

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

Auswirkung von Frühgeburtlichkeit und assoziierten Faktoren auf die peripapilläre retinale
Nervenfaserschicht im Erwachsenenalter

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

Vorgelegt von

Alina Viktoria Sophie Schäffler
aus München

Mainz, 2022

Tag der Promotion:

22. Mai 2023

Gewidmet Inge und Dieter Niebeling.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	4
2.1 <i>Definition der Frühgeburtlichkeit</i>	4
2.2 <i>Fortschritte in der Behandlung von Frühgeborenen</i>	8
2.3 <i>Folgen und Komplikationen der Frühgeburtlichkeit</i>	13
2.3.1 <i>Allgemeine Komplikationen</i>	13
2.3.2 <i>Frühgeburtlichkeit und Gehirnentwicklung</i>	15
2.3.3 <i>Frühgeborenenretinopathie (ROP)</i>	16
2.4 <i>Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf das Auge</i>	22
2.4.1 <i>Embryologie des Auges</i>	22
2.4.2 <i>Sehschärfe und Refraktion</i>	24
2.4.3 <i>Strabismus</i>	25
2.4.4 <i>Veränderungen der Augengeometrie</i>	27
2.5 <i>Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die retinale Nervenfaserschicht</i>	30
2.5.1 <i>Embryologie der Retina und des Sehnervs</i>	31
2.5.2 <i>Einfluss von Frühgeburtlichkeit und assoziierter Faktoren auf die pRNFL bei Kindern und Jugendlichen</i>	33
2.5.3 <i>Einfluss von ROP auf die pRNFL bei Kindern und Jugendlichen</i>	35
2.6 <i>Allgemeine Auswirkungen auf die pRNFL</i>	36
2.6.1 <i>Refraktion</i>	36
2.6.2 <i>Alter und Geschlecht</i>	37
2.6.3 <i>pRNFL als diagnostischer Marker bei Glaukom</i>	38
3 Methodik	40
3.1 <i>Gutenberg Prematurity Eye Study</i>	40
3.2 <i>Studiendesign</i>	40
3.2.1 <i>Probandenrekrutierung</i>	40
3.2.2 <i>Gruppeneinteilung:</i>	43
3.2.3 <i>Untersuchungszeitraum</i>	43
3.2.4 <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	44
3.3 <i>Datenerhebung im Rahmen der GPES</i>	44
3.3.1 <i>Patientenakte zur Geburt</i>	44
3.3.2 <i>Allgemeine Untersuchung und Fragebogen</i>	45

3.3.3 Ophthalmologische Untersuchung.....	46
3.3.4 OCT-Untersuchung.....	47
3.4 Vermessung der pRNFL.....	52
3.5 Fehlervermeidung bei der Datenerhebung.....	54
3.6 Statistik.....	54
4 Ergebnisse.....	56
4.1 Probandencharakteristika.....	56
4.1.1 Allgemeine Probandencharakteristika	56
4.1.2 Perinatale Charakteristika.....	58
4.1.3 Okuläre Parameter.....	59
4.2 Messungen der pRNFL-Dicke	59
4.3 Assoziationsanalysen.....	66
4.3.1 Globale pRNFL-Dicke.....	66
4.3.2 pRNFL-Dicke der einzelnen Sektoren	68
5 Diskussion	75
5.1 Kurzzusammenfassung.....	75
5.2 Stärken und Schwächen	75
5.3 Validität und Reproduzierbarkeit der OCT-Scans	76
5.4 Veränderungen der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht	78
5.4.1 Allgemeine Einflussfaktoren	78
5.4.2 Augengeometrie	79
5.4.3 Perinatale Faktoren	81
5.5 Klinische Implikationen.....	88
5.5.1 Retinale Nervenfaserschichtdicke und Sehschärfe	88
5.5.2 Retinale Nervenfaserschicht und Glaukom	89
5.6 Verändertes Profil der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke bei ehemaligen Frühgeborenen	90
6 Zusammenfassung	92
7 Literaturverzeichnis	94
8 Danksagung.....	108
9 Tabellarischer Lebenslauf.....	109

