameter mit der fovealen Netzhautschichtdicke .....	64
Tabelle 8	Assoziationsanalyse der perinatalen Parameter mit dem Auftreten einer fovealen Hypoplasie.....	66

# 1 Einleitung

Die Weltgesundheitsorganisation (englisch (engl.): *world health organisation* [WHO]) schätzt, dass weltweit pro Jahr ungefähr 15 Millionen Frühgeborene auf die Welt kommen. Dies entspricht 11,1 % aller Geburten, wobei es große länderspezifische Unterschiede gibt (1). Im Jahr 2018 sind in Deutschland 64.417 der Neugeborenen (8,38 %) vor der Vollendung von 37 Schwangerschaftswochen (SSW,  $\leq 36 + 6$  SSW) und somit als Frühgeborene zur Welt gekommen. Insgesamt waren 11.063 der Frühgeborenen in Deutschland (1,44 % aller Neugeborenen; 17,17 % aller Frühgeborenen) vor der Vollendung von 32 SSW geboren (2).

Die Prävalenz von Frühgeburtslichkeit nahm in den letzten Jahrzehnten immer weiter zu (3). Darüber hinaus hat sich die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einer vorzeitigen Geburt durch die bessere medizinische Versorgung in den letzten Jahrzehnten massiv gesteigert (4-7). Hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit nach einer Frühgeburt gibt es große regionale und länderspezifische Unterschiede. In Industrienationen wird die Überlebenswahrscheinlichkeit mit 50 % bei einem Gestationsalter (GA) von 24 SSW angegeben. In Entwicklungs- und Schwellenländern liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit von 50 % bei einem GA von 34 SSW. Dies zeigt die großen Unterschiede bezüglich der medizinischen Versorgung im Rahmen einer zu frühen Geburt (1).

Komplikationen als Folge von Frühgeburtslichkeit sind weltweit die häufigste Todesursache bei Kindern unter fünf Jahren (8, 9). Insgesamt sind 18 % aller Todesfälle bei Kindern unter fünf Jahren sowie 35 % der Todesfälle von Neugeborenen auf Komplikationen als Folge von Frühgeburtslichkeit zurückzuführen (10). Für die *disability-adjusted life years* (verlorene Jahre aufgrund von Krankheit, Behinderung oder frühem Tod) gilt unter anderem die Frühgeburtslichkeit und deren Komplikationen als Hauptursache (1990 20/1.000, Rang 3; 2010 11/1.000, Rang 8) (11). Für die Versorgung der Frühgeborenen nach der Geburt werden die Kosten in Deutschland auf 90.000–100.000 Euro pro Fall (12, 13) geschätzt. In den Vereinigten Staaten von Amerika machen die Frühgeborenen 9 % aller Lebendgeburten aus, verursachen jedoch 57 % der jährlichen Gesamtkosten der neonatalen Versorgung (14). Nicht miteingeschlossen sind Kosten, die aus der eventuell notwendigen lebenslangen Versorgung und den Komplikationen von ehemaligen Frühgeborenen entstehen (15-17). Des Weiteren bedeutet vor allem eine sehr frühe Geburt sowohl für die Mutter, den Vater als auch für die Beziehung der Eltern eine große psychische Belastung (18).

Im Rahmen von Frühgeburtslichkeit kann es zu unterschiedlichen Komplikationen kommen, die unter anderem durch die postnatale Adaptation bedingt sind und die Mortalitätsrate bei Frühgeborenen im Vergleich zu reifen Neugeborenen erhöhen (19, 20). Es kann zum Bei-



## Einleitung

spiel (z. B.) zu einem Atemnotsyndrom, einem persistierenden Ductus arteriosus, einer intraventrikulären Hirnblutung (engl.: *intraventricular hemorrhage* [IVH]), einer nekrotisierenden Enterokolitis (engl.: *neonatal necrotizing enterocolitis* [NEC]), einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) oder einer Retinopathia praematurorum (engl.: *retinopathy of prematurity* [ROP]) kommen (21-28). Die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf den Körper und die einzelnen Organsysteme sind vielfältig beschrieben (29-31).

Der häufigste Risikofaktor für Erblindung im Kindesalter ist die ROP. Als Folge einer ROP erblinden oder leiden an einer schweren Sehbeeinträchtigung weltweit ungefähr 20.000 Frühgeborene pro Jahr. Weitere 12.300 ehemalige Frühgeborene leiden unter einer leichten bis moderaten Sehbeeinträchtigung. Die ROP entwickelt sich bei Frühgeborenen durch Schwankungen des Sauerstoffpartialdrucks ( $pO_2$ ) nach der Geburt. In den ersten Wochen nach der Geburt kann es zu pathologischen Gefäßeinsprossungen kommen, da die Netzhautvaskularisation zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht abgeschlossen ist und noch avaskuläre Areale existieren (32).

Darüber hinaus kann Frühgeburtlichkeit zu zahlreichen morphologischen Augenveränderungen führen wie z. B. einer steileren Hornhaut und einer kürzeren axialen Bulbuslänge in der Kindheit und im Erwachsenenalter (33-35). Von verschiedenen Autoren wurde zusätzlich gezeigt, dass Frühgeburtlichkeit zu Veränderung der Netzhautmorphologie in der Makula führen kann. In zahlreichen Studien konnte bei frühgeborenen Säuglingen (36, 37), Kleinkindern (38, 39), Kindern (38, 40-43), Jugendlichen (38, 42) und Erwachsenen (44-46) im Vergleich zu Reifgeborenen eine dickere foveale Gesamtnetzhautschichtdicke festgestellt werden.

Zusätzlich zeigte sich in verschiedenen Studien eine verringerte oder auch zum Teil komplett fehlende foveale Absenkung (engl.: *foveal depression* [FD]) (45-48). Es wird vermutet, dass Frühgeburtlichkeit zu einer Störung der fovealen Netzhautentwicklung führt. Die physiologische bidirektionale Migration der äußeren Netzhautschichten (engl.: *outer retinal layers* [ORL]) nach peripher und der inneren Netzhautschichten (engl.: *inner retinal layers* [IRL]) zur Fovea wird vermutlich beeinflusst. Dies führt zu einer veränderten fovealen Morphologie, die auch zu einem gehäuftem Auftreten von einer fovealen Hypoplasie (FH) führen kann (49). Die FH bei Frühgeborenen ist dadurch gekennzeichnet, dass die IRL, die sich im Verlauf der Schwangerschaft und auch noch nach der Geburt zur Bildung der FD zentrifugal verschiebt, weiterhin in der Fovea vorhanden ist (50). Neben der Frühgeburtlichkeit und dem Auftreten einer postnatalen ROP wird die FH auch bei Albinismus, *PAX6*-Mutation und *SLC38A8*-Mutation beobachtet (48, 51-56).

## Einleitung

Über die okulären Langzeitfolgen von Frühgeburtlichkeit im Erwachsenenalter existieren bisher kaum Daten. Erkenntnisse, die zum Verständnis für die Zusammenhänge beitragen, sind jedoch für die ophthalmologische Versorgung von Bedeutung. So konnte in einer kürzlich publizierten Studie ein Zusammenhang von niedrigem Geburtsgewicht als Surrogatmarker für Frühgeburtlichkeit und dem Auftreten einer altersbedingten Makuladegeneration (AMD) beobachtet werden (57). Die Teilnehmenden der Studie mit einem Geburtsgewicht unter 2.500 Gramm (g) wiesen darüber hinaus eine dickere foveale Netzhaut auf und hatten eine erhöhte Prävalenz für eine FH im Alter von 40 bis 80 Jahren (58). Folglich besteht die Möglichkeit, dass eine veränderte Makulamorphologie bei Frühgeborenen im Erwachsenenalter zusätzlich zu einem erhöhten Risiko für pathologische Makulaveränderungen wie z. B. der AMD beitragen könnte.

Es existieren bisher kaum Untersuchungen, die den Einfluss von extremer Frühgeburtlichkeit auf die Makulamorphologie in einem Kollektiv von Erwachsenen (18–52 Jahre) betrachtet haben. Die wenigen Studien zu diesem Thema haben aufgrund der niedrigen Probandenzahlen eine limitierte Aussagekraft (44, 45).

Deshalb war es das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit erstmalig den Einfluss von verschiedenen Reifegraden sowie dem postnatalen Auftreten der ROP und deren Behandlung auf die Makulamorphologie zu untersuchen. Es sollte hiermit die Hypothese untersucht werden, ob Frühgeburtlichkeit zu einer Zunahme der fovealen Netzhautschichtdicke auch noch im Erwachsenenalter führt. Dies könnte möglicherweise ein Risikofaktor für eine spätere Netzhauterkrankung wie z. B. eine AMD sein. Hierfür wurden die Teilnehmenden im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie prospektiv mittels der Spektral-Domänen Optischen Kohärenztomographie (engl.: *spectral domain optical coherence tomography* [SD-OCT]) untersucht und eine detaillierte und exakte Vermessung der Makula durchgeführt.

Zur Überprüfung der Hypothese wurden die Netzhautschichtdicken in der Makula sowie die Häufigkeiten der FH zwischen Reifgeborenen und verschiedenen Gruppen von Frühgeborenen verglichen. In einer multivariablen Analyse wurde zusätzlich der Einfluss von verschiedenen perinatalen Parametern analysiert.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Einführung

Im Rahmen dieser Literaturdiskussion soll die Entwicklung der Medizin im Zusammenhang mit der Frühgeburtlichkeit und die Komplikationen der Frühgeburtlichkeit besprochen werden. Neben der embryologischen Entwicklung des menschlichen Auges soll außerdem der aktuelle Stand der Wissenschaft zum Einfluss der Frühgeburtlichkeit auf die Netzhautmorphologie und die Aderhaut aufgeführt werden.

Das GA in dieser Arbeit entspricht dem Menstruationsalter in SSW. Die SSW werden ab dem ersten Tag der letzten Menstruationsblutung gezählt und eine Schwangerschaft dauert ab diesem Zeitpunkt berechnet in der Regel 280 Tage. Dies entspricht 40 Wochen. Dem gegenüber steht das tatsächliche Alter des Embryos, das sich um zwei Wochen unterscheidet und auch Ovulationsalter genannt wird. Diese Zeitrechnung beginnt zum geschätzten Zeitpunkt der Konzeption und wird in Entwicklungswochen angegeben. Dementsprechend dauert die Schwangerschaft nach dem Ovulationsalter berechnet 266 Tage beziehungsweise (bzw.) 38 Wochen. Die Angabe der Schwangerschaftsmonate bezieht sich auf die Zeitrechnung des Menstruationsalters (in SSW). Hierbei richten sich die Monate nicht nach den kalendarischen Monaten, sondern ein Monat umfasst immer vier Wochen à sieben Tage (Lunarmonat).

Die Embryonalperiode ist nach acht Entwicklungswochen bzw. zehn SSW abgeschlossen. Der Embryonalperiode schließt sich die Fetalperiode an, die von der Vollendung von zehn SSW bis zur Vollendung von 40 SSW andauert und mit der Geburt nach zehn Schwangerschaftsmonaten endet.

### 2.2 Die Geschichte der Frühgeburtlichkeit

#### 2.2.1 Allgemein

Die erste Definition einer Frühgeburt, damals als „*tiny baby*“ bezeichnet, wurde anhand eines Geburtsgewichts unter 2.300 g klassifiziert und erfolgte durch den französischen Arzt Alexandre Guéniot 1872 (59). Die WHO definierte anfangs Frühgeburtlichkeit ebenfalls als ein Neugeborenes mit einem Geburtsgewicht < 2.500 g. Die aktuelle Definition der WHO besagt, dass als Frühgeborenes jedes „lebendig geborene Baby vor der Vollendung von 37 SSW oder weniger als 259 Tage nach dem ersten Tag der letzten Regelblutung der Frau“ gilt (3, 60). Die Frühgeborenen können dann nochmals in Untergruppen je nach GA klassifiziert werden:

- (1) Moderate bis späte Frühgeborene: 32 bis < 37 SSW
- (2) Sehr frühe Frühgeborene: 28 bis < 32 SSW

## Literaturdiskussion

(3) Extreme Frühgeborene: < 28 SSW (3).

Zudem werden die Früh- und Reifgeborenen nach dem Geburtsgewicht eingeteilt:

(1) Neugeborenes mit niedrigem Geburtsgewicht: < 2.500 g

(2) Neugeborenes mit sehr niedrigem Geburtsgewicht: < 1.500 g

(3) Neugeborenes mit extrem niedrigem Geburtsgewicht: < 1.000 g (61).

Taylor schrieb 1887 in einer Zeitschrift für Geburtshilfe, dass die Frühgeburt als solche zwar bekannt sei, es jedoch außer dem Hinauszögern der Geburt bisher keine therapeutischen Maßnahmen gäbe. In seinem Artikel beschrieb er den Eindruck, dass sich allein an der Größe und dem Gewicht des Neugeborenen nicht das Reifealter bestimmen lasse, da dieses auch bei reifen Neugeborenen variere. Er führte aus, dass „keine Lebenswahrscheinlichkeit besteht, wenn das Kind weniger als 1.000 g wiegt oder weniger als 27 Zentimeter (cm) lang ist, wenn der größte Umfang des Schädels kleiner als 25 cm ist und der des Brustkorb weniger als 23 cm beträgt oder wenn der Umfang des Brustkorb nicht deutlich mehr als die Hälfte der Länge des Kindes beträgt“. Im Gegensatz zum Fachkonsens zu dieser Zeit, der eine Temperatur von 64 Grad Fahrenheit (entspricht 17,8 Grad Celsius (°C)) anstrebte, betonte er die Wichtigkeit, dass die Frühgeborenen warm gehalten werden und eine dem Uterus ähnliche Atmosphäre herrschen sollte (62). Auch wenn es von reifen Neugeborenen bekannt und gängige Praxis war, diese warm zu halten, gab es bis 1964 immer wieder Untersuchungen, die die These stützten, dass eine zu warme Umgebung für die Frühgeborenen schädlich sei. Der Pädiater Silverman begann 1954 eine Studie, deren Ergebnisse eine erhöhte Mortalität der Frühgeborenen bei 29 °C im Inkubator im Vergleich zu 32 °C ergab. Vor allem bei Frühgeborenen < 1.001 g zeigte sich eine deutliche Zunahme der Überlebensrate: 14 % (29 °C) zu 50 % (32 °C) (63).

Die Entwicklung des Inkubators nahm 1835 mit der Ruehlschen Wiege ihren Anfang. In der Folge wurden Weiterentwicklungen wie 1864 die Wärmewanne in Leipzig und 1881 der erste geschlossene Inkubator, Couveuse genannt, vom Pariser Geburtshelfer Etienne Stéphane Tavernier eingeführt. Hiermit konnte die Mortalität von Frühgeborenen (mit einem Geburtsgewicht unter 2.000 g) von 66 % auf 38 % reduziert werden (63). In den Vereinigten Staaten von Amerika wurde die Couveuse zur „Isolette“ weiterentwickelt und kam nach dem Ende des zweiten Weltkrieges auch in europäischen Kinderkliniken zur Anwendung. Nun war es erstmals möglich, die Frühgeborenen im geschlossenen Inkubator zu versorgen und so die Temperatur und den Feuchtigkeitsgehalt konstant zu halten sowie die Wärme nach dem Bedarf des Frühgeborenen zu regulieren (64).

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts fing man mit der Sauerstofftherapie in der Versorgung von Frühgeborenen an. Frühgeborenen mit Zyanose, Apnoe oder Asphyxie wurde mit großzügiger Indikationsstellung Sauerstoff zugeführt und die Inkubatoren wurden mit Sauerstoffzuleitungen ausgestattet. Auch die bei Neugeborenen anfangs physiologische periodische At-

## Literaturdiskussion

mung wurde als Hypoxie angesehen, weswegen teilweise alle Frühgeborenen im Inkubator mit 70 % Sauerstoffanteil am inspiratorischen Gasgemisch versorgt wurden. Ein Wechsel dieser „Hochdosissauerstofftherapie“ erfolgte mit der Entdeckung der retrolentalen Fibroplasie (heute ROP) 1940 durch H. Clifford und der Erkenntnis 1951, dass diese die Hauptursache für Blindheit im Kindesalter ist. Um dies weiter zu erforschen, begann 1953 eine Studie an 18 amerikanischen Krankenhäusern. Den Frühgeborenen wurde entweder reduziert Sauerstoff (< 40 % Anteil von Sauerstoff am inspiratorischen Gasgemisch) gegeben oder in der bisher praktizierten hohen Menge. Die Endpunkte waren das Auftreten von pathologischen Gefäßen und eine vernarbende ROP. Schon zu Beginn vermutete man die Toxizität des Sauerstoffs. Daher waren in der Kontrollgruppe, die dem hohen Sauerstoff exponiert wurde, nur  $\frac{1}{12}$  der Studienteilnehmenden. Die Ergebnisse zeigten einen Zusammenhang zwischen der Sauerstofftherapie und dem Auftreten der Endpunkte (63). Durch die reduzierte Sauerstoffgabe kam es im Verlauf jedoch vermehrt zum Atemnotsyndrom mit der Folge der BPD (65) und zu Zerebralpareesen (66). Des Weiteren ging man davon aus, dass Frühgeborene nicht sofort ernährt werden müssten, da der Magen- und Darmtrakt noch nicht voll entwickelt sei und es durch die Ernährung im Verlauf zu Komplikationen kommen würde. Bis in die 70er Jahre wurden die Frühgeborenen für 72 Stunden weder parenteral noch enteral ernährt, da man so die NEC, eine Hyperhydratation und eine Aspiration vermeiden wollte (63).

Auch die pflegerische Versorgung und Zuwendung gegenüber den Frühgeborenen wandelte sich. Lange Zeit galt die Devise „Hands-off“. Die Früh- und auch Neugeborenen sollten so wenig wie möglich berührt werden, da man Infektionen fürchtete und davon ausging, dass Berührungen schaden könnten. Die Eltern wurden nicht in die Versorgung der Frühgeborenen involviert und konnten ihre Kinder nur aus der Ferne durch Glasscheiben beobachten. Mit den Inkubatoren ging man am Anfang des 20. Jahrhunderts sogar auf Ausstellungen oder in Vergnügungsparks. Auch hier konnten die Eltern ihre Kinder nur neben den weiteren zahlenden Zuschauern mit Abstand ansehen. In Kolumbien wurde 1978 die Känguru-Pflege etabliert, die aus der Not an fehlenden Bettenkapazitäten entstanden war. Diese bestand aus einem ständigem Haut-Haut-Kontakt zwischen dem Neugeborenen und einem Elternteil. Die Känguru-Pflege wurde auch nach der Entlassung fortgesetzt und es zeigte sich, dass hierdurch sowohl eine höhere Körpertemperatur und bessere Gewichtszunahme bei den Frühgeborenen erzielt werden konnten als auch positive psychosoziale Veränderungen sichtbar wurden. Die Känguru-Methode führte zu „reduziertem Stress, (zur) Verbesserung der Mutter-Säuglings-Bindung und (hat) positive Auswirkungen auf das familiäre Umfeld und die kognitive Entwicklung des Säuglings“ (67). M. Marcovich prägte 1992 das „Konzept der sanften Behandlung Frühgeborener“. Dieses hatte zum Ziel, die Umgebung der Frühgeborenen möglichst reizarm zu gestalten. Das bedeutete, die intensivmedizinischen Maßnahmen auf ein Minimum zu reduzieren sowie den Eltern frühzeitig den Kontakt zu ihrem Kind zu ermög-

lichen (68). Dieses Vorgehen wurde anfangs sehr kritisch gesehen. Mittlerweile sind diese Grundsätze jedoch in der Versorgung Frühgeborener etabliert (69). Schon 1995 zeigten Lindenkamp et al., dass durch eine strengere Indikationsstellung zur Intubation die Sterblichkeitsrate gesenkt werden konnte (69).

Der Begriff der „Perinatal Medizin“ wurde 1967 durch E. Saling begründet. Im Jahr 1970 wurde an der Charité in Berlin der erste Lehrstuhl für Neonatologie in Europa besetzt. Die Überlebenschancen der Frühgeborenen haben sich durch die erweiterten medizinischen Möglichkeiten deutlich erhöht. Komplikationen und langfristige Einschränkungen im Leben der ehemaligen Frühgeborenen sind jedoch noch immer für die Medizin relevante Faktoren, die es weiter zu minimieren gilt.

### 2.2.2 Die Versorgung der Frühgeborenen an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Räumlichkeiten zur Versorgung von Frühgeborenen an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität (JGU) Mainz kamen Ende der 1950er Jahre an ihre Grenzen. Dies führte zum Bau des Frühgeborenenhaus, das im Jahr 1962 eröffnet wurde. Das Frühgeborenenhaus verfügte über zwölf Inkubatoren und ermöglichte insgesamt eine Behandlung von bis zu 30 Frühgeborenen. Dort wurden die Frühgeborenen abgeschottet von der Umwelt und auch von den Eltern durch Geburtshelfende, ärztliches und pflegerisches Fachpersonal versorgt. Im ersten Jahr konnte dort das Leben von 187 Frühgeborenen gerettet werden (70). Im Jahr 1965 folgte ein weiterer Bau, der zwischen der Frauen- und Kinderklinik gelegen war und unter anderem die erste pädiatrische Intensivstation der Bundesrepublik Deutschland beinhaltete (71).

Heute ist der Schwerpunktbereich Neonatologie des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin der JGU Mainz Perinatalzentrum Level 1 und versorgt jährlich ungefähr 75 Neugeborene mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht (72).

### **2.3 Risikofaktoren für eine Frühgeburt**

Hauptgründe für Frühgeburtslichkeit können spontane, frühzeitige Wehen (40–45 %) und ein früher vorzeitiger Blasensprung (25–30 %) sein. Auch eine ärztliche Einleitung der Geburt im Rahmen von mütterlichen oder fetalen Indikationen (25–30 %) kann zur Frühgeburtslichkeit führen. Ursache für eine spontane Frühgeburt können unter anderem Infektionen (Chorioamnionitis, Tripel I), Entzündungen, Gefäßerkrankungen oder Überdehnung des Uterus sein. Weitere Risikofaktoren für eine spontane Frühgeburt sind eine vorherige Frühgeburt (genetische Faktoren), *Schwarze* Hautfarbe, Parodontalerkrankungen und ein niedriger Bodymassindex der Mutter (73). Eine mütterliche Indikation zur Einleitung der vorzeitigen Geburt kann eine Präeklampsie sein. Eine kindliche Indikation stellt ein pathologisches Kardiotokogramm,

ein Polyhydramnion oder eine Mehrlingsschwangerschaft dar (74, 75).

Ebenfalls Risikofaktoren für eine vorzeitige Geburt sind Rauchen der Mutter, junges Alter der Mutter (< 18 Jahre), alleinerziehende Mutter, schlechte sozioökonomische Zustände, Anämie und die künstliche Befruchtung (76).

### **2.4 Komplikationen der Frühgeburtlichkeit**

#### **2.4.1 Allgemeine Komplikationen**

Die Embryonalperiode, die sich an die Frühentwicklung (bis SSW fünf) anschließt, ist mit der Organanlage nach Vollendung von zehn SSW abgeschlossen. Danach beginnt die Fetalperiode, die neben dem Längenwachstum und der Gewichtszunahme des Fetus auch die funktionelle Differenzierung der Organe beinhaltet (77).

Die Komplikationen der Frühgeburtlichkeit sind meistens darin begründet, dass die Organentwicklung nicht vollständig abgeschlossen ist und die Organe noch nicht an die extrauterinen Bedingungen angepasst sind. Auch bei einem reifgeborenen Neugeborenen kommt es postnatal zur Adaption von Atmung, Kreislauf und Ernährung.

Zeitlin et al. untersuchten im Rahmen einer Metaanalyse europäischer Daten die neonatale Morbidität in Bezug auf neurologisches und bronchiales Outcome bei extrem und sehr früh Frühgeborenen (GA < 32 SSW). Diese ist maßgeblich durch eine IVH  $\geq$  III° mit einer zystischen periventrikulären Leukomalazie (PVL) (7,4 %) und die BPD (15,8 %) beeinflusst (78). In Deutschland hatten 17,4 % der extrem Frühgeborenen (GA < 28 SSW) eine IVH  $\geq$  III° und 6,2 % eine PVL. Bei 15,8 % dieser Frühgeborenen (GA < 28 SSW) entwickelte sich eine ROP Stadium  $\geq$  3. Im Vergleich entwickelten 5,16 % der sehr frühen Frühgeborenen (GA 28–32 SSW) eine ROP Stadium  $\geq$  3 (27).

Im Jahr 2020 wurde in Deutschland bei 6,68 % der Lebendgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g oder einem GA < 32 SSW eine BPD diagnostiziert. Bei Frühgeborenen, die zwischen 22–25 SSW geboren wurden, betrug der Anteil 24,71 % (79).

Das Risiko für eine IVH und auch deren Schweregrad korreliert mit dem GA und Geburtsgewicht. Bei einer Geburt in der SSW 27 beträgt das Risiko 20 %, in der SSW 23 beträgt das Risiko 45 % (25). Von Siebenthal und Largo beschreiben „einen exponentiellen Anstieg der Prävalenz von Zerebralparenen bei abnehmendem Gestationsalter“ (80).

Die NEC ist der häufigste gastrointestinale und kinderchirurgische Notfall bei Frühgeborenen. Die genauen Ursachen für die NEC sind noch unklar. Man geht jedoch davon aus, dass es durch die Unreife und Minderperfusion des Darmes zu einer bakteriellen Infektion kommt (23).

In einer Untersuchung von Frühgeborenen (GA  $\leq$  25 SSW) im Alter von 30 Lebensmonaten wurden die mittelfristige entwicklungspsychologische und –neurologische Entwicklung mittels Bayley Scales of Infant Development (geistige und psychomotorische Entwicklung) und einer

neurologischen Untersuchung erhoben. Hierbei zeigte sich, dass 49 % der ehemaligen Frühgeborenen im Alter von zwei Jahren keine Einschränkungen hatten. Es zeigte sich zudem, dass „schwere Behinderungen [...] bei Kindern, die als extreme Frühgeburt geboren wurden, häufig“ sind. Von den untersuchten Kindern zeigten 19 % eine schwere Entwicklungsverzögerung und 10 % eine schwere neuromotorische Behinderung. Außerdem waren 2 % der Kinder blind oder konnten nur Licht wahrnehmen. Insgesamt hatten in dieser Untersuchung 49 % der ehemaligen Frühgeborenen eine Behinderung; 95 % Konfidenzintervall (KI): [43; 55] (28). Gross et al. zeigten in einer Fall-Kontroll-Studie, dass im Alter von zehn Jahren die Komplikationen der Frühgeburtlichkeit einen messbaren Einfluss auf den schulischen Erfolg des Kindes haben. „Obwohl frühgeborene Kinder eine schlechtere schulische Leistung zeigten als Reifgeborene, waren familiäre Faktoren stärkere Prädiktoren für den schulischen Erfolg als perinatale Komplikationen“ (81). Zu den familiären Faktoren zählen der Bildungsstatus der Eltern, das Aufwachsen mit zwei Elternteilen sowie Stabilität der Familie und des Wohnsitzes über zehn Jahre. Von den Frühgeborenen besuchten 41 % die Regelschule, von den Reifgeborenen 70 %. Frühgeborene scheinen besonders empfänglich für familiäre Faktoren zu sein. Andererseits kann eine Frühgeburt für die Familie eine sehr große Belastung darstellen (18).

### 2.4.2 Retinopathia praematurorum

Bei Frühgeborenen und auch bei reifen Neugeborenen findet sich anfangs ein periodisches Atemmuster mit einer  $pO_2$ -Differenz von bis zu 10 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg). Bei einem Erwachsenen wäre dies pathologisch. Sowohl bei Frühgeborenen als auch bei reifen Neugeborenen kann es zu Atempausen kommen. Ist die Atempause länger als 20 Sekunden (s), spricht man von einer Apnoe. Bei Frühgeborenen kommt es zu einer paradoxen Reaktion auf den  $pO_2$ -Abfall: Es setzt daraufhin kein Atemanreiz ein, sondern die Hypoxämie wird weiter verstärkt, da die Chemorezeptoren noch nicht reagieren (Frühgeborenenapnoe). Um die Hypoxämie möglichst gering zu halten, versucht man, mittels taktiler Stimulation und auch Erhöhung des Aktivitätsniveaus durch Koffeingabe, den Wachheitszustand zu erhöhen. Dennoch kommt es zu Schwankungen des  $pO_2$ , die die Ursache einer ROP sein können. Ausgehend vom Nervus (N.) opticus und den begleitenden Gefäßen erfolgt die retinale Vaskularisation ab der SSW 15 in einem zentrifugalen Wachstum. Bei einer Geburt nach Vollendung von 40 SSW ist die Netzhaut nahezu vollständig vaskularisiert (siehe Kapitel 2.6.3, Seite (S.) 18). Bei einer zu frühen Geburt ist die Vaskularisierung dagegen noch nicht abgeschlossen und es kann durch die geänderten Umgebungsfaktoren zu Komplikationen kommen. Nach 27 SSW sind z. B. erst 70 % der retinalen Gefäße angelegt (82). Der umbilikal-venöse  $pO_2$  beträgt bei optimalem Sauerstoffangebot der Mutter zwischen 50–60 mmHg (83). Betrachtet man im Vergleich dazu den arteriellen  $pO_2$  von 80–100 mmHg nach der Ge-



burt bei physiologischem Gasaustausch in der Lunge, so wird deutlich, dass der Fetus intrauterin unter einem dauerhaften Hypoxiereiz steht. Dieser Reiz induziert durch den Hypoxie-induzierten Faktor (HIF) die Ausschüttung von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (engl.: *vascular endothelial growth factor* [VEGF]). Diese regen die Vaskularisation an. Bis zur Geburt erfolgt die Vaskularisation zentrifugal. Nach der zu frühen Geburt herrscht statt einer Hypoxie eine relative Hyperoxie und in der Folge wird die Hydroxilierung von HIF gehemmt, wodurch kein VEGF ausgeschüttet wird. Es kommt anfangs zu einem Arrest der Vaskularisation, erkennbar als Demarkationslinie (ROP Stadium 1) im Rahmen der Funduskopie. Im weiteren Verlauf entwickeln sich in einer zweiten Phase der retinalen Gefäßbildung mit einem postmenstruellen Alter (engl.: *postmenstrual age* [PMA]) von 32–34 Wochen die retinalen Zellen. Sie liegen in der Peripherie und verfügen noch nicht über eine ausreichende Gefäßversorgung. Im Rahmen der retinalen Reifung fehlt Sauerstoff und es wird lokal HIF angereichert und folglich VEGF ausgeschüttet. Daraus resultiert ein ungeordnetes Wachstum der Blutgefäße (82). Ist die pathologische Vaskularisation im Rahmen einer ROP weiter fortgeschritten, kann es zu einem Abheben der Netzhaut von der Aderhaut kommen. Hier bildet sich an der Demarkationslinie eine Falte, die in der Funduskopie als Leiste (ROP Stadium 3) sichtbar ist. Diese ungerichtete Gefäßneubildung kann auch in den Glaskörper hinein erfolgen. Durch Kontraktion von Myofibrillen, die sich neben den Gefäßen ausgebildet haben, kann es zu einer partiellen oder kompletten Netzhautablösung (ROP Stadium 4 und 5) kommen, die operativ versorgt werden muss.

Um eine ROP frühzeitig zu entdecken und ein Fortschreiten zu verhindern, wird bei Frühgeborenen ab 32 Wochen PMA in regelmäßigen Abständen eine Funduskopie durchgeführt, bis die Netzhautvaskularisation abgeschlossen ist. Bei ungefähr 5 % der untersuchten Frühgeborenen zeigt sich eine behandlungsbedürftige ROP (ab Stadium 3) (26). Es gibt verschiedene therapeutische Möglichkeiten mit dem Ziel, das Fortschreiten der pathologischen Vaskularisation zu verhindern. Eine seit Jahren etablierte Therapie ist die Laserkoagulation der avaskulären Netzhaut. Dies hat jedoch auch zur Folge, dass die gelaserten Netzhautbereiche, die peripher von der Leiste liegen, nicht durchblutet werden und daher funktionslos sind und es infolgedessen zu Gesichtsfeldeinschränkungen kommen kann. Eine weitere Möglichkeit ist die intravitreale Injektion von Anti-VEGF (*off-label*). Der Vorteil der Anti-VEGF-Therapie ist, dass durch die Behandlung keine Narben an der Netzhaut entstehen. Außerdem treten weniger Fälle von hochgradiger Kurzsichtigkeit auf. Zudem konnte beobachtet werden, dass hierdurch die physiologische zentrifugale Vaskularisation wieder einsetzte (84). Untersuchungen, die die Langzeitauswirkungen dieser Therapie erheben, stehen noch aus. Die Anti-VEGF-Therapie könnte einen negativen Effekt auf andere Organe haben, die sich bei Frühgeborenen ebenfalls noch in der Reifung befinden (26). Darüber hinaus gibt es mittlerweile Fallberichte, dass Rezidive der ROP auch noch viele Monate nach einer Behandlung mit Anti-VEGF auftreten können.

Die wichtigsten Risikofaktoren für die postnatale Entstehung einer ROP sind ein extrem niedriges GA (< 32 SSW), ein niedriges Geburtsgewicht < 1.500 g, eine hohe Sauerstoffgabe (inspiratorischer Sauerstoffanteil) und schwankende pO<sub>2</sub>-Werte. Weitere Prädiktoren sind „eine Behandlung mit Stickstoffmonoxid, langsame Gewichtszunahme sowie reduzierte systemische Spiegel des Wachstumshormons *Insulin-like growth factor-1*“ (26).

### 2.5 Die embryologische Entwicklung des Auges

Tamm et al. stellten in ihrer Übersichtsarbeit zur Entwicklung des menschlichen Auges fest, dass die Altersangaben in der Embryonalzeit nur als Richtwert gelten sollten. Im Rahmen der In-vitro-Fertilisation ist es möglich geworden, den genauen Befruchtungstag festzustellen. Es zeigte sich jedoch, dass Embryonen sich im Alter um einige Tage unterscheiden, obwohl sie dem gleichen Carnegie-Stadium (Einteilung in 23 Stadien, die nach morphologischen Merkmalen in den acht Wochen der Embryonalentwicklung eingeteilt werden) zugeordnet werden konnten (85).

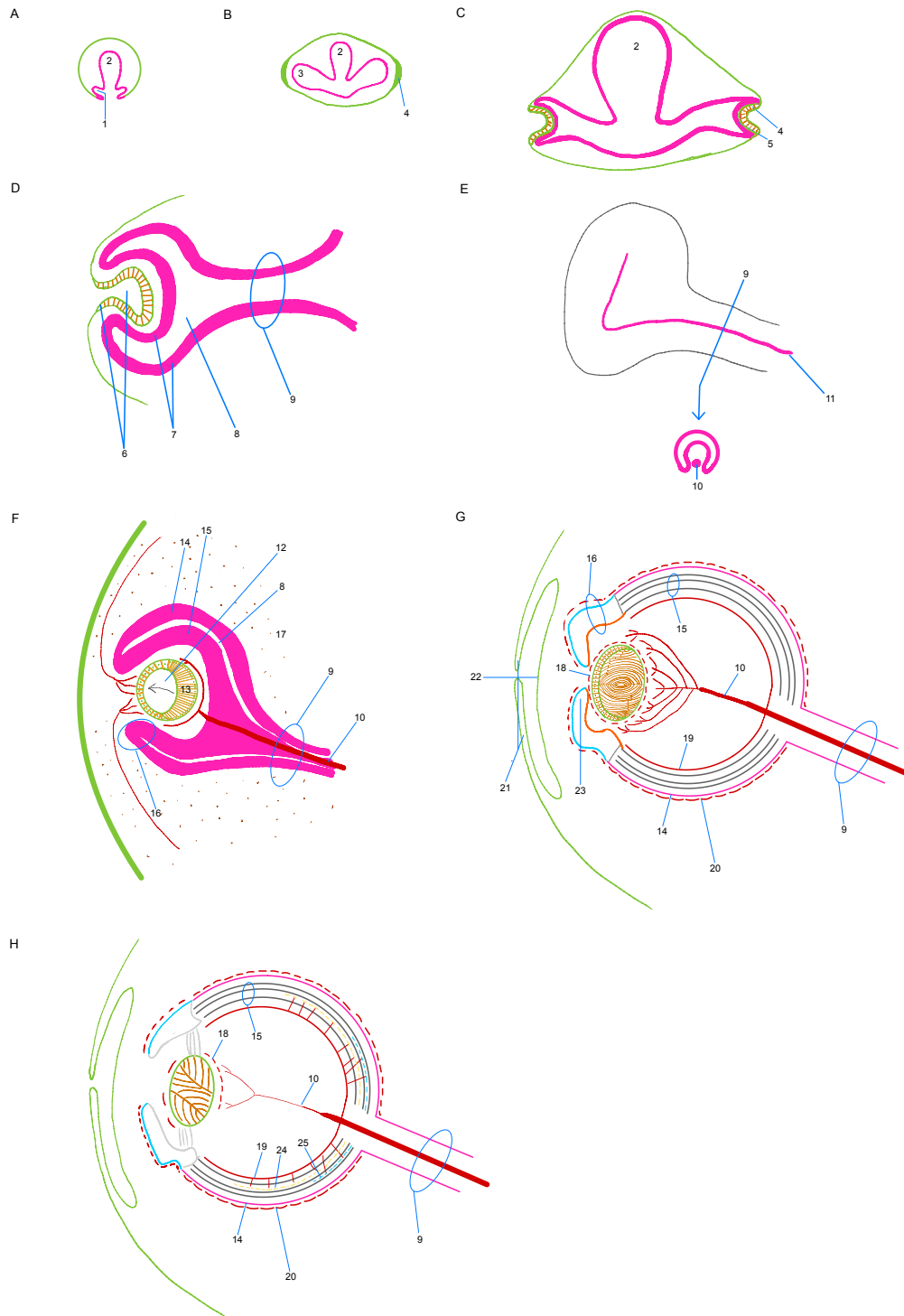
Die Strukturen des Auges werden während der Embryogenese aus Zellen angelegt, die ursprünglich vier verschiedenen embryologischen Strukturen entspringen. Die Linse und äußere Schicht der Kornea werden aus dem Oberflächenektoderm gebildet. Die Aderhaut, die Sklera, das Stroma von Iris, Ziliarkörper, Kornea und die Endothelschicht der Kornea entstehen aus Zellen der Neuralleiste des Kopfes. Die Endothelzellen der Blutgefäße, das Endothel des Schlemm-Kanals und die Mikrovilli entstehen aus Mesoderm und die Bestandteile der Netzhaut entspringen aus dem Neuroektoderm (Neuralrohr) des Prosencephalons (Vorderhirns). Ebenfalls aus dem Neuroektoderm wird das Ziliarepithel, das pigmentierte Irisepithel und die Muskulatur der Pupille gebildet (85).

In Abbildung 1 ist die embryologische Entwicklung des Auges schematisch dargestellt. Vor dem Verschluss des Neuroporus anterior (auch vorderer oder rostraler Neuroporus genannt) stülpen sich nach der Vollendung von 5 SSW aus dem unteren Teil des Prosencephalon (wird im Verlauf zum Diencephalon) die beiden Augenfurchen Sulci optici aus (Abbildung 1 A). Nach der Vollendung von 6 SSW ist das Neuralrohr auch am Neuroporus anterior verschlossen. Nach dem Verschluss wird das Neuralrohr unter die Haut verlagert, indem sich das Oberflächenektoderm an den Rändern zu einer Zellschicht verbindet. Im Verlauf der Entstehung des Neuralrohres aus der Neuralrinne und Neuralfalte verbleiben einige Zellen zwischen Neuralrohr und Ektoderm als Neuralleiste ausgegliedert (in Abbildung 1 zur besseren Übersichtlichkeit nicht dargestellt). Die beiden Augenfurchen werden nach dem Verschluss des Neuroporus anterior als Augenbläschen bezeichnet (Abbildung 1 B). Wie in Abbildung 1 B und C dargestellt, wandern die Augenbläschen im Verlauf in Richtung des Ektoderms und vermitteln dadurch die Anlage der Linsen (Linsenplakoden) aus dem Oberflächenektoderm. Die Linsenplakoden und die Augenbläschen sind in ihrer Entwicklung

## Literaturdiskussion

durch Transkriptionsfaktoren wie z. B. *Pax6* aneinandergelockt. Die Linsenplakoden verdichten sich, wandern in die Tiefe und werden nun als Linsengruben bezeichnet (Abbildung 1 D). Der obere und untere Rand der Linsengruben (Linsenstiel) schnüren die Linsengruben zu Linsenbläschen vom Oberflächenektoderm ab, indem sie aufeinander zuwandern. Das Oberflächenektoderm, das im Verlauf zum Epithel der Kornea differenziert, verschließt den, durch das Ablösen des Linsenbläschens, entstandenen Defekt. Zeitgleich zur Bildung der Linsenplakoden entwickeln sich aus den Augenbläschen die Augenbecher. Die Augenbläschen drücken sich mittig wieder zurück nach innen und es entstehen die doppelwandigen Augenbecher. Der Hohlraum zwischen den beiden Schichten der Augenbecher wird als Sehventrikel bezeichnet. Dieser bildet sich im Verlauf zurück (Abbildung 1 C und D). Neben der Zweischichtung des Augenbechers mit dem äußeren Blatt (Pigmentepithel der Netzhaut (engl.: *retinal pigment epithelium* [RPE])) und dem inneren Blatt (Nervenzellschicht der Netzhaut) und dem Sehventrikel ist das vom Oberflächenektoderm losgelöste Linsenbläschen in Abbildung 1 F dargestellt, das nach der Vollendung von 7 SSW innerhalb des Augenbechers liegt. Die vordere abgerundete Öffnung des Augenbechers umschließt das Linsenbläschen teilweise und bildet sich im Rahmen der weiteren Entwicklung zum Ziliarkörper aus. Über den Augenbecherstiel, der die Anlage des N. opticus bildet, besteht weiterhin die Verbindung des Augenbechers mit dem Diencephalon. In der Augenbecherspalte, mittig an der Unterseite gelegen, bildet sich eine Rinne, in der die Arteria (A.) und Vena (V.) hyaloidea verlaufen, die anfangs die Linse und den Glaskörper versorgen (Abbildung 1 E, aus Gründen der Übersichtlichkeit nur Darstellung der Arterie). Nach der Vollendung von 8 SSW verschmelzen die Ränder der Augenbecherspalte und die Gefäße verlaufen innerhalb des N. opticus. Nach 35 SSW obliteriert die A. hyaloidea von der Mitte des Glaskörpers ausgehend und es verbleiben lediglich die proximalen Anteile, die die Netzhaut und den N. opticus versorgen (A. centralis retinae) (Abbildung 1 H). Die hinteren Zellen des Linsenbläschens verlängern sich zu Linsenfasern und wachsen in Richtung der vorderen Epithelzellen des Linsenbläschens. Nach der Vollendung von 8 SSW ist die Höhle des Linsenbläschens komplett verschlossen. Nachdem die Linsenfasern ihre Zellkerne verloren haben, sind Zellteilungen nur noch bei den Epithelzellen möglich. Die dabei entstehenden Zellen entwickeln sich ebenfalls zu Linsenfasern (sekundäre Linsenfasern) und werden von außen an das Linsenbläschen angelagert. Die primären Linsenfasern werden dementsprechend eingemauert und in den Kern der Linse verschoben. In Abbildung 1 H ist die Struktur der Linse nach der Vollendung von 35 SSW dargestellt: Durch das Wachstum des Auges und der Linse im Speziellen, verlieren die sekundären Linsenfasern den Kontakt zur Epithelschicht und es bilden sich Linsennahte. Die vordere Linsennaht hat die Form eines aufrechten Y, die hintere bildet ein umgekehrtes Y. Das Nahtsystem ist beim Neugeborenen noch sichtbar. Der sich im vorderen Bereich des Augenbechers entwickelnde Ziliarkörper besteht aus zwei Epithelschichten: Innen wird er vom inneren Blatt der Netzhaut ausgekleidet, das der Neuroretina entspricht

## Literaturdiskussion



### Abbildung 1 Embryologische Entwicklung des Auges

Schematische Darstellung der embryologischen Augenanlage aus dem Neuroektoderm und Oberflächenektoderm im Verlauf der Schwangerschaft

**Legende:** **A-H** – zeitlicher Verlauf der Entwicklung; **A** – vor Verschluss des Neuroporus anterior (5 Schwangerschaftswochen (SSW)); **B** – nach Verschluss des Neuroporus anterior (6 SSW); **C D E; F** – 7 SSW **G; H** – 35 SSW; pink – Neuroektoderm; grün – Oberflächenektoderm; 1 – Augenfurche; 2 – Prosencephalon; 3 – Augenbläschen; 4 – Linsenplakode (Einstülpung des Oberflächenektoderm); 5 – beginnende Einstülpung des Augenbläschen zum Augenbecher; 6 – Linsenstiel und –grube; 7 – Augenbecher; 8 – Sehventrikel; 9 – Augenbecherstiel, Anlage des Nervus opticus; 10 – Arteria hyaloidea; 11 – Augenbecherspalte; 12 – Linsenbläschen (Verschluss nach Vervollendung von 8 SSW); 13 – Linsenfaser; 14 – Pigmentepithel der Netzhaut (äußeres Blatt); 15 – Nervenzellschicht der Netzhaut (inneres Blatt); 16 – Ziliarkörper; 17 – Einwandern von Mesenchymzellen; 18 – Tunica vasculosa lentis; 19 – innerer (oberflächlicher) Gefäßplexus in der Nervenfaserschicht; 20 – Chorio-kapillaris; 21 – Augenlid; 22 – Kornea; 23 – Iris; 24 – mittlerer intraretinaler Gefäßplexus (Innenseite innere Körnerschicht); 25 – äußerer (tiefer) intraretinaler Gefäßplexus (Außenseite der inneren Körnerschicht)

**Quelle:** eigene Abbildung

und außen wird er vom äußeren Blatt der Netzhaut als Fortsetzung des RPE bedeckt. Das Stoma des Ziliarkörpers sowie die Ziliarmuskeln werden von aus der Neuralleiste eingewanderten Zellen gebildet. Ebenso wie der Ziliarkörper entsteht auch die Iris im vorderen Bereich des Augenbechers. Das innere pigmentierte Epithel der Iris ist die Fortsetzung des nicht pigmentierten inneren Blattes der Netzhaut. Das äußere pigmentierte Blatt der Netzhaut entwickelt im Bereich der Iris mit kontraktilen Proteinen gefüllte basale Fortsätze und hat daher einen myoepithelialen Charakter. Nach fünf Monaten differenzieren sich diese myoepithelialen Zellen zum Musculus (M.) dilatator pupillae. Auch der M. sphincter pupillae löst sich aus dem Epithel des Augenbechers heraus und umkreist den Pupillenrand der Iris.

Durch in den Zwischenraum einwandernde Mesenchymzellen entsteht der Glaskörper (Corpus vitreum) zwischen der Linsenanlage und der inneren Wand des Augenbechers. Die Mesenchymzellen wandern neben den Gefäßen durch die Augenbecherspalte in den Augenbecher ein. Sie differenzieren zu feinen Fasern und bilden die transparente, gallertartige Interzellulärsubstanz. Bis zu ihrem Untergang und der Rückbildung der A. hyaloidea werden sie durch deren Äste versorgt.

Die Aderhaut, Sklera und Kornea bilden sich aus der inneren und äußeren Mesenchymschicht, die den Augenbecher nach 7 SSW umgibt.

Die Augenlider entwickeln sich als Hautfalten über der Augenanlage nach der Vollendung von 8 SSW. Diese weisen an den Rändern Verwachsungen auf, die sich im sechsten oder siebten Monat (SSW 21–28) auflösen (86).

## **2.6 Die embryologische Entwicklung der Netzhaut**

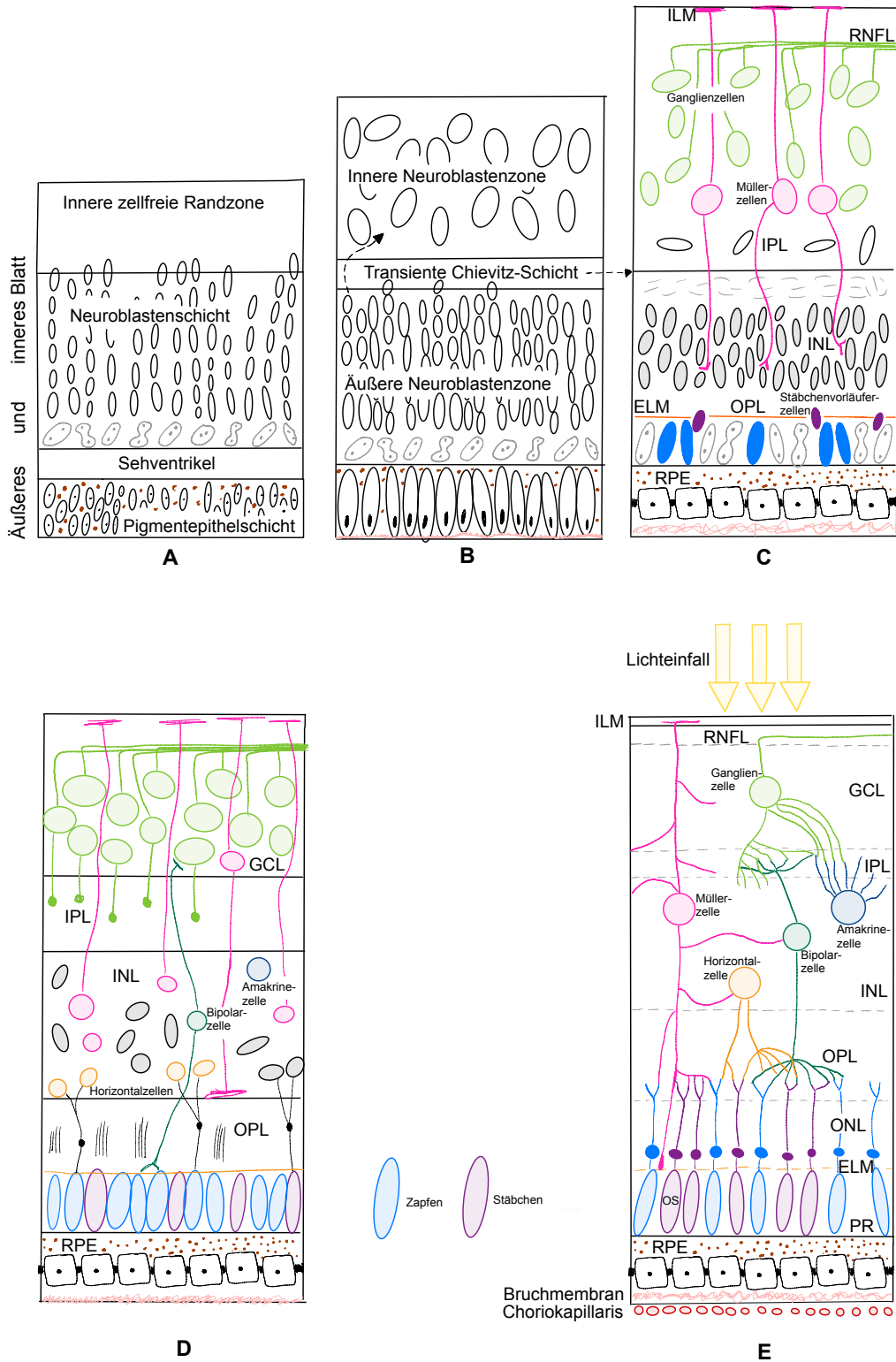
### **2.6.1 Die Entwicklung der Netzhautschichten**

Die Entwicklung der Netzhaut erfolgt aus den beiden Blättern (inneres und äußeres Blatt) des Augenbechers. Aus dem äußeren Blatt entwickelt sich das einschichtige RPE. Melaningranula sind hier nach 8 SSW nachweisbar. Das anfangs noch mehrreihige Epithel ist nach 9 bis 10 SSW einreihig und hochprismatisch. Im Verlauf wird es immer flacher und nach 12 bis 14 SSW besteht das RPE aus kubischen Epithelzellen, die eine hohe Menge Melaningranula enthalten. Diese aus dem äußeren Blatt entwickelte Schicht wird auch als Stratum pigmentosum bezeichnet. Das innere Blatt entwickelt sich je nach Lage unterschiedlich. Die Pars caeca retinae (blinder Teil) ist lichtunempfindlich und das zweischichtige Epithel findet sich im vorderen Fünftel der Netzhaut. Der Ziliarkörper und die Rückwand der Iris werden hiervon bedeckt (Pars iridica retinae, Pars ciliaris retinae). Die Pars optica retinae befindet sich im hinteren restlichen Teil des inneren Blatts der Netzhaut und bildet den lichtempfindlichen "sehenden" Teil der Netzhaut. Die Grenze zwischen Pars optica retinae und Pars caeca retinae wird als Ora serrata bezeichnet. Die Pars optica retinae wird mit ihren insgesamt neun Schichten auch als Stratum nervosum bezeichnet.

## Literaturdiskussion

Nachdem aus dem Augenbläschen der Augenbecher entstanden ist, beginnt bei den Zellen des inneren Blatts der Netzhaut die Proliferation. In Abbildung 2 ist die Ausbildung der Schichten schematisch abgebildet. Nach 7 bis 8 SSW haben sich im inneren Blatt der Netzhaut zwei Zonen ausgebildet: Die innere zellkernfreie Randzone (Marginalzone) und die äußere Zone. In der äußeren Zone, die dem Sehventrikel anliegt und die auch Ventrikulärzone oder Neuroblastenschicht genannt wird, liegen die Zellkerne der Neuroblasten und es finden ventrikelnah viele Mitosen statt (Abbildung 2 A). Die Anzahl der Mitosen in der zentralen Netzhaut verringert sich nach 15 SSW. Der Rückgang der Mitosen breitet sich im Verlauf nach peripher aus und nach 24 bis 28 SSW sistiert die Proliferation komplett. Durch das Anlagern des äußeren und inneren Blattes des Augenbechers verschließt sich der Sehventrikel während des Wachstums. Es bleibt jedoch ein kapillärer Spalt zwischen dem inneren und äußeren Blatt lebenslang erhalten. Daher können sich die beiden Blätter auch danach noch voneinander abheben, wie es z. B. bei der Netzhautablösung oder auch beim Fixieren von histologischen Präparaten der Fall ist. Im Verlauf wandern aus der äußeren Zone postmitotische Proneurone in die Marginalzone ein. Nach 9 bis 10 SSW differenziert die äußere Zone zur äußeren Neuroblastenzone und die Marginalzone wird durch die einwandernden Zellen zur inneren Neuroblastenzone. Dazwischen bildet sich nach 8 bis 9 SSW die transiente Chievitz-Schicht, die im Verlauf wieder verschwindet (nach 10 bis 11 SSW). Aus den noch undifferenzierten Neuronen der inneren Neuroblastenzone entwickeln sich zuerst die Ganglienzellen und im weiteren Verlauf auch die Amakrinenzellen und Müllerzellen. Der Aufbau der Netzhaut nach 9 bis 10 SSW und die Differenzierung in äußere und innere Neuroblastenzone ist in Abbildung 2 B dargestellt. In Abbildung 2 C ist die Schichtung der Netzhaut nach 12 bis 14 SSW abgebildet. Es hat sich bereits die Ganglienzellschicht (engl.: *ganglion cell layer* [GCL]) gebildet, in der neben den Ganglienzellen auch Müllerzellen nachgewiesen werden können. Die Axone der Ganglienzellen ziehen zum N. opticus und bilden innen die retinale Nervenfaserschicht (engl.: *retinal nerve fibre layer* [RNFL]). Die Fasern der Müllerzellen ziehen zum einen nach innen durch die RNFL durch und bilden mit der Basallamina die innere Grenzmembran (engl.: *internal limiting membrane* [ILM]) und zum anderen nach außen in die innere Körnerschicht (engl.: *inner nuclear layer* [INL]). Auch die innere plexiforme Schicht (engl.: *inner plexiform layer* [IPL]) ist bereits abgrenzbar. Die transiente Chievitz-Schicht ist im Verlauf deutlich schmaler geworden und in der äußeren Neuroblastenschicht entstehen basal die ersten Photorezeptorzellen. Nach der Vollendung von 11 SSW bilden sich zwischen den nebeneinanderliegenden Zellen (Zapfen) Zonulae adhaerentes, die einer ersten Membrana limitans externa (äußere Grenzmembran, engl.: *external limiting membrane*, ELM) entsprechen. Die ELM wird im Verlauf analog zur ILM aus Fortsätzen der Müllerzellen gebildet. In diesem Fall bilden die Fortsätze Zonulae adhaerentes mit den Photorezeptorzellen. Die Zapfen bilden sich vor den Stäbchen und nach 12 bis 14 SSW sind neben den Zapfen und den verschiedenen Mitosestadien in der äußeren Schicht auch Stäbchenvorläufer-

# Literaturdiskussion



**Abbildung 2 Embryologische Entwicklung der Netzhautschichten und Aufbau der Netzhautschichten im Erwachsenenalter**

Schematische Darstellung der Entwicklung der Netzhautschichten und der Verschaltung der Zellen der Netzhaut. Die Verschaltung zwischen den Zellen beziehungsweise zwischen den Schichten der Netzhaut ist aufgrund der Komplexität nur vereinfacht dargestellt.

Legende: **A–E** – zeitlicher Verlauf der Entwicklung; **A** – 7–8 Schwangerschaftswochen (SSW); **B** – 9–10 SSW; **C** – 12–14 SSW; **D** – 4 Schwangerschaftsmonate; **E** – Erwachsenenalter; ELM – äußere Grenzmembran; GCL – Ganglienzellschicht; ILM – innere Grenzmembran; INL – innere Körnerschicht; IPL – innere plexiforme Schicht; ONL – äußere Körnerschicht; OPL – äußere plexiforme Schicht; OS – Außensegment; PR – Photorezeptorschicht; RNFL – retinale Nervenfaserschicht; RPE – retinales Pigmentepithel

Quelle: eigene Abbildung

zellen zu erkennen. Zwischen den Zapfen und der INL beginnt sich die äußere plexiforme Schicht (engl.: *outer plexiform layer* [OPL]) zu bilden. Das Axon und die Synapsen bilden die Zapfen nach vorangegangenem Längenwachstum nach 18 SSW noch vor der Differenzierung der lichtempfindlichen Außensegmente (engl.: *outer segment* [OS]) aus. Die OS der Zapfen entwickeln sich nach ungefähr 19 SSW, in dem das Zilium gebildet wird, das das OS mit dem Innensegment (engl.: *inner segment* [IS]) verbindet (Abbildung 2 D). Nach der Vollendung von 23 SSW beginnt die Entwicklung der Stäbchen. Die OS sind sowohl bei den Zapfen (zum Teil noch nicht gebildet) als auch bei den Stäbchen (geringe Länge) zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht voll entwickelt. In der äußeren Neuroblastenzone differenzieren zum Zeitpunkt der ersten Photorezeptorzellkerne auch die Bipolar- und Horizontalzellen aus den postmitotischen Proneuronen. Der in Abbildung 2 D (17–20 SSW) dargestellte Schichtaufbau der Netzhaut enthält bereits alle Bestandteile, die auch in der Netzhaut bei Erwachsenen nachgewiesen werden können. Die Anzahl der Ganglienzellen und ihrer Nervenfasern ist jedoch deutlich höher: Nach vier Monaten ziehen ungefähr 3,7 Millionen Axone der Ganglienzellen in die RNFL, um den N. opticus zu bilden. Durch Apoptose und programmierten Zelltod gehen viele Ganglienzellen zugrunde, sodass 70 % der Axone nach sieben Monaten untergegangen sind und der Sehnerv ungefähr 1,1 Millionen Axone enthält. Dies entspricht der Anzahl des erwachsenen Sehnervs (85). In der GCL sind nur noch vereinzelt Müllerzellen zu erkennen. Die Mehrzahl ist bereits durch das Wachstum der Schichten in die INL gewandert. Hier haben sich neben den Zellkörpern der Müllerzellen auch die der Horizontal-, Amakrinen- und Bipolarzellen differenziert. Die Zellkörper der Photorezeptoren liegen im Stratum nucleare externum (äußere Körnerschicht, *outer nuclear layer* [ONL]). Die lichtempfindlichen Fortsätze, das IS und OS liegen im Stratum neuroepitheliale (Photorezeptorschicht, PR). Diese beiden Schichten werden durch die ELM voneinander getrennt. Das Axon und die Synapse(n) der Photorezeptoren liegen in der OPL.

### 2.6.2 Der Aufbau der Netzhautschichten im Erwachsenenalter

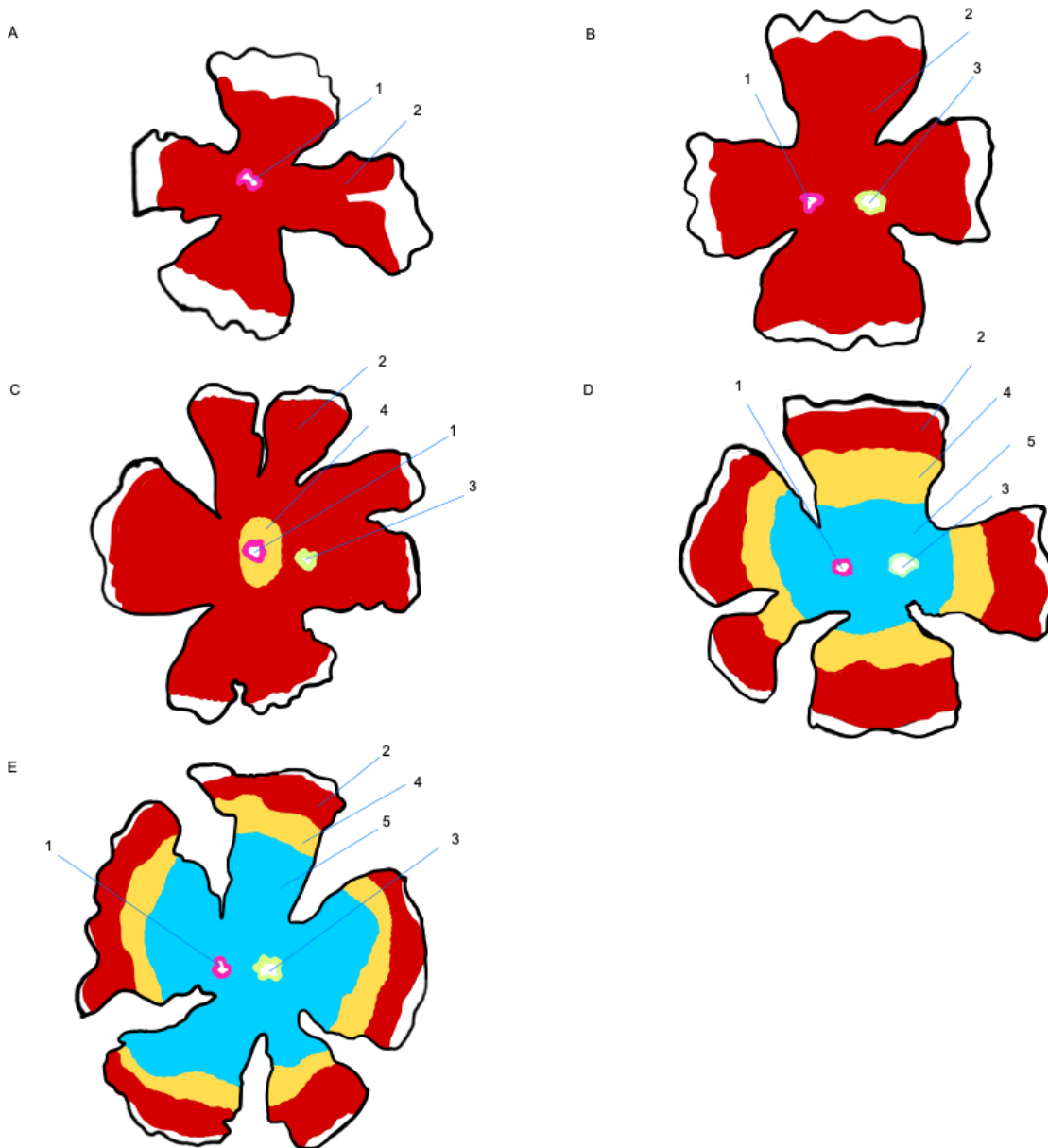
Durch die Ausbildung von Synapsen und Faserschichten zwischen den Zellkörperschichten entsteht die in Abbildung 2 E dargestellte Schichtung der Netzhaut.

Der Pfeil markiert die Richtung des Lichteinfalls und verdeutlicht den inversen Aufbau der Netzhaut: Das Licht durchdringt alle Schichten, bis es auf die äußerste, am tiefsten gelegene Schicht mit den lichtempfindlichen Fortsätzen der Photorezeptorzellen (Erstes Neuron) trifft. Diese leiten das Signal über die bipolaren Zellen (Zweites Neuron) an die Ganglienzellen (Drittes Neuron) nach innen weiter. Die Axone der Ganglienzellen bilden den N. opticus und ziehen entlang der Papilla nervi optici ins Gehirn zur weiteren Verschaltung.



### 2.6.3 Die Entwicklung der Gefäßversorgung der Netzhaut

Die Entwicklung der Gefäßversorgung der Netzhaut ist in Hinblick auf die Frühgeburtlichkeit von besonderer Bedeutung. Wie in Kapitel 2.4.2 (S. 9) erörtert, kann es durch die zu frühe Geburt zu einem Sistieren der Gefäßentwicklung und im Verlauf zu ungeordneten Gefäßinsprossungen kommen. Die Gefäßentwicklung ab der Vollendung von 18 bis 19 SSW ist in Abbildung 3 dargestellt. Es finden zwei grundlegende Prozesse statt: zum einen die Angiogenese (Aussprossen aus bereits vorhandenen Gefäßen) und zum anderen die Vaskulogenese (aus Vorläuferzellen bilden sich Endothelzellen). Nach der Vollendung von 13 SSW sind Angioblasten (mesodermale Gefäßvorläuferzellen) über den Augenbecherstiel in die Netzhaut eingewandert. In der Netzhaut ordnen sie sich auf der Innenseite zwischen den Nervenfasern radiär an. Durch die Differenzierung der Gefäßvorläuferzellen zu Gefäßsträngen entsteht der primordiale Gefäßplexus. Nach 15 bis 16 SSW vereinigen sich die Gefäßstränge von der Papilla nervi optivi ausgehend bis zur Vollendung von 22 SSW in die Peripherie. Zeitgleich beginnt sich der primäre Gefäßplexus aus den Gefäßsträngen zu bilden und nach der Vollendung von 19 SSW findet eine Angliederung an die A. hyaloidea statt. Danach ist der primäre Gefäßplexus an der Blutversorgung der Netzhaut beteiligt. Um den primären Gefäßplexus finden sich bereits Perizyten (kontraktile Zellen, die sich an Endothelzellen lagern). Die Blut-Retina-Schranke wird analog zur Blut-Hirn-Schranke durch einwandernde Astrozyten, die sich neben den Perizyten um die Endothelzellen lagern, gebildet. Durch die Astrozyten stimuliert bilden sich zwischen den Endothelzellen *Tight Junctions* (Zonulae occludens) (87). Der innere Gefäßplexus der Netzhaut, der in der RNFL und GCL liegt, entwickelt sich aus dem primären Gefäßplexus. Es bildet sich nach der Vollendung von 18 bis 19 SSW ein Netz aus Kapillaren zwischen dem primären Gefäßplexus aus. Dieser Prozess beginnt wie in Abbildung 3 A gezeigt an der Papilla n. optici und breitet sich radiär aus. Die Entwicklung des primären Gefäßplexus in der Peripherie und die des inneren Gefäßplexus aus dem primären Gefäßplexus in der zentralen Netzhaut finden gleichzeitig statt. In Abbildung 3 B wird die Ausbreitung des inneren Gefäßplexus nach der Vollendung von 22 SSW gezeigt. Bereits deutlich erkennbar ist die ausgesparte Makula lutea temporal der Papilla n. optici. Nach der Vollendung von 27 SSW (Abbildung 3 C) beginnt durch das Einwandern von Gefäßen in die Netzhaut, wieder von der Papilla n. optici ausgehend, die zentrifugale Ausbreitung des mittleren retinalen Gefäßplexus. Dieser liegt zwischen der INL und IPL. Im Verlauf wandern die Gefäße zur Außenseite der INL und bilden zwischen der INL und der OPL den tiefen retinalen Gefäßplexus, der auch die bisher avaskuläre Makula lutea versorgt. Die Gefäße wachsen in die Makula lutea bis in die Fovea ein. Die Foveola, die in der Mitte der Fovea liegt, bleibt jedoch gefäßfrei und die Photorezeptoren (hier nur Zapfen) werden durch die unter dem Stratum pigmentosum und der Bruch-Membran (Lamina basalis choroidea, innerste Schicht der Choroidea) liegende Choriokapillaris (Lamina choroidea-



**Abbildung 3 Die Entwicklung der Gefäßversorgung der Netzhaut**

Schematische Darstellung der Entwicklung der Gefäßversorgung der Netzhaut im Verlauf der Schwangerschaft. Hierbei breitet sich die Gefäßversorgung zentrifugal aus. Dargestellt ist jeweils nur die an dem entsprechenden Punkt neuste Schicht im Rahmen der Entwicklung. Zum Beispiel liegt in D an der Stelle des hellblauen tiefen intraretinalen Gefäßplexus auch der gelbe mittlere intraretinale Gefäßplexus und der rote innere Gefäßplexus.

Legende: A–E – zeitlicher Verlauf der Entwicklung; A – 18–19 Schwangerschaftswochen (SSW); B – 22 SSW; C – 27 SSW; D – 35 SSW; E – 3 Monate nach der Geburt; 1 – Papilla nervi optici; 2 – innerer Gefäßplexus; 3 – Makula lutea; 4 – mittlerer intraretinaler Gefäßplexus; 5 – tiefer intraretinaler Gefäßplexus  
Quelle: eigene Abbildung, modifiziert nach Tamm et al. (85)

capillaris) versorgt. Die Choriokapillaris ist die innere Schicht der Choroidea. Abbildung 3 D zeigt die zentrifugale Ausbreitung der jeweiligen Gefäßplexus nach der Vollendung von 35 SSW. Die definitive Gefäßanordnung wird in Abbildung 3 E verdeutlicht. Diese Entwicklung ist zum Zeitpunkt der Geburt nach der Vollendung von 40 SSW noch nicht abgeschlossen, sondern erst drei Monate nach der Geburt (85, 87). Durch die schematische Darstellung der Ausbreitung je nach SSW soll verdeutlicht werden, dass z. B. bei einer vorzeitigen Ge-

burt vor der Vollendung von 28 SSW (extreme Frühgeburt) der tiefe retinale Gefäßplexus noch nicht ausgebildet ist und auch der innere und mittlere retinale Gefäßplexus noch nicht vollständig entwickelt sind.

### 2.6.4 Die Entwicklung der Fovea

Hendrickson et al. untersuchten histologische Netzhautschnitte im Reifealter von 22 SSW bis zu einem Alter von 13 Jahren in Hinblick auf die morphologische und histologische Entwicklung der Fovea. Hierbei stellten sie fest, dass nach 22 SSW die Fovea eine dicke GCL besitzt und die Photorezeptoren dort lediglich Zapfen aufweisen. Im Vergleich zu peripher gelegenen Netzhautabschnitten fällt auf: Die GCL ist deutlich schmäler, die periphere ONL ist dicker und enthält sowohl Stäbchen als auch Zapfen. Sie stellten fest, dass ab der Vollendung von 24 bis 25 SSW die foveale Netzhautschichtdicke abnimmt, nachdem die foveale, avaskuläre Zone gebildet wurde. Eine flache foveale Vertiefung zeigte sich bereits eine Woche nach einer termingerechten Geburt. Die Zapfen waren jedoch noch nicht komplett ausgebildet und „nur eine Zelle tief in der Fovea“ gelegen. Sie stellten fest, dass sich eine mit Erwachsenen vergleichbare Fovea erst zwischen dem 15. und 45. Monat nach der Geburt vollständig entwickelt hatte (49). Die Zelldichte hat sich von SSW 22 bis zur Geburt verdoppelt, im Alter von 15 Monaten nach der Geburt verdreifacht und im Alter von 3,8 Jahren liegt die Zelldichte in der Fovea im unteren Bereich der Erwachsenen und hat sich im Vergleich zur SSW 22 versechsfacht (88).

## 2.7 Die morphologischen Veränderungen des Auges bei Frühgeborenen

### 2.7.1 Die Netzhautschichtdicke in der Makula

Es wurden vor Kurzem neue Ergebnisse von zwei Arbeitsgruppen hinsichtlich der zentralen Netzhautschichtdicke von Frühgeborenen in den ersten Lebenswochen veröffentlicht. O'Sullivan et al. berichteten über die Ergebnisse ihrer Untersuchung von 102 Frühgeborenen, die im Rahmen des ROP-Screenings im Alter zwischen 30 bis 42 Wochen PMA untersucht wurden. Die Autoren stellten fest, dass die foveale Gesamtnetzhautschichtdicke umgekehrt proportional mit dem GA assoziiert ist. Pro vollendeter SSW vor der Geburt nahm die foveale Netzhautschichtdicke um  $7,7 \text{ Mikrometer } (\mu\text{m}) \pm 1,5 \mu\text{m}$  (Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (engl.: *standard deviation* [SD])) ab ( $p < 0,0001$ ). Auch mit fortschreitendem PMA nahm die foveale Netzhautschichtdicke nicht ab. Bei der Betrachtung der parafovealen Netzhautschichtdicke konnte keine Assoziation mit dem GA gezeigt werden. Jedoch nahm die parafoveale Netzhautschichtdicke mit dem PMA zu (36).

In der prospektiven Querschnittstudie von Anwar et al. wurden 87 Frühgeborene (GA 23–36 SSW), bei denen keine behandelte ROP vorlag, im Alter zwischen 31 bis 44 Wochen PMA mit einem handgehaltenen optischen Kohärenztomographen (engl.: *optical coherence*

*tomography* [OCT]) untersucht. Bei der Auswertung der insgesamt 278 Bilder stellten sie fest, dass sowohl die zentrale Netzhautschichtdicke als auch die parafoveale Netzhautschichtdicke signifikant mit dem GA korrelierte ( $p = 0,007$  bzw.  $p < 0,001$ ) und bei niedrigem GA in der zentralen Fovea dicker war, parafoveal sowohl nasal als auch temporal jedoch dünner. Sie stellten keinen Einfluss auf die Schichtdicken bei Vorliegen einer postnatalen ROP fest, wobei Frühgeborene mit einer behandlungsbedürftigen postnatalen ROP aus der Studie ausgeschlossen wurden. Im Gegensatz zu O'Sullivan et al. (36) zeigten die Autoren, dass mit zunehmendem PMA die zentrale Netzhautschichtdicke abnahm, wobei der Dickenunterschied zwischen den unterschiedlichen GA Gruppen weiterhin bestand. Die parafoveale Netzhautschichtdicke nahm entsprechend den Ergebnissen von O'Sullivan et al. (36) mit dem PMA zu (37).

Es gibt vielfältige Untersuchungen von ehemaligen Frühgeborenen im Kindergartenalter. Yabas Kiziloglu et al. untersuchten 45 ehemalige Frühgeborene ( $GA \leq 34$  SSW) und 44 reifgeborene Kinder im Alter zwischen drei und sechs Jahren mittels OCT. Ihre Ergebnisse veröffentlichten sie 2020 und zeigten, dass die zentrale Makuladicke bei den untersuchten Frühgeborenen signifikant dicker ( $p = 0,01$ ) und die perifoveale Netzhautschichtdicke signifikant dünner ( $p = 0,029$ ) war als bei den Reifgeborenen. Es zeigte sich in Korrelationsanalysen eine mäßige Korrelation der zentralen Makuladicke mit dem GA und dem Geburtsgewicht. Sie konnten keinen signifikanten Unterschied in der Dicke der Makula zwischen den Frühgeborenen mit und ohne postnataler ROP nachweisen (39).

Im Rahmen einer populationsbasierten Studie in Sydney veröffentlichten Wang et al. 2006 eines der ersten Ergebnisse zu Untersuchungen der Netzhautschichtdicke bei Frühgeborenen. Insgesamt wurden 1.765 zufällig ausgewählte sechsjährige Schulkinder untersucht. Sie stellten bei den Frühgeborenen ( $GA < 37$  SSW) im Vergleich zu den Reifgeborenen eine dickere zentrale Makula (195,0 versus (vs.) 191,2  $\mu\text{m}$  (MW);  $p = 0,04$ ) fest. Bei Kindern, die mit einem Geburtsgewicht  $< 2.500$  g geboren worden waren, wurde eine dünnere peripapilläre RNFL (100,4 vs. 104,1  $\mu\text{m}$  (MW);  $p = 0,006$ ), jedoch kein Unterschied in der Makulaschichtdicke, festgestellt. Von den Autoren wurden jedoch keine Angaben über die Anzahl der untersuchten Teilnehmenden mit einem  $GA < 37$  SSW bzw. mit einem niedrigen Geburtsgewicht gemacht. Dies limitiert die Aussagekraft dieser Ergebnisse (89).

Molnar et al. veröffentlichten 2017 Ergebnisse zur Untersuchung von sechseinhalb Jahre alten Kindern, die als extreme Frühgeburt ( $GA 23\text{--}26$  SSW) zur Welt gekommen waren. Es wurden 134 OCT-Aufnahmen der Frühgeborenengruppe und 145 OCT-Aufnahmen der altersentsprechenden Kontrollgruppe analysiert und die Autoren stellten fest, dass an der zentralen Makula die Netzhautschichtdicke signifikant erhöht war ( $p < 0,001$ ). Parafoveal und perifoveal waren keine signifikanten Schichtdickenunterschiede nachweisbar. Sie zeigten in Assoziationsanalysen, dass das GA, das Geburtsgewicht, das Vorliegen einer ROP und das männliche Geschlecht Risikofaktoren für eine dickere zentrale Makula waren. Ein signifikan-

ter Zusammenhang wurde zwischen der parafovealen Netzhautschichtdicke und dem Vorliegen einer IVH beobachtet ( $p = 0,009$ ). Das Vorliegen einer schweren IVH war mit einer dünneren parafoveale Netzhautschichtdicke assoziiert ( $p = 0,002$ ) (90).

Von Martínez-Córdoba et al. kürzlich veröffentlichte Ergebnisse zur Untersuchung an drei bis acht Jahre alten Kindern ergaben, dass die zentrale Makuladicke bei der Gruppe der 34 untersuchten Frühgeborenen im Vergleich zu den 43 Reifgeborenen statistisch signifikant dicker war (43).

Bei weiteren Untersuchungen von ehemaligen Frühgeborenen im Kindergarten- und Grundschulalter wurde eine größere Gesamtnetzhautschichtdicke im Vergleich mit gleichaltrigen Reifgeborenen festgestellt (41, 52, 91, 92). Fieß et al. sowie Akerblom et al. berichteten, dass der Unterschied der Netzhautschichtdicke unabhängig von einer ROP-Anamnese vorlag (41, 47).

Acar et al. veröffentlichten 2021 zum Teil gegensätzliche Ergebnisse. Bei der Untersuchung von 121 Kindern im Alter zwischen vier bis acht Jahren verglichen sie vier Gruppen miteinander: Reifgeborene (Gruppe 1), Frühgeborene ohne ROP (Gruppe 2), Frühgeborene mit spontan zurückgebildeter ROP (Gruppe 3) und Frühgeborene mit einer ROP-Lasertherapie (Gruppe 4). Hierbei stellten sie fest, dass lediglich in Gruppe 4 eine im Vergleich mit den anderen Gruppen statistisch signifikant größere foveale Netzhautschichtdicke gemessen wurde ( $p = 0,001$ ). In der Netzhautschichtdicke der Gruppen 2 und 3 konnte im Vergleich mit der Kontrollgruppe kein statistischer Unterschied nachgewiesen werden ( $p = 1,00$  bzw.  $p = 0,086$ ) (93).

Studien, die ehemalige Frühgeborene im Schulalter (5 bis 17 Jahre) untersuchten, haben ebenfalls eine erhöhte Dicke der Netzhaut bei den ehemaligen Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen festgestellt (40, 42, 47, 48, 94-96). In einer aktuellen Veröffentlichung berichteten Jin et al. über den Effekt von GA, Geschlecht und Ethnie auf die Struktur der Fovea bei Kindern. Sie untersuchten 195 Kinder im Alter zwischen 4 bis 18 Jahren und bildeten drei Gruppen: eine ROP-Risikogruppe ( $GA \leq 32$  SSW, mit und ohne ROP), eine Frühgeborenenengruppe ( $GA 32-36$  SSW) und eine Kontrollgruppe mit reifgeborenen Kindern. Sie stellten fest, dass die zentrale Foveadicke sowohl zwischen den drei Gruppen (GA) als auch zwischen dem Geschlecht und der Ethnie innerhalb der Gruppen signifikant unterschiedlich war ( $p < 0,001$ ). Die durchschnittliche Netzhautschichtdicke im Bereich der Fovea (MW  $\pm$  SD) betrug in der ROP-Risikogruppe  $287 \pm 25,8 \mu\text{m}$ , in der Frühgeborenenengruppe  $276 \pm 19,4 \mu\text{m}$  und in der Kontrollgruppe  $263 \pm 20,0 \mu\text{m}$ . Eine dickere Fovea innerhalb der jeweiligen Gruppe wurde bei männlichen Teilnehmenden im Vergleich zu weiblichen Teilnehmenden festgestellt. Bei Betrachtung des Einflusses der Ethnie beobachteten Jin et al., dass die untersuchten Kinder mit *weißer* Hautfarbe die dickste Fovea hatten und die Fovea bei Kindern mit *schwarzer* Hautfarbe am dünnsten war (97).

Takagi et al. veröffentlichten 2019 Ergebnisse über ihre Untersuchungen an 26 ehemaligen Frühgeborenen mit einer postnatalen ROP und 36 reifgeborenen Kindern ohne Fundusanomalien im Alter zwischen 3 und 17 Jahren. Sie stellten fest, dass die zentrale Netzhautschichtdicke bei den untersuchten Teilnehmenden mit ROP signifikant dicker war als bei den Reifgeborenen ( $228 \pm 30 \mu\text{m}$  vs.  $189 \pm 13 \mu\text{m}$  (MW  $\pm$  SD);  $p < 0,01$ ). Innerhalb der ROP-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied der zentralen Netzhautschichtdicke zwischen den Teilnehmenden, die eine Lasertherapie erhalten hatten und Teilnehmenden ohne Lasertherapie ( $237 \pm 28 \mu\text{m}$  vs.  $206 \pm 25 \mu\text{m}$  (MW  $\pm$  SD);  $p < 0,01$ ). In Korrelationsanalysen zeigte sich eine signifikante negative Korrelation der zentralen Netzhautschichtdicke in der ROP-Gruppe mit dem GA und dem Geburtsgewicht ( $r = -0,67$ ;  $p < 0,01$  bzw.  $r = -0,59$ ;  $p < 0,01$ ) (98).

Im Rahmen des Follow-up einer Querschnittstudie an australischen Schulen untersuchten Tariq et al. mittels SD-OCT 1.672 Teilnehmende im Alter zwischen 10 bis 19 Jahren. Der Anteil an Frühgeborenen betrug 8,7 %. Von den untersuchten Teilnehmenden waren 1,1 % mit einem GA  $\leq 32$  SSW geboren worden. Die Autoren fanden einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der makulären Netzhautschichtdicke zwischen den Frühgeborenen mit einem GA  $\leq 32$  SSW und den Reifgeborenen ( $266,3 \mu\text{m}$  (MW); 95 % KI: [257,9; 274,7] vs.  $251,7 \mu\text{m}$  (MW); 95 % KI: [259,3; 253,1];  $p < 0,001$ ). Bei den moderat Frühgeborenen konnten keine Unterschiede im Vergleich mit den Reifgeborenen nachgewiesen werden ( $252,3 \mu\text{m}$  (MW); 95 % KI: [249,0; 255,6];  $p = 0,74$ ) (99).

Untersuchungen an ehemaligen Frühgeborenen im Erwachsenenalter sind bisher nur in wenigen Studien durchgeführt worden. Ihre Ergebnisse zur Untersuchung von 177 ehemaligen extrem Frühgeborenen und Reifgeborenen im medianen Alter von 19 Jahren veröffentlichten Balasubramanian et al. 2019. Sie stellten fest, dass sowohl die IRL als auch die ORL bei den ehemaligen Frühgeborenen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant dicker waren. Sie stellten außerdem fest, dass sich die Netzhautschichtdicken bei den Frühgeborenen ohne postnatale ROP und bei den Frühgeborenen mit ROP ohne Behandlung nicht signifikant unterschieden haben. Bei den Frühgeborenen mit einer behandelten ROP stellten sie eine Zunahme der Schichtdicken im Vergleich mit den anderen Frühgeborenen fest (44).

Sjöstrand et al. stellten 2017 bei der Untersuchung von acht ehemaligen Frühgeborenen und fünf ehemaligen Reifgeborenen im Alter zwischen 22 und 33 Jahren fest, dass bei Frühgeborenen mit einer gestörten Foveaentwicklung (FH) die inneren Netzhautschichten (IRL = RNFL, GCL, IPL, INL), OPL und ONL an der zentralen Fovea dicker waren (46). Die zum Teil sehr niedrige Anzahl an untersuchten Teilnehmenden, vor allem bei den Studien im Erwachsenenalter, limitiert die Aussagekraft der meisten Studien.