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event (unerwünschtes Ereignis)
AGA	Appropriate for gestational age
ANS	Atemnotsyndrom
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CPAP	Kontinuierlicher positiver Beatmungsdruck
GA	Gestationsalter
GPES	Gutenberg Prematurity Eye Study
ICROP	International Classification of Retinopathy of Prematurity
LGA	Large for gestational age
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
OCT	Optische Kohärenztomographie
OD	Oculus dexter (rechtes Auge)
OS	Oculus sinister (linkes Auge)
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
p.m.	Post menstruationem
ρRNFL(T)	Peripapilläre retinale Nervenfaserschicht(dicke)
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Respiratory Distress Syndrome
ROP	engl. Retinopathy of prematurity (Frühgeborenenretinopathie)
SD-OCT	Spectral-domain OCT
SGA	Small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung von Neugeborenen nach Gestationsalter und Geburtsgewicht.....	5
Abbildung 2: Häufigkeit von Frühgeburten vor der vollendeten 37. SSW.....	6
Abbildung 3: Anzahl der Lebendgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht	7
Abbildung 4: Überleben von Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht	11
Abbildung 5: Schematischer Aufbau der Retina	32
Abbildung 6: Studiendesign und Rekrutierungsquote der GPES.....	42
Abbildung 7: SD-OCT (SPECTRALIS®) der Firma Heidelberg Engineering GmbH	49
Abbildung 8: Grafik zum Aufbau eines SD-OCT	51
Abbildung 9: Einteilung der peripapillären RNFL-Messung in sieben Sektoren	52
Abbildung 10: Vermessung der pRNFL mittels SD-OCT	53
Abbildung 12: Globale pRNFL-Dicke bezogen auf das Gestationsalter in der GPES	61
Abbildung 13: Globale pRNFL-Dicke bezogen auf das Geburtsgewicht in der GPES	62
Abbildung 14: Globale pRNFL-Dicke bezogen auf die Geburtsgewichtspersentile in der GPES	63
Abbildung 15: pRNFL-360-Grad-Dicke-Profil der GPES	64
Abbildung 16: pRNFL-360-Grad-Dicke-Profil getrennt nach Teilnehmern mit und ohne ROP-Behandlung und der Kontrollgruppe der GPES	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der ROP nach ICROP	18
Tabelle 2: Allgemeine Charakteristika des Probandenkollektivs der GPES für die einzelnen Gruppen	57
Tabelle 3: Perinatale Charakteristika des Probandenkollektivs der GPES für die einzelnen Gruppen	58
Tabelle 4: Okuläre Parameter des Probandenkollektivs der GPES für die einzelnen Gruppen	59
Tabelle 5: Okuläre geometrische Parameter des Probandenkollektivs der GPES für die einzelnen Gruppen.....	60
Tabelle 6: Assoziationsanalyse der globalen pRNFL mit verschiedenen perinatalen Parametern für das Probandenkollektiv der GPES.....	67
Tabelle 7: Assoziationsanalyse des superotemporalen pRNFL-Sektors mit verschiedenen perinatalen Parametern für das Probandenkollektiv der GPES	69
Tabelle 8: Assoziationsanalyse des temporalen pRNFL-Sektors mit verschiedenen perinatalen Parametern für das Probandenkollektiv der GPES	70
Tabelle 9: Assoziationsanalyse des inferotemporalen pRNFL-Sektors mit verschiedenen perinatalen Parametern für das Probandenkollektiv der GPES	71
Tabelle 10: Assoziationsanalyse des superonasalen pRNFL-Sektors mit verschiedenen perinatalen Parametern für das Probandenkollektiv der GPES	72
Tabelle 11: Assoziationsanalyse des nasalen pRNFL-Sektors mit verschiedenen perinatalen Parametern für das Probandenkollektiv der GPES	73
Tabelle 12: Assoziationsanalyse des inferonasalen pRNFL-Sektors mit verschiedenen perinatalen Parametern für das Probandenkollektiv der GPES	74

Das in dieser Arbeit gewählte generische Maskulinum bezieht sich zugleich auf die männliche, die weibliche und andere Geschlechteridentitäten. Zur besseren Lesbarkeit wird auf die Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Alle Geschlechteridentitäten werden ausdrücklich gemeint, soweit die Aussagen dies erfordern.