### 2.7.2 Die Aderhautdicke

Veränderungen der Aderhautdicke wurden in Studien mit verschiedenen Augenerkrankungen im Kindesalter wie Myopie, Amblyopie und ROP in Zusammenhang gebracht. Unterschiedliche Einflussfaktoren auf die subfoveale Aderhautdicke wurden bereits vielfältig beschrieben wie z. B. Alter, Ethnie, Geschlecht, Achsenlänge und Augeninnendruck (100).

Von verschiedenen Autoren wurde untersucht, ob es bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen Unterschiede in der Struktur der Aderhaut an der Makula gibt. Hierzu gab es unterschiedliche Ergebnisse. Ihre Publikation zur Untersuchung der größten Kohorte veröffentlichten 2015 im Rahmen der „Copenhagen Child Cohort 2000 Eye Study“ Li et al. Sie untersuchten das rechte Auge (RA) bei 1.323 Kinder im Alter zwischen elf und zwölf Jahren. Abzüglich der neun Kinder, bei denen keine Angaben über das GA vorlagen, waren 63 (4,8 %) der untersuchten Kinder als Frühgeborene geboren. Hiervon war ein untersuchtes Kind vor der Vollendung von 28 SSW geboren. Alle übrigen waren moderate bis späte Frühgeborene. Bei den untersuchten Frühgeborenen war die Aderhaut im Vergleich zu den Reifgeborenen zwar dünner, es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Tanner Stadium, axiale Länge, Vorderkammertiefe und sphärisches Äquivalent im multivariablen Modell (95 % KI: [-37; 2  $\mu$ m];  $p = 0,08$ ). Eine geringere subfoveale Aderhautdicke konnte jedoch mit einem niedrigen Geburtsgewicht (< 2.500 g), einer geringen Größe bei Geburt und einem Geburtsgewicht < 10. Geburtsperzentile assoziiert werden (101).

Lavric et al. veröffentlichten 2019 ihre Ergebnisse zu Untersuchungen an 41 ehemals Frühgeborenen und 33 reifgeborenen Kindern im Alter zwischen 5 und 15 Jahren. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Frühgeborenen mit und ohne postnataler ROP sowie auch im Vergleich zur Kontrollgruppe in der subfovealen Aderhautdicke gab. Der choroidale Vaskularitätsindex, der aus dem Anteil der Luminalbereiche an der gesamten subfovealen Aderhautfläche ermittelt wurde, war bei Frühgeborenen mit ROP im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert. Da bei den Frühgeborenen ohne ROP keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden konnten, stellten sie die Hypothese auf, dass der reduzierte choroidale Vaskularitätsindex ein Hinweis auf eine beeinträchtigte Vaskularisierung infolge der ROP sein könnte (102).

Bei weiteren Untersuchungen von Kindern im Alter von vier bis zehn Jahren bzw. vier bis acht Jahren konnten keine signifikanten Unterschiede in der Morphologie der Aderhaut zwischen den untersuchten Gruppen (Frühgeburt mit postnataler ROP ohne Behandlung, Frühgeburt mit postnataler ROP und Laserbehandlung, Frühgeburt ohne postnataler ROP, Kontrollgruppe) beobachtet werden (93, 103).

Schon im Jahr 2013 beobachteten Wu et al. jedoch bei der Untersuchung von 49 ehemaligen Frühgeborenen im Alter zwischen 6 und 14 Jahren zwischen den zwei Gruppen ROP

ohne Behandlung und ROP mit Behandlung eine signifikant dünnere Aderhaut in der Gruppe mit behandlungsbedürftiger ROP. Sie stellten zudem fest, dass eine dünnere Aderhaut mit einem schlechteren Visus der Teilnehmenden assoziiert war (104).

Einen statistischen Unterschied der Aderhautdicke an einem von neun Messpunkten (3,0 Millimeter (mm) temporal der Fovea) bei OCT-Untersuchungen von ehemaligen Früh- und Reifgeborenen im Alter zwischen vier und zehn Jahren sahen Park et al. 2012. Die Korrelationsanalysen an dieser Lokalisation ergaben, dass GA, Geburtsgewicht und ROP-Behandlung nicht mit der Aderhautdicke korrelierten. Im Gegensatz dazu zeigte sich eine geringfügige, umgekehrte Korrelation zwischen dem Stadium der ROP und der Aderhautdicke ( $p = 0,053$ ) (91).

Erol et al. untersuchten 2016 den Zusammenhang zwischen der Aderhautdicke und dem Stadium der ROP bei 80 Frühgeborenen im Alter zwischen 36 bis 42 Wochen PMA mittels einem tragbaren SD-OCT. Sie stellten fest, dass die Aderhautdicke an der zentralen Fovea sowie temporal signifikant geringer war bei Frühgeborenen mit einem höheren ROP-Stadium. Kein statistisch signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen der nasalen Aderhautdicke und dem ROP-Stadium. Die Arbeitsgruppe untersuchte zudem den Zusammenhang der Aderhautdicke mit dem GA und dem Geburtsgewicht an den verschiedenen Lokalisationen. Es wurde beobachtet, dass die Aderhautdicke der zentralen Fovea und an den beiden temporalen Punkten sowie 0,75 mm nasal der Fovea mit dem Geburtsgewicht korrelierte. Mit dem GA zeigte sich keine Korrelation (105).

Im Jahr 2014 veröffentlichten Anderson et al. ihre Ergebnisse zur Untersuchung von Kindern und Jugendlichen: 24 davon waren ehemalige Frühgeborene mit zurückliegender ROP  $\geq$  Stadium 3 und 33 Reifgeborene dienten als Kontrollgruppe. In dieser Untersuchung zeigte sich, dass die subfoveale Aderhautdicke der ROP-Gruppe signifikant dünner war als in der Kontrollgruppe. Auch temporal konnte ein signifikanter Dickenunterschied festgestellt werden, wohin gegen nasal kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte. Sie stellten aufgrund ihrer Ergebnisse die Hypothese auf, dass bei der Entstehung einer ROP die Aderhaut einen Einfluss hat (106).

Ulusoy et al. kamen 2020 bei der Untersuchung von 28 ehemaligen Frühgeborenen mit postnataler ROP und 23 ehemaligen Reifgeborenen im Alter zwischen vier bis zehn Jahren ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Aderhautdicke der Untersuchten mit postnataler ROP subfoveal und temporal signifikant dünner war als in der Vergleichsgruppe (107).

Dies vermuteten auch Moreno et al. 2013, als sie ihre Ergebnisse zur SD-OCT-Untersuchung von 86 Frühgeborenen, 59 Reifgeborenen und 9 Erwachsenen veröffentlichten. Die Frühgeborenen wurden entweder zwischen 30 bis 36 Wochen PMA untersucht oder im Zeitraum des errechneten Geburtstermins (37–42 Wochen PMA). Die Reifgeborenen wurden nach der Geburt untersucht. Dies war im Mittel nach 39 SSW. Es zeigte sich, dass die Aderhautdicke bei den untersuchten Neugeborenen jeweils signifikant unter-



schiedlich war und die Aderhautdicke der Frühgeborenen mit dem PMA zwar zunahm, jedoch signifikant dünner blieb als bei den Reifgeborenen. Die Aderhautdicke der untersuchten Erwachsenen war signifikant dünner als die der Reifgeborenen. Dies führten die Autoren auf eine von anderen Autoren bereits berichtete Ausdünnung der Aderhaut mit dem Alter zurück (108).

In einer aktuellen Untersuchung von sechs Frühgeborenen (GA  $\leq$  24 SSW, Geburtsgewicht  $<$  700 g, IVH) wurden über einen Zeitraum von sechs Wochen seriell OCT-Aufnahmen im Rahmen des ROP-Screenings gemacht. Hierbei wurde bei Frühgeborenen mit einer schweren ROP eine mittlere Aderhautdicke beobachtet, die in der Peripherie im Vergleich zu Frühgeborenen ohne ROP signifikant dünner war (109).

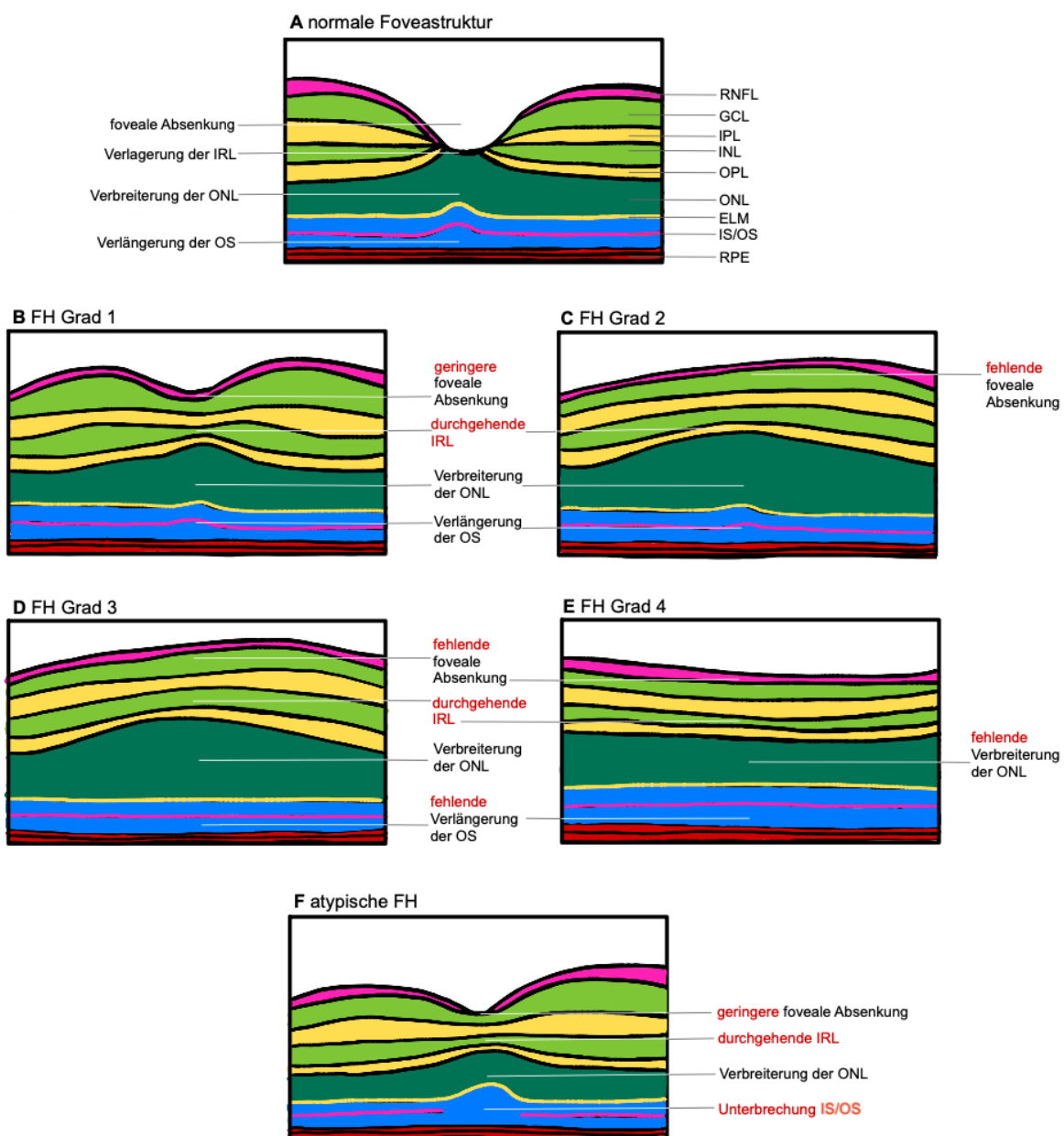
Eine weitere aktuelle Untersuchung von He et al. untersuchte 22 Frühgeborene mit einem medianen GA von 28 vollendeten SSW im Alter von 43 Wochen PMA. Ziel der Untersuchung war es, den Einfluss der Sauerstoffexposition auf die Dicke der Aderhaut zu beurteilen. Es wurde das Vorliegen einer BPD und der Anteil des eingeatmeten Sauerstoffs zu festgelegten Zeitpunkten erhoben: 30 Wochen PMA, 36 Wochen PMA und am Tag der OCT-Aufnahme. Sie konnten beobachten, dass Frühgeborene mit einer BPD im Vergleich zu Frühgeborenen ohne BPD eine geringere subfoveale und nasale (1,5 mm) Aderhautdicke aufwiesen. Auch eine höhere notwendige Sauerstoffgabe zum Zeitpunkt 30 Wochen PMA führte zu einer signifikant dünneren subfovealen Aderhautdicke ( $p = 0,01$ ). Die Sauerstoffgabe nach 36 Wochen PMA zeigte in dieser Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf die Aderhautdicke. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass „eine frühe postnatale Exposition (PMA  $<$  32 Wochen) gegenüber einer höheren Sauerstoffzufuhr bei Frühgeborenen [...] statistisch eine Ausdünnung der Aderhaut voraus [sagt]“ (110).

### 2.7.3 Die foveale Hypoplasie

#### 2.7.3.1 Die Gradeinteilung der fovealen Hypoplasie

Die FH ist durch eine nicht vollständig entwickelte Makulamorphologie gekennzeichnet. Die Entwicklung der Fovea und auch der Absenkung ist in Kapitel 2.6.4 (S. 20) erläutert. Erst durch die Entwicklung der hochauflösenden OCT wurden weitere Merkmale der FH erkennbar, die zuvor nicht darzustellen waren (111). Auf Grundlage von ultrahochauflösenden OCT-Bildern haben Thomas et al. 2011 ein strukturelles Klassifizierungssystem entwickelt. Sie untersuchten 69 Teilnehmende mit FH und 65 Teilnehmende als Kontrollgruppe. Im Rahmen ihrer Untersuchung legten sie vier Grade der FH fest, die in Abbildung 4 dargestellt sind und im Folgenden definiert werden. Bei einer FH Grad 1 zeigte sich im OCT eine flache FD, eine verbreiterte ONL und verlängerte OS. Außerdem zeigten sie die IRL, bestehend aus RNFL, GCL, IPL, INL, sowie auch die OPL kontinuierlich. Eine FH Grad 2 wurde dadurch definiert, dass hier wie bei der FH Grad 1 eine ONL Verbreiterung und OS Verlän-

## Literaturdiskussion



**Abbildung 4** Gradeinteilung der fovealen Hypoplasie

Darstellung der Gradeinteilung der fovealen Hypoplasie nach Thomas et al. (112) in der Spektral-Domänen optischen Kohärenztomographie. In **A** ist die physiologische Struktur der Fovea abgebildet. In den Teilen **B–E** ist die Progredienz der Grade der FH von Grad 1 bis 4 dargestellt. In **F** ist die Darstellung der atypischen FH abgebildet. In roter Schriftfarbe gekennzeichnet sind die jeweiligen Veränderungen in den Querschnitten im Vergleich zur physiologischen Struktur (**A**)

Legende: ELM – äußere Grenzmembran; FH – foveale Hypoplasie; GCL – Ganglienzellschicht; INL – innere Körnerschicht; IPL – innere plexiforme Schicht; IRL – innere Netzhautschichten; IS – Innensegment; ONL – äußere Körnerschicht; OPL – äußere plexiforme Schicht; OS – Außensegment; RNFL – retinale Nervenfaserschicht; RPE – retinales Pigmentepithel

Quelle: eigene Abbildung, modifiziert nach Thomas et al. (112)

gerung nachweisbar waren, jedoch keine FD mehr erkennbar war. Eine FH Grad 2 ohne der OS Verlängerung wurde als FH Grad 3 definiert und bei der FH Grad 4 sah man weder die FD, die ONL Verbreiterung noch die OS Verlängerung. Von den Autoren wurde die Gradeinteilung entsprechend den verschiedenen Stadien des Arrestes in der Entwicklung der Fovea vorgenommen. Bei Grad 1 der FH z. B. hat lediglich die Verlagerung der IRL und der OPL nicht stattgefunden, eine flache FD ist vorhanden und die Migrationsprozesse haben stattge-

funden (112). Thomas et al. konnten außerdem zeigen, dass es je nach Grad der FH signifikante Unterschiede in der Sehschärfe der Teilnehmenden gab. Hierbei stellten sie fest, dass die Sehschärfe von Grad 1 bis 4 abnahm (112).

### 2.7.3.2 Das Vorkommen der fovealen Hypoplasie bei Frühgeborenen

In verschiedenen kürzlich veröffentlichten Studien, in denen Frühgeborene in den ersten Lebenswochen mittels OCT untersucht wurden, konnte gezeigt werden, dass die Form der Fovea sowohl in der Schichtdicke, Breite und Tiefe als auch im Neigungswinkel verändert ist (37, 113, 114).

In einer weiteren Untersuchung von O'Sullivan et al. im Rahmen der BabySTEPS-Studie wurden Frühgeborene zwischen 30 und 42 Wochen PMA untersucht. Insgesamt wurden 1.122 foveale B-Scans von 204 Augen der 102 Teilnehmenden ausgewertet. Hierbei zeigte sich, dass die Entwicklung der Fovea nach der vorzeitigen Geburt nicht auf die Weise voranschreitet, dass zum Zeitpunkt der erwarteten Geburt (PMA 40 Wochen) die Fovea des Frühgeborenen sich gleich entwickelt hat wie die Fovea eines Reifgeborenen. So sah man, dass die extremen Frühgeborenen ( $GA \leq 24$  SSW) die flachste FD und dickste IRL hatten. Es zeigte sich, dass die Tiefe der Fovea und die Schichtdicke in umgekehrtem Verhältnis zum GA standen. Diese Unterschiede waren schon im Alter von 30 Wochen PMA sichtbar und veränderten sich bis 42 Wochen PMA nicht. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass die „Fovealentwicklung beim extrem frühgeborenen Kind [...] ab dem frühesten beobachteten Alter gestoppt [ist] und [...] bis zum termingerechten Alter nicht weiter fort [schreitet]“. Sie nahmen an, dass die Migration der Nervenzellen der IRL nach einer vorzeitigen Geburt nicht äquivalent zu den Migrationsvorgängen bei Reifgeborenen abläuft und sich hierdurch die FH schon in den ersten Lebenswochen nach der Geburt manifestiert (36).

Vogel et al. untersuchten ebenfalls Frühgeborene im Alter von 30 bis 60 Wochen PMA. Bei 131 Frühgeborenen mit einem durchschnittlichen GA (MW  $\pm$  SD) von  $26,8 \pm 2,5$  SSW (Range: 22–32 SSW) führten sie neben dem ROP-Screening handgehaltene SD-OCT-Aufnahmen durch. Die Untersuchung fand mehrmals pro Frühgeborenem statt und in die Analyse flossen insgesamt 744 Aufnahmen ( $2,9 \pm 2,0$  Aufnahmen pro Auge (MW  $\pm$  SD)) ein. Von den insgesamt 262 untersuchten Augen lag bei 126 (48 %) keine ROP vor. Stadium 1 fand sich bei 32 Augen (12 %), Stadium 2 bei 54 Augen (21 %). Bei weiteren 49 Augen (19 %) lag ein Stadium 3 vor sowie in einem Auge (0,4 %) eine ROP im Stadium 4. Eine Therapie (Bevacizumab und/oder Lasertherapie) erhielten 23 (18 %) der Frühgeborenen. Die Autoren beobachteten, dass die Dicke der IRL linear über den Zeitraum der Beobachtung abgenommen hatte. Nach Adjustierung zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied beim Vergleich der unbehandelten Frühgeborenen mit den behandelten Augen (Bevacizumab  $p = 0,0720$ ; Lasertherapie  $p = 0,46$ ). Die Vergleichsgruppen Behand-

## Literatordiskussion

lung mit Bevacizumab (Anzahl (n) = 9) und Lasertherapie (n = 10) waren im Vergleich zur unbehandelten Gruppe (n = 108) relativ gering. Wurde ein Auge mit Lasertherapie behandelt, war die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu den unbehandelten Augen und den mit Bevacizumab behandelten Augen geringer, dass die IRL am fovealen Zentrum persistierte (Odds Ratio (OR): 0.04;  $p = 0,0014$ ) (113).

In weiteren Studien wurde die FD bei ehemaligen Frühgeborenen untersucht. Yanni et al. veröffentlichten 2012 Ergebnisse aus Untersuchungen an 5 bis 16 Jahre alten Kindern. Sie zeigten, dass bei Frühgeborenen im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe die FD signifikant flacher und weniger steil war ( $p < 0,0001$ ). Sie stellten außerdem fest, dass bei Frühgeborenen die foveale avaskuläre Zone im Durchmesser signifikant kleiner war als bei der Kontrollgruppe ( $p < 0,0001$ ). Sie stellten die Hypothese auf, dass das gleichzeitige Auftreten von Anomalien der Netzhaut und der Gefäße bei Frühgeborenen ein Zeichen dafür ist, dass diese im Rahmen der Foveaentwicklung voneinander abhängig sind (48).

In einer aktuellen Veröffentlichung von Rosén et al. wird über SD-OCT Messungen an sechseinhalb Jahre alten ehemaligen Frühgeborenen berichtet, die vor Vollendung von 27 SSW geboren worden waren. Im Vergleich zur gleichaltrigen Kontrollgruppe wurde eine reduzierte FD beschrieben ( $p < 0,001$ ). Beim Vergleich zwischen den verschiedenen Frühgeborenenengruppen berichteten die Autoren, dass Frühgeborene mit ROP-Behandlung eine reduzierte FD zeigten. Neben dem GA und der ROP-Behandlung kamen sie zu dem Schluss, dass auch das männliche Geschlecht nach Adjustierung für die anderen Einflussfaktoren mit einer verringerten FD assoziiert war (115).

Miki et al. untersuchten 112 Teilnehmende im Alter zwischen 6 und 15 Jahren. Auch sie stellten fest, dass in der ROP-Gruppe der schlechteste Visus und die geringste FD nachweisbar waren. Das Geburtsgewicht und GA sowie die Dicke der GCL und IPL und die ROP-Anamnese korrelierten in ihrer Untersuchung mit der FD (116).

In einer weiteren Studie untersuchten Villegas et al. bis zu 18 Jahre alte Teilnehmende. Trotz einer auffälligen Makulamorphologie in 91 % der Fälle hatten 64 % der untersuchten Personen einen Visus von 20/40 oder besser. Sie stellten außerdem fest, dass die veränderte Makulamorphologie „einschließlich Retention der inneren Netzhautschichten und fehlende FD“ vor allem bei Patienten mit einer ROP-Anamnese zu finden waren. Diese morphologische Anomalie im SD-OCT bedeutete jedoch nicht gleichfalls eine verminderte Sehschärfe. Sie stellten die Hypothese auf, dass die „Zapfenreifung ein besserer Indikator für die Sehschärfe sein könnte.“ Des Weiteren stellten sie eine signifikante Korrelation fest, die bei den untersuchten Personen zwischen der bestkorrigierten Sehschärfe und der Myopie bestand (38).

Sehr selten wurde die foveale Morphologie bei Erwachsenen untersucht. Ergebnisse zu Untersuchungen von jungen Erwachsenen im Alter zwischen 22 und 27 Jahren veröffentlichten Nilsson et al. 2016. Die Arbeitsgruppe stellte fest, dass die foveale Tiefe bei der Gruppe der Frühgeborenen (GA 24–28 SSW) im Vergleich zur Kontrollgruppe geringer war. Bei 50 % der

Frühgeborenen mit einem GA von 24–26 vollendeten SSW zeigte sich ein komplettes Fehlen der FD. Die Studie war jedoch durch die geringe Anzahl an Teilnehmenden (14 ehemalige Frühgeborene, 13 Reifgeborene) in ihrer Aussagekraft limitiert (45).

### 2.7.3.3 Weitere mit der fovealen Hypoplasie assoziierte Faktoren

Die FH ist neben der Frühgeburtlichkeit und dem Auftreten einer postnatalen ROP noch mit weiteren Faktoren assoziiert (48, 51, 52). Hierzu zählt unter anderem der Albinismus. Sowohl die verschiedenen Formen des okulokutanen Albinismus (Haut, Haare, Augen) als auch der okulare Albinismus sind durch verminderte Sehschärfe, Nystagmus, Strabismus, Hypopigmentierung der Uvea und eine FH gekennzeichnet (53, 111). Aufgrund der gestörten Melanin-Synthese kommt es zu diversen Migrationsstörungen der retinalen Nervenzellen, wie z. B. zu einer Verschiebung der nasotemporalen Grenze bei der Kreuzung der Nervenfasern im Chiasma opticum (117). Es ist jedoch bisher nicht belegt, dass die Störung der Melanin-Synthese direkten Einfluss auf die Formung der Fovea hat und in welchem Zusammenhang die FH zu sehen ist (111).

Die durch eine Mutation in *PAX6* verursachte Aniridie ist in den meisten Fällen ebenfalls mit der FH assoziiert (54, 111). Yokoi et al. haben bei der Untersuchung von *PAX6*-Mutationsträgern bei 27 von 28 Teilnehmenden bzw. 54 von 56 Augen (96 %) eine FH festgestellt (118).

Mutationen im *SLC38A8*-Gen verursachen eine isolierte FH, die autosomal-rezessiv vererbt wird (55, 56, 111). Poulter et al. stellten in ihrer Untersuchung fest, dass es durch die Mutation in einem Glutamintransporter zum einen zu einer FH und zum anderen analog zum Albinismus zu einer Sehnervenfehlleitung im Chiasma opticum kommt. Im Gegensatz zu Betroffenen mit Albinismus war jedoch weder eine Hypopigmentierung der Haut und Haare noch der Iris oder Netzhaut nachweisbar (56).

Im Jahr 2000 veröffentlichten Smahi et al. die Ergebnisse ihrer Untersuchung zur Incontinentia pigmenti. Sie stellten fest, dass die Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger-Syndrom), eine X-chromosomal vererbte Mutation im *IKBKG*-Gen, neben Veränderungen der Haut und Anhangsgebilde (Haare, Nägel) auch die Netzhaut betrifft (119). Es wurde gezeigt, dass es durch Gefäßverschlüsse in der Netzhaut nach der Geburt zu ROP ähnlichen Netzhautablösungen kommen konnte (120). Neben einer abnormen paravaskulären Zone wurde außerdem das Vorliegen einer FH festgestellt (111). Hierbei wurde jedoch auch betont, dass in Untersuchungen gezeigt wurde, dass 90 % der Betroffenen trotz der FH einen unauffälligen Visus hatten (111).

Durch die Einführung der Technik des OCT konnten weitere Assoziationen mit der FH festgestellt werden. Von Thiadens et al. wurde 2010 erstmals ein Zusammenhang zwischen der autosomal-rezessiven Achromatopsie (Farbenblindheit) und der FH beschrieben. Es zeigte

sich, dass bei 24 von 30 (80 %) Achromatopsie Betroffenen und im Vergleich bei 1 von 55 (2 %) Teilnehmenden der altersgleichen Kontrollgruppe eine FH vorlag. Im Gegensatz zur mit dem Alter progredienten Abnahme der Zapfendichte veränderte sich die Morphologie der FH nicht (121). In weiteren Untersuchungen wurde die Prävalenz der FH auf 50 % bis 80 % geschätzt (111).

Bei der kongenitalen Hypoplasie des N. opticus wurde eine Assoziation mit der FH (24 %) bei Vorliegen einer *PAX2*-Mutation festgestellt (111). Auch bei der familiären exsudativen Vitreoretinopathie wurde ein gehäuftes Vorkommen der FH festgestellt. Bei milder Ausprägung der Erkrankung wurde bei 22 von 52 (20 %) untersuchten Augen eine leichte FH gesehen. Kondo betonte jedoch, dass es aufgrund der meist asymptomatischen leichten Fälle der familiären exsudativen Vitreoretinopathie auch eine hohe Dunkelziffer an FH-Assoziationen geben könnte (111). Ebenfalls mittels SD-OCT-Untersuchungen festgestellt wurde die Assoziation des Stickler Syndroms mit der FH (111). Matsushita et al. veröffentlichten 2017 ihre Ergebnisse der Untersuchungen von 25 Teilnehmenden (39 untersuchte Augen) mit genetisch bestätigtem Stickler Syndrom. Sie beobachteten eine leichte FH (Grad 1 oder 2 nach Thomas et al. (112)) bei 32 der 39 (82 %) untersuchten Teilnehmenden (122).

Kondo fasste in seinem Review über die verschiedenen mit der FH assoziierten Faktoren zusammen, dass vor allem durch die verbesserten OCT-Aufnahmen weitere Erkrankungen bzw. Syndrome mit einer FH in Zusammenhang gebracht werden konnten. Er betonte jedoch auch, dass durch die detailliertere Untersuchungsmöglichkeit in aktuellen Studien die „früheren Konzepte zu den visuellen Folgen einer FH in Frage gestellt“ wurden. In den verschiedenen Studien wurde festgestellt, dass eine FH nicht unmittelbar zu einer schlechten Sehschärfe führte. Es wurde beobachtet, dass es auch Fälle mit FH gab, bei denen keine Sehbeeinträchtigung vorlag. In den unterschiedlichen Studien fiel auf, dass vielmehr die Reifung der Zapfen der Photorezeptoren für die Entwicklung der Sehschärfe von großer Bedeutung war (111).

## **2.8 Die Sehentwicklung im Laufe des Lebens**

### **2.8.1 Säugling**

Zum Zeitpunkt der Geburt ist die Entwicklung des visuellen Systems noch nicht abgeschlossen. Weder die Strukturen des Auges noch die neuronalen Komponenten sind vollständig ausgebildet (123). Nach der Geburt ist das Neugeborene bzw. der Säugling hyperop (124). Zum Zeitpunkt der Geburt sind die OS der Stäbchen und der parafovealen Zapfen nur 30–50 % so lang wie bei Erwachsenen. Die Zapfen der Fovea erreichen erst nach 11 bis 15 Lebensmonaten ein reifes Stadium, nachdem sie bei Geburt nur selten schon OS gebildet hatten (85).

Ein bis zwei Monate nach der Geburt entwickelt sich das statische Richtungssehen und die Säuglinge können Helligkeiten erkennen. Ein langsamer Richtungswechsel des Blickes ist bereits nach zwei Lebenswochen zu beobachten und im Alter von vier bis acht Wochen kann der Säugling fixieren. In diesem Zeitraum beginnt auch das Farbsehen. Im Rahmen der Kindervorsorgeuntersuchung U3 im Alter von vier bis fünf Wochen erfolgt eine Inspektion der Augen, wobei hierbei ganz besonders eine vorliegende Linsentrübung ausgeschlossen werden sollte. Eine visuelle Folgereaktion ist nach sieben bis zehn Lebenswochen zu beobachten. Im Alter zwischen drei und vier Monaten zeigt sich ein schneller Richtungswechsel und die erste Aufnahme von Blickkontakt mit Personen in der unmittelbaren Umgebung. Außerdem entwickeln sich Tiefenschärfe und Akkommodation. Der Säugling entwickelt die Hand-Augen-Koordination, indem er Gegenstände mit der Hand greift und betrachtet (Hand-Auge-Koordination unter Führung der Hand). Bei der Kindervorsorgeuntersuchung U4 (drei bis vier Monate) wird geprüft, ob das Kind Personen oder Gegenständen mit dem Blick folgt. Nach fünf bis sechs Monaten zeigt der Säugling erste Reaktionen auf Gesehenes, indem er gezielt nach Gegenständen in der Umgebung greift und das räumliche Sehen beginnt sich zu entwickeln (125). Durch visuell evozierte Potentiale kann in diesem Alter ein Auflösungsvermögen gemessen werden, das einem Visus von 0,8–1,0 entspricht (126). Ungefähr sieben bis neun Monate nach der Geburt erfolgt die Hand-Augen-Koordination unter Führung der Augen und der Säugling kann zwischen bekannten und fremden Gesichtern differenzieren (125).

### 2.8.2 Kindheit

Das visuelle System wird in der Regel zwischen einem und zwei Jahren strukturell ausgebildet, wohingegen die sensitive Ausbildung erst nach vier bis sieben Jahren abgeschlossen ist (125, 126). Die Entwicklung der OS der Photorezeptorzellen ist erst nach vier (Zapfen) bzw. zwölf (Stäbchen) Lebensjahren abgeschlossen (85). Nach dem Abschluss dieser funktionellen Ausdifferenzierung ist bei Störungen in der Entwicklung, z. B. durch einen Strabismus, keine Verbesserung der Funktion mehr möglich (126). Das Risiko einer Amblyopie ist im Säuglingsalter und in der Kindheit erhöht. Eine Amblyopie im Erwachsenenalter geht in der Regel auf eine nicht diagnostizierte oder nicht erfolgreich behandelte Amblyopie zurück, die schon seit der Kindheit besteht (123). Ursachen für die Entstehung einer Amblyopie können neben einem Strabismus und einer hohen Ametropie oder Anisometropie auch Lidanomalien wie z. B. im Rahmen einer Ptosis sein. Auch Trübungen der brechenden Medien des Auges (Hornhaut, Glaskörper, Katarakt) können zu einer so genannten Deprivationsamblyopie führen (127, 128). Eine subjektive Sehprüfung ist in den ersten beiden Lebensjahren nur sehr eingeschränkt durchführbar. Als orientierende Untersuchung kann der Okklusionsversuch durchgeführt werden. Hierbei wird das Abwehrverhalten des Kindes beobachtet, während jeweils die Augen einzeln abgedeckt werden. Zeigt das Kind bei einem abgedeckten Auge

eine Abwehrreaktion, bei dem anderen Auge jedoch nicht, kann dies ein Hinweis auf ein fehlsichtiges Auge sein. Beim fehlsichtigen Auge wird das Abdecken durch das Kind eher geduldet als beim Abdecken des besser sehenden Auges. Eine weitere Möglichkeit, die Sehschärfe des Kindes einzuschätzen, bietet der *Preferential-looking-Test*. Ab dem Alter von zwei Jahren kann die subjektive Visusprüfung mit Optotypen durchgeführt werden. Hierbei kann in der Regel nach zwei Lebensjahren ein Visus von 0,5–0,6 und nach vier bis fünf Lebensjahren ein Visus von 1,0 erhoben werden. Eine Möglichkeit, eine objektive Refraktionsmessung bei Kindern durchzuführen, bietet das Skiaskop. Bei dieser manuellen Methode wird die Bewegungsrichtung von Licht einer sekundären Lichtquelle auf der Netzhaut beobachtet (126). In Deutschland werden im Rahmen der Kindervorsorgeuntersuchungen U7a (drei Jahre), U8 (vier Jahre) und U9 (fünfeinviertel Jahre) Sehtests durch den Kinderarzt durchgeführt. Bis zum Erreichen des Schulalters ist das hyperope Auge durch Anpassungen von der Brechkraft der Hornhaut sowie der Linse und durch das Wachstum des Auges emmetropisiert (129). Des Weiteren tragen die Differenzierung und Reifung der Fovea und die Reifung der Netzhautschichten in den ersten Lebensmonaten zur Emmetropisierung bei (123).

Im Rahmen der aktuellen COVID-19 Pandemie veröffentlichten Wang et al. Ergebnisse zum Einfluss der Heimbildung über fünf Monate auf die Myopie bei Schulkindern in China. Sie konnten bei Kindern im Alter zwischen sechs und acht Jahren und zwölf und dreizehn Jahren eine Zunahme der Myopie im Vergleich zu den Jahren 2015–2019 beobachten ( $p < 0,001$ ) (130).

### 2.8.3 Jugend und Erwachsenenalter

In einer bevölkerungsbasierten Studie konnte bei der Untersuchung von 35 bis 74 Jahre alten Teilnehmenden gezeigt werden, dass mit zunehmendem Niveau von Schulabschluss und Berufsausbildung eine Myopie häufiger war ( $p < 0,001$ ) (131). Auch mit steigendem Lebensalter nimmt die Prävalenz der Myopie zu. Bei Kindern im Alter von fünf Jahren wurde eine Prävalenz je nach Herkunft zwischen 1,6–11,3 % berichtet. Bei Erwachsenen wurde eine Prävalenz von bis zu 80 % beobachtet (129). Jobke et al. veröffentlichten Ergebnisse zur Prävalenz der Myopie in Deutschland. Die Autoren stellten fest, dass die Prävalenz im Kindergartenalter (zwei bis sechs Jahre) bei 0 % lag. Im Grundschulalter (sieben bis elf Jahre) lag sie bei 5,5 %, bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) betrug sie 21 % und bei Erwachsenen (18 bis 35 Jahre) betrug die Prävalenz der Myopie 41,3 % (132). Neben Lebensalter und Bildungsstatus zeigte sich in einer weiteren Untersuchung auch eine Assoziation der Myopie mit dem weiblichen Geschlecht (129).



#### 2.8.4 Die Veränderungen in der Sehentwicklung bei Frühgeborenen

Frühgeborene haben im Laufe ihres Lebens eine höhere Wahrscheinlichkeit, für das Auftreten für eine Amblyopie, einen Strabismus oder einer Refraktionsanomalie (vor allem eine Myopie) (123, 133, 134). Neben der direkten Schädigung der Netzhaut im Rahmen der postnatalen ROP, die vor allem bei extrem frühgeborenen Kindern beobachtet werden kann, hat die Frühgeburt auch Auswirkungen auf das Zentralnervensystem. Komplikationen, die im Rahmen der Frühgeburt möglicherweise auftreten (PVL, IVH), können zu Veränderungen an der weißen Substanz führen (133). Brémond-Gignac et al. führten außerdem auf, dass neben den schon genannten Faktoren auch „die frühe Stimulation eines unreifen visuellen Systems, [...] Ernährungsdefizite oder sekundär [...] zugrunde liegende Systemerkrankung[en]“ das Risiko einer Sehstörung bei Frühgeborenen erhöhen würden (123).

Fieß et al. untersuchten 503 Kinder im Alter zwischen vier bis zehn Jahren. In ihrer Untersuchung stellten sie fest, dass bei den extrem Frühgeborenen ohne postnatale ROP (GA  $\leq$  28 SSW) und bei Frühgeborenen mit GA  $\leq$  32 SSW mit postnataler ROP neben einer reduzierten Sehschärfe und einer höheren Anzahl an Refraktionsfehlern auch vermehrt Anisometropien vorlagen. Im Vergleich zu den reifgeborenen Kindern in der Kontrollgruppe wurde außerdem eine höhere Prävalenz des Strabismus festgestellt (2 % vs. 18 %;  $p < 0,001$ ). Die Frühgeborenen mit GA  $\leq$  32 SSW und postnataler ROP wiesen die höchste Strabismusprävalenz (26 %) innerhalb der Frühgeborenen auf (134).

Auch in weiteren Studien konnte eine erhöhte Prävalenz des Strabismus, der Amblyopie und von Refraktionsfehlern in Frühgeborenenkollektiven im Alter von fünf, sieben bis acht und elf bis zwölf Jahren festgestellt werden (135-137). Durch eine einseitige Sehminderung, die über einen längeren Zeitraum besteht, z. B. durch eine ROP, kann ein sekundärer Strabismus divergens entstehen. Infolge der ROP wird am erkrankten Auge ein unscharfes Bild abgebildet. Dies führt dazu, dass dieses Auge von der gemeinsamen Sehachse abweicht (138).

Im Rahmen einer populationsbasierten Studie untersuchten Fieß et al. den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Myopie und einem niedrigen Geburtsgewicht bei Erwachsenen im Alter zwischen 35 und 74 Jahren. Sie beobachteten, dass die Teilnehmenden mit einem Geburtsgewicht  $< 2.500$  g im Vergleich zu den untersuchten Teilnehmenden mit einem normalen Geburtsgewicht (2.500–4.000 g) eine geringere Sehschärfe und einen höheren myopen Refraktionsfehler aufwiesen (139).

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Die GPES (*Gutenberg Prematurity Eye Study*) ist eine monozentrische, retrospektive Kohortenstudie an der Universitätsmedizin der JGU Mainz mit prospektiver Datenerfassung.

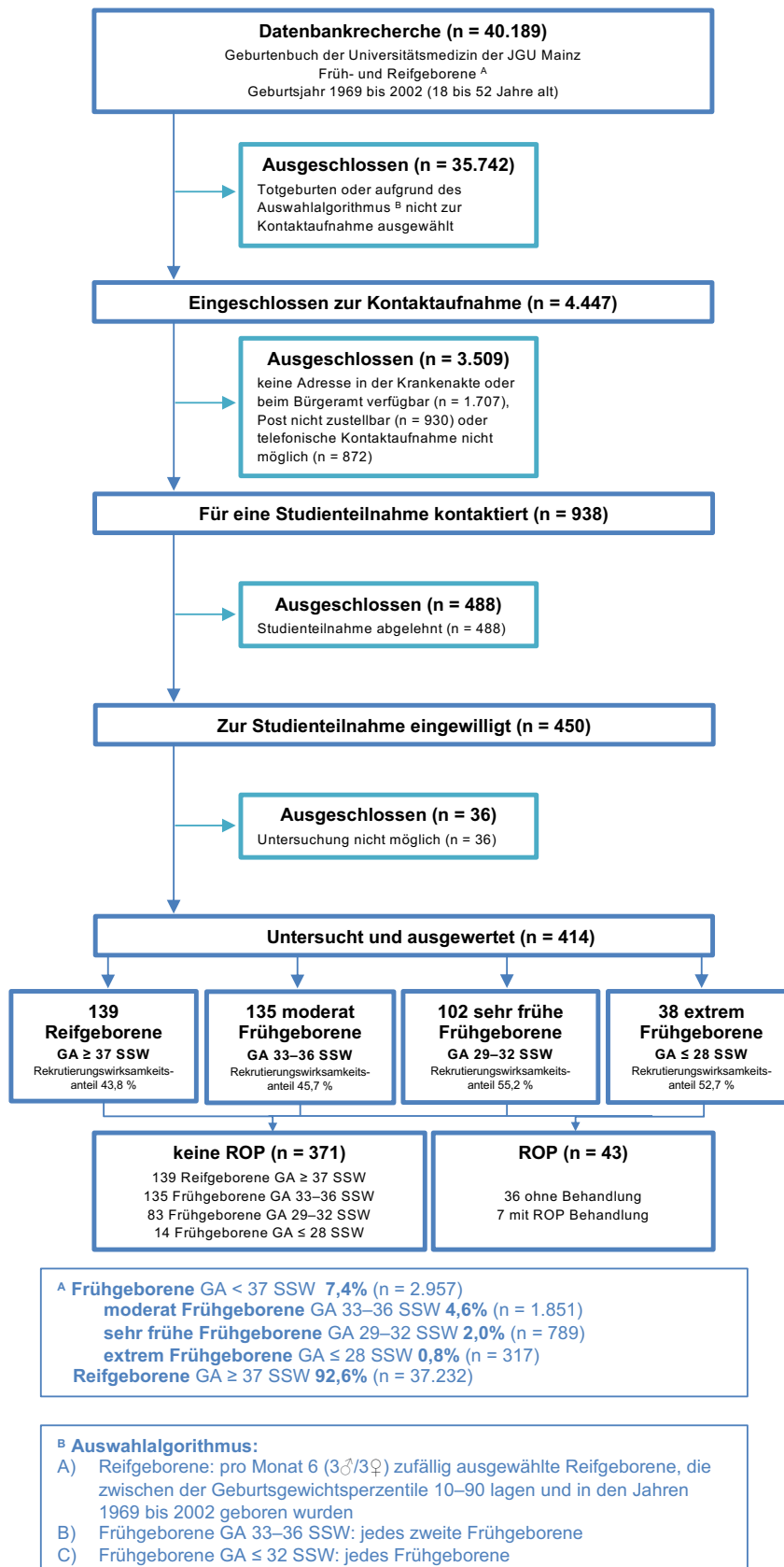
Die vorliegende Dissertation analysiert anhand von SD-OCT-Untersuchungen der Makula der Teilnehmenden den Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf die Makulamorphologie im Erwachsenenalter.

### **3.2 Studienpopulation**

Für die GPES wurden ehemals früh- und reifgeborene Neugeborene der Universitätsmedizin der JGU Mainz kontaktiert, die zwischen 1969 und 2002 geboren wurden. Diese wurden durch Sichtung nach einem zuvor festgelegten Selektionsalgorithmus aus den Geburtenbüchern aus dem entsprechenden Zeitraum ermittelt. Es wurden alle ehemaligen Frühgeborenen mit einem GA bei der Geburt  $\leq 32$  SSW kontaktiert. Jedes zweite, zufällig ausgewählte ehemalige Frühgeborene mit GA 33 bis 36 SSW wurde ebenfalls kontaktiert. Als Kontrollgruppe wurden pro Monat in den Jahren 1969 bis 2002 je drei weibliche und drei männliche Reifgeborene, deren Geburtsgewicht zwischen der zehnten und neunzigsten Perzentile (140) lag, zufällig ausgewählt und eingeladen. Die Adressen der potenziell Teilnehmenden wurden aus den Geburtenbüchern, der Patientendatenbank der Universitätsmedizin der JGU Mainz und durch das Bürgerbüro der Stadt Mainz ermittelt. Es wurden die ehemaligen früh- und reifgeborenen Neugeborenen sowie deren Mütter postalisch und im zweiten Schritt telefonisch kontaktiert. Nach einer Überprüfung, ob alle Einschlusskriterien und keine der Ausschlusskriterien vorliegen, wurden die potenziell Teilnehmenden über die Studie informiert und zur Untersuchung vor Ort eingeladen.

Insgesamt erklärten sich 450 Personen bereit, an der GPES teilzunehmen und erschienen zum Untersuchungstermin im Studienzentrum an der Universitätsmedizin der JGU Mainz. Von den 450 Teilnehmenden, die zur Untersuchung erschienen, konnte bei 414 die SD-OCT-Untersuchung und Auswertung im Rahmen dieser Subanalyse durchgeführt werden. Die Teilnehmenden waren zum Zeitpunkt der Studienteilnahme zwischen 18 und 52 Jahre alt. In Abbildung 5 ist der Aufbau der Studie und die Rekrutierung dargestellt.

## Material und Methoden



**Abbildung 5 Studiendesign der Gutenberg Prematurity Eye Study**

In der Abbildung als Flussdiagramm dargestellt ist die Rekrutierung der Teilnehmenden der Gutenberg Prematurity Eye Study. Des Weiteren ist die Differenzierung der Teilnehmenden in die Gruppen aufgezeigt.

Legende: GA – Gestationsalter; JGU – Johannes Gutenberg-Universität; n – Anzahl; ROP – Retinopathia praematurorum; SSW – Schwangerschaftswoche; ♂ – männlich; ♀ – weiblich

### 3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für eine Teilnahme an der GPES waren:

- (1) Geburt in der Universitätsmedizin der JGU Mainz
- (2) Geburtsjahr 1969–2002
- (3) Volljährigkeit zum Zeitpunkt der Untersuchung
- (4) schriftliche Einwilligungserklärung des Teilnehmenden oder der Betreuungsperson.

Ausgeschlossen aus der vorliegenden Untersuchung wurden Teilnehmende bei denen die SD-OCT-Untersuchung nicht oder nur mit ungenügender Qualität möglich war. Außerdem zum Ausschluss aus dieser Analyse führten das Vorliegen einer vitreo-retinale Läsion epiretinale Membranen, retinale Venenverschlüsse, diabetische Makulopathie und ein vorliegendes Makulaödem. Trat bei einem Teilnehmenden nur an einem Auge eine postnatale ROP auf, wurde das andere Auge, das keine postnatale ROP hatte, ebenfalls nicht in die Analyse eingeschlossen. Kein Ausschlusskriterium war das Vorliegen einer AMD. Weitere Einschlusskriterien waren eine erfolgreiche Messung der Refraktion, des Hornhautradius sowie der axialen Länge in mindestens einem Auge.

### 3.4 Unterteilung der Studienpopulation

Die Teilnehmenden wurden in sechs Gruppen eingeteilt. In Gruppe 1, die als Kontrollgruppe diente, wurden Teilnehmende, die als reifgeborene Neugeborene mit einem GA bei Geburt  $\geq 37$  SSW geboren wurden, eingeschlossen. Gruppe 2 beinhaltete Frühgeborene, die bei Geburt ein GA zwischen 33 und 36 SSW hatten und bei denen keine postnatale ROP vorlag. In Gruppe 3 eingeschlossene Frühgeborene hatten ein GA zwischen 29 und 32 SSW und ebenfalls keine postnatale ROP. Frühgeborene ohne postnataler ROP mit einem  $\text{GA} \leq 28$  SSW wurden in Gruppe 4 eingeteilt. In Gruppe 5 lag bei den Frühgeborenen mit einem  $\text{GA} \leq 32$  SSW eine postnatale ROP vor, diese wurde jedoch nicht behandelt. Gruppe 6 hat Frühgeborene mit einem  $\text{GA} \leq 32$  SSW eingeschlossen, bei denen eine behandelte postnatale ROP vorlag.

### 3.5 Einwilligung, ethische und datenschutzrechtliche Aspekte

Von allen Teilnehmenden wurde eine schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt. Diese umfasste die Zustimmung zur freiwilligen Studienteilnahme und Gewinnung von Biomaterialien sowie drei frei wählbare Einwilligungen:

- (1) Durchführung genetischer Analysen
- (2) Weitergabe von Biomaterialien und medizinischen Daten an öffentliche und nichtöffentliche Kooperationspartner
- (3) Abgleich mit dem Krebsregister Rheinland-Pfalz.

Das Studienprotokoll und die Studiendokumente wurden vor Beginn der GPES von der unabhängigen Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz geprüft und am 29.05.2019 wurde ein positives Votum (Register-Nr. 2019-14161; letzte Aktualisierung 02.04.2020) erteilt. Die ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki (141) und die Leitlinien „Gute klinische Praxis“ (142) sowie „Gute epidemiologische Praxis“ (143) wurden bei der Studiendurchführung berücksichtigt. Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurden gemäß den Vorgaben des geltenden Datenschutzgesetzes pseudonymisiert in verschiedenen Studiendatenbanken gespeichert.

### **3.6 Vorbereitung**

Nach einer telefonischen Einwilligung und Terminvereinbarung wurde den Teilnehmenden der Fragebogen und die Einwilligungserklärung zugesandt. Den Fragebogen haben diese vorab zu Hause ausgefüllt. Mit dem Ziel, potenzielle Einflüsse auf die Untersuchungsergebnisse zu minimieren und die Untersuchungen standardisiert durchführen zu können, wurden zudem Hinweise zur Vorbereitung auf die Untersuchung an die Teilnehmenden ausgehändigt.

Diese umfassten unter anderem:

- (1) zwei Stunden vor dem Termin Nikotinkarenz
- (2) Medikamenteneinnahme zu den üblichen Zeiten
- (3) acht Stunden vor dem Termin soll kein Alkohol konsumiert werden
- (4) acht Stunden vor dem Termin soll kein Sport gemacht werden
- (5) am Tag der Untersuchung soll kein Make-up oder deckende Cremes getragen werden.

Außerdem sollten die Teilnehmenden, wenn möglich, folgendes mitbringen:

- (1) Aufbewahrungsmöglichkeit für die Kontaktlinsen und eine Ersatzbrille
- (2) die Medikamentenschachteln der Medikamente, die in den letzten vier Wochen vor dem Termin eingenommen wurden
- (3) Allergiepass
- (4) Untersuchungsheft aus der Kindheit
- (5) Impfpass
- (6) Arztbriefe zu zurückliegenden Untersuchungen, Interventionen, Diagnosen, Therapien.

### **3.7 Untersuchungszeitraum**

Zwischen 2019 und 2021 fand die standardisierte Untersuchung der 450 Teilnehmenden im Rahmen der GPES in der Augen- und Poliklinik der Universitätsmedizin der JGU Mainz

statt. Dies umfasste neben einer augenärztlichen Untersuchung auch das Bearbeiten des Fragebogens.

Von 2019 bis 2021 erfolgte außerdem die retrospektive Datenerfassung der Perinatalhistorie der Teilnehmenden und deren Mütter aus den Patientenakten im Archiv der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin der JGU Mainz sowie im Archiv des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin der JGU Mainz.

Für die vorliegende Analyse erfolgte die Validierung, das Grading und die Auswertung der im Untersuchungszeitraum erhobenen SD-OCT-Aufnahmen Ende 2021. Diese beinhaltete die Vermessung der fovealen und perifovealen Netzhautmorphologie und die Berechnung der einzelnen Netzhautschichtdicken der Teilnehmenden sowie die Einteilung der Grade bei Vorliegen einer FH.

### **3.8 Datenerhebung**

#### **3.8.1 Sichtung der Patientenakten**

Von allen Teilnehmenden wurden prä-, peri- und postnatale Daten aus den Krankenakten der Archive der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin der JGU Mainz und des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin der JGU Mainz erhoben.

Für die vorliegende Arbeit wurden unter anderem folgende relevante Parameter erhoben:

- (1) GA bei Geburt in SSW, Geburtsgewicht (in Kilogramm (kg)), Vorliegen einer postnatalen ROP, Stadium der postnatalen ROP, ROP-Behandlung
- (2) Plazentainsuffizienz, Präeklampsie, Stillen, Gestationsdiabetes, mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft, HELLP-Syndrom (hämolytische Anämie, erhöhte Leberenzyme, Thrombozytopenie; engl.: *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*).

Die Geburtsgewichtszentilen wurden nach Voigt et al. (140) entsprechend dem angegebenen GA und Geburtsgewicht ermittelt.

#### **3.8.2 Fragebogen und allgemeine Untersuchung**

Der Fragebogen wurde von den Teilnehmenden vorab ausgefüllt und am Untersuchungstag durch den Untersuchenden im Rahmen eines Interviews auf Vollständigkeit geprüft. Mit dem Fragebogen wurden unter anderem Informationen zur Schwangerschaft und Geburt, zur Familien- und Medikamentenanamnese sowie zu aktuellen und zurückliegenden Erkrankungen erhoben. Außerdem wurden detailliert Augenerkrankungen sowie Einschränkungen, die durch einen reduzierten Visus bedingt sind, mittels standardisierter Fragebögen abgefragt.

## Material und Methoden

Bei allen Teilnehmenden wurde der Kopf-, Hals-, Taillen- und Hüftumfang festgestellt. Des Weiteren wurde der Blutdruck gemessen und die aktuelle Größe und das Gewicht erfragt.

### 3.8.3 Augenärztliche Untersuchung

Bei jedem Teilnehmenden wurde eine umfassende augenärztliche Untersuchung durchgeführt im Rahmen derer unter anderem die Anamnese erhoben, die Sehschärfe untersucht, die Augenlänge gemessen und die SD-OCT-Untersuchung durchgeführt wurde.

Im Folgenden sind die für die vorliegende Analyse durchgeführten Untersuchungen aufgeführt:

- (1) Messung der objektiven Refraktion, bestkorrigierter Visus (Carl Zeiss Humphrey® Automated refractor/Keratometer (HARK) 599™, Carl Zeiss AG, Jena, Deutschland)
- (2) Spaltlampenuntersuchung
- (3) Augeninnendruckmessung (Non Kontakt Tonometer NT 2000™, NIDEK CO., LTD., Gamagori, Japan)
- (4) Biometrie (Lenstar LS 900, Haag-Streit Holding AG, Köniz BE, Schweiz)
- (5) Fundusphotographie: Papillenübersicht, Papillenfoto in 30° sowie Makulafotografie in 30° (Visucam Pro NM™, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland)
- (6) Blockscan 15 x 15° im EDI-Modus der Makula (Spectralis®-OCT, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland)

### 3.9 Die optische Kohärenztomographie

#### 3.9.1 Aufbau und Funktion der optischen Kohärenztomographie

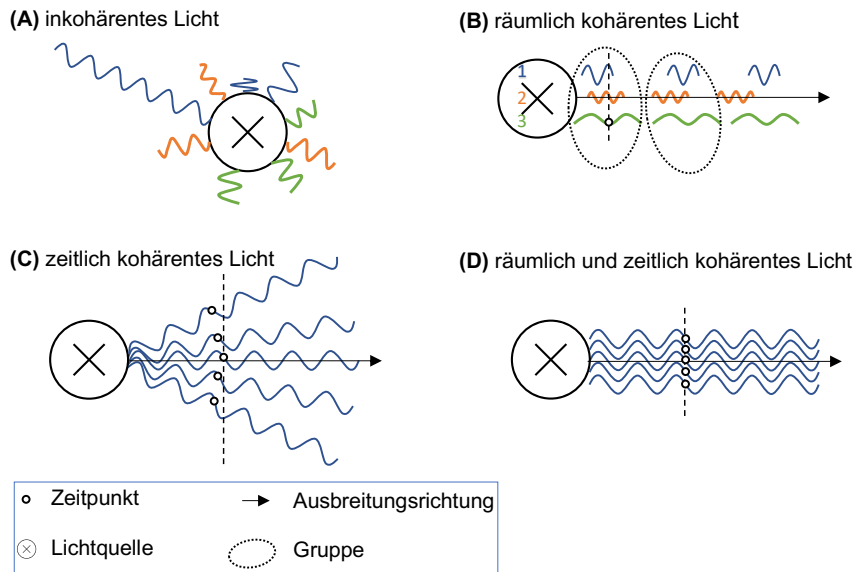
Die OCT ist ein Verfahren, das in unterschiedlichen Bereichen der Medizin zur Diagnostik angewendet wird. Es wird unter anderem in der Dermatologie, hauptsächlich jedoch in der Augenheilkunde eingesetzt. Die erstmals 1991 von Huang et al. (144) vorgestellte Technik der OCT ermöglicht eine nichtinvasive und kontaktlose zwei- und dreidimensionale Darstellung von biologischen Geweben wie z. B. der Netzhaut, der Koronararterienwand (145) oder der Hautschichten. In der Augenheilkunde findet die OCT bei der Darstellung des vorderen und hinteren Augenabschnitts sowie bei der Planung von operativen Eingriffen Anwendung.

Man kann sich die grobe Funktionsweise der OCT ähnlich der des Ultraschalls vorstellen. Das Bild beim Ultraschall entsteht durch Detektion der akustischen Reflexionen der Ultraschallimpulse, die durch die unterschiedlichen Gewebeeigenschaften beeinflusst sind. Bei der OCT macht man sich analog zum Ultraschall die unterschiedlichen Gewebeeigenschaften zu Nutze. Hierbei wird jedoch die Reflexion der schwachen Laserstrahlen durch das Gewebe detektiert. Im Vergleich zum Ultraschall ist eine genauere Gewebeauflösung und im Vergleich zur Konfokalmikroskopie eine bessere Tiefenauflösung möglich (146).

In Abbildung 8 (S. 45) ist die Funktionsweise der OCT dargestellt. Diese soll im Folgenden erläutert werden. Die Abbildung 6 und Abbildung 7 dienen der Veranschaulichung der einzelnen Komponenten. Der Aufbau der OCT orientiert sich an dem des Michelson-Interferometer (144). Die Lichtquelle sendet Licht mit einer Wellenlänge zwischen 800 bis 1.400 Nanometer (nm; unsichtbares Infrarotlicht) auf den Michelson-Interferometer. Bei dem Licht handelt es sich um kohärentes Licht. Dieses wird z. B. von einem Laser emittiert. Das Gegenteil von kohärentem Licht ist inkohärentes Licht (Abbildung 6 A). Dieses wird z. B. von einer Glühlampe oder der Sonne abgegeben. Die Lichtwellen breiten sich vom Ort der Entstehung (Atome) im gesamten Raum aus. Da diese Wellen nur kurz sind, in verschiedene Richtungen gehen, zeitlich unregelmäßig und unabhängig voneinander ausgesendet werden und unterschiedliche Wellenlängen haben, gibt es keine festen Phasenbeziehungen. Kohärenz beschreibt bestimmte Eigenschaften der Lichtwellen, die von der Quelle ausgesendet werden. Es wird zwischen räumlicher und zeitlicher Kohärenz unterschieden. Räumlich kohärentes Licht (Abbildung 6 B) entsteht, wenn die Lichtquelle nur in eine Richtung scheint. Sie sendet Lichtwellen aus, die jeweils unterschiedliche Wellenlängen haben und zu unterschiedlichen Zeiten wiederkehrend, aber parallel zueinander, ausgesendet werden. Vereinfacht in Abbildung 6 B dargestellt, senden Atom 1, 2 und 3 jeweils unterschiedlich lange Wellen, in einem unterschiedlichen zeitlichen Abstand aus. Diese einzelnen Lichtwellen sind im Gesamten betrachtet in keiner Phasenbeziehung. Schaut man sich jedoch diese in einer festgelegten Gruppierung der Lichtwellen an, gibt es durch die parallele Aussendung der



## Material und Methoden

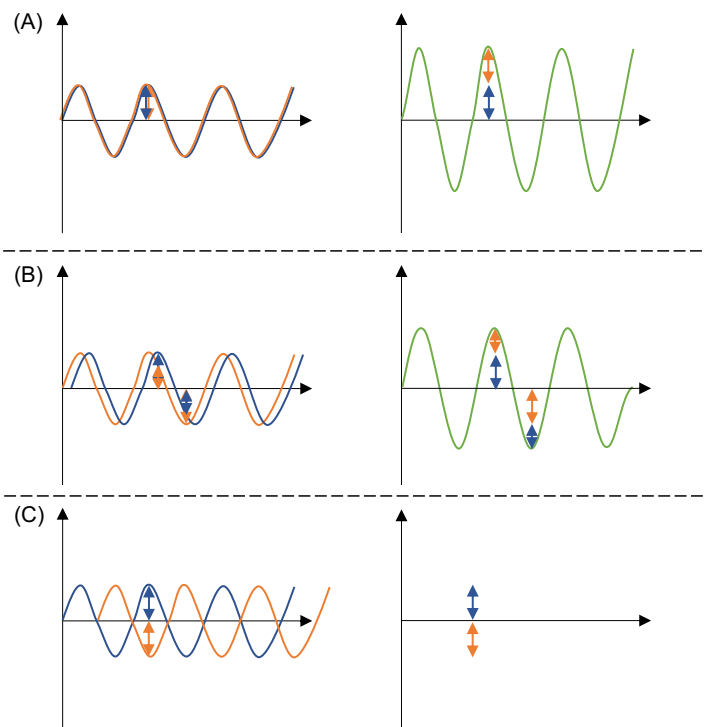


**Abbildung 6 Kohärentes und inkohärentes Licht**

(A) inkohärentes Licht wird mit verschiedenen Wellenlängen, ungerichtet und zu unterschiedlichen Zeitpunkten emittiert; (B) räumlich kohärentes Licht wird von den 3 exemplarischen Atomen (1, 2, 3) parallel mit unterschiedlicher Wellenlänge und in verschiedenen Zeitabständen emittiert; (C) zeitlich kohärentes Licht geht kegelförmig mit der gleichen Wellenlänge von einem monochromatischen Medium aus und ist unendlich lang; (D) räumlich und zeitlich kohärentes Licht geht parallel von einem monochromatischen Medium aus

Quelle senkrecht zur Ausbreitungsrichtung, eine feste Phasenbeziehung. Diese bleibt für den betrachteten Punkt auf der Welle entlang der Ausbreitungsrichtung erhalten, ist jedoch immer unterschiedlich bei den Gruppierungen, die zeitlich aufeinander folgen. Daher spricht man von einer räumlichen Kohärenz der parallelen Wellen. Zeitliche Kohärenz (Abbildung 6 C) entsteht durch eine monochromatische Lichtquelle. Diese sendet Licht mit einer einzigen, gleichbleibenden Frequenz aus und es entsteht eine theoretisch unendlich lange Lichtwelle. Durch die einheitliche Frequenz und die unendliche Länge sind die Phasenbeziehungen zwischen den Lichtwellen zeitlich konstant. Zum Zeitpunkt  $t_0$  ist bei allen Lichtwellen der Abstand zur Quelle zweieinhalb Wellenlängen. Die Lichtwellen werden von der monochromatischen Lichtquelle jedoch nicht parallel ausgesendet, sondern in einer Kegelform mit sich ausbreitendem Strahl. Dadurch besteht keine räumliche Kohärenz, das heißt, senkrecht zur Ausbreitungsrichtung bleibt die Phasendifferenz nicht erhalten, da sich die Lichtwellen mit unterschiedlichen Winkeln voneinander wegbewegen. Zeitlich und räumlich kohärentes Licht (Abbildung 6 D) kann mittels eines Lasers erzeugt werden, dessen Licht sowohl monochromatisch als auch parallel ausgesendet wird. Zum Zeitpunkt  $t_0$  beträgt nun bei allen Lichtwellen die Entfernung zur Quelle zweieinhalb Wellenlängen und auch senkrecht zur Ausbreitungsachse befinden sich die Lichtwellen in der gleichen Phase.

Die Lichtgeschwindigkeit  $c$  beträgt 299.792.458 Meter pro Sekunde (m/s). Daher ist es im Gegensatz zur Ultraschallbildgebung (Weichgewebe 1.500 m/s) technisch nicht möglich, die Eindringtiefe des Lichts in das Gewebe über die Reflexionszeit, also die Zeit, bis das Licht wieder detektiert wird, zu messen. Aus diesem Grund nutzt man bei der OCT die Interferometrie. Hierbei wird das Licht selbst als Maßstab genommen und man macht sich das Phä-



**Abbildung 7 Interferenzmuster**

(A) zwei Lichtwellen ohne Gangunterschied (orangene und blaue Linie übereinander, beide Pfeile gleich groß) führen zur maximalen Verstärkung (grüne Linie, orangener und blauer Pfeil addiert); (B) durch die leichte Phasenverschiebung (blauer und orangener Pfeil unterschiedlich groß) kommt es zu einer geringeren Verstärkung; (C) durch die Phasenverschiebung um eine halbe Wellenlänge kommt es zur kompletten Auslöschung (blauer und orangener Pfeil gehen in unterschiedliche Richtungen, sind gleich groß)

nomen der Interferenz zu Nutzen. Lichtwellen, die die gleiche Wellenlänge haben und zeitlich kohärent sind, können sich, wenn sie aufeinandertreffen, gegenseitig auslöschen (Abbildung 7 C), abschwächen oder verstärken (Abbildung 7 A und B). Dies hängt vom jeweiligen Phasenzustand der Lichtwellen ab, die miteinander interferieren. In Abbildung 7 sind die verschiedenen Interferenzmuster dargestellt. Die jeweiligen Amplituden (Pfeile) der beiden interferierenden Wellen werden addiert. Je nach Gangunterschied ergibt sich eine unterschiedliche Ausrichtung der Amplituden und es resultieren unterschiedliche Interferenzmuster: konstruktive Interferenz oder destruktive Interferenz. Im Fall der OCT nutzt man den Michelson Interferometer, einen halbdurchlässigen Spiegel (50:50) zur Messung der Interferenz. Dieser lässt die Hälfte der Lichtwellen gerade aus hindurch auf das Objekt (Messarm) und spiegelt die andere Hälfte um  $90^\circ$  auf den Referenzspiegel (Referenzarm). In beiden Armen wird das Licht reflektiert und im Michelson-Interferometer wieder zusammengeführt.

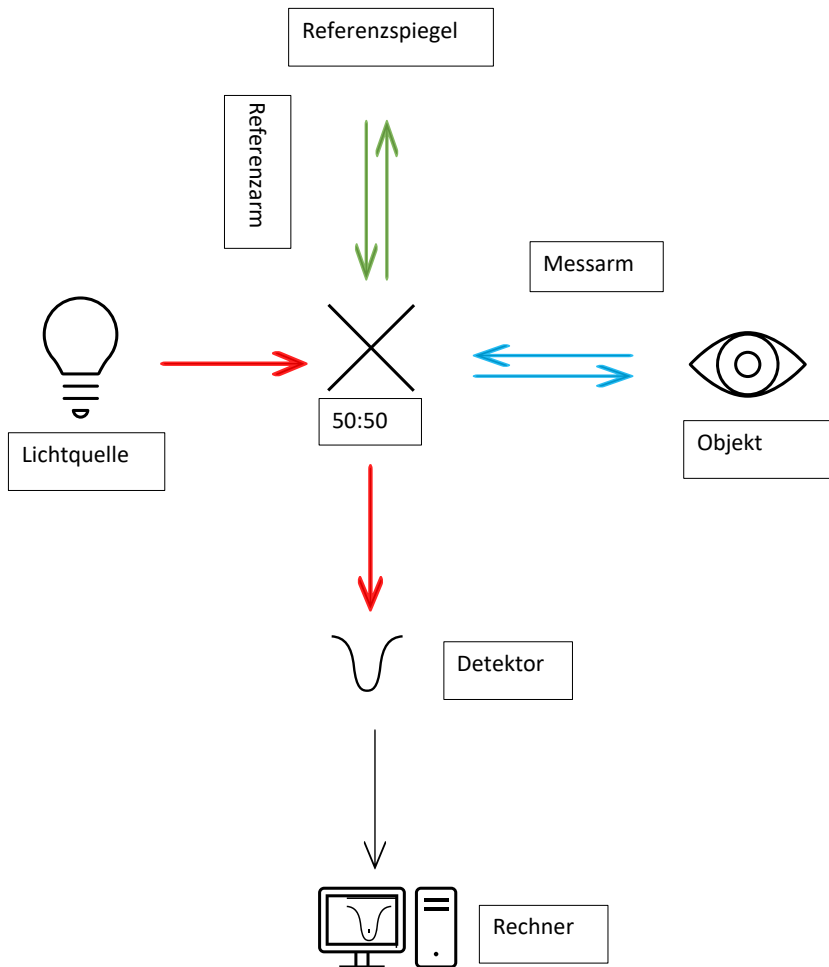
Der nachgeschaltete Detektor kann die entstandene Interferenz messen. Haben der Referenzspiegel und das Objekt die exakt gleiche Entfernung von dem Interferometer, ergibt sich die in Abbildung 7 A dargestellte verstärkte Interferenz. Verschiebt man nun den Referenzspiegel entlang der Ausbreitungsrichtung der Lichtwellen um eine Achtel Wellenlänge, kommt es zum in Abbildung 7 B dargestellten Interferenzmuster. Diese Verstärkung wandelt

sich im Verlauf mit Verlängerung der Strecke in eine Abschwächung um, bis es schließlich wie in Abbildung 7 C gezeigt, bei einer Verschiebung des Referenzspiegels um eine halbe Wellenlänge zur kompletten Auslöschung der Interferenz kommt. Verschiebt man den Referenzspiegel weiter, kommt es wieder zu einem Anstieg der Interferenz, bis das Interferenzmaximum (Abbildung 7 A) erreicht ist, wenn der Referenzspiegel um eine Wellenlänge verschoben ist. Durch die wechselnden Muster, die nacheinander durchlaufen werden, kann man errechnen, um welche Strecke der Referenzspiegel verschoben wurde. Diese vereinfacht dargestellte Messmethode ist bei der OCT noch komplexer, da hier von der Lichtquelle, einem schwachen Laser, Lichtwellen mit verschiedenen Wellenlängen emittiert werden. Auch hier kommt es durch Interferenz zu Verstärkung oder Auslöschung. Da jedoch Wellen mit unterschiedlichen Wellenlängen aufeinandertreffen, kommt es zu einem modulierten Interferenzspektrum, das durch die abwechselnde konstruktive und destruktive Interferenz verschiedene Minima und Maxima aufweist.

Betrachtet man nun noch einmal die Möglichkeit, einen Spiegel in seiner Entfernung zum Interferometer zu verändern: Hierdurch kommt es zu einer Differenz der Entfernung im Referenz- und Messarm. Durch diese zweite Modifikation wird bei der OCT das Interferenzspektrum weiter moduliert. Die Anzahl der Maxima und Minima innerhalb des Spektrums korreliert mit der Weglängendifferenz. Desto länger der Weg, umso häufiger kommt es zu Maxima und Minima. Bei der OCT entspricht das gedankliche Verschieben des Spiegels den unterschiedlichen Tiefen des Gewebes, das dargestellt werden soll. Die jeweilige Schicht entspricht einer bestimmten Position des Spiegels und reflektiert jeweils einen Teil der Lichtwellen. Somit entsteht für jede Schicht ein eigenes Spektrum. Durch die hohe Lichtgeschwindigkeit werden diese Spektren zusammen detektiert. Durch die Fourier-Transformation, eine mathematische Berechnung, können die überlagerten Spektren in die Einzelteile zerlegt und eine tiefenabhängige Reflexion im Bild (A-Scan) dargestellt werden (147). Mit dem A-Scan hat man nun eine Stelle des Objektes in ihrer Tiefenausdehnung und Tiefenbeschaffenheit dargestellt. Das Ziel der OCT ist es jedoch, das Objekt in seiner Gesamtheit darzustellen und damit das Bild für diagnostische Zwecke zu nutzen. Hierzu werden nun die A-Scans an nebeneinanderliegenden Stellen entlang einer Achse wiederholt. Das entstandene Bild wird B-Scan oder Tiefenschnittbild genannt und stellt einen Querschnitt durch das Gewebe dar. Um ein dreidimensionales Bild (Volumen-Scan) zu erhalten, werden analog zum A-Scan die B-Scans entlang einer Achse durch das Objekt wiederholt. Auf diese Weise wird das Objekt sowohl in der Breite und Höhe als auch in seiner Tiefe erfasst.

Bei den aktuell auf dem Markt verfügbaren Geräten wurde diese Grundtechnik verfeinert und man unterscheidet zwischen SD-OCT und Swept-Source-OCT (SS-OCT). Bei der SD-OCT, auch Fourier-Domain OCT genannt, wird der in Abbildung 8 gezeigte Aufbau um zwei Komponenten erweitert: Im Messarm treffen die Lichtwellen nicht direkt auf das Objekt, sondern

## Material und Methoden



### **Abbildung 8 Aufbau der optischen Kohärenztomographie**

Vereinfacht ist der Aufbau der optischen Kohärenztomographie (OCT) dargestellt. Die Lichtquelle sendet monochromatisches Licht auf einen Interferometer (50:50). Dieser trennt den Lichtstrahl (grüne und blaue Pfeile). Die Lichtwellen treffen im Messarm (blau) auf das Objekt, im Referenzarm (grün) auf den Referenzspiegel. Sowohl im Referenz- als auch im Messarm wird das Licht reflektiert und im Interferometer werden die Lichtwellen wieder zusammengeführt. Das Interferenzspektrum wird vom Detektor erfasst und für den Betrachter auf dem Rechner visualisiert.

auf einen Spiegel. Dieser kann in seinem Winkel verstellt werden und durch Änderungen der Position des Winkels, ändert sich der Einfallswinkel und somit auch der Ausfallswinkel. Dadurch treffen die Lichtwellen dann an unterschiedlichen Stellen der Oberfläche des Objektes ein. Die zweite Ergänzung ist ein Spektrometer. Dieses ergänzt in Abbildung 8 den Detektor. Das Spektrometer kann durch ein Prisma oder optisches Gitter das reflektierte Licht aufspalten und so in die unterschiedlichen Wellenlängen auftrennen, die dann von einer Zeilenkamera detektiert werden können.

Bei der SS-OCT kommt ebenfalls der im Winkel verstellbare Spiegel zur Anwendung, um das gesamte Objekt abbilden zu können. Statt des Spektrometers wird hier jedoch eine modifizierte Lichtquelle verwendet. Diese sendet die verschiedenen Wellenlängen nicht zeitgleich aus, sondern versetzt. Die Zeilenkamera wird hier durch einen Einzeldetektor ersetzt.

Das verwendete Spectralis®-OCT ermöglicht durch das TruTrack™ Active Eye Tracking eine noch präzisere Diagnostik. Hierbei wird die Augenbewegung durch zwei Laserstrahlen während der Untersuchung verfolgt und der Scan an den Fixpunkten ausgerichtet. Diese Methode ist für die einzelne OCT-Aufnahme, also den B-Scan, nicht relevant. Bei dem Volumen-Scan kann es jedoch durch die etwas längere Dauer der Untersuchung zu Bewegungsartefakten kommen. Dies wird durch das TruTrack™ Active Eye Tracking minimiert.

### 3.9.2 Der Untersuchungsablauf der optischen Kohärenztomographie

Bei allen Teilnehmenden, die für die vorliegende Analyse eingeschlossen werden konnten, wurde mit der SD-OCT (Abbildung 9) ein Scan von der Makula beider Augen angefertigt. Für alle Untersuchungen wurde das Spectralis®-OCT unter standardisierten Bedingungen (abgedunkelter Raum, nicht-mydriatische Augen) verwendet. Der Aufbau des Geräts im Untersuchungsraum ist in Abbildung 9 dargestellt.

Die Teilnehmenden wurden durch den Untersuchenden angewiesen mit der Stirn und dem Kinn am Gerät fixiert zu bleiben und mit möglichst ruhigem Blick in die Kamera zu schauen. Es erschienen mehrere blaue Kreuze im Sichtfeld, wobei man sich auf das unterste und hellste Kreuz fokussieren sollte. Nach einer Feinjustierung der Kameraposition mittels Joystick durch den Untersuchenden wurde bei ausreichender Qualität des dargestellten Fundusabschnitts das Bild eingefroren, um den Scanbereich für die Untersuchung festzulegen. Für den Blockscan der Makula wurde der Punkt in der Mitte des blauen Kastens mit der Maus über der Makula platziert. Die Teilnehmenden wurden darauf hingewiesen, den roten Balken, der während der Aufnahme durch das Sichtfeld wandert, nicht zu beachten. Durch das TruTrack™ Active Eye Tracking des Spectralis®-OCT konnten während des circa 60 s dauernden Aufnahmevorgangs Bewegungsartefakte vermieden werden. Dargestellt wurde die Makula mit einem Blockscan  $15 \times 15^\circ$  im EDI-Modus und mit einer Hornhautkrümmung von 7,7 mm abgebildet.



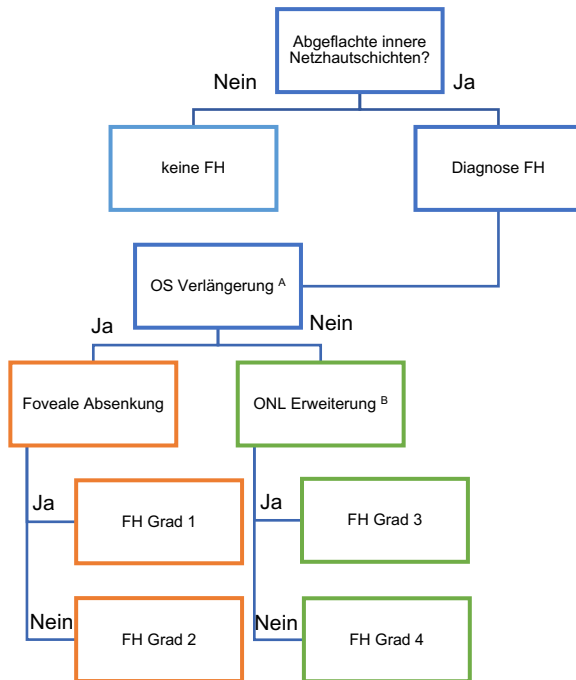
**Abbildung 9 Aufbau der Spektral-Domänen optischen Kohärenztomographie im Untersuchungsraum**  
Dargestellt ist der Aufbau der Spektral-Domänen optischen Kohärenztomographie (SD-OCT), die für die Erhebung der Daten an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz verwendet wurde. Das linke Bild zeigt die Ansicht von der Seite. Das rechte Bild zeigt die Ansicht aus der Sicht der Teilnehmenden.

### 3.10 Die Vermessung der Makula

Von einem zertifizierten Ophthalmologen wurden die Scans auf Dezentrierungs- oder Schichtsegmentierungsfehler überprüft. Lag ein solcher Fehler vor, wurde die entsprechende Untersuchung von der Analyse ausgeschlossen. Eine Vermessung der Schichtdicken der Netzhaut erfolgte nur bei qualitativ hochwertigen Bildern mit idealer Zentrierung, einer hohen Signalstärke ( $> 15$  Dezibel) und exakter automatischer Segmentierung. Eine automatische Segmentierung der Netzhautdicke der Makula sowie jeder Netzhautschicht erfolgte durch eine Forschungssoftware der Heidelberg Eye Explorer Software (HEYEX, SPX, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland). Diese umfasste Messungen (in  $\mu\text{m}$ ) der Gesamtnetzhautschicht, der RNFL, der GCL, der IPL, INL, OPL, der PR sowie des RPE. Mit dem *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) Gitter mit Abstandskreisen von 1 mm, 2 mm und 3 mm wurde die Netzhautdicke der einzelnen Netzhautschichten in der Fovea und perifovealen Regionen vermessen. Als foveales Zentrum war die tiefste foveale Senke definiert.

### 3.11 Foveale Hypoplasie

Neben der Segmentierung in die verschiedenen Netzhautschichten erfolgte durch zwei unabhängige Betrachter eine Analyse der fovealen Scans auf das Vorliegen einer FH. Die Einstufung der FH in vier Grade wurde nach der Gradeinteilung von Thomas et al. (112) durchgeführt und ist in Abbildung 10 dargestellt. Kam es zu unterschiedlichen Einstufungen, wurde eine dritte Einstufung durch einen zertifizierten Gutachter vorgenommen. Die hierfür angewendeten Definitionen der unterschiedlichen Grade sind in Kapitel 2.7.3.1 (S. 26) dargelegt.



**Abbildung 10 Algorithmus für die Gradeinteilung der fovealen Hypoplasie**

Dargestellt ist der im Rahmen der Auswertung angewendete dichotome Algorithmus. Hiermit wurden die Spektral-Domänen optischen Kohärenztomographie-Aufnahmen der ophthalmologischen Untersuchung auf das Vorliegen einer fovealen Hypoplasie untersucht.

Legende: FH – foveale Hypoplasie; ONL – äußere Körnerschicht; OS – Außensegment; <sup>A</sup> relativ zur parafovealen OS Länge; <sup>B</sup> relativ zur parafovealen ONL Schichtdicke;

Quelle: eigene Abbildung, modifiziert nach Thomas et al. (112)

### 3.12 Kovariable

Berücksichtigt wurden in der statistischen Analyse Faktoren, die einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten. Zu diesen Faktoren wurde das Geschlecht (weiblich), Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung (Jahre), Achsenlänge (mm), GA (in SSW), Geburtsgewichtszentil, ROP (Ja), Plazentainsuffizienz (Ja), Präeklampsie (Ja), mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft (Ja), Stillen nach der Geburt (Ja) sowie perinatale Komplikationen (Ja) gezählt. Die perinatalen Komplikationen wurden nach der deutschen Abfrage zur Qualitätskontrolle der Kinderkliniken definiert: Hierzu zählen das Auftreten einer IVH (mindestens Grad 3 oder parenchymale Blutung), das Auftreten einer NEC sowie eine mäßige bis schwere BPD (2).

### 3.13 Statistik

Die primären Endpunkte dieser Analyse waren zum einen die Netzhautschichtdicke im fovealen Zentrum (als dünnste Stelle der Fovea festgelegt) und zum anderen die Prävalenz der FH. Die deskriptive Statistik wurde jeweils für die Dicke jeder Netzhautschicht an den acht perifovealen Stellen (superior, inferior, nasal, temporal jeweils in 1–2 mm und 2–3 mm Abstand) berechnet. Absolute und relative Häufigkeiten wurden für dichotome Parameter berechnet. Für annähernd normalverteilte Variablen wurden MW und SD berechnet. Für nicht normalverteilte Variablen wurde Median und Interquartilabstand (engl.: *interquartile range* [IQR]) berechnet. Die Vergleiche kategorialer Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Waren für beide Augen Daten verfügbar, wurden beide Augen der Teilnehmenden eingeschlossen. Um Zusammenhänge bewerten zu können und Korrelationen zwischen beiden Augen eines Teilnehmenden zu berücksichtigen, wurden lineare Regressionsmodelle mit allgemeinen Schätzungsgleichungen verwendet. Nach der Berechnung der univariablen Analysen zwischen den primären Endpunkten und den Parametern GA (in SSW), Geburtsgewicht (kg), Geburtsgewichtspersentil, ROP ohne Behandlung, ROP-Behandlung, Plazentainsuffizienz, Präeklampsie, Rauchen während der Schwangerschaft, Stillen nach der Geburt sowie das Auftreten von perinatalen Komplikationen wurden in einem zweiten Modell nur die Parameter inkludiert, die in den univariablen Analysen assoziiert waren. Außerdem wurde für das Geschlecht (weiblich), das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung (Jahre) in den multivariablen Modellen adjustiert. Für die Assoziationsanalyse der fovealen Netzhautschichtdicke wurde außerdem für die Achsenlänge (mm) adjustiert. Nicht eingeschlossen wurde das Auftreten einer ROP und ROP-Behandlung in das Modell 1. Ein weiteres Modell (Modell 2) sollte den potenziellen Einfluss des Auftretens einer ROP, sowie einer ROP-Behandlung im Rahmen der multivariablen Analysen prüfen, falls diese in der univariablen Analyse eine Assoziation mit den primären Endpunkten zeigten. Da das GA stark mit dem Geburtsgewicht korreliert und um somit eine Kollinearität zu vermeiden, wurde in den multivariablen Modellen das Geburtsgewicht als Parameter ausgeschlossen. Für die Studie wurde kein Signifikanzniveau festgelegt, da es sich um eine explorative Kohortenstudie handelt. Daher werden die  $p$ -Werte nur in deskriptiver Funktion angegeben. Eine Interpretation der Signifikanz sollte nur vorsichtig erfolgen (148).

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 20.0 (International Business Machines Corporation (IBM), Armonk NY, Vereinigte Staaten von Amerika).



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakteristika der Teilnehmenden

#### 4.1.1 Allgemein

Insgesamt nahmen 450 Teilnehmende an der GPES teil. Aufgrund von schlechter Bildqualität, Segmentierungsfehlern oder nicht möglicher Messung der Netzhautschichtdicke wurden 36 von 450 Teilnehmenden von dieser Auswertung ausgeschlossen. Lag bei einem Teilnehmenden ein Auge mit ROP und eines ohne vor, wurde das Auge ohne postnatale ROP ausgeschlossen. Dies war bei acht Teilnehmenden der Fall. In Abbildung 5 (Kapitel 3.2, S. 36) ist der Rekrutierungswirksamkeitsanteil für die jeweiligen Gruppen dargestellt.

Von 414 teilnehmenden ehemaligen Früh- und Reifgeborenen wurden 755 Augen in die Datenauswertung im Rahmen dieser Dissertation eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Teilnehmenden lag bei  $28,6 \pm 8,6$  Jahren (MW  $\pm$  SD) und 233 (56,3 %) waren weiblich. Es wurden sechs Studiengruppen nach unterschiedlichen Charakteristika gebildet. Die Gruppe 1 bestand aus 252 Augen von 139 reifen Neugeborenen. Diese diente als Kontrollgruppe im Vergleich zu den folgenden fünf weiteren Gruppen. In die Gruppen 2 bis 6 wurden die ehemaligen Frühgeborenen nach dem GA und dem Vorliegen einer ROP mit oder ohne Therapie eingeteilt. In Gruppe 2 wurden von 135 ehemaligen Frühgeborenen mit einem GA zwischen 33 und 36 SSW ohne ROP 257 Augen eingeschlossen. In Gruppe 3 wurden 152 Augen von 83 Teilnehmenden, die mit einem GA zwischen 29 und 32 SSW geboren wurden und bei denen keine ROP vorlag, eingeschlossen. In Gruppe 4 konnten 25 Augen von 14 Teilnehmenden mit einem GA  $\leq 28$  SSW ohne ROP aufgenommen werden. In den Gruppen 5 und 6 war das GA der Teilnehmenden jeweils  $\leq 32$  SSW und es lag eine postnatale ROP vor. In Gruppe 5 wurden 58 Augen von 36 Teilnehmenden, deren ROP nicht behandelt wurde, eingeschlossen. In Gruppe 6 wurden elf Augen von sieben Teilnehmenden eingeschlossen, die nach dem Auftreten der postnatalen ROP behandelt wurden. Hiervon wurden vier Augen von drei Teilnehmenden mit einer postnatalen Kryotherapie und sieben Augen von vier Teilnehmenden mit einer Lasertherapie behandelt.

## Ergebnisse

### 4.1.2 Geburtsparameter

In Tabelle 1 sind neben Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Studienteilnahme die Geburtsparameter der Teilnehmenden dargestellt. Mit steigendem GA nahm innerhalb der Studienpopulation das Geburtsgewicht zu. Eine postnatale ROP trat im untersuchten Kollektiv erst bei einem GA  $\leq$  32 SSW auf. Von den 140 Teilnehmenden mit einem GA  $\leq$  32 SSW hatten 43 (30,7 %) eine postnatale ROP an mindestens einem Auge. Die Geburtsgewichtszentile war bei den Gruppen 5 und 6 deutlich niedriger als bei den Gruppen 3 und 4 mit dem gleichen GA ohne postnataler ROP. In Gruppe 6 mit behandelter postnataler ROP lag das Geburtsgewicht, die Geburtsgewichtszentile und das durchschnittliche GA unter den Durchschnittswerten der Gruppe 5 mit postnataler ROP ohne Behandlung.

**Tabelle 1 Charakteristika der Teilnehmenden – Allgemeine Charakteristika und Geburtsparameter**

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
Gestationsalter	GA $\geq$ 37	GA 33–36 keine ROP	GA 29–32 keine ROP	GA $\leq$ 28 keine ROP	GA $\leq$ 32 ROP ohne Behandlung	GA $\leq$ 32 ROP mit Behandlung
Teilnehmende (n) / Augen (n)	139 / 252	135 / 257	83 / 152	14 / 25	36 / 58	7 / 11
Geschlecht (Frauen) (%)	81 (58,3 %)	81 (60,0 %)	42 (50,6 %)	7 (50,0 %)	19 (52,8 %)	3 (42,9 %)
Alter (Jahre)	29,8 $\pm$ 9,1	29,4 $\pm$ 9,2	28,2 $\pm$ 7,8	24,1 $\pm$ 8,2	24,3 $\pm$ 3,8	27,0 $\pm$ 4,0
Geburtsgewicht (g)	3.415 $\pm$ 389	2.072 $\pm$ 466	1.561 $\pm$ 333	949 $\pm$ 198	1.073 $\pm$ 393	771 $\pm$ 173
Geburtsgewicht < 1.500 g (ja)	0 (0 %)	13 (9,6 %)	33 (39,8 %)	14 (100 %)	31 (86,1 %)	7 (100 %)
Geburtsgewicht < 1.000 g (ja)	0 (0 %)	0 (0 %)	5 (6,0 %)	7 (50,0 %)	16 (44,4 %)	6 (85,7 %)
Geburtsgewichtszentile	48,3 $\pm$ 21,3	25,4 $\pm$ 24,3	44,8 $\pm$ 24,3	44,3 $\pm$ 22,4	36,4 $\pm$ 27,7	24,4 $\pm$ 19,4
Gestationsalter (SSW)	39,3 $\pm$ 1,3	34,3 $\pm$ 1,0	30,7 $\pm$ 1,2	26,6 $\pm$ 1,6	28,1 $\pm$ 2,1	26,6 $\pm$ 2,1
(Minimum–Maximum)	(37–43)	(33–36)	(29–32)	(23–28)	(24–32)	(24–29)
ROP Stadium (1/2/3)	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	25/30/3	0/2/9

*Die allgemeinen Patientencharakteristika wie Geschlecht und Alter bei der Untersuchung sowie die Geburtsparameter Geburtsgewicht, Geburtsgewichtszentile, GA und ROP-Stadium wurden anhand der Patientenakte und dem Fragebogen erhoben und werden für die sechs Studiengruppen dargestellt.*

*Legende: g – Gramm; GA – Gestationsalter in Schwangerschaftswochen (SSW); n – Anzahl; ROP – Retinopathia praematurorum;*

*Angabe als absolute Zahl, Anteil an der Gruppe (%), Range oder Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung*

## Ergebnisse

### 4.1.3 Schwangerschaft

Charakteristika, die während der Schwangerschaft vorlagen, sind in Tabelle 2 dargestellt. Bei insgesamt 56 Teilnehmenden kam es bei der Mutter zu einer Präeklampsie. In allen Frühgeborenenengruppen (Gruppe 2 bis 6) traten 45 der 56 (80,4 %) Präeklampsien auf. Die Plazentainsuffizienz trat in Gruppe 2 mit 16 von 135 Fällen (11,9 %) am häufigsten auf. In den Gruppe 1, 3 und 5 trat diese deutlich weniger häufig mit 1,4 %, 2,4 % und 5,6 % auf. Die Prävalenz des Gestationsdiabetes und des HELLP-Syndroms waren insgesamt sehr niedrig. Der Anteil der rauchenden Mütter während der Schwangerschaft ist in der Gruppe 2 im Vergleich zur Kontrollgruppe 1 nur leicht erhöht. In den Gruppen 3 bis 6 nahm dieser Anteil zu. In Gruppe 1 wurden 56,1 % der Teilnehmenden von ihren Müttern gestillt. Dieser Anteil nahm in den Gruppen 2 bis 6 mit sinkendem GA ab. Insgesamt wurden von den 275 Frühgeborenen (Gruppe 2–6) 142 (51,6 %) gestillt.

**Tabelle 2 Charakteristika der Teilnehmenden – Schwangerschaft**

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
Gestationsalter	GA ≥ 37	GA 33–36 keine ROP	GA 29–32 keine ROP	GA ≤ 28 keine ROP	GA ≤ 32 ROP ohne Behandlung	GA ≤ 32 ROP mit Behandlung
Teilnehmende (n) / Augen (n)	139 / 252	135 / 257	83 / 152	14 / 25	36 / 58	7 / 11
Präeklampsie (ja)	11 (7,9 %)	24 (17,8 %)	10 (12,0 %)	3 (21,4 %)	7 (19,4 %)	1 (14,3 %)
Plazentainsuffizienz (ja)	2 (1,4 %)	16 (11,9 %)	2 (2,4 %)	0 (0 %)	2 (5,6 %)	0 (0 %)
HELLP-Syndrom	0 (0 %)	6 (4,4 %)	1 (1,2 %)	0 (0 %)	2 (5,6 %)	0 (0 %)
Rauchen (ja)##	7 (5,0 %)	8 (5,9 %)	8 (9,6 %)	1 (7,1 %)	3 (8,3 %)	1 (14,3 %)
Gestationsdiabetes (ja)	1 (0,7 %)	7 (5,2 %)	1 (1,2 %)	1 (7,1 %)	1 (2,8 %)	0 (0 %)
Stillen (ja)	78 (56,1 %)	74 (54,8 %)	42 (50,6 %)	7 (50,0 %)	17 (47,2 %)	2 (28,6 %)

*Die die Schwangerschaft betreffende Parameter Präeklampsie, Plazentainsuffizienz, HELLP-Syndrom, Rauchen, Gestationsdiabetes und Stillen wurden mittels der Patientenakte und des Fragebogens erhoben und werden für die sechs Studiengruppen dargestellt.*

*Legende: GA – Gestationsalter in Schwangerschaftswochen; HELLP-Syndrom – hämolytische Anämie, erhöhte Leberenzyme, Thrombozytopenie; n – Anzahl; Rauchen ## – Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft; ROP – Retinopathia praematurorum*

*Angabe als absolute Zahl oder Anteil an der Gruppe (%)*

## Ergebnisse

### 4.1.4 Perinatale Komplikationen

Die perinatalen Komplikationen sind als das Auftreten von mindestens einer der drei Komplikationen IVH (mindestens Grad 3 oder parenchymale Blutung), NEC sowie eine moderate bis schwere BPD definiert (Tabelle 3). In den Gruppen 5 und 6 mit der postnatalen ROP traten häufiger perinatale Komplikationen im Vergleich zu den anderen Gruppen auf. Insbesondere kam es in Gruppe 6 bei 6 von 7 Teilnehmenden (85,7 %) zu perinatalen Komplikationen. Eine moderate bis schwere BPD (n = 16) kam im Vergleich zu den zwei weiteren perinatalen Komplikationen am häufigsten vor.

**Tabelle 3 Charakteristika der Teilnehmenden – perinatale Komplikationen**

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
Gestationsalter	GA ≥ 37	GA 33–36 keine ROP	GA 29–32 keine ROP	GA ≤ 28 keine ROP	GA ≤ 32 ROP ohne Behandlung	GA ≤ 32 ROP mit Behandlung
Teilnehmende (n) / Augen (n)	139 / 252	135 / 257	83 / 152	14 / 25	36 / 58	7 / 11
Perinatale Komplikationen (ja) *	1 (0,7 %)	3 (2,2 %)	4 (4,8 %)	1 (7,1 %)	12 (33,3 %)	6 (85,7 %)
Intraventrikuläre Blutung (ja) #	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2,8 %)	0 (0 %)
Bronchopulmonale Dysplasie (ja) +	1 (0,7 %)	0 (0 %)	3 (3,6 %)	0 (0 %)	9 (25,0 %)	3 (42,9 %)
Nekrotisierende Enterokolitis (ja)	0 (0 %)	3 (2,2 %)	1 (1,2 %)	1 (7,1 %)	3 (8,3 %)	4 (57,1 %)

Die Parameter des Auftretens perinataler Komplikationen (intraventrikuläre Blutung, bronchopulmonale Dysplasie und nekrotisierende Enterokolitis) wurden mittels der Patientenakte und dem Fragebogen erhoben und sind für die sechs Studiengruppen dargestellt.

**Legende:** GA – Gestationsalter in Schwangerschaftswochen; n – Anzahl; perinatale Komplikationen\* – definiert als das Auftreten von intraventrikulärer Blutung # (mindestens Grad 3 oder parenchymale Blutungen), nekrotisierenden Enterokolitis und/oder moderater bis schwerer bronchopulmonaler Dysplasie +; ROP – Retinopathia praematurorum;

Angabe als absolute Zahl oder Anteil an der Gruppe (%)

## Ergebnisse

### 4.1.5 Okuläre Parameter

In Tabelle 4 sind die okulären Parameter Sehschärfe und Augeninnendruck in mmHg jeweils für das RA und linke Auge (LA) dargestellt. Die Sehschärfe wird als dekadisch logarithmierter minimaler Auflösungswinkel (engl.: *logarithmic minimum angle of resolution* [logMAR]) abgebildet. Bei 25 % der untersuchten Augen der Gruppe 6 lag der logMAR bei > 0,2, was einem Visus schlechter als 0,63 entspricht. Auch in Gruppe 5 zeigte sich bei 25 % der Teilnehmenden am LA eine reduzierte Sehschärfe. Für den Augeninnendruck wurden bei allen Gruppen ähnliche normwertige Messwerte beobachtet.

**Tabelle 4 Charakteristika der Teilnehmenden – okuläre Parameter**

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
Gestationsalter	GA ≥ 37	GA 33–36 keine ROP	GA 29–32 keine ROP	GA ≤ 28 keine ROP	GA ≤ 32 ROP ohne Behandlung	GA ≤ 32 ROP mit Behandlung
Teilnehmende (n) / Augen (n)	139 / 252	135 / 257	83 / 152	14 / 25	36 / 58	7 / 11
Sehschärfe (logMAR) RA	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; 0,0)	0,0 (0,0; 0,2)
Sehschärfe (logMAR) LA	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)	0,1 (0,0; 0,2)
Augeninnendruck (mmHg) RA	15,3 ± 2,8	14,5 ± 3,0	14,9 ± 3,0	16,2 ± 3,2	15,9 ± 3,6	18,0 ± 3,2
Augeninnendruck (mmHg) LA	15,2 ± 2,9	14,3 ± 2,9	14,7 ± 2,9	15,0 ± 3,4	15,4 ± 3,5	16,8 ± 3,8

Die okulären Parameter Sehschärfe und Augeninnendruck wurden im Rahmen der ophthalmologischen Untersuchung erhoben und sind für die sechs Studiengruppen dargestellt.

**Legende:** GA – Gestationsalter in Schwangerschaftswochen; LA – linkes Auge; logMAR – dekadisch logarithmierter minimaler Auflösungswinkel; mmHg – Millimeter Quecksilbersäule; n – Anzahl; RA – rechtes Auge; ROP – Retinopathia praematurorum;

Angabe als absolute Zahl; Sehschärfe als Median mit 1. und 3. Quartil; Augeninnendruck als Mittelwert ± Standardabweichung

## Ergebnisse

### 4.2 Netzhautschichtdicke

Die Ergebnisse für die Netzhautschichtdicke in der Fovea, im fovealen Zentrum sowie für die inneren und äußeren Quadranten der SD-OCT-Aufnahmen sind in Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5 Deskriptive Netzhautschichtdicken der Studiengruppen**

Gestationsalter	Gruppe 1 GA ≥ 37	Gruppe 2 GA 33–36 keine ROP	Gruppe 3 GA 29–32 keine ROP	Gruppe 4 GA ≤ 28 keine ROP	Gruppe 5 GA ≤ 32 ROP ohne Behandlung	Gruppe 6 GA ≤ 32 ROP mit Behandlung
Teilnehmende (n) / Augen (n)	139/252	135/257	83/152	14/25	36/58	7/11
Netzhautschichtdicke (µm)						
<u>Foveal</u>						
Gesamt	274,9 ± 19,72	282,6 ± 18,49 **	295,3 ± 21,03 **	310,0 ± 21,70 **	296,8 ± 21,92 **	331,8 ± 30,94 **
ONL	94,56 ± 9,81	94,33 ± 9,09 #	96,7 ± 9,41	98,68 ± 9,51	92,25 ± 7,17	109,0 ± 7,55 **
RPE	17,56 ± 1,90	17,60 ± 2,00	17,45 ± 1,90	17,56 ± 1,85	17,51 ± 1,87	17,09 ± 2,34
<u>Foveales Zentrum</u>						
	224,7 ± 17,50	238,7 ± 19,88 **	250,8 ± 25,64 **	274,7 ± 30,39 **	262,9 ± 28,41 **	311,0 ± 38,83 **
<u>Innere Quadranten§</u>						
Gesamt	340,2 ± 16,50	338,9 ± 16,13	346,2 ± 15,78 #	349,0 ± 12,67 #	339,1 ± 16,47	356,3 ± 20,49 #
RNFL	17,99 ± 1,02	17,86 ± 1,83	18,03 ± 2,09	17,64 ± 0,92	17,31 ± 1,35 #	18,25 ± 3,05
GCL	47,19 ± 5,42	47,43 ± 5,53	49,71 ± 5,10 #	49,18 ± 4,02	47,11 ± 5,54	53,34 ± 7,43 #
IPL	39,91 ± 3,47	40,50 ± 3,57	41,95 ± 3,36 #	41,16 ± 2,28	40,53 ± 3,82	44,84 ± 4,84 #
INL	40,44 ± 3,76	40,42 ± 4,05	41,83 ± 4,23 #	42,22 ± 3,28 #	41,68 ± 4,01	43,05 ± 4,54
OPL	32,59 ± 4,88	33,47 ± 5,08	34,38 ± 4,83 #	35,25 ± 4,90 #	34,95 ± 4,80 #	36,27 ± 5,46
ONL	76,89 ± 9,17	74,75 ± 8,61	75,26 ± 9,54	76,81 ± 8,70	72,19 ± 8,58 #	76,77 ± 9,05
PR	85,21 ± 2,89	84,63 ± 2,76	85,00 ± 2,96	86,71 ± 3,75	85,29 ± 3,01	83,80 ± 2,10
RPE	17,15 ± 1,59	17,09 ± 1,53	17,16 ± 1,50	17,58 ± 1,66	17,29 ± 1,63	16,91 ± 1,65
<u>Äußere Quadranten§§</u>						
Gesamt	350,7 ± 15,35	346,4 ± 14,57 #	349,4 ± 14,82	349,8 ± 13,75	342,0 ± 17,88 #	356,9 ± 15,53
RNFL	24,93 ± 2,22	24,60 ± 2,68	24,93 ± 2,90	23,50 ± 2,13#	23,17 ± 2,72 **	27,27 ± 6,76
GCL	55,03 ± 4,14	54,02 ± 4,14 #	54,54 ± 4,06	52,79 ± 4,65	51,96 ± 5,50 #	57,77 ± 5,60
IPL	44,01 ± 3,07	43,54 ± 2,82	43,98 ± 3,06	42,72 ± 2,61	42,54 ± 3,89 #	46,59 ± 3,31 #
INL	43,57 ± 3,33	43,19 ± 3,28	44,29 ± 3,50	44,56 ± 2,38	43,80 ± 3,04	44,27 ± 2,39
OPL	30,13 ± 3,08	30,09 ± 2,97	30,80 ± 3,23	31,37 ± 2,78	31,43 ± 3,47 #	32,43 ± 4,49
ONL	71,14 ± 7,88	69,48 ± 7,24	69,46 ± 8,39	71,80 ± 7,40	67,16 ± 8,23	68,27 ± 10,92
PR	81,85 ± 2,60	81,54 ± 2,50	81,45 ± 2,69	83,05 ± 2,61	81,82 ± 2,84	80,16 ± 2,10 #
RPE	15,72 ± 1,52	15,53 ± 1,39	15,39 ± 1,32 #	16,04 ± 0,99	15,50 ± 1,46	14,91 ± 1,23

Die mittels der Spektral-Domänen optischen Kohärenztomographie erhobene Netzhautschichtdicke an verschiedenen Punkten ist für die Studiengruppen dargestellt. Eine lineare Regression wurde durchgeführt, um die verschiedenen Gruppen mit der Kontrollgruppe zu vergleichen.

Legende:

# statistischer Unterschied ( $p < 0,05$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Gruppe 1)

\*\* statistischer Unterschied ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Gruppe 1)

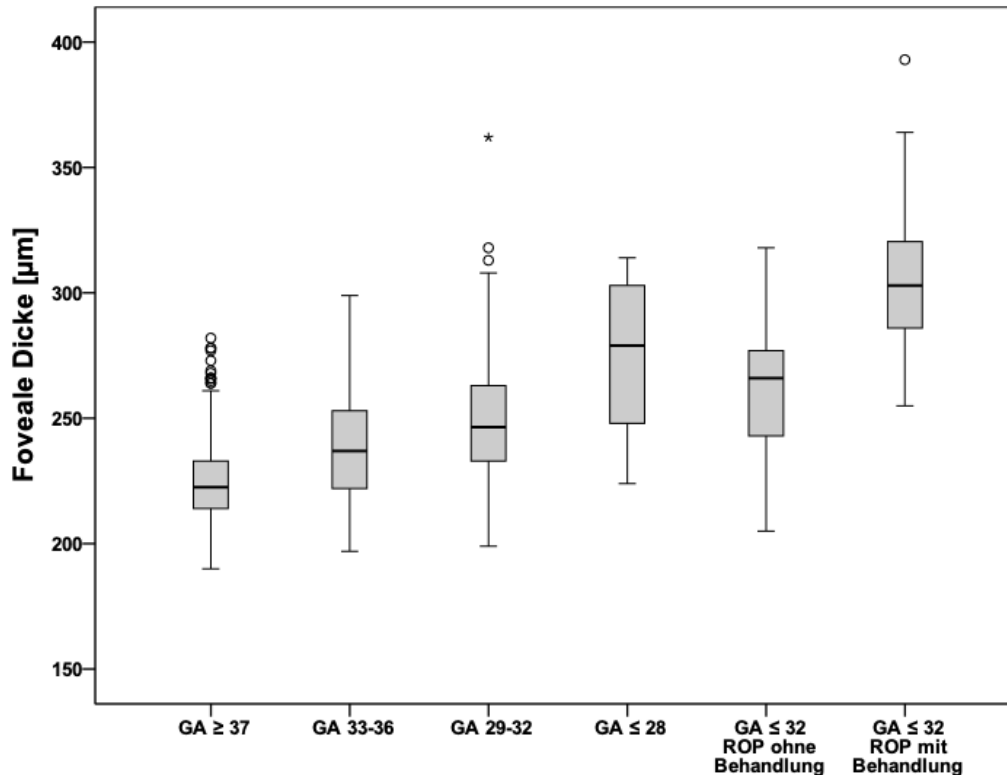
GA – Gestationsalter in Schwangerschaftswochen; GCL – Ganglienzellschicht; INL – innere Körnerschicht; IPL – innere plexiforme Schicht; n – Anzahl; ONL – äußere Körnerschicht; OPL – äußere plexiforme Schicht; RNFL – retinale Nervenfaserschicht; PR – Photorezeptorschicht; ROP – Retinopathia praematurorum; RPE – retinales Pigmentepithel; µm – Mikrometer; § – Mittelwert der inneren Quadranten; §§ – Mittelwert der äußeren Quadranten; Angabe als absolute Zahl oder Mittelwert ± Standardabweichung

## Ergebnisse

Neben der Gesamtnetzhautschichtdicke wurden auch die Dicken der einzelnen Netzhautschichten für die jeweiligen Sektoren erhoben. Die foveale Netzhautschichtdicke (MW  $\pm$  SD) betrug in numerischer Reihenfolge der Gruppen 1 bis 6  $274,9 \pm 19,7 \mu\text{m}$ ,  $282,6 \pm 18,5 \mu\text{m}$ ,  $295,3 \pm 21,0 \mu\text{m}$ ,  $310,0 \pm 21,7 \mu\text{m}$ ,  $296,8 \pm 21,9 \mu\text{m}$  und  $331,8 \pm 30,9 \mu\text{m}$ . Im Vergleich mit der Kontrollgruppe (Gruppe 1) war in allen Frühgeborenenengruppen (Gruppe 2–6), unabhängig vom Auftreten einer postnatalen ROP, die Gesamtdicke der Netzhaut erhöht. Es zeigte sich jeweils ein statistischer Unterschied ( $p < 0,001$ ) in Bezug auf die foveale Netzhautschichtdicke im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch im fovealen Zentrum (Foveola) ergab sich in der Auswertung der Netzhautschichtdicke eine bei den Frühgeborenenengruppen statistisch erhöhte Dicke im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ).

In Abbildung 11 ist die foveale Netzhautschichtdicke als Boxplots für die jeweiligen Gruppen dargestellt. Hierbei wird deutlich, dass sich die mediane foveale Gesamtnetzhautschichtdicke zwischen den Gruppen unterscheidet. Der Median nahm in den untersuchten Gruppen, bei denen keine postnatale ROP vorlag, mit sinkendem GA zu. Des Weiteren ist erkennbar, dass der Median im Vergleich zwischen den beiden ROP-Gruppen in Gruppe 6 höher als in Gruppe 5 war.

## Ergebnisse



**Abbildung 11 Boxplots foveale Netzhautschichtdicke**

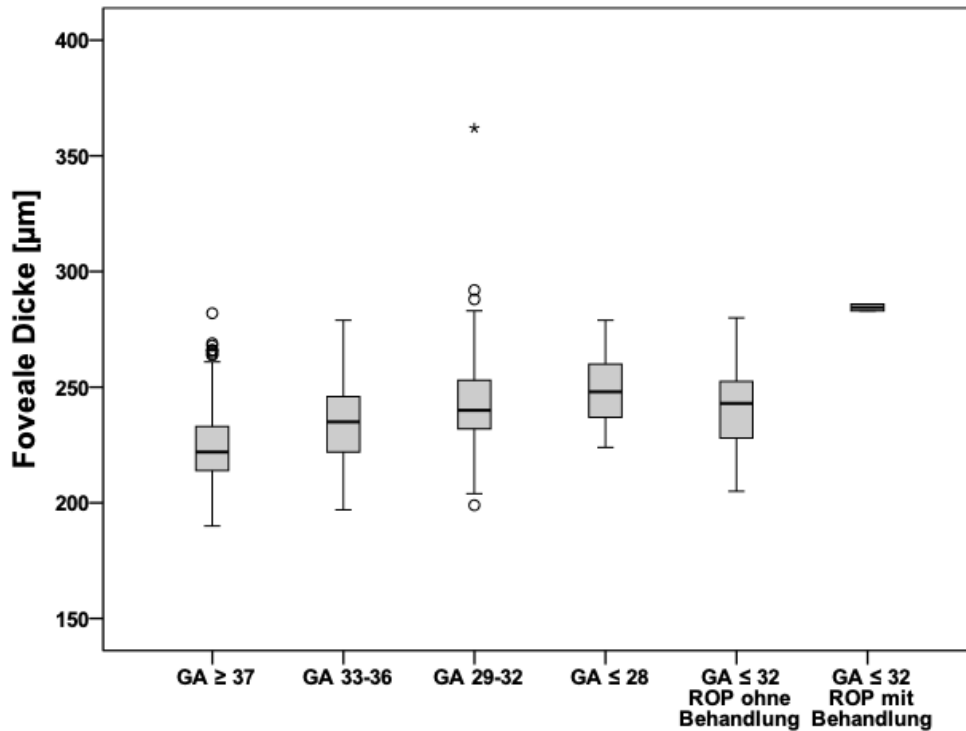
Die Boxplots sind für die foveale Netzhautschichtdicke für die sechs Studiengruppen dargestellt. Alle Messungen sind im Zentrum der Fovea erfolgt. Der Median der jeweiligen Studiengruppen ist als Linie in der grauen Box dargestellt. Der Interquartilabstand (IQR) wird durch die Box abgebildet. Die Whiskers enthalten alle weiteren Werte bis maximal zu einem Abstand von je 1,5 IQR zum 1. und 3. Quartil (Q1; Q3). Ausreißer, die als Kreis gekennzeichnet sind, liegen im Bereich 1,5 IQR bis 3,0 IQR zu Q1 und Q3. Extreme Ausreißer, die einen größeren Abstand als 3,0 IQR zu Q1 und Q3 haben, sind als Stern gekennzeichnet. Entlang der x-Achse sind die Studiengruppen aufgeführt. Die y-Achse stellt die foveale Dicke der Netzhaut in  $\mu\text{m}$  dar.

Legende: GA – Gestationsalter in Schwangerschaftswochen; ROP – Retinopathia praematurorum;  $\mu\text{m}$  – Mikrometer

Nach Ausschluss der Teilnehmenden mit einer FH ergaben sich die in Abbildung 12 dargestellten Boxplots. Der Median für die foveale Netzhautschichtdicke unterschied sich weiterhin zwischen den Gruppen und war in Gruppe 1 am geringsten (222  $\mu\text{m}$ ). In den Gruppen 2 bis 6 betrug er 235  $\mu\text{m}$ , 240  $\mu\text{m}$ , 248  $\mu\text{m}$ , 243  $\mu\text{m}$ , 285  $\mu\text{m}$ . In Gruppe 6 waren in der Auswertung durch den Ausschluss nur noch 2 Augen enthalten (1 LA, 1 RA). Durch den Ausschluss der Teilnehmenden mit FH hat sich der IQR in den Gruppen 2 bis 5 verringert. Auch die Spannweite der Boxplots ist in den Gruppen 2 bis 6 zurückgegangen. Die Anzahl der Augen der Teilnehmenden, die in die Boxplots der jeweiligen Studiengruppen eingeschlossen werden konnten, war durch die ansteigende Prävalenz der FH in den Gruppen mit niedrigem GA begrenzt.



## Ergebnisse



**Abbildung 12** Boxplots foveale Netzhautschichtdicke ohne Teilnehmende mit fovealer Hypoplasie

Die Boxplots sind für die foveale Netzhautschichtdicke für die sechs Studiengruppen ohne die Teilnehmenden mit einer fovealen Hypoplasie dargestellt. Alle Messungen sind im Zentrum der Fovea erfolgt. Hierbei ist der Median der jeweiligen Studiengruppen als Linie in der grauen Box dargestellt. Der Interquartilabstand (IQR) wird durch die Box abgebildet. Die Whiskers enthalten alle weiteren Werte bis maximal zu einem Abstand von je 1,5 IQR zum 1. und 3. Quartil (Q1; Q3). Ausreißer, die als Kreis gekennzeichnet sind, liegen im Bereich 1,5 IQR bis 3,0 IQR zu Q1 und Q3. Extreme Ausreißer, die einen größeren Abstand als 3,0 IQR zu Q1 und Q3 haben, sind als Stern gekennzeichnet. Entlang der x-Achse sind die Studiengruppen aufgeführt. Die y-Achse stellt die foveale Dicke der Netzhaut in  $\mu\text{m}$  dar.

Legende: GA – Gestationsalter in Schwangerschaftswochen; ROP – Retinopathia praematurorum;  $\mu\text{m}$  – Mikrometer

Im Vergleich zwischen Abbildung 11 und Abbildung 12 hat sich der Median in allen Frühgeborenenengruppen nach dem Ausschluss der Teilnehmenden mit FH verringert. Der IQR und die Spannweite haben sich innerhalb der Gruppe 1 nicht verändert. Im Vergleich zu den Frühgeborenenengruppen wurden in Gruppe 1 durch die niedrigere Prävalenz der FH (Tabelle 6) deutlich weniger Augen ausgeschlossen ( $n = 5/252$ ). Im Gegensatz konnten in Gruppe 6 von der bereits geringen Stichprobe ( $n = 11$ ) des Boxplots in Abbildung 11 nur  $n = 2$  für den Boxplot der Studiengruppe in Abbildung 12 eingeschlossen werden. Auch in Gruppe 4 ( $n = 13/25$ ) und Gruppe 5 ( $n = 29/58$ ) wurden nur 52 % bzw. 50 % der Daten der Boxplots von Abbildung 11 für die Boxplots in Abbildung 12 einbezogen. In den Gruppen mit der deutlichen Reduktion der Anzahl der Teilnehmenden bzw. Augen zeigte sich die größte Differenz der Mediane zwischen den Boxplots der beiden Abbildungen. Insgesamt zeigte sich jedoch, dass trotz des Ausschlusses von Teilnehmenden mit einer FH die foveale Netzhautschichtdicke umso höher war je niedriger das GA war.

## Ergebnisse

### 4.3 Foveale Hypoplasie

Die Prävalenz der FH unter den Teilnehmenden wurde für die jeweiligen Studiengruppen getrennt für das RA und LA ermittelt (Tabelle 6). Innerhalb der Studienpopulation trat die FH in Grad 1 und 2 auf. Grad 3 oder Grad 4 der FH wurden bei keinem Teilnehmenden festgestellt.

In Gruppe 1 lag die Prävalenz der FH bei knapp 2 %. Mit abnehmendem GA nahm die Prävalenz der FH sowohl in den Studiengruppen ohne postnatale ROP als auch in den Gruppen mit postnatale ROP zu: Gruppe 2 9 %, Gruppe 3 18 %, Gruppe 4 48 %, Gruppe 5 50 %, Gruppe 6 82 %. Die Prävalenz der FH war in allen Frühgeborenenengruppen höher als in der Gruppe der reifgeborenen Teilnehmenden.

**Tabelle 6 Auftreten und Gradeinteilung der foveale Hypoplasie innerhalb der Studiengruppen**

Gestationsalter	Gruppe 1 GA ≥ 37	Gruppe 2 GA 33–36 keine ROP	Gruppe 3 GA 29–32 keine ROP	Gruppe 4 GA ≤ 28 keine ROP	Gruppe 5 GA ≤ 32 ROP ohne Behandlung	Gruppe 6 GA ≤ 32 ROP mit Behandlung	p-Wert <sup>§</sup>
n (%)							
Teilnehmende (n) / Augen (n)	139/252	135/257	83/152	14/25	36/58	7/11	
<b>Rechtes Auge</b>							
Foveale Hypoplasie (nein)	122 (97,6 %)	118 (90,8 %) #	65 (83,3 %) #	7 (53,8 %) *	14 (46,7 %) *	1 (16,7 %) *	
FH Grad 1 (ja)	3 (2,4 %)	12 (9,2 %)	12 (15,4 %)	6 (46,2 %)	15 (50,0 %)	3 (50,0 %)	< 0,001
FH Grad 2 (ja)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1,3 %)	0 (0 %)	1 (3,3 %)	2 (33,3 %)	
<b>Linkes Auge</b>							
Foveale Hypoplasie (nein)	125 (98,4 %)	116 (91,3 %) #	60 (81,0 %) *	6 (50 %) *	15 (53,6 %) *	1 (20 %) *	
FH Grad 1 (ja)	2 (1,6 %)	11 (8,7 %)	13 (17,6 %)	6 (50 %)	13 (46,4 %)	4 (80 %)	< 0,001
FH Grad 2 (ja)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	

Die anhand der Spektral-Domänen optischen Kohärenztomographie-Aufnahmen festgestellte Prävalenz der fovealen Hypoplasie ist für das rechte und linke Auge sowie für Grad 1 und Grad 2 für die sechs Studiengruppen dargestellt.

**Legende:**

p-Wert<sup>§</sup> – globaler Chi-Quadrat-Test

# statistischer Unterschied ( $p < 0,05$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Gruppe 1) (Chi-Quadrat-Test)

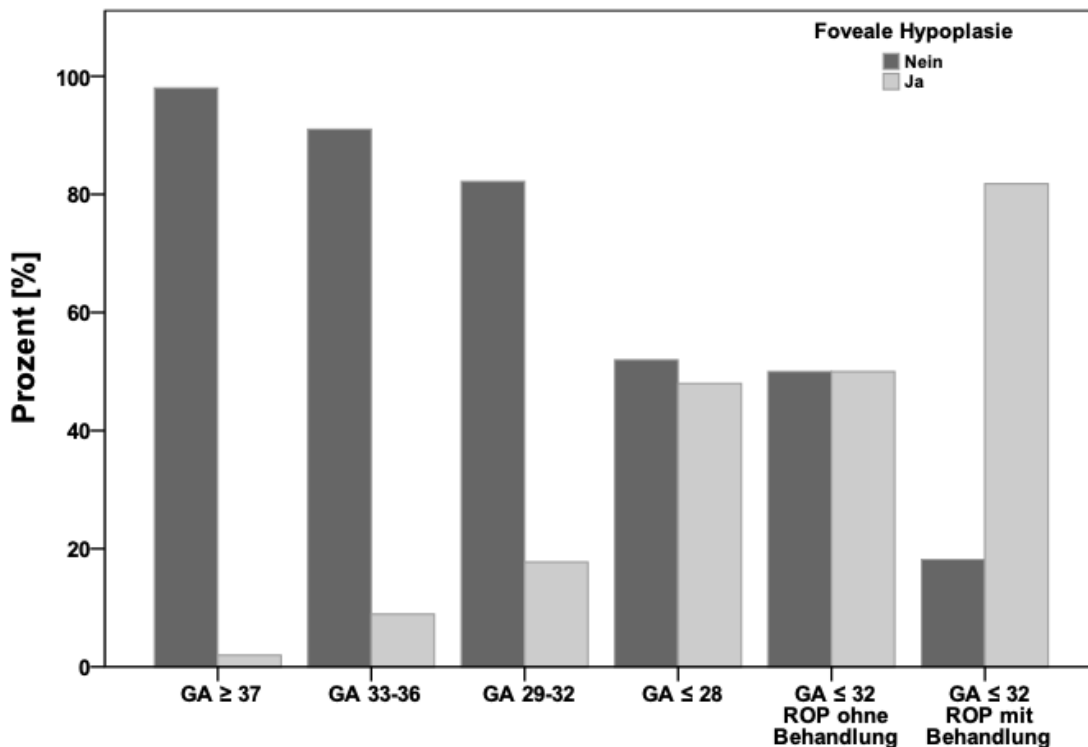
\* statistischer Unterschied ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Gruppe 1) (Chi-Quadrat-Test)

FH – foveale Hypoplasie; GA – Gestationsalter in Schwangerschaftswochen; n – Anzahl; ROP – Retinopathia praematurorum;

Angabe als absolute Zahl und Anteil an der Gruppe (%)

## Ergebnisse

Die Prävalenz der FH ist in Abbildung 13 als Balkendiagramm für die jeweiligen Studiengruppen dargestellt. Hierbei zeigte sich die Zunahme der Prävalenz der FH in den Frühgeborenenengruppen. Im Vergleich zwischen der Gruppe 5 (GA  $\leq$  32 SSW, ROP ohne Behandlung) und der Gruppe 6 (GA  $\leq$  32 SSW, ROP-Behandlung) zeigte sich ein großer Unterschied in der Häufigkeit der FH. Es gilt allerdings zu beachten, dass das durchschnittliche GA (MW  $\pm$  SD) in Gruppe 5 höher war ( $28,1 \pm 2,1$  SSW vs.  $26,6 \pm 2,1$ ). Die Teilnehmenden der Gruppe 4 (GA  $\leq$  28 SSW, ohne ROP) zeigten bei ähnlichem GA (MW  $\pm$  SD) wie in Gruppe 6 ( $26,6 \pm 1,6$  SSW) eine um 34 Prozentpunkte niedriger Prävalenz der FH.



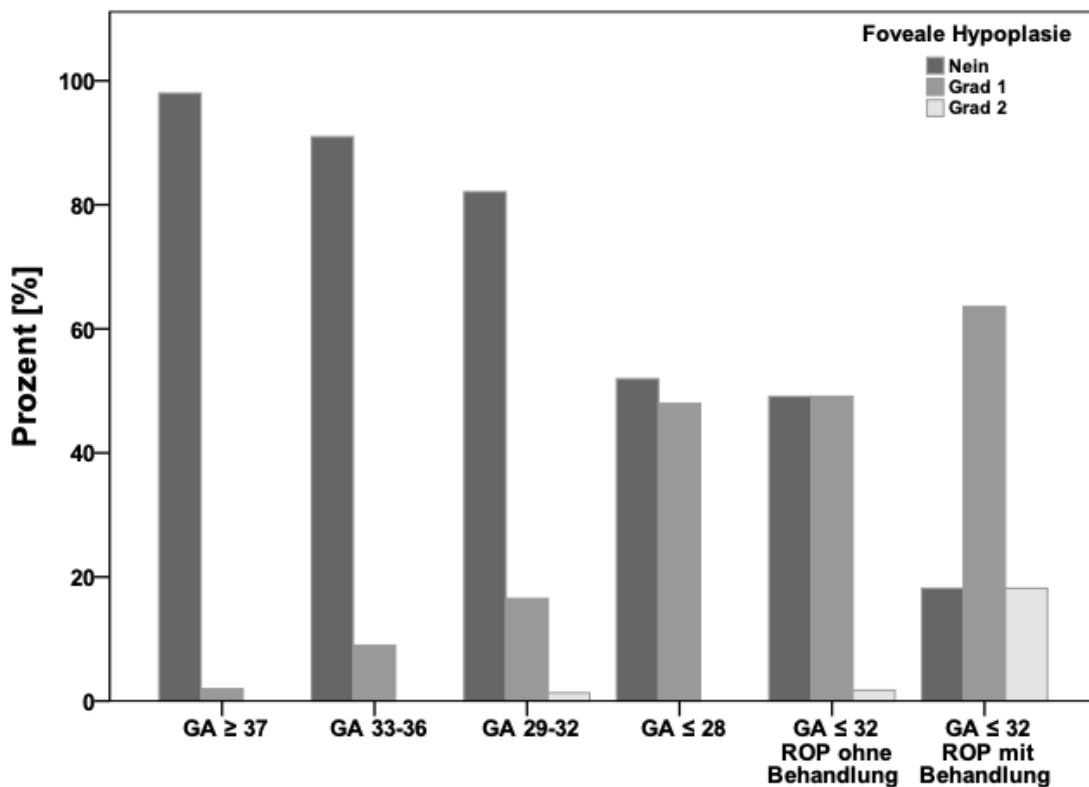
**Abbildung 13 Prävalenz der fovealen Hypoplasie in den verschiedenen Studiengruppen**

Als Balkendiagramm dargestellt ist die Prävalenz der fovealen Hypoplasie (FH) innerhalb der jeweiligen Studiengruppen. Es ist in der Abbildung dargestellt, ob eine FH vorlag oder nicht. Das Vorliegen der FH wurde anhand der Spektral-Domänen optischen Kohärenztomographie-Aufnahmen im Rahmen der Auswertung entsprechend einem festgelegten Algorithmus ermittelt. Entlang der x-Achse sind die Studiengruppen aufgeführt. Die y-Achse stellt die Prävalenz der FH in Prozent (%) dar.

Legende: GA – Gestationsalter in Schwangerschaftswochen; ROP – Retinopathia praematurorum

## Ergebnisse

In Abbildung 14 ist die Prävalenz der FH nach der Gradeinteilung für die jeweiligen Studiengruppen dargestellt. Eine FH Grad 2 trat nicht in allen Gruppen auf. In Gruppe 1 (GA  $\geq 37$  SSW), Gruppe 2 (GA 33–36 SSW) und Gruppe 4 (GA  $\leq 28$  SSW) wurde nur eine FH Grad 1 festgestellt. Bei den Teilnehmenden der Gruppe 3 (GA 29–32 SSW) und Gruppe 5 (GA  $\leq 32$  SSW, ROP ohne Behandlung) wurde nur eine geringe Prävalenz der FH Grad 2 festgestellt. Die höchste Prävalenz der FH Grad 2 zeigte sich in Gruppe 6 (GA  $\leq 32$  SSW, ROP-Behandlung). Hierbei kann man dem Balkendiagramm in Abbildung 14 entnehmen, dass bei Teilnehmenden dieser Gruppe es etwa gleichhäufig eine FH Grad 2 und keine FH vorlag.



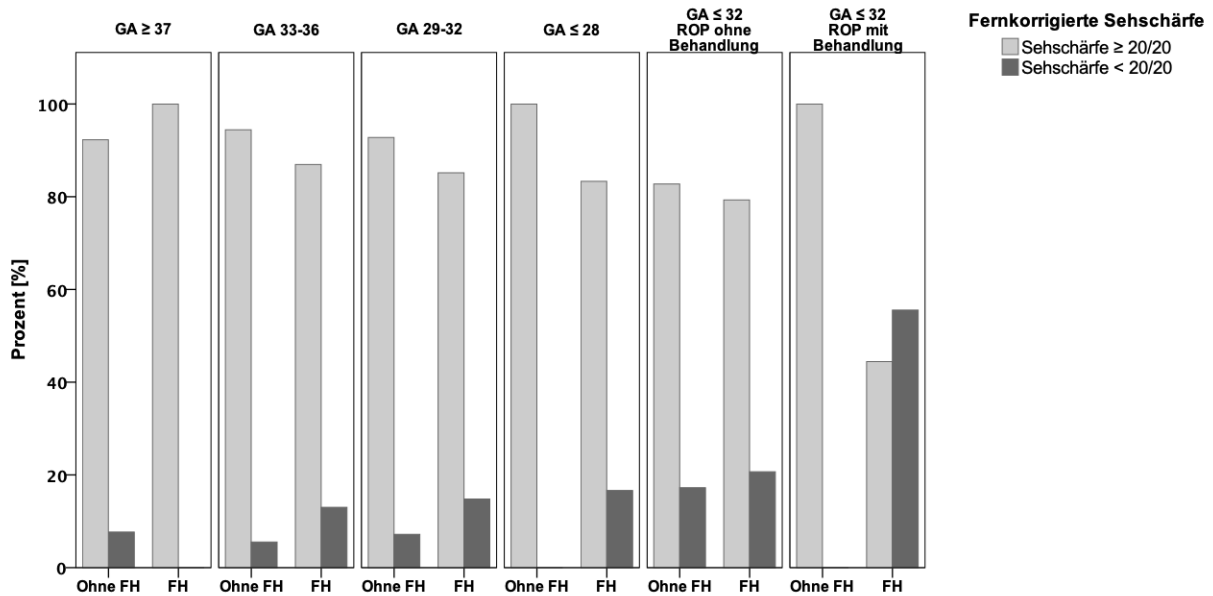
**Abbildung 14** Prävalenz der fovealen Hypoplasie und Gradeinteilung in den verschiedenen Studiengruppen

Als Balkendiagramm dargestellt ist die Prävalenz der fovealen Hypoplasie (FH) innerhalb der jeweiligen Studiengruppen, wobei in drei Kategorien unterschieden wurde. Keine FH, FH Grad 1 und FH Grad 2. Das Vorliegen und die Gradeinteilung FH wurde anhand der Spektral-Domänen optischen Kohärenztomographie-Aufnahmen im Rahmen der Auswertung entsprechend einem festgelegten Algorithmus ermittelt. Entlang der x-Achse sind die Studiengruppen aufgeführt. Die y-Achse stellt die Prävalenz der FH in Prozent (%) dar.

Legende: GA – Gestationsalter in Schwangerschaftswochen; ROP – Retinopathia praematurorum

## Ergebnisse

Innerhalb der Studienpopulation wurde für die jeweiligen Studiengruppen nach dem Vorliegen einer FH der Anteil der Teilnehmenden mit einer fernkorrigierten Sehschärfe  $\geq 20/20$  und  $< 20/20$  erhoben. In Abbildung 15 ist dies für die sechs Studiengruppen dargestellt. Eine reduzierte Sehschärfe ( $< 20/20$ ) war in den Frühgeborenenengruppen bei Teilnehmenden mit FH häufiger als bei Teilnehmenden ohne FH. Dies war sowohl in den Frühgeborenenengruppen ohne ROP als auch mit ROP feststellbar. Außer in der Gruppe 6 (GA  $\leq 32$  SSW, ROP-Behandlung) lag bei den Teilnehmenden mit FH mehrheitlich eine Sehschärfe  $\geq 20/20$  vor.



**Abbildung 15 Anteil der Teilnehmenden mit einer reduzierten Sehschärfe im Zusammenhang mit dem Auftreten einer fovealen Hypoplasie**

Als Balkendiagramm dargestellt ist der Anteil der Teilnehmenden mit einer fernkorrigierten Sehschärfe unter 20/20 aufgeteilt in die Studiengruppen und nach dem Auftreten einer FH. Entlang der x-Achse sind die Studiengruppen aufgeführt und innerhalb der Studiengruppen wurden die Teilnehmenden ohne FH und mit FH aufgeführt. Die y-Achse stellt den Anteil in Prozent (%) dar.

Legende: FH – foveale Hypoplasie; GA – Gestationsalter in Schwangerschaftswochen; ROP – Retinopathia praematurorum

## 4.4 Assoziationsanalysen

### 4.4.1 Foveale Netzhautschichtdicke

Es wurden in der vorliegenden Arbeit Assoziationsanalysen durchgeführt um den Zusammenhang zwischen der Perinatalanamnese und der fovealen Netzhautschichtdicke zum Zeitpunkt der Untersuchung im Erwachsenenalter zu analysieren (siehe Tabelle 7). Hierfür wurde ein Stufenmodell gewählt, in welchem zuerst die univariablen Zusammenhänge der einzelnen Parameter mit der fovealen Netzhautschichtdicke untersucht wurden. Im nächsten Schritt wurden die univariabel assoziierten Parameter ( $p < 0,05$ ) in einem multivariablen Modell 1 analysiert. In einem zweiten multivariablen Modell wurden zusätzlich das Auftreten der ROP sowie die ROP-Behandlung miteingeschlossen (falls diese univariabel assoziiert waren).

Im Rahmen der univariablen Analyse war ein niedriges GA ( $\beta$ -Schätzer (B) = -3,76  $\mu\text{m}$  pro SSW; 95 % KI: [-4,44; -3,20];  $p < 0,001$ ) und ein niedriges Geburtsgewicht (B = -15,64  $\mu\text{m}$  pro kg Geburtsgewicht; 95 % KI: [-18,05; -13,23];  $p < 0,001$ ) mit einer erhöhten fovealen Netzhautschichtdicke assoziiert. Außerdem ist die foveale Netzhautschichtdicke im Zentrum mit dem Auftreten einer postnatalen ROP (B = 79,40  $\mu\text{m}$ ; 95 % KI: [24,10; 46,56];  $p < 0,001$ ), einer postnatalen ROP-Behandlung (B = 79,40  $\mu\text{m}$ ; 95 % KI: [49,66; 109,14];  $p < 0,001$ ) und perinatalen Komplikationen (IVH  $\geq$  III, NEC, BPD; B = 31,46  $\mu\text{m}$ ; 95 % KI: [18,55; 44,38];  $p < 0,001$ ) assoziiert. Hingegen konnte für die Geburtsgewichtszentile, das Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft, das Auftreten einer Präeklampsie, das Stillen der Mutter nach der Geburt sowie eine Plazentainsuffizienz keine Assoziation mit einer erhöhten fovealen Netzhautschichtdicke auf Grundlage der beobachteten Stichprobe nachgewiesen werden.

Für die multivariablen Modelle wurden die eingeschlossenen Parameter für das Alter und Geschlecht der Teilnehmenden adjustiert. Um Multikollinearität in den multivariablen Modellen zu vermeiden, wurde das Geburtsgewicht nicht in die multivariablen Modelle aufgenommen. Grund hierfür war eine hohe Korrelation zwischen den zwei perinatalen Parametern GA und Geburtsgewicht.

Im multivariablen Modell 1 waren ein niedriges GA und das Auftreten perinataler Komplikationen mit einer erhöhten fovealen Netzhautschichtdicke assoziiert. Im Vergleich zur univariablen Analyse hat das GA auch im multivariablen Modell 1 einen ähnlichen Einfluss auf die foveale Netzhautschichtdicke (B = -3,76  $\mu\text{m}$  pro SSW vs. B = -3,83  $\mu\text{m}$  pro SSW). Der geschätzte durchschnittliche Effekt einer Abnahme des GA um eine SSW auf die foveale Netzhautschichtdicke beträgt 3,83  $\mu\text{m}$  (B; 95 % KI: [-4,41; -3,25];  $p < 0,001$ ) entsprechend dem multivariablen Modell 1. Das Auftreten mindestens einer perinatalen Komplikation führt nach dem multivariablen Modell 1 zu einer Zunahme der fovealen Netzhautschichtdicke von 11,33  $\mu\text{m}$  (B; 95 % KI: [0,19; 22,46];  $p = 0,046$ ). Im Vergleich zur univariablen Analyse der

## Ergebnisse

perinatalen Komplikationen ist eine deutliche Abnahme von B um 20,13  $\mu\text{m}$  foveale Netzhautschichtdicke im multivariablen Modell 1 zu verzeichnen (B = 31,46  $\mu\text{m}$  vs. B = 11,33  $\mu\text{m}$ ).

In dem zweiten multivariablen Modell wurden das Auftreten einer postnatalen ROP sowie die ROP-Behandlung mit in das Modell aufgenommen. Die ROP-Behandlung zeigte einen Zusammenhang mit einer Zunahme der fovealen Netzhautschichtdicke um 52,9  $\mu\text{m}$  (B; 95 % KI: [24,5; 81,3];  $p < 0,001$ ). Das niedrigere GA zeigte im multivariablen Modell 2 weiterhin einen Zusammenhang mit einer Zunahme der fovealen Netzhautschichtdicke (B = -3,57  $\mu\text{m}$  pro SSW; 95 % KI: [-4,16; -2,98];  $p < 0,001$ ). Die Parameter Auftreten der ROP bzw. perinatale Komplikationen zeigten im multivariablen Modell 2 in der untersuchten Stichprobe keinen Zusammenhang.

**Tabelle 7 Assoziationsanalyse der perinatalen Parameter mit der fovealen Netzhautschichtdicke**

Foveale Netzhautschichtdicke [ $\mu\text{m}$ ]	Univariablen Modell		Modell 1		Modell 2	
	B [95 % KI]	$p$	B [95 % KI]	$p$	B [95 % KI]	$p$
Gestationsalter (SSW)	-3,76 [-4,33; -3,20]	< 0,001	-3,83 [-4,41; -3,25]	< 0,001	-3,57 [-4,16; -2,98]	< 0,001
Geburtsgewicht (kg)	-15,64 [-18,05; -13,23]	< 0,001	-	-	-	-
Geburtsgewichtspersentile	-0,07 [-0,17; 0,03]	0,16	-	-	-	-
ROP (ja)	35,33 [24,10; 46,56]	< 0,001	-	-	4,75 [-6,40; 15,9]	0,40
ROP-Behandlung (ja)	79,40 [49,66; 109,14]	< 0,001	-	-	52,9 [24,5; 81,3]	< 0,001
Perinatale Komplikationen (ja) *	31,46 [18,55; 44,38]	< 0,001	11,33 [0,19; 22,46]	0,046	-1,36 [-13,6; 10,8]	0,8
Rauchen (ja) ##	-1,87 [-11,38; 7,65]	0,70	-	-	-	-
Präeklampsie (ja)	4,11 [-3,34; 11,56]	0,28	-	-	-	-
Stillen (ja)	-3,54 [-8,89; 1,81]	0,19	-	-	-	-
Plazentainsuffizienz (ja)	5,31 [-4,76; 15,39]	0,30	-	-	-	-

### Univariablen Modell

Modell 1: Multivariablen Modell mit Einbeziehung der univariablen assoziierten Parameter außer ROP und ROP-Behandlung und mit Adjustierung für das Alter und Geschlecht und die axiale Länge. Modell 2: Multivariablen Modell mit Einbeziehung der assoziierten Parameter von Modell 1 und zusätzlicher Einbeziehung des Auftretens von ROP und ROP-Behandlung, wenn diese im univariablen Modell assoziiert waren. Das Geburtsgewicht wurde auf Grund der hohen Korrelation zwischen Gestationsalter und Geburtsgewicht nicht in das multivariable Modell einbezogen.

Legende: B –  $\beta$ -Schätzer; kg – Kilogramm; KI – Konfidenzintervall; perinatale Komplikationen\* – definiert als das Auftreten von intraventrikulärer Blutung (mindestens Grad 3 oder parenchymale Blutungen), einer nekrotisierenden Enterokolitis und/oder moderater bis schwerer bronchopulmonale Dysplasie; Rauchen ## – Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft; ROP – Retinopathia praematurorum,  $\mu\text{m}$  – Mikrometer; SSW – Schwangerschaftswochen

### 4.4.2 Foveale Hypoplasie

Es zeigte sich im univariablen Modell (Tabelle 8), dass das Auftreten von postnatalen Komplikationen innerhalb der Studienpopulation zu einer sechsfach erhöhten Chance für eine FH führte (OR = 6,40; 95 % KI: [3,02; 13,56];  $p < 0,001$ ). Sowohl für die Studienpopulation mit einer postnatalen ROP (OR = 11,8; 95 % KI: [6,15; 22,7];  $p < 0,001$ ) als auch mit einer postnatalen ROP-Behandlung (OR = 36,1; 95 % KI: [4,27; 305,1];  $p = 0,001$ ) zeigte sich ebenfalls eine um 12 bzw. 36 erhöhte Chance für das Auftreten einer FH im Vergleich zu Teilnehmenden ohne diese Faktoren. Für die perinatalen Parameter GA und Geburtsgewicht wurde innerhalb der Studienpopulation festgestellt, dass bei einem hohen GA bzw. hohen Geburtsgewicht die Chance für das Auftreten einer FH niedrig ist (GA: OR = 0,71; 95 % KI: [0,64; 0,77];  $p < 0,001$ ; Geburtsgewicht: OR = 0,18; 95 % KI: [0,12; 0,29];  $p < 0,001$ ).

Die im univariablen Modell als assoziiert festgestellten Parameter wurden im Rahmen der multivariablen Modelle ebenfalls für das Alter und Geschlecht adjustiert und das Geburtsgewicht wurde aufgrund der Kollinearität mit dem GA nicht in die Modelle aufgenommen.

Auch im multivariablen Modell 1 zeigte sich für das GA, dass ein hohes GA die Chance für das Auftreten einer FH verringert (OR = 0,70; 95 % KI: [0,64; 0,78];  $p < 0,001$ ). Für den Parameter postnatale Komplikationen konnte innerhalb der Studienpopulation im multivariablen Modell 1 keine Assoziation mehr nachgewiesen werden (OR = 1,39; 95 % KI: [0,57; 3,38];  $p = 0,47$ ).

In dem multivariablen Modell 2 zeigte sich nach Einbezug der Parameter ROP und ROP-Behandlung weiterhin, dass ein hohes GA die Chance für das Auftreten einer FH senkt (OR = 0,73; 95 % KI: [0,66; 0,81];  $p < 0,001$ ). Im Vergleich zur univariablen Analyse und zum multivariablen Modell 1 hat das GA auch im multivariablen Modell 2 ein ähnliches OR (OR = 0,71 vs. OR = 0,70 vs. OR = 0,73). Sowohl für das Auftreten perinataler Komplikationen als auch das Auftreten einer postnatalen ROP und ROP-Behandlung wurde im multivariablen Modell 2 kein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer FH innerhalb der Studienpopulation nachgewiesen.



## Ergebnisse

**Tabelle 8 Assoziationsanalyse der perinatalen Parameter mit dem Auftreten einer fovealen Hypoplasie**

Foveale Hypoplasie (ja)	Univariables Modell		Modell 1		Modell 2	
	OR [95 % KI]	<i>p</i>	OR [95 % KI]	<i>p</i>	OR [95 % KI]	<i>p</i>
Gestationsalter (SSW)	0,71 [0,64; 0,77]	< 0,001	0,70 [0,64; 0,78]	< 0,001	0,73 [0,66; 0,81]	< 0,001
Geburtsgewicht (kg)	0,18 [0,12; 0,29]	< 0,001	-	-	-	-
Geburtsgewichtspersentile	1,00 [0,99; 1,01]	0,56	-	-	-	-
ROP (ja)	11,8 [6,15; 22,7]	< 0,001	-	-	2,33 [0,98; 5,55]	0,056
ROP-Behandlung (ja)	36,1 [4,27; 305,1]	0,001	-	-	4,35 [0,54; 34,9]	0,17
Perinatale Komplikationen (ja) *	6,40 [3,02; 13,56]	< 0,001	1,39 [0,57; 3,38]	0,47	0,72 [0,25; 2,11]	0,55
Rauchen (ja) ##	1,23 [0,45; 3,36]	0,69	-	-	-	-
Präeklampsie (ja)	1,32 [0,63; 2,77]	0,46	-	-	-	-
Stillen (ja)	0,64 [0,38; 1,08]	0,10	-	-	-	-
Plazentainsuffizienz (ja)	2,00 [0,76; 5,30]	0,16	-	-	-	-

*Univariables Modell*

*Modell 1: Multivariables Modell mit Einbeziehung der univariablen assoziierten Parameter außer ROP und ROP-Behandlung und mit Adjustierung für das Alter und Geschlecht.  
Modell 2: Multivariables Modell mit Einbeziehung der assoziierten Parameter von Modell 1 und zusätzlicher Einbeziehung des Auftretens von ROP und ROP-Behandlung, wenn diese im univariablen Modell assoziiert waren. Das Geburtsgewicht wurde auf Grund der hohen Korrelation zwischen Gestationsalter und Geburtsgewicht nicht in das multivariable Modell einbezogen.*

*Legende: KI – Konfidenzintervall; kg – Kilogramm; OR – Odds Ratio; perinatale Komplikationen\* – definiert als das Auftreten von intraventrikulärer Blutung (mindestens Grad 3 oder parenchymale Blutungen), einer nekrotisierenden Enterokolitis und/oder moderater bis schwerer bronchopulmonale Dysplasie; Rauchen ## - Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft; ROP – Retinopathia praematurorum; SSW – Schwangerschaftswochen*

## **5 Diskussion**

### **5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse**

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde die Morphologie der Netzhaut im Bereich der Makula bei ehemaligen Frühgeborenen im Vergleich zu ehemaligen Reifgeborenen im Alter zwischen 18 und 52 Jahren untersucht. Ziel war es, den Einfluss der Frühgeburtlichkeit und den mit ihr assoziierten Faktoren auf die Makulamorphologie zu analysieren.

Im Rahmen der Auswertung wurde festgestellt, dass die Gesamtdicke der Netzhaut an der Fovea sowie im Bereich der Foveola (foveales Zentrum) bei allen Frühgeborenen im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe erhöht war. Darüber hinaus war die Prävalenz der FH ebenfalls bei allen untersuchten Gruppen der ehemaligen Frühgeborenen im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht.

Im Rahmen der multivariablen Assoziationsanalysen konnte ein Zusammenhang zwischen einem niedrigeren GA und der postnatalen ROP-Behandlung mit der fovealen Netzhautschichtdicke beobachtet werden. Das gehäufte Auftreten der FH war im multivariablen Modell ausschließlich mit einem niedrigen GA assoziiert.

Im Rahmen der Untersuchungen konnten erstmalig die Auswirkungen von verschiedenen Reifegraden zur Geburt stratifiziert für das postnatale Auftreten der ROP sowie die ROP-Behandlung auf die Netzhautmorphologie analysiert werden. Insgesamt zeigen die Daten zum ersten Mal, dass vor allem die Unreife zur Geburt einen lebenslangen Einfluss auf die foveale Netzhautschichtdicke sowie auf das Vorliegen einer FH hat. Diese Beobachtungen sind von hoher klinischer Relevanz, da diese Veränderungen ehemals frühgeborener Personen im späteren Erwachsenenalter für degenerative Netzhauterkrankungen wie z. B. die AMD prädisponieren könnten. Dies sollte in zukünftigen Untersuchungen weiter analysiert werden.

## 5.2 Diskutierende Einordnung der Ergebnisse

### 5.2.1 Einführung

Im folgenden Kapitel sollen die im Rahmen der vorliegenden Arbeit beobachteten Ergebnisse im Kontext zur aktuellen Literatur dargestellt werden. In Kapitel 2 (Literaturdiskussion, ab S. 4) wurde der als Grundlage dienende aktuelle Wissensstand bereits beschrieben. Die neu gewonnenen Ergebnisse der GPES werden im Folgenden eingehend mit den Ergebnissen bisheriger Studien diskutiert.

### 5.2.2 Die erhöhte Netzhautschichtdicke bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen

Die Gesamtdicke der Netzhaut in der Fovea und im fovealen Zentrum war bei allen Frühgeborenenengruppen in der vorliegenden Studie im Vergleich zur Kontrollgruppe (Reifgeborene) erhöht. Besonders hervorzuheben ist hierbei, dass auch in allen Frühgeborenenengruppen ohne ROP (Gruppe 2–4) eine dickere Netzhautschicht nachgewiesen werden konnte.

In bisherigen Studien wurden zum Teil gegensätzliche Ergebnisse festgestellt. Bei mehreren Untersuchungen von Kindern im Kindergarten- und Grundschulalter stellten die Autoren keinen Unterschied in der Netzhautschichtdicke bei Frühgeborenen im Vergleich zur Kontrollgruppe fest (91, 149). So zeigten Acar et al. in einer 2021 veröffentlichten Untersuchung mit insgesamt 121 Kindern (vier bis acht Jahre) zwar einen statistisch signifikanten Unterschied im globalen Vergleich der Mediane der Netzhautdicke im fovealen Zentrum der vier untersuchten Gruppen (Kruskal-Wallis-Test;  $p < 0,001$ ). Im direkten Vergleich der Gruppen ergaben sich jedoch nur noch statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Frühgeborenenengruppe, deren ROP mittels Lasertherapie behandelt wurde ( $n = 27$ ) und der Kontrollgruppe ( $n = 30$ ; Post-hoc-Conver-Test;  $p = 0,002$ ) sowie mit der Frühgeborenenengruppe ohne ROP ( $n = 31$ ;  $p = 0,007$ ). Es zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied der Netzhautschichtdicke im fovealen Zentrum im Vergleich der Kontrollgruppe mit der Frühgeborenenengruppe mit spontan verheiltem ROP ( $n = 29$ ) und der Frühgeborenenengruppe ohne ROP ( $p = 0,086$  bzw.  $p = 1,0$ ) (93). Bei der GPES wurden im Gegensatz zu den Erkenntnissen von Acar et al. bei allen Frühgeborenen, also auch den Frühgeborenen ohne behandeltem ROP, im Vergleich zur Kontrollgruppe ein statistischer Unterschied hinsichtlich der Netzhautschichtdicke in der Fovea festgestellt.

Tariq et al. untersuchten in einer großen Studienpopulation 1.672 Jugendliche im Alter zwischen 10 bis 19 Jahren. Zum Ausschluss aus der Studie führte unter anderem das Vorliegen einer ROP. Die Autoren teilten die beobachteten Jugendlichen anhand des GA, das durch einen Fragebogen durch die Eltern erhoben wurde, in drei Gruppen ein. Es zeigte sich, dass die zentrale Netzhautschichtdicke der Gruppe mit  $GA \leq 32$  SSW im Vergleich mit der Reifgeborenenengruppe ( $GA \geq 37$  SSW) statistisch signifikant größer war ( $266,3 \mu\text{m}$  (MW);

## Diskussion

95 % KI: [257,9; 274,7] vs. 251,7  $\mu\text{m}$  (MW); 95 % KI: [259,3; 253,1];  $p = 0,0007$ ). Zwischen der Gruppe mit GA 33 – 36 SSW und der Reifgeborenenengruppe konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der zentralen Dicke der Netzhaut festgestellt werden (252,3  $\mu\text{m}$  (MW); 95 % KI: [249,0; 255,6];  $p = 0,74$ ). Die Aussagekraft dieser großen Kohortenstudie wird durch den geringen Anteil an Frühgeborenen (GA  $\leq$  32 SSW 1,1 % und GA 33 – 36 SSW 7,6 %) begrenzt (99). Diese Ergebnisse sind im Kontrast zu den Ergebnissen der GPES. Hier konnte bei der Untersuchung von Teilnehmenden, die das gleiche GA hatten (Gruppe 2), im Vergleich zur Kontrollgruppe ein Unterschied in der Dicke der Netzhaut festgestellt werden. Neben dem geringen Anteil an Frühgeborenen innerhalb der Studienpopulation, könnte eine mögliche Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse Ungenauigkeiten in der Erhebung des GA in der Studie von Tariq et al. sein (Recall Bias). Dieses wurde von den Eltern angegeben und nicht wie bei der GPES anhand der Patientenakten erhoben.

Zahlreiche Studien berichteten über ähnliche Ergebnisse bei Kindern im Vergleich zu den vorliegenden Daten der GPES bei Frühgeborenen im Erwachsenenalter. Mangalesh et al. untersuchten 85 Frühgeborene mit einem durchschnittlichen GA von 28 SSW im Alter von 36 Wochen PMA. Sie stellten bei Frühgeborenen mit einer höhergradigen ROP eine größere foveale Netzhautschichtdicke im Vergleich zu den Frühgeborenen ohne ROP fest ( $p = 0,003$ ) (114). Yabas Kiziloglu et al. untersuchten Teilnehmende im Kleinkindalter (36–72 Monate). Die Autoren zeigten, dass die Netzhautschichtdicke an der Makula bei den Frühgeborenen (GA  $\leq$  34 SSW;  $n = 45$ ) im Vergleich zu den Reifgeborenen (GA  $\geq$  37 SSW;  $n = 44$ ) im Median [1. Quartil (Q1); 3. Quartil (Q3)] signifikant dicker war (251 [232; 257]  $\mu\text{m}$  vs. 233 [228; 249,5]  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0,010$ ) (39).

Molnar et al. untersuchten eine Studienpopulation im Grundschulalter (6,5 Jahre). Die Autoren zeigten, dass die zentrale Netzhautschichtdicke an der Makula bei den untersuchten Frühgeborenen (GA  $\leq$  27 SSW,  $n = 134$ ) im Vergleich zu den Reifgeborenen ( $n = 145$ ) signifikant dicker war (MW der Differenz: 34,4  $\mu\text{m}$ ; 95 % KI: [29,8; 39,1];  $p < 0,001$ ) (90).

Martínez-Córdoba et al. veröffentlichten 2021 ihre Ergebnisse zur Untersuchung von 34 Frühgeborenen ohne ROP (GA 27–35 SSW) und 43 Reifgeborenen zwischen drei und acht Jahren. Die Autoren kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass bei den Frühgeborenen im Vergleich zu den Reifgeborenen die Netzhautschichtdicke an der zentralen Makula größer war (RA:  $p = 0,002$ ; LA:  $p = 0,019$ ) (43). In Kongruenz hierzu beobachteten weitere Autoren eine dickere Netzhaut an der zentralen Fovea (41, 89, 92, 95, 98) bzw. signifikant dickere IRL und ORL an der zentralen Fovea (52, 95) in den Frühgeborenenengruppen im Vergleich zu reifgeborenen Kindern im Schulalter.

Bowl et al. berichteten 2017 über die Untersuchung von 100 Frühgeborenen ohne ROP, 50 Frühgeborenen mit ROP und 30 Reifgeborenen als Kontrollgruppe (6–13 Jahre). Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Dicke der Netzhaut an der Fovea in der ROP-Gruppe am

## Diskussion

höchsten war, gefolgt von der Frühgeborenenengruppe ohne ROP und der Kontrollgruppe. Die Unterschiede zeigten sich zwischen den Gruppen als statistisch signifikant ( $p = 0,011$ ) (42, 150). Von Bowl et al. wurden Teilnehmende mit psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen sowie IVH und hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie ausgeschlossen. Im Rahmen der GPES wurden diese Ausschlusskriterien nicht gewählt, um eine möglichst repräsentative Kohorte sowohl der Frühgeborenen als auch der Reifgeborenen zu bilden.

Im Alter zwischen vier bis zehn Jahren untersuchten Fieß et al. 397 Kinder. Es zeigte sich sowohl in den Frühgeborenenengruppen ohne ROP (GA 29–32 SSW und GA  $\leq$  28 SSW) also auch mit ROP (GA  $\leq$  32 SSW) eine im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe dickere fovealen Gesamtnetzhautschicht (41).

Bereits die von Ecsedy et al. 2007 (40), Akerblom et al. 2011 (47) und Yanni et al. 2012 (48) veröffentlichten Ergebnisse zur Untersuchung von Teilnehmenden im Kindes- und Jugendalter (5–16 Jahre) zeigten eine in den Frühgeborenenengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant dickere Netzhaut im Bereich der Makula. Dies wurde auch durch Maleita et al. bestätigt. Die Autoren veröffentlichten 2021 ihre Ergebnisse zur Untersuchung von 32 ehemaligen Frühgeborenen ohne ROP und 19 Reifgeborenen im Jugendalter. Maleita et al. stellten fest, dass die Dicke der zentralen Netzhaut (MW  $\pm$  SD) bei den Frühgeborenen im Vergleich mit den Reifgeborenen signifikant dicker war ( $284,84 \pm 22,69 \mu\text{m}$  vs.  $269,63 \pm 19,99 \mu\text{m}$ ;  $p = 0,019$ ) (96). In der Studie von Maleita et al. wurde demnach auch unabhängig vom Auftreten einer ROP eine unterschiedliche Dicke der Netzhaut festgestellt.

In einer größeren Studienpopulation als Maleita et al. untersuchten Jin et al. insgesamt 195 Kinder und Jugendliche (4–18 Jahre). Die Einteilung in drei Gruppen erfolgte je nach GA (GA  $<$  32 SSW,  $n = 81$ ; GA 32–36 SSW,  $n = 46$ ; GA  $\geq$  37 SSW,  $n = 68$ ). Jin et al. stellten zwischen den drei Gruppen einen signifikanten Unterschied in der Gesamtnetzhautschichtdicke an der Fovea (MW  $\pm$  SD) fest ( $p < 0,001$ ). Jin et al. untersuchten innerhalb der Frühgeborenenengruppe mit GA  $<$  32 SSW noch Unterschiede in der Netzhautschichtdicke bei Teilnehmenden ohne ROP ( $n = 49$ ), mit milder ROP ohne Therapie ( $n = 13$ ) und mit schwerer ROP und Laserbehandlung ( $n = 15$ ). Im globalen Vergleich zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p < 0,001$ ). Die Gruppe der Frühgeborenen mit schwerer ROP zeigte die größte Netzhautschichtdicke ( $307 \pm 35,1 \mu\text{m}$ ; MW  $\pm$  SD). Im Vergleich zwischen den Teilnehmenden mit milder ROP und ohne ROP zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $278 \pm 15,5 \mu\text{m}$  vs.  $282 \pm 21,6 \mu\text{m}$ ;  $p = 0,84$ ) (97).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen erstmalig, dass Frühgeborenen auch noch im Erwachsenenalter von 18 bis 52 Jahren eine dickere Netzhaut im Bereich der Makula aufweisen. Insgesamt gibt es nur wenige Daten, die den Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf die Netzhautmorphologie im Erwachsenenalter untersuchen.

Die Arbeitsgruppe von Balasubramanian et al. analysierte die Daten von 101 ehemaligen Frühgeborenen und 64 Reifgeborenen als Kontrollgruppe in einem jüngeren Kollektiv im Er-

## Diskussion

wachsenenalter (18–20 Jahre). Das GA der Frühgeborenen, die in die Studie eingeschlossen wurden, war < 26 SSW und somit deutlich niedriger als das der Teilnehmenden der GPES. Es wurden Frühgeborene mit und ohne postnatale ROP eingeschlossen. Balasubramanian et al. stellten bei den Frühgeborenen im Vergleich zu den Reifgeborenen eine signifikant dickere IRL und ORL (MW  $\pm$  SD) an der Fovea fest (IRL:  $103,8 \pm 19,9 \mu\text{m}$  vs.  $72,4 \pm 14,8 \mu\text{m}$ ;  $p < 0,001$ ; ORL:  $218,5 \pm 14,5 \mu\text{m}$  vs.  $206 \pm 10,5 \mu\text{m}$ ;  $p < 0,001$ ). In der Analyse der einzelnen Netzhautschichten zeigte sich bei allen Schichten der IRL (RNFL, GCL, IPL, INL) an der Fovea jeweils eine dickere Schicht bei den Frühgeborenen (je  $p < 0,001$ ). Von den ORL war nur die OPL und ONL im Vergleich signifikant dicker (je  $p < 0,001$ ). Die Dicke des RPE (MW  $\pm$  SD) war bei der Kontrollgruppe signifikant höher als bei den Frühgeborenen ( $17,7 \pm 2,1 \mu\text{m}$  vs.  $17,1 \pm 2,2 \mu\text{m}$ ;  $p = 0,015$ ) (44). Im Rahmen der GPES wurden foveal neben der Gesamtschichtdicke der Netzhaut die ONL und das RPE der jeweiligen Frühgeborenenengruppen mit der Kontrollgruppe verglichen. Die Ergebnisse dieser Einzelanalysen stehen den Ergebnissen von Balasubramanian et al. von 2019 gegenüber. So zeigte sich innerhalb der Studienpopulation der GPES eine im Vergleich zur Kontrollgruppe dickere ONL nur in Gruppe 6 ( $p < 0,001$ ). In Gruppe 2 war die Dicke der ONL im Vergleich zur Kontrollgruppe geringer ( $p < 0,05$ ). Auch die von Balasubramanian et al. festgestellte signifikant unterschiedliche Dicke des RPE zwischen den Reifgeborenen und den Frühgeborenen konnte innerhalb der Studienpopulation der GPES nicht festgestellt werden. Eine mögliche Ursache für die sich unterscheidenden Ergebnisse in Bezug auf die einzelnen Netzhautschichten können die unterschiedlichen Studiengruppen sein. Balasubramanian et al. bildeten zudem innerhalb der Frühgeborenenpopulation drei Gruppen je nach Auftreten einer ROP (ohne ROP, mit ROP, mit behandelter ROP). Im globalen Vergleich dieser Frühgeborenenengruppen untereinander stellten sie ebenfalls eine statistisch signifikante Dicke der IRL ( $p = 0,04$ ) und ORL ( $p = 0,006$ ) fest. In der Gruppe der Frühgeborenen mit behandelter ROP zeigten sich jeweils die höchsten Werte. Die Dicke des RPE waren in dieser Gruppe am niedrigsten ( $p = 0,03$ ). Die Autoren untersuchten anschließend, ob die unterschiedlichen Netzhautschichtdicken mit der Sehschärfe korrelierten und stellten fest, dass bei den Frühgeborenen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine geringere Sehschärfe zu messen war ( $p < 0,001$ ). In Korrelationsanalysen zeigten sie, dass eine zunehmende Dicke der IRL mit einer abnehmenden Sehschärfe korreliert war ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,001$ ). Eine Korrelation zwischen der Dicke der ORL und der Sehschärfe konnten sie nicht nachweisen ( $r = -0,01$ ;  $p = 0,80$ ). In Regressionsmodellen zeigten die Autoren, dass die Dicke der GCL innerhalb der Studienpopulation als unabhängiger Prädiktor der Sehschärfe gesehen werden konnte ( $p < 0,001$ ) (44).

Sjöstrand et al. veröffentlichten schon 2017 erste Ergebnisse von einer kleinen Fall-Kontroll-Studie zur Untersuchung von ehemaligen Frühgeborenen im Erwachsenenalter (20–33 Jahre). Eingeschlossen in die Untersuchung wurden acht Frühgeborene (GA 24–32 SSW) und fünf Reifgeborene. Die Autoren bildeten innerhalb der schon sehr kleinen

## Diskussion

Frühgeborenenengruppe drei weitere Untergruppen nach Grad der Unreife der Fovea und dem Auftreten einer ROP. Dies führte zu Gruppengrößen mit zwei bzw. drei Teilnehmenden. Sjöstrand et al. stellten im Vergleich der drei Frühgeborenenengruppen und der Kontrollgruppe eine dickere IRL, OPL und ONL in den beiden Gruppen mit Unreifezeichen der Fovea fest. Bei den Frühgeborenen ohne Unreifezeichen und ohne ROP stellten sie keine dickeren Schichten an der Fovea fest (46). Dies steht zum Teil im Widerspruch zu den Ergebnissen der GPES. Hierbei zeigte sich auch nach Ausschluss der Teilnehmenden mit FH (als Unreifezeichen der Netzhaut im Bereich der Fovea gleich zu setzen) weiterhin in allen Gruppen der Frühgeborenen eine im Vergleich zur Kontrollgruppe dickere Netzhautschicht. Die sehr geringe Anzahl der Teilnehmenden stellt eine große Limitation der Studie von Sjöstrand et al. dar. Diese kann eine mögliche Ursache für die zum Teil unterschiedlichen Ergebnisse von Sjöstrand et al. im Vergleich zur GPES sein.

Fieß et al. veröffentlichten 2021 die Ergebnisse einer populationsbasierten Studie mit 2.539 Teilnehmenden im Alter zwischen 40–80 Jahren. Insgesamt lag bei 151 Teilnehmenden ein Geburtsgewicht  $< 2.500$  g vor. Die Dicke der Netzhaut an der Makula wurde zwischen den Teilnehmenden mit niedrigem Geburtsgewicht, normalem Geburtsgewicht (2.500 g–4.000 g;  $n = 2.058$ ) und hohem Geburtsgewicht ( $> 4.000$  g;  $n = 330$ ) verglichen. Hierbei zeigte sich eine dickere Netzhautschicht im Bereich der Fovea sowie im fovealen Zentrum sowohl in der Gruppe mit niedrigem als auch mit hohem Geburtsgewicht. Im globalen Vergleich waren statistische Unterschiede zwischen den Gruppen feststellbar (Fovea  $p = 0,032$ ; foveales Zentrum  $p < 0,001$ ). Im univariablen Modell zeigte sich, dass die Dicke der Netzhaut im Bereich der Fovea und im fovealen Zentrum in der Gruppe mit niedrigem Geburtsgewicht im Vergleich zur Gruppe mit normalem Geburtsgewicht höher war (Fovea:  $\beta = 6,07 \mu\text{m}$ ; 95 % KI: [2,41; 9,74];  $p = 0,001$ ; foveales Zentrum:  $\beta = 9,53 \mu\text{m}$ ; 95 % KI: [5,32; 13,73];  $p < 0,001$ ). Dies bestätigte sich auch nach Adjustierung im multivariablen Modell (Fovea:  $\beta = 7,09 \mu\text{m}$ ; 95 % KI: [3,57; 10,61];  $p < 0,001$ ; foveales Zentrum:  $\beta = 10,18 \mu\text{m}$ ; 95 % KI: [6,05; 14,31];  $p < 0,001$ ) (58). Im Rahmen der Studie von Fieß et al. wurde jedoch nicht das GA abgefragt, sondern das Geburtsgewicht. Außerdem lagen den Autoren keine Angaben über das Auftreten einer postnatalen ROP vor.

Zusammenfassend sind im Vergleich mit Reifgeborenen vor allem für Frühgeborene mit einem  $\text{GA} \leq 32$  SSW und insbesondere Frühgeborene mit postnataler ROP Unterschiede in der fovealen Netzhautschichtdicke beschrieben. Die Population der moderat Frühgeborenen wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht. Die Ergebnisse scheinen jedoch auch hier auf eine erhöhte foveale Netzhautschichtdicke hinzudeuten.

### 5.2.2.1 Der Einfluss von Gestationsalter, Geburtsgewicht und perinataler Hypotrophie

Ein niedriges GA und Geburtsgewicht waren im univariablen Modell mit einer erhöhten fovealen Netzhautschichtdicke assoziiert. Um Kollinearität zu vermeiden, wurde das Geburtsgewicht aus den multivariablen Modellen ausgeschlossen. Das GA zeigte auch in multivariablen Modellen in der Studienpopulation einen ähnlichen implizierten Einfluss auf die foveale Netzhautschichtdicke wie im univariablen Modell. Anstatt des Geburtsgewichts wurde die Geburtsgewichtspersentile als Marker für ein zu niedriges oder zu hohes Geburtsgewicht in Korrelation zur SSW in das Modell miteingeschlossen. Dies ist ein Surrogatmarker für eine Mangelernährung zum Zeitpunkt der Geburt.

In der aktuellen Literatur berichten die verschiedenen Autoren kongruent zueinander, dass sowohl ein niedriges GA als auch ein niedriges Geburtsgewicht mit einer Dickenzunahme der Netzhaut im Bereich der Fovea assoziiert sind. Erstmals wurde im Rahmen der GPES der Einfluss der perinatalen Wachstumsrestriktion auf die Netzhautmorphologie untersucht.

O'Sullivan et al. untersuchten 102 Frühgeborene im Alter zwischen 30 und 42 Wochen PMA (GA 23–34 SSW). Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Netzhaut an der zentralen Fovea bei Frühgeborenen mit einem niedrigen GA dicker ist und auch mit zunehmendem PMA nicht dünner wird. Die Dicke nahm in der beobachteten Stichprobe mit dem GA um  $-7,7 \mu\text{m}$  pro SSW bei einem Standardfehler (engl.: *standard error* [SE]) von  $1,5 \mu\text{m}$  ab ( $p < 0,0001$ ). Ein jüngeres GA war signifikant mit einer dickeren IRL assoziiert (Unterschied  $-5,02 \mu\text{m}$  pro SSW GA (SE 0,69);  $p < 0,0001$ ). Außerdem beobachteten O'Sullivan et al. mit zunehmendem PMA bei den Frühgeborenen mit jüngerem GA eine größere Zunahme der Dicke ( $p < 0,0001$ ) (36).

Auch Anwar et al. zeigten bei einer ähnlichen Studienpopulation (87 Frühgeborene, 31–44 Wochen PMA, GA 23–36 SSW), dass die Dicke der Netzhaut an der Fovea signifikant mit dem GA assoziiert war. Innerhalb der beobachteten Stichprobe wurde die Dicke der Netzhaut mit zunehmendem GA geringer ( $-2,49 \pm 0,91 \mu\text{m}$  pro SSW GA;  $p < 0,007$ ). Die Dicke der parafovealen Netzhaut war sowohl mit dem GA ( $2,63 \pm 0,70 \mu\text{m}$  pro SSW GA (MW  $\pm$  SE);  $p < 0,001$ ) als auch mit dem Geburtsgewicht ( $1,107 \pm 0,44 \mu\text{m}$  pro 100 g Geburtsgewicht (MW  $\pm$  SE);  $p = 0,013$ ) signifikant assoziiert (37). Im Gegensatz zu O'Sullivan et al. wurden Frühgeborene ab dem Zeitpunkt einer behandelten ROP von der Studie ausgeschlossen. Dahingegen erhielten 13 % der von O'Sullivan et al. beobachteten Studienpopulation eine Behandlung der ROP (36).

Yabas Kiziloglu et al. stellten bei der Untersuchung von Kleinkindern (36–72 Monate) eine negative Korrelation zwischen der Dicke der Netzhaut an der zentralen Makula und dem GA sowie Geburtsgewicht fest (GA:  $r = -0,420$ ;  $p = 0,004$ ; Geburtsgewicht:  $r = -0,453$ ;  $p = 0,002$ ) (39).



## Diskussion

Auch Molnar et al. zeigten in Assoziationsanalysen der Risikofaktoren, nach Adjustierung für das RA und LA, eine signifikante Korrelation zwischen der Netzhautschichtdicke der zentralen Makula mit dem GA ( $p = 0,009$ ), mit dem Geburtsgewicht ( $p = 0,037$ ), mit dem Vorliegen einer ROP ( $p = 0,002$ ) und dem männlichen Geschlecht ( $p = 0,008$ ). In weiteren linearen gemischten Modellanalysen wurden die signifikanten Risikofaktoren außer dem Geburtsgewicht eingeschlossen. Hierbei zeigte sich, dass bei Zunahme des GA pro vollendeter SSW die Dicke der Netzhaut an der zentralen Makula im Durchschnitt um  $3,94 \mu\text{m}$  abnahm (95 % KI:  $[-7,51; -0,37]$ ;  $p = 0,033$ ) (90).

Von Park et al. wurden ebenfalls Korrelationsanalysen zwischen den Patientencharakteristika und der Gesamtnetzhautschichtdicke sowie Dicke der ONL an der zentralen Fovea durchgeführt. Die Autoren zeigten eine umgekehrte Korrelation zwischen dem GA und der Gesamtnetzhautschichtdicke ( $t = -4,34$ ;  $p < 0,001$ ). Des Weiteren zeigte sich eine negative Korrelation zur Dicke der ONL an der zentralen Fovea ( $t = -4,52$ ;  $p < 0,001$ ). Keine Korrelation innerhalb der Studienpopulation war beim Geburtsgewicht feststellbar (91).

Wohingegen Takagi et al. bei den Frühgeborenen mit ROP eine Korrelation der Dicke der Netzhaut sowohl für das GA als auch für das Geburtsgewicht feststellten (GA:  $r = -0,67$ ;  $p < 0,01$ ; Geburtsgewicht:  $r = -0,59$ ;  $p < 0,01$ ) (98).

Ferner berichteten auch Bowl et al. über eine signifikante Korrelation zwischen einem niedrigen GA und Geburtsgewicht und einer erhöhten Netzhautschichtdicke an der zentralen Fovea (GA:  $p = 0,026$ ; Geburtsgewicht:  $p = 0,037$ ). In multiplen Regressionsanalysen zeigte sich nach Einschluss von GA, Geburtsgewicht und ROP lediglich das niedrige GA innerhalb der Studienpopulation von Bowl et al. als signifikanter Risikofaktor (42, 150).

Des Weiteren zeigten auch Akerblom et al., dass bei den untersuchten Frühgeborenen in univariablen Analysen ein niedriges GA und Geburtsgewicht signifikant mit einer dickeren Netzhaut an der zentralen Makula korrelierte (GA: RA  $r = -0,45$ ;  $p < 0,001$ ; LA  $r = -0,43$ ;  $p < 0,001$ ; Geburtsgewicht: RA  $r = -0,35$ ;  $p = 0,004$ ; LA  $r = -0,33$ ;  $p = 0,008$ ). In multiplen Regressionsanalysen zeigte sich nur das niedrige GA als Risikofaktor für eine größere Dicke der Netzhaut an der zentralen Makula in der späteren Kindheit (RA und LA:  $p < 0,001$ ) (47).

In linearen Regressionsanalysen zeigten auch Jin et al., dass das GA negativ mit der Dicke der Netzhaut an der Fovea korreliert ist ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,001$ ). Pro SSW nahm innerhalb der Studienpopulation die Dicke der Netzhaut um  $-2,15 \mu\text{m}$  ab (97).

Zusammenfassend wurde in multiplen Studien gezeigt, dass innerhalb der Studienpopulation die Dicke der Netzhaut an der Fovea mit dem Grad der Frühgeburtlichkeit assoziiert war. Je niedriger das GA (bzw. Geburtsgewicht) zum Zeitpunkt der Geburt war, desto größer ist die Netzhautschichtdicke an der Fovea im Neugeborenenalter (36, 37), Kleinkindalter (39), Schulalter (42, 90, 91, 98, 150) sowie im Jugendalter (47, 97) beobachtet worden. Im Rah-

men der GPES konnte darüber hinaus erstmalig gezeigt werden, dass eine perinatale Wachstumsrestriktion keinen Einfluss auf die Makulamorphologie zu haben scheint.

### 5.2.2.2 Der Einfluss der Retinopathia praematurorum

Im univariablen Modell zeigte sich sowohl das Auftreten einer postnatalen ROP als auch die ROP-Behandlung mit einer Zunahme der fovealen Netzhautschichtdicke assoziiert. Nach Adjustierung für die anderen assoziierten Faktoren zeigte sich im multivariablen Modell nur noch eine Assoziation für das Auftreten einer postnatalen ROP-Behandlung mit einer dickeren Netzhaut an der Fovea.

Dagegen stellten Anwar et al. keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten der ROP und einem Unterschied in der Netzhautschichtdicke in der zentralen Fovea sowie parafoveal fest (37). Die Autoren untersuchten jedoch im Rahmen ihrer Studie ausschließlich Frühgeborene (31–44 Wochen PMA) und hatten keine reifgeborene Kontrollgruppe. Des Weiteren wurden Frühgeborene ab der Behandlung der ROP nicht mehr in der Studie berücksichtigt.

Auch innerhalb der von Kiziloglu et al. untersuchten Studienpopulation zeigte sich keine Korrelation zwischen der Dicke der Netzhaut an der zentralen Makula und dem Vorliegen einer ROP ( $p = 0,30$ ) (39). Hierbei gilt jedoch die kleine Gruppe an Teilnehmenden mit milder ROP zu beachten (8 der 45 Frühgeborenen).

Darüber hinaus zeigte sich auch in der Untersuchung von Park et al. keine Korrelation zwischen der Dicke der Netzhaut an der Fovea und dem Stadium der ROP sowie einer Laserbehandlung (91).

Demgegenüber stellten Molnar et al. bei der Auswertung der Ergebnisse fest, dass innerhalb der beobachteten Studienpopulation ( $n = 361$ ; sechseinhalb Jahre alt) eine signifikante Korrelation zwischen der Dicke der Netzhaut an der zentralen Makula und dem Vorliegen einer ROP ( $p = 0,002$ ) besteht. Auch nach Adjustierung für die weiteren signifikanten Risikofaktoren (GA, männliches Geschlecht) zeigte sich, dass das Vorliegen einer ROP zu einer Zunahme der Dicke der Netzhaut an der zentralen Makula führte (ROP:  $7,30 \mu\text{m}$ ;  $p = 0,009$ ). In multiplen linearen Regressionsmodellen stellten Molnar et al. beim Vergleich zwischen dem Vorliegen einer milden oder schweren ROP keinen signifikanten Einfluss auf die Netzhautschichtdicke fest. Auch im Vergleich zwischen ROP ohne Behandlung und ROP mit Behandlung zeigte sich keine Assoziation (90). Molnar et al. haben im Rahmen ihrer Untersuchung nur Frühgeborene mit einem  $GA \leq 27$  SSW eingeschlossen und bei 98 der 134 (73 %) Frühgeborenen lag eine ROP vor. In der Studienpopulation der GPES lag bei 44 der 275 (16 %) eine ROP vor. Diese unterschiedlichen Anteile können möglicherweise zu den unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich des Vorliegens einer ROP geführt haben. So wurde in der Stu-

## Diskussion

dienpopulation von Molnar et al. bei 18 (13 %) der Frühgeborenen eine ROP-Behandlung durchgeführt. Es lag jedoch bei insgesamt 43 (32 %) der Frühgeborenen eine schwere ROP (Stadium 3 oder 4) vor. Dies bedeutet, dass mindestens bei 25 der 43 (58 %) Frühgeborenen mit schwerer ROP keine Behandlung erfolgte. Im Gegensatz dazu waren innerhalb der Studienpopulation der GPES drei von zwölf (25 %) Augen mit schwerer ROP (Stadium 3) nicht behandelt worden. Für die restlichen Teilnehmenden der Frühgeborenengruppe mit ROP ohne Behandlung war eine milde ROP (Stadium 1 und 2) beschrieben worden. Somit waren bei Molnar et al. im Vergleich zur GPES mehr Frühgeborene mit schwerer ROP unbehandelt. Dies kann dazu geführt haben, dass innerhalb der Studienpopulation von Molnar et al. der Einfluss der ROP (sowohl mit als auch ohne Behandlung) auf die foveale Netzhautschichtdicke nachgewiesen wurde und im Vergleich der Teilnehmenden mit und ohne Behandlung kein Unterschied gezeigt werden konnte. In der Studienpopulation der GPES war der Anteil der Teilnehmenden mit ROP gering und es waren wenige Teilnehmende mit ROP und Behandlung untersucht worden. Im multivariablen Modell ergab sich für den Faktor ROP mit Behandlung der größte implizierte Schätzer. Durch die geringe Anzahl innerhalb der Gruppe ist der Schätzer möglicherweise unsicher (großes KI).

Auch Fieß et al. beobachteten in linearen Regressionsmodellen nach Adjustierung für Geschlecht, Untersuchungsalter, sphärisches Äquivalent und Axiallänge, dass das Auftreten einer ROP ein Risikofaktor für eine dickere foveale Netzhaut war ( $\beta = 14,2 \mu\text{m}$ ; 95 % KI: [2,5; 25,8];  $p = 0,017$ ) (41).

Zusammenfassend scheint eine milde ROP (Stadium 1 und 2) nicht mit einer dickeren Netzhaut an der Fovea assoziiert zu sein. Eine schwere ROP bzw. ROP mit Behandlung zeigte sich hingegen mit einer Zunahme der fovealen Netzhautschichtdicke assoziiert. Es fehlen jedoch Daten mit großen Kollektiven von Frühgeborenen mit ROP, um den Einfluss der ROP, im speziellen in Bezug auf das Stadium und die Therapie, auf die foveale Netzhautschichtdicke differenzierter betrachten zu können.

### 5.2.2.3 Der mögliche Einfluss anderer Perinatalparameter auf die Netzhautschichtdicke

Innerhalb der Studienpopulation der GPES zeigte sich keine Assoziation mit einer Änderung der fovealen Netzhautschichtdicke für die Parameter Geburtsgewichtspersentile, mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft, Präeklampsie, Stillen und eine Plazentainsuffizienz. Auch das Auftreten von perinatalen Komplikationen war nach Adjustierung für das Auftreten einer postnatalen ROP und ROP-Behandlung im multivariablen Modell nicht mehr assoziiert.

Pueyo et al. stellten demgegenüber widersprechende Ergebnisse fest. Die Autoren untersuchten 60 Frühgeborene und 114 Reifgeborene. Neben der Einteilung der Gruppen nach

## Diskussion

GA teilten die Autoren die Studienpopulation nach der Geburtsgewichtszentile auf. Insgesamt lagen 129 der Kinder zwischen der 10. und 90. Geburtsgewichtszentile (engl.: *appropriate for gestational age* [AGA]) und 45 lagen unterhalb der zehnten Perzentile (engl.: *small for gestational age* [SGA]). Von der SGA-Gruppe waren nochmals 28 unter der dritten Perzentile. Pueyo et al. zeigten, dass die foveale Dicke der SGA-Gruppe im Vergleich zur AGA-Gruppe signifikant größer war ( $100,52 \pm 4,13 \mu\text{m}$  vs.  $99,01 \pm 2,94 \mu\text{m}$ ;  $p = 0,041$ ). Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass nicht die Frühgeburt für Veränderungen an der Netzhaut verantwortlich ist, sondern pränatale Faktoren wie z. B. eine intrauterine Wachstumsrestriktion. Diese Faktoren wiederum würden zu Netzhautveränderungen und unter anderem auch zu Frühgeburt führen (149). In der GPES konnte innerhalb der Studienpopulation kein Zusammenhang zwischen der Geburtsgewichtszentile als Surrogatmarker für Mangelernährung und der fovealen Netzhautschichtdicke gezeigt werden. Die Ergebnisse der GPES deuten darauf hin, dass innerhalb der untersuchten Studienpopulation eher die Frühgeburtlichkeit und mit ihr assoziierte Faktoren für Unterschiede in der fovealen Netzhautschichtdicke verantwortlich sind als eine intrauterine fetale Mangelernährung, die zu einer niedrigen Geburtsgewichtszentile führt.

Auch Molnar et al. stellten keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer IVH (in der GPES im Parameter perinatale Komplikationen enthalten) und einer Veränderung in der Dicke der Netzhaut an der zentralen Makula fest. Die Autoren zeigten jedoch eine Assoziation zwischen dem Vorliegen einer IVH und der Netzhautschichtdicke des inneren Quadranten ( $p = 0,009$ ). Sie beobachteten innerhalb der Studienpopulation, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer schweren IVH (Stadium 3–4) und einer geringeren Netzhautschichtdicke im inneren Quadranten gab (Durchschnittsdifferenz:  $-16,53 \mu\text{m}$ ; 95 % KI:  $[-26,97; -6,09]$ ;  $p = 0,002$ ) (90). Zu betonen ist, dass in der Studienpopulation von Molnar et al. bei 51 von 134 (38 %) der Frühgeborenen eine IVH vorlag (32 % mild; 6 % schwer). Im Rahmen der GPES wurde der Parameter IVH erhoben, wenn mindestens eine IVH Grad 3 oder eine parenchymale Blutung vorlag. Im Vergleich zu der untersuchten Gruppe von Molnar et al. trat in der gesamten Studienpopulation der GPES bei einem Teilnehmenden in Gruppe 5 eine IVH ( $\geq$  Grad 3 oder parenchymale Blutung) auf (1 von 275 Frühgeborenen). Molnar et al. hatten jedoch auch nur Frühgeborene untersucht, die mit einem GA  $< 27$  SSW geboren waren. Demnach war das durchschnittliche GA der Studie geringer als bei den Frühgeborenen der GPES. Somit ergibt sich, dass auch in einer Studienpopulation, in der die perinatalen Komplikationen häufiger beobachtet wurden, kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der IVH und der Netzhautschichtdicke an der zentralen Makula festgestellt werden konnte. Im Rahmen der GPES zeigten sich innerhalb der Studienpopulation die perinatalen Komplikationen im univariablen Modell mit der fovealen Netzhautschichtdicke assoziiert. Bereits nach Adjustierung für das GA nahm der Einfluss ab ( $\beta$  niedriger). Außer-

## Diskussion

dem zeigte sich ein großes KI, was für eine große Streuung der Werte spricht und auch durch die kleine Stichprobe mit perinatalen Komplikationen ( $n = 27$ ) bedingt ist. Nach Einschluss der postnatalen ROP und ROP-Behandlung in das multivariable Modell zeigte sich keine Assoziation mehr zwischen dem Auftreten perinataler Komplikationen und der fovealen Netzhautschichtdicke. Dies deutet darauf hin, dass eher das GA einen Einfluss hat und die perinatalen Komplikationen aufgrund der Korrelation mit dem GA einen univariablen Zusammenhang gezeigt haben. Innerhalb der Stichprobe trat bei 15 der 27 Teilnehmenden auch eine ROP bzw. ROP-Behandlung auf. Eine Kollinearität dieser beiden Parameter ist daher nicht auszuschließen.

Unter Betrachtung der geringen Studienlage zu den untersuchten Parametern scheinen diese, nach Abwägung der bisherigen Ergebnisse, keinen Einfluss auf die foveale Netzhautschichtdicke zu haben. Dies schließt jedoch nicht aus, dass einzelne Parameter entgegen der Annahme mit Veränderungen der fovealen Netzhautschichtdicke im Zusammenhang stehen. Hierfür werden noch weitere Studien zur Untersuchung speziell dieser Faktoren benötigt.

### 5.2.3 Das erhöhte Auftreten der fovealen Hypoplasie bei Frühgeborenen

Es zeigte sich im Rahmen der GPES, dass die FH in den Frühgeborenengruppen häufiger war als bei den Reifgeborenen.

Strukturelle Auffälligkeiten in der Morphologie der Fovea sind bereits von mehreren Autoren beschrieben worden. Eine ähnliche Prävalenz der FH bei Frühgeborenen wie bei Reifgeborenen wurde nach Recherche von Autoren aktueller Publikationen nicht festgestellt.

O'Sullivan et al. stellten im Vergleich von Frühgeborenen ( $GA < 28$  SSW vs.  $GA \geq 28$  SSW) fest, dass bei den Frühgeborenen mit einem jüngeren GA eine niedrigere Abflachung der Fovea beobachtet werden konnte. Dieser Unterschied bestand sowohl im Alter von 30 Wochen PMA als auch mit 39 Wochen PMA (36). Die Ergebnisse von O'Sullivan et al. zeigen, dass schon im Neugeborenenalter je nach GA eine unterschiedliche FD beobachtet werden konnte. Kongruent hierzu konnte im Rahmen der GPES gezeigt werden, dass je unreifer die Teilnehmenden geboren worden waren desto höher die Prävalenz der FH war.

Martínez-Córdoba et al. verwendeten im Rahmen ihrer Studie ebenfalls die in der GPES angewendete Gradeinteilung der FH nach Thomas et al. (112). Martínez-Córdoba et al. zeigten, dass in der Frühgeborenengruppe ( $GA 27-35$  SSW; 3-8 Jahre) bei 29 von 67 (43,3 %) untersuchten Augen eine FH Grad 1 vorlag. Innerhalb der reifgeborenen Kontrollgruppe ( $GA 36-41$  SSW) stellten die Autoren bei 12 von 86 Augen (14 %) eine FH Grad 1 fest. Es wurde innerhalb der Studienpopulation keine FH Grad 2-4 festgestellt (43). Im Rahmen der GPES

## Diskussion

wurde im Vergleich eine niedrigere Prävalenz der FH sowohl für die Kontrollgruppe als auch für die Frühgeborenenengruppen ohne ROP festgestellt (Gruppe 2–4: 14 %).

Auch Takagi et al. stellten bei Frühgeborenen mit postnataler ROP im Vergleich zu Reifgeborenen Unterschiede in der Morphologie der Fovea fest. Sie zeigten, dass bei 20 von 48 Augen (42 %) der Frühgeborenen die IRL an der Fovea vorhanden war (98). Dies entspricht nach Thomas et al. (112) einer FH Grad 1, da in allen Abbildungen laut den Autoren eine FD in der OCT-Aufnahme zu erkennen war. Von den Autoren wurde jedoch keine Einteilung der FH vorgenommen. In der Kontrollgruppe wurde bei keinem Auge ein Residuum der IRL an der Fovea beschrieben. Innerhalb der Studienpopulation der GPES betrug die Prävalenz der FH Grad 1 in den Frühgeborenenengruppen mit ROP (Gruppe 5 und 6) 50 % und 82 %.

Darüber hinaus stellten auch Rosén et al. bei den untersuchten Frühgeborenen (GA < 27 SSW; n = 89) im Vergleich zur Kontrollgruppe (GA ≥ 37 SSW; n = 92) eine reduzierte FD fest (geschätzte Differenz: -53,3 µm; 95 % KI: [-60,0; -46,7];  $p < 0,0001$ ) (115). Wenngleich Rosén et al. ebenfalls nicht die Gradeinteilung der FH nach Thomas et al. (112) zur Bewertung der fovealen Aufnahmen herangezogen haben, kann auch die reduzierte FD als ein Zeichen der fovealen Unreife angesehen werden.

Auch Bowl et al. stellten innerhalb der beobachteten Studienpopulation bei 32 % der Frühgeborenen (mit und ohne ROP) einen „Arrest der Makulaentwicklung“ fest (42, 150).

Zudem konnten Veränderungen in der Foveamorphologie in weiteren Studien auch im Jugendalter gezeigt werden. Villegas et al. stellten fest, dass innerhalb der Studienpopulation der Frühgeborenen (mit ROP) bei 91 % (40/44) die FD fehlte und bei 59 % (26/44) Teile der IRL (v. a. INL) an der Fovea vorhanden waren (38). Die Autoren führten diesbezüglich jedoch keinen Vergleich mit der Kontrollgruppe durch. Bei 36 der 44 Augen (82 %), die von Villegas et al. ausgewertet wurden, war eine Laserbehandlung der ROP vorgenommen worden. Hingegen erhielten bei der hier dargestellten Studienpopulation der GPES nur 11 der 69 Augen (16 %) mit postnataler ROP eine Behandlung. Die Prävalenz der FH bei Frühgeborenen mit ROP war in der GPES geringer als von Villegas et al. angegeben und lag bei 55 % (Gruppe 5 und 6).

Miki et al. stellten ebenfalls einen signifikanten Unterschied in der FD zwischen den drei untersuchten Studiengruppen (Frühgeborene mit bzw. ohne ROP, Reifgeborene) fest. Die FD war im Mittel (MW ± SD) bei der Gruppe der Frühgeborenen mit ROP am geringsten ( $30,6 \pm 31,3 \mu\text{m}$ ) (116).

Eine kleine Kohorte (24 Frühgeborene, 34 Reifgeborene; 5–16 Jahre) untersuchten auch Yanni et al. Die Autoren stellten ebenfalls eine signifikant geringere FD bei den ehemaligen Frühgeborenen fest ( $p < 0,0001$ ). Des Weiteren stellten sie fest, dass die Fovea bei den Frühgeborenen im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe weniger steil war ( $p < 0,0001$ ) (48).

## Diskussion

Weiterhin zeigten Sjöstrand et al. in der Untersuchung von Erwachsenen ( $n = 13$ ) bei fünf der acht ehemaligen Frühgeborenen (62,5 %) eine Veränderung der fovealen Struktur (verminderte FD und Residuen der IRL). Die Autoren beobachteten bei den Frühgeborenen mit behandelter ROP ( $n = 2$ ) ein inkomplettes Verschwinden der IRL und eine nur sehr geringe FD. Bei drei der sechs Frühgeborenen ohne ROP stellten die Autoren ebenfalls eine Persistenz der IRL fest. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich eine flachere Fovea (46). Die Ergebnisse von Sjöstrand et al. sind durch die sehr kleine Probandenanzahl nur begrenzt aussagekräftig. Außerdem wurde durch die Autoren keine Gradeinteilung der FH nach Thomas et al. (112) durchgeführt. Unter Beachtung dieser Limitationen stimmen die Beschreibungen von Sjöstrand et al. mit den Ergebnissen der GPES überein. Innerhalb der Studienpopulation der GPES konnte bei den Frühgeborenen mit postnataler ROP eine höhere Prävalenz der FH und insbesondere der FH Grad 2 festgestellt werden.

Eine kleine Kohorte im Erwachsenenalter (14 Frühgeborene, 13 Reifgeborene) untersuchten auch Nilsson et al. Die Autoren legten das Vorhandensein der IRL als Unreifezeichen fest. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigte sich bei den ehemaligen Frühgeborenen eine reduzierte FD ( $p < 0,0001$ ). Bei zwölf (86 %) der untersuchten Frühgeborenen zeigten sich Veränderungen in der FD. Bei 43 % (6/14) der ehemaligen Frühgeborenen fehlte die FD. Auch bei den zwei Frühgeborenen mit einer normalen FD stellten Nilsson et al. eine Persistenz der IRL im Zentrum fest (45). Dies entspricht hinsichtlich der Gradeinteilung der FH nach Thomas et al. (112) in allen Fällen mindestens einer FH Grad 1.

Fieß et al. untersuchten im Rahmen einer populationsbasierten Studie ein im Vergleich zu den bisher beschriebenen Studien älteres Kollektiv ( $54,5 \pm 9,7$  Jahre; MW  $\pm$  SD). Die Autoren hatten das GA der Teilnehmenden nicht erhoben. Sie stellten jedoch fest, dass bei Teilnehmenden mit niedrigem Geburtsgewicht ( $< 2.500$  g) – als Surrogatmarker für Frühgeburtlichkeit – im Vergleich zu Teilnehmenden mit einem Geburtsgewicht 2.500–4.000 g eine erhöhte Prävalenz der FH besteht (6,8 % vs. 0,9 %; MW;  $p < 0,001$ ) (58).

Die Ergebnisse der GPES sind in Kongruenz zu den bereits veröffentlichten Daten bei Kindern und liefern einen einmaligen Einblick in die langfristigen Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die FH bis in das Erwachsenenalter. Die Bereits an Neugeborenen festgestellten Veränderungen der fovealen Morphologie (FH) konnten auch bei ehemaligen Frühgeborenen im Erwachsenenalter bestätigt werden. Besonders zu betonen ist, dass die Ergebnisse der GPES gezeigt haben, dass die Prävalenz der FH auch bei moderat Frühgeborenen (Gruppe 2; GA 33–36) erhöht war. Die Gruppe der moderat Frühgeborenen macht in Deutschland und auch weltweit den größten Anteil aller Frühgeborenen aus (83 % in Deutschland 2019) (2).

### 5.2.3.1 Das Gestationsalter und Geburtsgewicht als Risikofaktoren

Es zeigte sich innerhalb der Studienpopulation der GPES, dass je unreifer ein Neugeborenes auf die Welt kommt, desto höher die Prävalenz der FH ist. In den multivariablen Modellen konnte nachgewiesen werden, dass das Risiko für eine FH mit niedrigem GA immer weiter zunahm.

Demgegenüber zeigten Villegas et al. in Korrelationsanalysen keinen Zusammenhang zwischen dem GA und dem Fehlen der FD ( $p = 0,47$ ) (38). Zu beachten ist, dass die Autoren zu diesem Ergebnis kamen, obwohl sie nur Frühgeborene mit ROP untersuchten. Einschränkend muss man jedoch sagen, dass die FH Grad 1, die in allen beobachteten Gruppen der GPES am häufigsten auftrat, nicht mit dem Fehlen der FD gleichzusetzen ist. Die fehlende FD entspricht in der Gradeinteilung nach Thomas et al. mindestens einer FH Grad 2. Eine FH Grad 2 wurde im Rahmen der GPES nur vereinzelt beobachtet (5 von 755 Augen; 0,7 %).

Auch Miki et al. stellten innerhalb der Studienpopulation keinen Zusammenhang zwischen dem GA und Geburtsgewicht und einer niedrigeren FD fest. In univariablen Modellen zeigten sich die beiden Parameter zunächst assoziiert (GA  $p = 0,043$ ; Geburtsgewicht  $p < 0,01$ ). Nach Adjustierung für weitere assoziierte Faktoren konnten die Autoren keinen Zusammenhang mehr nachweisen (116).

Es wurde jedoch bereits in mehreren Studien über einen Zusammenhang zwischen dem GA bzw. Geburtsgewicht und dem Auftreten einer FH sowohl im Neugeborenenalter (36, 37), Kindesalter (41, 115) als auch Erwachsenenalter (45) berichtet.

O'Sullivan et al. bildeten einen Quotienten aus der parafovealen und zentral fovealen Netzhautschichtdicke, um die Tiefe der Fovea zu quantifizieren. Die Autoren zeigten in multivariablen Modellen, dass ein höheres GA negativ mit dem Quotienten und somit mit der FD assoziiert war. Außerdem stellten die Autoren fest, dass sich die Fovea bei den Frühgeborenen auch während des Beobachtungszeitraums (bis 42 Wochen PMA) nicht weiter absenkte und die IRL in der Dicke nicht abgenommen hatte. Bereits wenige Wochen nach der Geburt hatte sich nach O'Sullivan et al. die FH bereits bei den Frühgeborenen manifestiert (36).

Auch Anwar et al. stellten einen Einfluss des GA auf die Tiefe der Fovea bereits bei Neugeborenen fest. Die FD nahm innerhalb der Stichprobe im Mittel (MW  $\pm$  SE) pro SSW GA um  $5,43 \pm 1,12 \mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ) zu (37).

Darüber hinaus zeigten Rosén et al. ebenfalls einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen GA und einer reduzierten FD (geschätzte Differenz:  $1,4 \mu\text{m}$  pro Tag bzw.  $9,8 \mu\text{m}$  pro SSW;  $p = 0,006$ ) bei der untersuchten Studienpopulation im Kindesalter (sechseinhalb Jahre) (115).



## Diskussion

Des Weiteren stellten auch Fieß et al. bei Kindern zwischen vier bis zehn Jahren fest, dass ein niedriges GA mit einer verringerten FD assoziiert war (41).

Über einer Studienpopulation im Erwachsenenalter berichteten Nilsson et al. Die Autoren stellten fest, dass das GA der untersuchten Frühgeborenenengruppe (24–26 SSW) der wichtigste Einflussfaktor für Auffälligkeiten der Fovea war (45).

Insgesamt deuten die Daten der wissenschaftlichen Literatur in Kongruenz zu den Ergebnissen der GPES darauf hin, dass Frühgeburtlichkeit ein potenzieller Hauptrisikofaktor für das Auftreten der FH ist. Das Geburtsgewicht wurde aufgrund der Korrelation mit dem GA nur vereinzelt von den Autoren betrachtet und auch im Rahmen der Auswertung in der GPES in den multivariablen Modellen nicht berücksichtigt. Anhand der vorliegenden Daten konnte erstmalig gezeigt werden, dass eine niedrige Geburtsgewichtspersentile als Surrogatmarker für eine perinatale Wachstumsrestriktion nicht mit dem Auftreten einer FH verbunden ist. Dies deutet ebenfalls darauf hin, dass vor allem die Frühgeburtlichkeit und weniger die fetale Wachstumsrestriktion die Entstehung der FH beeinflussen.

### 5.2.3.2 Der mögliche Einfluss anderer Perinatalparameter auf die foveale Hypoplasie

Im univariablen Modell zeigte sich im Rahmen der GPES, dass bei dem Vorliegen einer postnatalen ROP die Chance zwölf Mal höher war, dass auch eine FH im Erwachsenenalter vorliegt. Auch das Vorliegen einer ROP mit Behandlung erhöhte die Chance, dass eine FH vorliegt im Vergleich zu Teilnehmenden ohne ROP-Behandlung. Im multivariablen Modell konnten diese Zusammenhänge jedoch nicht mehr nachgewiesen werden.

Bei dem Vorliegen von perinatalen Komplikationen konnte im univariablen Modell ein Zusammenhang zum Auftreten einer FH festgestellt werden. In der multivariablen Analyse zeigte sich jedoch dieser Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von perinatalen Komplikationen (IVH, NEC und/oder BPD) und der FH nach Hinzunahme von weiteren assoziierten Faktoren (GA, ROP, ROP-Behandlung) nicht mehr.

Zwischen den weiteren untersuchten Faktoren (Geburtsgewichtspersentile, mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft, Präeklampsie, Stillen, Plazentainsuffizienz) und dem Auftreten einer FH zeigte sich in der Studienpopulation der GPES keine Assoziation.

In einigen wenigen Studien wurde der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer ROP und dem Auftreten der FH analysiert.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der GPES zeigten Miki et al., dass das Vorliegen einer ROP innerhalb der Studiengruppe mit einer geringeren FD assoziiert war ( $p < 0,01$ ). Nach Adjustierung für weitere Risikofaktoren stellten die Autoren weiterhin einen signifikanten Zusammenhang fest ( $p < 0,001$ ). Es waren in der Studie der Autoren insgesamt 30 Frühgeborene mit postnataler ROP untersucht worden, wovon bei 90 % eine Laserbehandlung durch-

## Diskussion

geführt worden war. Es waren 22 Frühgeborene ohne ROP und 60 Reifgeborene untersucht worden (116). Im Gegensatz zur GPES wurden von Miki et al. vor allem Frühgeborene mit ROP (und Behandlung) betrachtet. Dies kann möglicherweise eine Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse sein.

Auch Fieß et al. stellten in ihrer Studie 2017 einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer postnatalen ROP mit einer geringeren FD fest (41).

Den Ergebnissen von Miki et al. (116) und Fieß et al. (41) bezüglich des Zusammenhangs der postnatalen ROP und dem Auftreten der FH stehen die Erkenntnisse von O'Sullivan et al. gegenüber. Die Autoren vermuteten innerhalb der Studienpopulation, die ausschließlich aus Frühgeborenen bestand, einen Zusammenhang zwischen einer fortgeschrittenen und behandlungsbedürftigen ROP und einer niedrigeren FD. In multivariablen Analysen hat sich dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigt (36).

Neben dem Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer ROP und der FH haben O'Sullivan et al. auch den Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewichtspersentil und dem Auftreten einer FH untersucht. Auch O'Sullivan et al. konnten in ihrer Studienpopulation in multivariablen Analysen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer niedrigen Geburtsgewichtspersentile und einer geringeren FD feststellen (36). Dies ist in Kongruenz zu den Daten der GPES anhand derer ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der Geburtsgewichtspersentile und der FH beobachtet werden konnte.

Zusammenfassend zeigte sich sowohl in der GPES als auch bei O'Sullivan et al. in univariablen Analysen eine Assoziation zwischen dem Auftreten einer ROP und dem Vorliegen einer FH. Nach Adjustierung für Kofaktoren konnte dieser Zusammenhang nicht mehr nachgewiesen werden. Bei der Betrachtung der im Rahmen der GPES gewonnenen Ergebnisse fällt auf, dass schon in der univariablen Analyse das KI des OR im Vergleich zu anderen Parametern sehr groß war. Dies zeigt, dass es innerhalb der Gruppe eine große Schwankungsbreite gab. Die Teilnehmendenzahl vor allem in Gruppe 6 war mit sieben Teilnehmenden bzw. elf Augen sehr gering. Die anderen Perinatalparameter wie z. B. perinatale Komplikationen, Geburtsgewichtspersentile, mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft, Präeklampsie, Stillen und Plazentainsuffizienz zeigten alle keinen Zusammenhang zur FH. Dies unterstreicht erneut die Tatsache, dass vor allem die Unreife zum Zeitpunkt der Geburt der Hauptrisikofaktor für eine FH zu sein scheint.

### 5.3 Stärken und Schwächen der Arbeit

#### 5.3.1 Generalisierbarkeit und Aussagekraft

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Kohortenstudie mit prospektiver Untersuchung der Netzhaut ehemals früh- und reifgeborener Personen im Erwachsenenalter. Aufgrund des monozentrischen Studiendesigns ist nicht von einer bevölkerungsbasierten repräsentativen Stichprobe auszugehen wodurch die Generalisierbarkeit eingeschränkt ist. Hinzu kommt die konsekutive Selektion der Studienpopulation durch die Auswahl der Frühgeborenen der Universitätsmedizin der JGU Mainz der Jahrgänge 1969–2002.

Eine weitere Limitation ist die Methodik der explorativen statistischen Analyse, für die kein Signifikanzniveau festgelegt wurde. Erkenntnisse, die im Rahmen dieser erlangt wurden, können Kausalzusammenhänge nicht endgültig nachweisen, sondern nur Hinweise auf Zusammenhänge liefern.

Die methodischen Schwächen sollen im Folgenden eingehend diskutiert werden.

#### 5.3.2 Methodische Schwächen

##### 5.3.2.1 Studiendesign

Die Stichprobenauswahl im Rahmen der GPES erfolgte nicht nach dem Zufallsprinzip, sondern der Einschluss erfolgte nach definierten Kriterien (siehe Abbildung 5; S. 36). Hierdurch sind systematische Irrtümer in der Auswahl nicht ausgeschlossen, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse führen können. Es wurde bewusst die Entscheidung getroffen, Personen mit geringem GA und ROP überproportional häufig im Vergleich zur Grundgesamtheit in die Studie einzuschließen um die Power der Gruppenanalysen zu erhöhen.

Als ein weiterer Selektionsbias ist zu nennen, dass im Rahmen der GPES lediglich ehemalige Neugeborene der Universitätsmedizin der JGU Mainz aus bestimmten Jahrgängen eingeschlossen wurden. Räumliche Unterschiede bzw. Versorgungsunterschiede im Rahmen der Frühgeburtlichkeit bzw. Exposition hinsichtlich anderer Faktoren, die in der Region Mainz bestehen und möglicherweise für die Netzhautschichtdicke und die FH ausschlaggebend sind, können einen Einfluss auf die Studienergebnisse haben.

Die Durchführung der Studie an der Universitätsmedizin der JGU Mainz, einem Maximalversorger der Region und Perinatalzentrum Level 1, führt zu einem weiteren Bias: Die Standards, die in Deutschland für ein Perinatalzentrum Level 1, aber auch generell in Geburtskliniken vorausgesetzt sind, sind unter Umständen nicht mit der medizinischen Versorgung in anderen Kliniken bzw. Ländern vergleichbar. Die Versorgung der Frühgeborenen war in Mainz seit dem Bau des Frühgeborenenhaus 1962 und seit der Eröffnung der ersten pädiatrischen Intensivstation in Deutschland 1965 ein Schwerpunkt (70, 71). Vor allem bei den

## Diskussion

älteren Frühgeborenen (niedrigere Jahrgänge) kann dies im Vergleich zu anderen deutschen Kliniken zu einer besseren Überlebenschance und geringeren Langzeitfolgen geführt haben. Im Rahmen der GPES konnten aus verschiedenen Gründen nicht alle potenziell Teilnehmenden aus den vorher festgelegten Geburtsjahrgängen kontaktiert werden. Außerdem lehnten vereinzelt potenzielle Teilnehmende die Teilnahme ab. Diese Tatsache könnte eine weitere Ursache für einen möglichen Selektionsbias sein. Stärker beeinträchtigte Frühgeborene und auch Reifgeborene stimmen möglicherweise weniger häufig einer Teilnahme an einer solchen Studie zu als Personen ohne Einschränkungen. Dagegen spricht, dass sowohl Para- als auch Tetraplegiker an der Studie teilgenommen haben. Die Rücklaufquote lag innerhalb der Studienpopulation der GPES im Durchschnitt bei 48 %. Bei den sehr früh und extrem Frühgeborenen lag sie bei 55,2 bzw. 52,7 % (Abbildung 5; S. 36).

Aufgrund der überwiegend kaukasischen Bevölkerung in der Region Mainz könnte hier ein weiterer Selektionsbias in Bezug auf die Ethnie vorliegen. Die Ergebnisse sind daher wahrscheinlich nur eingeschränkt auf andere Ethnien übertragbar, da Jin et al. einen Einfluss der Ethnie auf die Netzhautschichtdicke nachweisen konnten (97).

Die WHO stellt fest, dass mehr als 80 % der Frühgeborenen nach der Vollendung von 32 SSW geboren werden (3). Der für die Auswahl der Teilnehmenden angewendete Algorithmus (Abbildung 5; S. 36) sorgte dafür, dass der Anteil der Gruppe 2 (GA 33–36 SSW) mit 49,1 % der untersuchten Frühgeborenen deutlich geringer als in der Gesamtbevölkerung ausfiel. Hingegen ist im Vergleich zu den anderen Frühgeborenengruppen der Studie Gruppe 2 die größte. Die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die Makulamorphologie wurde in bisherigen Studien für die Gruppe der moderat bis späte Frühgeborenen (vergleichbar mit Gruppe 2) nur selten untersucht. Der Schwerpunkt bisheriger Studien lag bislang auf den extremen bis frühen Frühgeburten und dem Auftreten einer postnatalen ROP.

### 5.3.2.2 Datenerhebung

Im Bereich der Datenerhebung konnte zum Teil aufgrund geringer Sehschärfe oder instabiler Fixation, die vor allem bei Frühgeborenen vorliegen, die SD-OCT-Untersuchung nicht oder nur in unzureichender Qualität durchgeführt werden. Dies kann ebenfalls zu einer Verzerrung der Daten führen.

Bei den Aufnahmen der Makula wurde die größte foveale Vertiefung als foveales Zentrum festgelegt. Dieser Punkt musste vor dem Anfertigen der Bilder durch den jeweiligen Untersuchenden ausgewählt werden. Hierdurch kann es zu Effekten der Interrater-Reliabilität gekommen sein, da die SD-OCT-Untersuchung durch vier Untersucherinnen durchgeführt wurde. In einer Studie von Yamashita et al. konnte jedoch gezeigt werden, dass die Interrater-Reliabilität bei der SD-OCT-Untersuchung bei zwei Untersuchenden mit dem Spectralis®-OCT 0,944 betrug (151). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Auswahl

## Diskussion

des fovealen Zentrums relativ unabhängig von der jeweiligen Untersucherin war.

Durch die standardisierte ophthalmologische Untersuchung wurde negativen Auswirkungen der Interrater-Reliabilität entgegengewirkt. Hierzu zählte die festgelegte Untersuchungsreihenfolge, die Verwendung des gleichen Untersuchungsraumes sowie die Durchführung zwischen 7 und 11 Uhr. Abweichend hiervon erfolgten vereinzelt Untersuchungen zu späteren Tageszeiten. Tageszeitliche Schwankungen, die sich möglicherweise sowohl auf die Konzentration als auch auf die Netzhautschichtdicke auswirken, können daher nicht komplett ausgeschlossen werden.

Nach der Anfertigung der Untersuchungsbilder mittels Spectralis®-OCT wurden die jeweiligen Schichtdicken der Netzhaut an der Makula ausgemessen. Dies erfolgte unter zu Hilfeahme der Eye Explorer Software, die die zum Spectralis®-OCT der Firma Heidelberg Engineering GmbH zugehörige Software darstellt. Es erfolgte hierdurch die automatische Segmentierung der Netzhautschichten. Ein Qualitätsmerkmal der GPES stellt die Überprüfung der automatischen Segmentierung und der Qualität der Bilder durch einen zertifizierten Ophthalmologen dar. Bei falscher Segmentierung, Dezentrierungsfehlern oder einer zu niedrigen Signalstärke ( $\leq 15$  Dezibel) wurde die Aufnahme aus der vorliegenden Analyse ausgeschlossen.

Die Verwendung der Eye Explorer Software ist eine Stärke der vorliegenden Arbeit und erhöht die Reliabilität der Segmentierung der Netzhautmessungen. Yamashita et al. zeigten darüber hinaus, dass die Reproduzierbarkeit zwischen verschiedenen SD-OCT-Geräten gegeben war bzw. kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei überprüften Geräten (Spectralis®-OCT, CIRRUS HD-OCT, Topcon 3D OCT-1000 Mark II) bestand (151).

Die Auswertung der fovealen Scans zur Gradeinteilung der FH wurden nach dem bereits beschriebenen Algorithmus (Abbildung 10, S. 48) durch zwei unabhängige, geschulte Ärzt:innen durchgeführt. Kam es bei der subjektiven dichotomen Einstufung durch die beiden Beurteilenden zu Unterschieden, wurde ein zusätzlicher zertifizierter Ophthalmologe zur abschließenden Gradeinteilung hinzugezogen. Hierdurch sollte der subjektive Einfluss der einzelnen Untersuchenden auf die Gradeinteilung der FH möglichst minimiert werden. Durch das Vorgehen anhand des festgelegten Algorithmus sollte die Reproduzierbarkeit sichergestellt werden.

Über den Zeitraum der eingeschlossenen Jahrgänge hinweg hat sich die Versorgung der Frühgeborenen deutlich verbessert. Hierdurch können Beobachtungen der vorliegenden Arbeit in Bezug auf die Stärke von Zusammenhängen oder Chancenverhältnissen beeinflusst sein. Zudem sind zwischen dem letzten eingeschlossenen Frühgeborenen und einem beispielsweise heute geborenen Frühgeborenen 18 Jahre vergangen.

Um einen Recall Bias bei der Erhebung der prä-, peri- und postnatalen Daten zu vermeiden, wurden diese aus den Patientenakten der Unimedizin der JGU Mainz sowie den Aussagen der Teilnehmenden erhoben. Jedoch stellt die Dokumentation in den Patientenakten eine

## Diskussion

fachgerechte, aber nicht an der Fragestellung orientierte Dokumentation dar. Dies kann einen Einfluss auf die Erhebung der Charakteristika der Teilnehmenden gehabt haben.

Zudem wurde anhand der Dokumentation in der Patientenakte die Einteilung in die Frühgeborenen ohne und mit ROP vorgenommen. Hierbei kann es dazu gekommen sein, dass Teilnehmende nicht auf das Vorliegen einer ROP untersucht wurden. Dies kann zu einem Fehler in der Gruppenzuteilung geführt haben. Dies kann wohlmöglich in der zeitlichen Entwicklung des ROP-Screenings begründet sein. Die erste deutsche Empfehlung zur strukturierten Untersuchung wurde im Jahr 1993 (152) veröffentlicht. Eine erste Leitlinie zum ROP-Screening wurde 1999 (153) veröffentlicht und in den Jahren 2007 (154) bzw. 2021 (82) überarbeitet. Besonders betont wurde von den jeweiligen Autoren, dass die Ergebnisse der Untersuchung von der Erfahrung des Untersuchenden abhängig sind. Dies geht aus der Dokumentation in den Patientenakten nicht hervor.

Außerdem mussten die Untersuchungen aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie von März 2020 bis Mai 2020 unterbrochen werden. Es kam infolge der Pandemie und den geltenden Kontaktbeschränkungen zu Absagen der Teilnehmenden. Ein möglicher Grund der Absagen war die Angst vor einer Ansteckung und schweren Infektion, von der vor allem vorerkrankte Personen bedroht sind. Da im Zeitraum der Untersuchungen noch keine SARS-CoV-2-Impfung verfügbar war und allgemein sehr große Unsicherheiten herrschten, könnte es sein, dass vermehrt ehemalige Frühgeborenen mit Vorerkrankungen abgesagt haben.

### 5.3.2.3 Datenauswertung

Im Rahmen der Datenauswertung können mögliche methodische Schwächen identifiziert werden.

Trotz der Größe der gesamten Studienpopulation ( $n = 414$ ;  $n$  (Augen) = 755) wies die Gruppe 6 im Vergleich nur einer geringe Teilnehmendenzahl auf ( $n = 7$ ;  $n$  (Augen) = 11). Der geringe Anteil der Teilnehmenden mit behandelter ROP (Gruppe 6) stellt eine Limitation der Ergebnisse dar. Dies sollte bei der Analyse der Auswirkungen einer postnatalen ROP mit Behandlung beachtet werden.

Außerdem relevant für die Betrachtung der Gruppe der Teilnehmenden mit dem Auftreten einer postnatalen ROP ist die Entwicklung der ROP-Therapie. Die Teilnehmenden sind zwischen 1969 und 2002 geboren. Im Laufe der Zeit haben sich die Möglichkeiten der Therapie der ROP von keiner Therapie zur Anwendung von Diodenlasern und Kryotherapie entwickelt. Die aktuell bei Frühgeborenen mit ROP angewendete Anti-VEGF-Therapie war in diesem Zeitraum noch nicht etabliert. Dies sollte ebenfalls bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt werden.

## Diskussion

Bei einer kleinen Stichprobe ist die Wahrscheinlichkeit für Inhomogenität in der Gruppe erhöht. Die Merkmalsausprägung eines Teilnehmenden fällt bei einer niedrigen Gruppengröße mehr ins Gewicht bzw. Ausreißer können die Repräsentativität der Studiengruppe zusätzlich einschränken. Die Darstellung der Boxplots ist im Bereich der Gruppe 6 aufgrund der niedrigen Teilnehmendenzahl eingeschränkt. Vor allem der Ausschluss der Teilnehmenden mit FH führte in Gruppe 4 und Gruppe 6 zu einem geringen Stichprobenumfang ( $n(\text{Augen}) = 13$  bzw. 2). Der Stichprobenumfang eines Boxplots sollte mindestens 20 sein. Bei einer geringeren Anzahl kann es sein, dass die im Boxplot angegebenen Quartile und Ausreißer nicht aussagekräftig sind. Andererseits ist durch die gleiche Darstellung der Daten als Boxplots eine Vergleichbarkeit zwischen der Netzhautschichtdicke mit und ohne die Teilnehmenden mit FH gegeben.

Es wurden MW für die Netzhautschichtdicke der inneren und äußeren Quadranten der untersuchten Augen gebildet. Hierdurch können mögliche Unterschiede innerhalb der jeweiligen Quadranten in der Schichtdicke übersehen werden. So zeigten z.B. Anwar et al., dass die nasale parafoveale Netzhaut signifikant dicker war als die temporale parafoveale Netzhaut (nasal > temporal; GA:  $9,07 \pm 0,64 \mu\text{m}$  (MW  $\pm$  SE);  $p < 0,0001$ ; Geburtsgewicht:  $9,01 \pm 0,64 \mu\text{m}$  (MW  $\pm$  SE);  $p < 0,0001$ ) (37).

Confoundereffekte, die auf die Netzhautschichtdicke und die FH sowie die untersuchten Einfluss- bzw. Risikofaktoren wirken, können im Rahmen der durchgeführten Beobachtung vorliegen. Für bekannte Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Refraktion und Achslänge wurde daher jeweils adjustiert. Für bisher unbekannte Einflussfaktoren kann jedoch nicht adjustiert werden. Dies schränkt die Aussagekraft der beobachteten Einflüsse der untersuchten Faktoren auf die Netzhautschichtdicke und die FH ein.

### 5.3.3 Stärken

Die vorliegende Arbeit ist die weltweit größte Untersuchung an ehemals früh- und reifgeborenen Personen im Erwachsenenalter mit unterschiedlichen Reifegraden stratifiziert für das postnatale Auftreten der ROP und der ROP-Behandlung. Im Rahmen der GPES wurden über 40.000 Datensätze aus den Geburtenbüchern der Universitätsmedizin der JGU Mainz extrahiert und mögliche Teilnehmende zu einer prospektiven Untersuchung eingeladen. Dies ermöglicht erstmalig die Untersuchung der Langzeiteffekte von Frühgeburtlichkeit auf die Netzhautmorphologie Jahrzehnte nach der Geburt. Somit werden völlig neue Einblicke in die langfristige Auswirkung von Frühgeburtlichkeit auf das Auge ermöglicht.

#### **5.4 Schlussfolgerung**

Bisher wurde weltweit noch keine Untersuchung der Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die Makulamorphologie in einer sehr großen Studienpopulation im Erwachsenenalter durchgeführt. Die vorliegenden Daten ermöglichten deshalb erstmalig die Untersuchung des Einflusses der Frühgeburtlichkeit auf die Makulamorphologie auch unabhängig von dem Auftreten oder der Behandlung einer postnatalen ROP.

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit erlangten Ergebnisse zeigen zum ersten Mal, dass ein niedriges GA der Hauptrisikofaktor eine dickere Netzhaut noch Jahrzehnte nach der Geburt ist. Darüber hinaus liegt eine FH umso häufiger vor, desto unreifer einer Person geboren wird.

Zusätzlich zeigte sich im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein Zusammenhang zwischen der fovealen Netzhautschichtdicke mit der Sehschärfe. Dies deutet darauf hin, dass die veränderte foveale Morphologie bei Frühgeborenen ein zusätzlicher Risikofaktor für eine reduzierte Sehschärfe bei Frühgeborenen im Erwachsenenalter sein könnte.

Möglicherweise stellt die veränderte Netzhautgeometrie der betroffenen Personen eine Prädisposition für degenerative Netzhauterkrankungen wie z. B. die AMD im Erwachsenenalter dar. Diese Zusammenhänge sollten Teil weiterer zukünftiger Untersuchungen sein.



## 6 Zusammenfassung

Eine Geburt vor der Vollendung von 37 Schwangerschaftswochen (SSW) kann vielfältige Auswirkungen auf das Neugeborene haben. Unter anderem sind Veränderungen an den Augen beobachtet worden. Über die Langzeitauswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf das Auge beziehungsweise die Netzhaut im Erwachsenenalter ist bisher wenig bekannt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es die Hypothese zu prüfen, ob Frühgeburtlichkeit zu Veränderungen der Makulamorphologie im Erwachsenenalter führt.

Zur Überprüfung der Hypothese wurde im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie eine prospektive augenärztliche Untersuchung durchgeführt. Ehemalige Reifgeborene und Frühgeborene im Erwachsenenalter (18–52 Jahre) wurden im Rahmen einer prospektiven ophthalmologischen Untersuchung mittels Spectralis® optischer Kohärenztomographie untersucht. Innerhalb der Studienpopulation wurden nach dem Gestationsalter (GA) und dem postnatalen Auftreten einer Retinopathia praematurorum (englisch: *retinopathy of prematurity* [ROP]) mit und ohne Behandlung sechs Studiengruppen gebildet (GA  $\geq$  37 SSW, GA 33–36 SSW, GA 29–32 SSW, GA  $\leq$  28 SSW, GA  $\leq$  32 SSW mit ROP, GA  $\leq$  32 SSW mit ROP-Behandlung). Die Netzhautschichtdicke wurde an der Fovea sowie im inneren und äußeren Quadranten für die jeweiligen Gruppen ausgewertet. Alle Aufnahmen wurden auf das Vorliegen einer fovealen Hypoplasie untersucht. Assoziationsanalysen der Netzhautdicke und der fovealen Hypoplasie mit dem GA, einer ROP sowie weiteren perinatalen Faktoren wurden durchgeführt.

Insgesamt wurden 139 Reifgeborene (252 Augen) und 275 Frühgeborene (503 Augen) untersucht. Im Vergleich mit den Reifgeborenen lag bei allen Frühgeborenen eine dickere Netzhautschicht sowohl im Bereich der Fovea als auch im fovealen Zentrum vor. Bei den Frühgeborenen mit behandelter ROP konnte die größte foveale Netzhautschichtdicke festgestellt werden ( $331,8 \pm 30,94 \mu\text{m}$ ; Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Die Häufigkeit der fovealen Hypoplasie nahm mit abnehmendem GA zu. Auch nach Ausschluss der Teilnehmenden mit einer fovealen Hypoplasie nahm die foveale Netzhautschichtdicke mit abnehmendem GA zu. In multivariablen Modellen zeigte sich, dass das GA umgekehrt mit der Netzhautschichtdicke an der Fovea assoziiert war. Ebenfalls konnte ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer behandelten ROP und einer erhöhten Netzhautschichtdicke nachgewiesen werden. Das niedrige GA wurde als alleiniger Hauptrisikofaktor für das Auftreten einer fovealen Hypoplasie im multivariablen Modell festgestellt.

## Zusammenfassung

Es zeigte sich, dass Veränderungen an der Fovea, die bereits bei Kindern beschrieben wurden, noch im Erwachsenenalter bei ehemaligen Frühgeborenen sichtbar sind. Nach Ausschluss der Teilnehmenden mit fovealer Hypoplasie konnte bei den ehemaligen Frühgeborenen weiterhin eine höhere foveale Netzhautschichtdicke festgestellt werden. Auch bei moderat Frühgeborenen waren im Vergleich zu Reifgeborenen Veränderungen in der Netzhautschichtdicke und ein häufigeres Auftreten einer fovealen Hypoplasie nachweisbar.

Es konnte zudem gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen der Netzhautschichtdicke im Bereich der Fovea und der Sehschärfe besteht. Möglicherweise ist die durch die Frühgeburtlichkeit veränderte Makulamorphologie ein weiterer Risikofaktor für eine reduzierte Sehschärfe von ehemaligen Frühgeborenen im Erwachsenenalter. Das Vorliegen dieser veränderten Netzhautgeometrie könnte ehemalige Frühgeborene im Erwachsenenalter für degenerative Netzhauterkrankungen wie zum Beispiel die altersbedingte Makuladegeneration prädisponieren. Untersuchungen in der Zukunft sollten diese klinisch relevanten Zusammenhänge weiter betrachten.

Insgesamt ermöglichen die Daten der vorliegenden Arbeit erstmalig die Untersuchung der Langzeiteffekte von Frühgeburtlichkeit auf die Netzhautmorphologie Jahrzehnte nach der Geburt. Die vorliegende Untersuchung gibt entsprechend völlig neue Einblicke in die langfristigen Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit und den assoziierten Faktoren auf die Netzhautmorphologie im Bereich der Makula im Erwachsenenalter.

## 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):2162-2172.
2. Schill S, Münch D, Thomas T, Heller G. IQTIG-Qualitätsreport 2019: Perinatalmedizin: Geburtshilfe. 2020. In: Qualitätsreport 2019 [Internet]. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; [136-51]. Available from: [https://iqtig.org/downloads/berichte/2018/IQTIG\\_Qualitaetsreport-2019\\_2019-09-25.pdf](https://iqtig.org/downloads/berichte/2018/IQTIG_Qualitaetsreport-2019_2019-09-25.pdf) am 22.09.2020 um 18:00.
3. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organization; 2012.
4. Dunham EC. The care of premature infants. *American Journal of Public Health*. 1939;29:847-855.
5. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):147.e1-8.
6. Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung gGmbH. BQS-Bundesauswertung 2008, Geburtshilfe. 2009 [updated 02.06.2009]. Available from: [https://sqg.de/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2008/BQS-Qualitaetsberichte-2008\\_Verfahren/bu\\_Gesamt\\_16n1-GEBH\\_2008.pdf](https://sqg.de/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2008/BQS-Qualitaetsberichte-2008_Verfahren/bu_Gesamt_16n1-GEBH_2008.pdf) am 12.10.2021 um 14:50.
7. Myrhaug HT, Brurberg KG, Hov L, Markestad T. Survival and impairment of extremely premature infants: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2019;143(2):e20180933.
8. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027-3035.
9. 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.
10. United Nations-Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). Levels & trends in child mortality: report 2017, estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. United Nations Children's Fund; New York, 2017.
11. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-2223.
12. DAK-Gesundheit. Was Gesundheit kostet. fit! Das Magazin ihrer DAK-Gesundheit für Familie und Beruf. 2013;04/2013:25f.
13. Berger R, Abele H, Garnier Y, Kuon R, Rath W, Maul H. Frühgeburt: Epidemiologie, Prädiktion und Prävention. *Der Gynäkologe*. 2020;53(5):331-337.

## Literaturverzeichnis

14. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol.* 2003;102(3):488-492.
15. Bérard A, Le Tiec M, De Vera MA. Study of the costs and morbidities of late-preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(5):F329-334.
16. Korvenranta E, Lehtonen L, Rautava L, Häkkinen U, Andersson S, Gissler M, et al. Impact of very preterm birth on health care costs at five years of age. *Pediatrics.* 2010;125(5):e1109-1114.
17. Petrou S, Abangma G, Johnson S, Wolke D, Marlow N. Costs and health utilities associated with extremely preterm birth: evidence from the EPICure study. *Value Health.* 2009;12(8):1124-1134.
18. Singer LT, Salvator A, Guo S, Collin M, Lilien L, Baley J. Maternal psychological distress and parenting stress after the birth of a very low-birth-weight infant. *Jama.* 1999;281(9):799-805.
19. Araújo BF, Zatti H, Madi JM, Coelho MB, Olmi FB, Canabarro CT. Analysis of neonatal morbidity and mortality in late-preterm newborn infants. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(3):259-266.
20. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ.* 2012;345:e7976.
21. Valdez Sandoval P, Hernández Rosales P, Quiñones Hernández DG, Chavana Naranjo EA, García Navarro V. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: diagnosis, classification, and treatment options. *Childs Nerv Syst.* 2019;35(6):917-927.
22. Mora J, Waite C, Gilbert C, Breidenstein B, Sloper J. A worldwide survey of retinopathy of prematurity screening. *The British journal of ophthalmology.* 2018;102(1):9-13.
23. Genzel-Boroviczény O, Schmittenebecher P. Nekrotisierende Enterokolitis (NEC). In: Genzel-Boroviczény O, Roos R, Hrsg. *Checkliste Neonatologie. 6., aktualisierte Auflage.* Stuttgart: Thieme; 2018.
24. Segerer H, Rüdiger M. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD). In: Genzel-Boroviczény O, Roos R, Hrsg. *Checkliste Neonatologie. 6., aktualisierte Auflage.* Stuttgart: Thieme; 2018.
25. Roll C. Hirnblutungen. In: Genzel-Boroviczény O, Roos R, Hrsg. *Checkliste Neonatologie. 6., aktualisierte Auflage.* Stuttgart: Thieme; 2018.
26. Stahl A, Göpel W. Screening and treatment in retinopathy of prematurity. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(43):730-735.
27. Rettwitz-Volk W. Mortalität und Morbidität von Frühgeborenen - eine Zusammenfassung der deutschen Neonatalerhebungen 2001. *Z Geburtsh Neonatol.* 2003;207(4):143-147.
28. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(6):378-384.

## Literaturverzeichnis

29. Carr H, Cnattingius S, Granath F, Ludvigsson JF, Edstedt Bonamy AK. Preterm birth and risk of heart failure up to early adulthood. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(21):2634-2642.
30. Chehade H, Simeoni U, Guignard JP, Boubred F. Preterm birth: long term cardiovascular and renal consequences. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(4):219-226.
31. Mericq V, Martinez-Aguayo A, Uauy R, Iñiguez G, Van der Steen M, Hokken-Koelega A. Long-term metabolic risk among children born premature or small for gestational age. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(1):50-62.
32. 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.
33. 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):507-514.
34. Techniker Krankenkasse. Kindergesundheitsreport – Eine Routinedatenanalyse zu mittelfristigen Auswirkungen von Kaiserschnitt und Frühgeburt. Hamburg: Techniker Krankenkasse; 2019. Available from: <https://www.tk.de/resource/blob/2061920/cb0a2bd21b6839f4e0d13d5259c09597/studie--kindergesundheitsreport-2019-data.pdf> am 30.03.2022 um 17:45.
35. Fieß A, Nauen H, Mildenerger E, Zepp F, Urschitz MS, Pfeiffer N, et al. Ocular geometry in adults born extremely, very and moderately preterm with and without retinopathy of prematurity: results from the Gutenberg Prematurity Eye Study. *Br J Ophthalmol.* 2023;107(8):1125-1131.
36. O'Sullivan ML, Ying GS, Mangalesh S, Tai V, Divecha HR, Winter KP, et al. Foveal differentiation and inner retinal displacement are arrested in extremely premature infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(2):25.
37. Anwar S, Nath M, Patel A, Lee H, Brown S, Gottlob I, et al. Potential utility of foveal morphology in preterm infants measured using hand-held optical coherence tomography in retinopathy of prematurity screening. *Retina.* 2020;40(8):1592-1602.
38. Villegas VM, Capó H, Cavuoto K, McKeown CA, Berrocal AM. Foveal structure-function correlation in children with history of retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(3):508-512.e2.
39. Yabas Kiziloglu O, Coskun Y, Guven NE, Toygar O. Macular thickness in children aged 3-6 years born preterm. *J AAPOS.* 2020;24(1):12.e1-12.e5.
40. Ecsedy M, Szamosi A, Karkó C, Zubovics L, Varsányi B, Németh J, et al. A comparison of macular structure imaged by optical coherence tomography in preterm and full-term children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(11):5207-5211.
41. 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):1433-1442.

## Literaturverzeichnis

42. Bowl W, Stieger K, Bokun M, Schweinfurth S, Holve K, Andrassi-Darida M, et al. OCT-based macular structure-function correlation in dependence on birth weight and gestational age - the Giessen Long-Term ROP Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(9):OCT235-241.
43. Martínez-Córdoba CJ, Quijano-Nieto BA, Echeverría-González CL, Sierra-Bernal RM. A comparison of posterior segment optical coherence tomography findings in full-term and preterm children without retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(8):2151-2156.
44. Balasubramanian S, Beckmann J, Mehta H, Sadda SR, Chanwimol K, Nassisi M, et al. Relationship between retinal thickness profiles and visual outcomes in young adults born extremely preterm: the EPICure@19 study. *Ophthalmology.* 2019;126(1):107-112.
45. Nilsson M, Hellström A, Jacobson L. Retinal sequelae in adults treated with cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(9):OCT550-555.
46. Sjöstrand J, Rosén R, Nilsson M, Popovic Z. Arrested foveal development in preterm eyes: thickening of the outer nuclear layer and structural redistribution within the fovea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(12):4948-4958.
47. Akerblom H, Larsson E, Eriksson U, Holmström G. Central macular thickness is correlated with gestational age at birth in prematurely born children. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(6):799-803.
48. Yanni SE, Wang J, Chan M, Carroll J, Farsiu S, Leffler JN, et al. Foveal avascular zone and foveal pit formation after preterm birth. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(7):961-966.
49. Hendrickson AE, Yuodelis C. The morphological development of the human fovea. *Ophthalmology.* 1984;91(6):603-612.
50. Thomas MG, Papageorgiou E, Kuht HJ, Gottlob I. Normal and abnormal foveal development. *Br J Ophthalmol.* 2022;106(5):593-599.
51. Mintz-Hittner HA, Knight-Nanan DM, Satriano DR, Kretzer FL. A small foveal avascular zone may be an historic mark of prematurity. *Ophthalmology.* 1999;106(7):1409-1413.
52. Chen YC, Chen YT, Chen SN. Foveal microvascular anomalies on optical coherence tomography angiography and the correlation with foveal thickness and visual acuity in retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(1):23-30.
53. Kruijt CC, de Wit GC, Bergen AA, Florijn RJ, Schalijs-Delfos NE, van Genderen MM. The phenotypic spectrum of albinism. *Ophthalmology.* 2018;125(12):1953-1960.
54. Hingorani M, Williamson KA, Moore AT, van Heyningen V. Detailed ophthalmologic evaluation of 43 individuals with PAX6 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(6):2581-2590.
55. Kuht HJ, Han J, Maconachie GDE, Park SE, Lee ST, McLean R, et al. SLC38A8 mutations result in arrested retinal development with loss of cone photoreceptor specialization. *Hum Mol Genet.* 2020;29(18):2989-3002.

## Literaturverzeichnis

56. Poulter JA, Al-Araimi M, Conte I, van Genderen MM, Sheridan E, Carr IM, et al. Recessive mutations in SLC38A8 cause foveal hypoplasia and optic nerve misrouting without albinism. *Am J Hum Genet.* 2013;93(6):1143-1150.
57. 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):4943-4950.
58. 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.
59. Musona-Rukweza J, Haruzivishe C, Gidiri MF, Nziramasangae P, Stray-Pedersen B. Preterm birth: a concept analysis. *Asian Journal of Health an Medical Research (AJHMR).* 2017;3(1):13-20.
60. 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):247-253.
61. Bartmann P, Gortner L, Berner R, Roos R. Erkrankungen in der Neugeborenenperiode. In: Gortner L, Meyer S, Hrsg. *Duale Reihe Pädiatrie. 5., vollständig überarbeitete Auflage.* Stuttgart: Thieme; 2018.
62. Taylor WH. Some points in relation to premature children. *American Journal of Obstetrics and Diseases of Women and Children.* 1887;20(10):1022-1028.
63. Robertson AF. Reflections on errors in neonatology: I. The "Hands-Off" years, 1920 to 1950. *J Perinatol.* 2003;23(1):48-55.
64. Lehmann V. Wärmetherapie - Geräte zum Nachbrüten. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie.* 2014;218 (4):174-176.
65. Avery ME. Recent increase in mortality from hyaline membrane disease. *J Pediatr.* 1960;57:553-559.
66. McDonald AD. Cerebral palsy in children of very low birth weight. *Arch Dis Child.* 1963;38(202):579-588.
67. Charpak N, Ruiz JG, Zupan J, Cattaneo A, Figueroa Z, Tessier R, et al. Kangaroo Mother Care: 25 years after. *Acta Paediatr.* 2005;94(5):514-522.
68. Marcovich M. Vom sanften Umgang mit Frühgeborenen - Neue Wege in der Neonatologie. *Int J Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine.* 1995;7(1):57-71.
69. Linderkamp O, Beedgen B, Sontheimer D. Das Konzept der sanften Behandlung Frühgeborener von Marina Marcovich. *Int J Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine.* 1995;7(1):73-84.
70. Böres SC. Die Geburt der Perinatalmedizin - Die Ausdifferenzierung der Frühgeborenenfürsorge im Spiegel zeitgenössischer Quellen sowie am Beispiel des Universitätsklinikums Mainz in den Jahren 1950-2000. 2018.

## Literaturverzeichnis

71. Rörig R, Dumont F, Hrsg. 50 Jahre Universitätsklinikum Mainz 1946-1996: vom Städtischen Krankenhaus zum Krankenhaus der Maximalversorgung: Teil V: Berichte der in der Patientenbetreuung tätigen Kliniken, Institute und selbstständigen Abteilungen in Kurzfassung. Mainz: Kirchheim; 1996.
72. Mildenberger E. Schwerpunktbereich Neonatologie 2021. Available from: <https://www.unimedizin-mainz.de/kinderklinik/neonatologie/uebersicht.html> am 06.08.2021 um 13:30.
73. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
74. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med*. 2010;362(6):529-535.
75. Scholz C. Frühgeburt. In: Gätje R, Eberle C, Scholz C, Lübke M, Solbach C, Muschel K, et al., Hrsg. Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. 2., aktualisierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2015.
76. Berger R, Abele H, Bahlmann F, Bedei I, Doubek K, Felderhoff-Müser U, et al. Prevention and therapy of preterm birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) - Part 1 with recommendations on the epidemiology, etiology, prediction, primary and secondary prevention of preterm birth. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019;79(8):800-812.
77. Kirsch J. Embryologie – Grundlagen. In: Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, et al., Hrsg. Duale Reihe Anatomie. 5., korrigierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2020.
78. Zeitlin J, Draper ES, Kollée L, Milligan D, Boerch K, Agostino R, et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics*. 2008;121(4):e936-944.
79. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IGTIG), Hrsg. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2020: Neonatologie: Qualitätsindikatoren und Kennzahlen. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2021.
80. von Siebenthal K, Largo RH. Frühkindliche Risikofaktoren: Ihre Auswirkungen und Bedeutung für die spätere Entwicklung. *Kind und Entwicklung Zeitschrift für klinische Kinderpsychologie*. 1996;5:36-44.
81. Gross SJ, Mettelman BB, Dye TD, Slagle TA. Impact of family structure and stability on academic outcome in preterm children at 10 years of age. *J Pediatr*. 2001;138(2):169-175.
82. 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). *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2021;225(1):19-33.
83. Frölich MA. Peripartale Adaption des Fetus. In: Frölich MA, Hrsg. Geburtshilfliche Anästhesie und Intensivmedizin. Vienna: Springer Vienna; 2000:11-14.
84. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364(7):603-615.



## Literaturverzeichnis

85. Tamm ER, Ohlmann A. Entwicklung des menschlichen Auges. *Ophthalmologe*. 2012;109(9):911-928.
86. Brand-Saberi B, Ulfing N. Das Auge. In: Ulfing N, Brand-Saberi B, Hrsg. *Kurzlehrbuch Embryologie*. 3., aktualisierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017.
87. Gariano RF. Cellular mechanisms in retinal vascular development. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22(3):295-306.
88. Hendrickson A, Possin D, Vajzovic L, Toth CA. Histologic development of the human fovea from midgestation to maturity. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(5):767-778.e2.
89. Wang XY, Huynh SC, Rochtchina E, Mitchell P. Influence of birth parameters on peripapillary nerve fiber layer and macular thickness in six-year-old children. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(3):505-507.
90. Molnar AEC, Rosén RM, Nilsson M, Larsson EKB, Holmström GE, Hellgren KM. Central macular thickness in 6,5-year-old children born extremely preterm is strongly associated with gestational age even when adjusted for risk factors. *Retina*. 2017;37(12):2281-2288.
91. Park KA, Oh SY. Analysis of spectral-domain optical coherence tomography in preterm children: retinal layer thickness and choroidal thickness profiles. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(11):7201-7207.
92. Rezar-Dreindl S, Eibenberger K, Told R, Neumayer T, Steiner I, Sacu S, et al. Retinal vessel architecture in retinopathy of prematurity and healthy controls using swept-source optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(2):e232-e239.
93. Acar DE, Acar U, Tunay ZO, Arman A, Goksuluk D. Retinal choroidal and retinal nerve fiber layer thickness in former preterm and full-term infants aged 4 to 8 years. *Int Ophthalmol*. 2021;41(3):1071-1079.
94. Balasubramanian S, Borrelli E, Lonngi M, Velez F, Sarraf D, Sadda SR, et al. Visual function and optical coherence tomography angiography features in children born preterm. *Retina*. 2019;39(11):2233-2239.
95. Mataftsi A, Dermenoudi M, Dastiridou A, Tsiampali C, Androudi S, Brazitikos P, et al. Optical coherence tomography angiography in children with spontaneously regressed retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)*. 2021;35(5):1411-1417.
96. Maleita D, Serras-Pereira R, Passos I, Elisa-Luís M, Alves M, Papoila AL, et al. Retinal structural changes in preterm children without retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(4):1025-1033.
97. Jin J, Friess A, Hendricks D, Lehman S, Salvin J, Reid JE, et al. Effect of gestational age at birth, sex, and race on foveal structure in children. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(10):3137-3148.
98. Takagi M, Maruko I, Yamaguchi A, Kakehashi M, Hasegawa T, Iida T. Foveal abnormalities determined by optical coherence tomography angiography in children with history of retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)*. 2019;33(12):1890-1896.
99. Tariq YM, Burlutsky G, Mitchell P. Macular parameters and prematurity: A spectral domain coherence tomography study. *J AAPOS*. 2012;16(4):382-385.

## Literaturverzeichnis

100. Prousalis E, Dastiridou A, Ziakas N, Androudi S, Mataftsi A. Choroidal thickness and ocular growth in childhood. *Surv Ophthalmol.* 2021;66(2):261-275.
101. Li XQ, Munkholm A; Copenhagen Child Cohort 2000 Study Group; Larsen M, Munch IC. Choroidal thickness in relation to birth parameters in 11- to 12-year-old children: the Copenhagen Child Cohort 2000 Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;56(1):617-624.
102. Lavric A, Tekavcic Pompe M, Markelj S, Ding J, Mahajan S, Khandelwal N, et al. Choroidal structural changes in preterm children with and without retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(5):e611-616.
103. Sayman Muslubas I, Karacorlu M, Hocaoglu M, Arf S, Ozdemir H. Retinal and choroidal thickness in children with a history of retinopathy of prematurity and transscleral diode laser treatment. *Eur J Ophthalmol.* 2017;27(2):190-195.
104. Wu WC, Shih CP, Wang NK, Lien R, Chen YP, Chao AN, et al. Choroidal thickness in patients with a history of retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(11):1451-1458.
105. Erol MK, Coban DT, Ozdemir O, Dogan B, Tunay ZO, Bulut M. Choroidal thickness in infants with retinopathy of prematurity. *Retina.* 2016;36(6):1191-1198.
106. Anderson MF, Ramasamy B, Lythgoe DT, Clark D. Choroidal thickness in regressed retinopathy of prematurity. *Eye (Lond).* 2014;28(12):1461-1468.
107. Ulusoy MO, Kivanç SA, Kal A. Evaluation of iridocorneal angle, choroidal thickness, and retinal nerve fiber layer thickness in children with a history of retinopathy of prematurity. *J Glaucoma.* 2020;29(2):112-116.
108. Moreno TA, O'Connell RV, Chiu SJ, Farsiou S, Cabrera MT, Maldonado RS, et al. Choroid development and feasibility of choroidal imaging in the preterm and term infants utilizing SD-OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(6):4140-4147.
109. Hussein MA, Paysse E. Prospective longitudinal evaluation of the peripheral choroidal thickness in high-risk infants with retinopathy of prematurity: a pilot study. *J Ophthalmol.* 2020;2020:4384328.
110. He Y, Pettenkofer M, Nittala MG, Sadda SR, Tsui I, Chu A. Early postnatal oxygen exposure predicts choroidal thinning in neonates. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(9):23.
111. Kondo H. Foveal hypoplasia and optical coherence tomographic imaging. *Taiwan J Ophthalmol.* 2018;8(4):181-188.
112. Thomas MG, Kumar A, Mohammad S, Proudlock FA, Engle EC, Andrews C, et al. Structural grading of foveal hypoplasia using spectral-domain optical coherence tomography a predictor of visual acuity? *Ophthalmology.* 2011;118(8):1653-1660.
113. Vogel RN, Strampe M, Fagbemi OE, Visotcky A, Tarima S, Carroll J, et al. Foveal development in infants treated with bevacizumab or laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2018;125(3):444-452.
114. Mangalesh S, McGeehan B, Tai V, Chen X, Tran-Viet D, Vajzovic L, et al. Macular OCT characteristics at 36 weeks' postmenstrual age in infants examined for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmol Retina.* 2021;5(6):580-592.

## Literaturverzeichnis

115. Rosén RM, Hellgren KM, Venkataraman AP, Dominguez Vicent A, Nilsson M. Increased foveal ganglion cell and inner plexiform layer thickness in children aged 6.5 years born extremely preterm. *Retina*. 2020;40(7):1344-1352.
116. Miki A, Honda S, Inoue Y, Yamada Y, Nakamura M. Foveal depression and related factors in patients with a history of retinopathy of prematurity. *Ophthalmologica*. 2018;240(2):106-110.
117. Creel DJ, Summers CG, King RA. Visual anomalies associated with albinism. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1990;11(3):193-200.
118. Yokoi T, Nishina S, Fukami M, Ogata T, Hosono K, Hotta Y, et al. Genotype-phenotype correlation of PAX6 gene mutations in aniridia. *Hum Genome Var*. 2016;3:15052.
119. Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnich A, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. *Nature*. 2000;405(6785):466-472.
120. Goldberg MF. The blinding mechanisms of incontinentia pigmenti. *Ophthalmic Genet*. 1994;15(2):69-76.
121. Thiadens AA, Somervuo V, van den Born LI, Roosing S, van Schooneveld MJ, Kuijpers RW, et al. Progressive loss of cones in achromatopsia: an imaging study using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(11):5952-5957.
122. Matsushita I, Nagata T, Hayashi T, Kimoto K, Kubota T, Ohji M, et al. Foveal hypoplasia in patients with stickler syndrome. *Ophthalmology*. 2017;124(6):896-902.
123. Brémond-Gignac D, Copin H, Lapillonne A, Milazzo S; European Network of Study and Research in Eye Development. Visual development in infants: physiological and pathological mechanisms. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22 Suppl:S1-8.
124. Herrnheiser J. Die Refraktionsentwicklung der menschlichen Augen. *Zeitschrift für Heilkunde*. 1893;XIII. Heft 3 und 4.
125. Kerbl R, Kurz R, Roos R, Wessel L, Reiter K. Normale Sehentwicklung beim Säugling. In: Kerbl R, Kurz R, Roos R, Wessel L, Reiter K, Hrsg. *Checkliste Pädiatrie*. 5., vollständig aktualisierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2015.
126. Hahn GA. Visus und Refraktion. In: Hahn GA, Hrsg. *Kurzlehrbuch Augenheilkunde*. 1. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2012.
127. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Leitlinie 26 a Amblyopie; S2e. AWMF- Registernummer 045/009. 2010.
128. Bendzmierowski-Köhler K, Hatebur S, Heins R, Schmanke B, Teichmann S, Waesemann G, et al. Leitlinie Amblyopie; S2k. AG Forschung des Berufsverbandes Orthoptik Deutschland eV. 2022.
129. Schuster AK, Krause L, Kuchenbäcker C, Prütz F, Elflein HM, Pfeiffer N, et al. Prevalence and time trends in myopia among children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(50):855-860.

## Literaturverzeichnis

130. Wang J, Li Y, Musch DC, Wei N, Qi X, Ding G, et al. Progression of myopia in school-aged children after COVID-19 home confinement. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(3):293-300.
131. Mirshahi A, Ponto KA, Hoehn R, Zwiener I, Zeller T, Lackner K, et al. Myopia and level of education: results from the Gutenberg Health Study. *Ophthalmology.* 2014;121(10):2047-2052.
132. Jobke S, Kasten E, Vorwerk C. The prevalence rates of refractive errors among children, adolescents, and adults in Germany. *Clin Ophthalmol (Auckland, NZ).* 2008;2(3):601-607.
133. Leung MP, Thompson B, Black J, Dai S, Alswailer JM. The effects of preterm birth on visual development. *Clin Exp Optom.* 2018;101(1):4-12.
134. Fieß A, Kölb-Keerl R, Elflein HM, Schuster AK, Knuf M, Kirchhof B, et al. Evaluation der augenärztlichen Versorgung ehemaliger früh- und reifgeborener Kinder im Alter von 4 bis 10 Jahren in Deutschland – Ergebnisse der Wiesbaden Prematurity Study (WPS). *Klin Monbl Augenheilkd.* 2019;236(10):1174-1181.
135. 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):963-967.
136. 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):935-940.
137. 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):767-773.
138. Hahn GA. Strabismus (Schielen). In: Hahn GA, Hrsg. *Kurzlehrbuch Augenheilkunde.* 1. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2012.
139. 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.
140. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, et al. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. 12. Mitteilung: Vorstellung enmaschiger Perzentilenwerte (-kurven) für die Körpermaße Neugeborener. *Geburtsh Frauenheilkd.* 2006;66:956-970.
141. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki - ethical principles for medical research involving human subjects. 2013. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> am 18.06.2023 um 17:03.
142. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice E6(R2). 2016. Available from: [https://database.ich.org/sites/default/files/E6\\_R2\\_Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf) am 19.06.2023 um 18:43.

## Literaturverzeichnis

143. Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi). Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) - Langversion. 2018. Available from: [https://www.dgepi.de/assets/Leitlinien-und-Empfehlungen/Leitlinien\\_fuer\\_Gute\\_Epidemiologische\\_Praxis\\_GEP\\_vom\\_September\\_2018.pdf](https://www.dgepi.de/assets/Leitlinien-und-Empfehlungen/Leitlinien_fuer_Gute_Epidemiologische_Praxis_GEP_vom_September_2018.pdf) am 19.06.2023 um 18:48.
144. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-1181.
145. Tearney GJ, Brezinski ME, Boppart SA, Bouma BE, Weissman N, Southern JF, et al. Images in cardiovascular medicine. Catheter-based optical imaging of a human coronary artery. *Circulation*. 1996;94(11):3013.
146. Fujimoto J, Drexler W. Introduction to Optical Coherence Tomography. In: Drexler W, Fujimoto JG, Hrsg. *Optical Coherence Tomography: Technology and Application*. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008; 1-40.
147. Horstmann J, Siebelmann S, Schulz-Hildebrandt H, Glasunow I, Schadschneider A, Hüttmann G. OCT verstehen – Teil 1: Physikalische Grundlagen. *Augenheilkd up2date*. 2016;6(04):289-300.
148. Greenland S, Senn SJ, Rothman KJ, Carlin JB, Poole C, Goodman SN, et al. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(4):337-350.
149. Pueyo V, Gonzalez I, Altemir I, Perez T, Gomez G, Prieto E, et al. Microstructural changes in the retina related to prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(4):797-802.
150. Bowl W, Lorenz B, Stieger K, Schweinfurth S, Holve K, Friedburg C, et al. Correlation of central visual function and ROP risk factors in prematures with and without acute ROP at the age of 6-13 years: the Giessen long-term ROP study. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(9):1238-1244.
151. Yamashita T, Yamashita T, Shirasawa M, Arimura N, Terasaki H, Sakamoto T. Repeatability and reproducibility of subfoveal choroidal thickness in normal eyes of Japanese using different SD-OCT devices. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(3):1102-1107.
152. Pohlandt F. Augenärztliche Untersuchungen zur Erkennung einer Frühgeborenenretinopathie. *Pädiatr Prax Klin*. 1993;15:261.
153. Clemens S, Eckardt C, Gerding H, Grote A, Jandeck C, Kellner U, et al. Augenärztliche Screening-Untersuchung von Frühgeborenen. *Ophthalmologe*. 1999;96(4):257-263.
154. Jandeck C, Kellner U, Lorenz B, Seiberth V. Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen - Arbeitsgruppe der Retinologischen Gesellschaft zur Erstellung der Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008;225(2):123-130.

## 8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben, meinen großen Dank aussprechen.

Mein herzlicher Dank gilt **Herrn** [REDACTED] und [REDACTED], die die Gutenberg Prematurity Eye Study initiierten.

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater [REDACTED] für das Engagement bei der Durchführung der Studie, das Überlassen des Themas dieser Dissertation sowie die enorme Unterstützung beim Anfertigen dieser Dissertation.

Außerdem möchte ich mich bei allen **Mitwirkenden** der Gutenberg Prematurity Eye Study bedanken, die durch Archivrecherche, Durchführung der Untersuchungen oder Digitalisierung der Daten zum Erfolg der Studie beigetragen haben.

Des Weiteren gilt mein Dank allen **Teilnehmerinnen und Teilnehmern** der Gutenberg Prematurity Eye Study. Durch ihre hohe Bereitschaft zur Teilnahme war die Durchführung der Studie erst möglich.

Für die Durchsicht der Arbeit und konstruktiven Verbesserungsvorschläge danke ich [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] sowie [REDACTED].

## 9 Tabellarischer Lebenslauf

## Tabellarischer Lebenslauf



## Tabellarischer Lebenslauf