1 Einleitung

Weltweit werden jedes Jahr ungefähr 15 Millionen Kinder mit einem Gestationsalter (GA) unter 37 Wochen geboren [1]. Insgesamt wird ca. jedes zehnte Kind vorzeitig entbunden. In Deutschland lag die Frühgeborenenrate beispielsweise im Jahr 2017 bei etwa 8 – 9 % [2]. Die Häufigkeit von Frühgeburtlichkeit zeigt jedoch seit mehreren Jahrzehnten einen zunehmenden Trend und es wird zukünftig mit einer weiteren Steigerung gerechnet. Zusätzlich ermöglichte die stetige Verbesserung der medizinischen Versorgung das Überleben von immer unreiferen Kindern, was zu einem dramatischen Anstieg von extremen Frühgeborenen mit einem GA < 28 SSW geführt hat [3]. Noch im Jahr 1973 überlebte in der damaligen Bundesrepublik kein einziges Kind mit einem Geburtsgewicht < 1.000 g das erste Lebensjahr. Etwa drei Jahrzehnte später, im Jahr 2008, lag die Mortalitätsrate bei diesem Kollektiv nur noch bei 32 % [4], im Jahr 2017 war die Sterblichkeit mit 33,4 % ähnlich hoch [2].

Die gestiegene Überlebenschance der extrem unreifen Frühgeborenen führt allerdings auch häufiger zu peri- und postnatalen Komplikationen, welche potenziell jedes Organsystem betreffen und verschiedene allgemeine, neurologische und okuläre Langzeitfolgen haben können. Hinsichtlich der Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die Augenentwicklung ist die im späteren Leben bestehende Sehschärfe von Alltagsrelevanz. Bei Untersuchungen von Kindern zwischen 4 und 10 Jahren wurde beobachtet, dass ehemals Frühgeborene ein deutlich erhöhtes Risiko für eine verminderte Sehschärfe in der Kindheit haben [5, 6]. Zudem ist eine der schwerwiegenden Komplikationen der Frühgeburtlichkeit die Entwicklung einer Frühgeborenenretinopathie (engl.: Retinopathy of Prematurity - ROP). Die ROP ist eine Störung des Gefäßwachstums der sich entwickelnden Netzhaut und eine der Hauptursachen für Blindheit im Kindesalter weltweit [7]. Frühgeborene Kinder haben außerdem ein erhöhtes Risiko für kognitive Beeinträchtigungen. Es gibt Hinweise darauf, dass Frühgeburtlichkeit die Entwicklung des neuronalen Gewebes des Zentralen Nervensystems (ZNS) beeinträchtigt. Dies führt bei den betroffenen Kindern zu einem kleineren Hirnvolumen sowie zu einer reduzierten globalen weißen und grauen Substanz. Weitere Hirnstrukturen wie z. B. der Hippocampus oder das Corpus callosum können ebenfalls betroffen und in ihrer Größe reduziert sein [8]. Das gestörte Wachstum des Kortex konnte bis ins Kindes- und Jugendalter nachgewiesen werden. Postnatale Komplikationen wie intraventrikuläre Hämorrhagie, periventrikuläre

Leukomalazie, Hypoxie oder Sepsis kommen bei ehemaligen Frühgeborenen häufiger vor und können die neurologische Entwicklung zusätzlich stören. Ebenfalls wird Frühgeburtlichkeit mit dem vermehrten Vorkommen von Epilepsie, Autismus und weiteren psychischen Erkrankungen in Verbindung gebracht [1]. In einer Untersuchung von ehemals sehr frühgeborenen Kindern und Jugendlichen (GA \leq 32 Wochen) mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (\leq 1.500 g) konnte gezeigt werden, dass dieses Kollektiv u. a. einen niedrigeren Intelligenzquotienten (IQ) sowie eine geringere exekutive Funktion aufwies [9].

In einer US-amerikanischen Studie wurden sehr frühgeborene (GA \leq 32 SSW) sowie reifgeborene Kinder im postmenstruellen Alter von 37 – 42 Wochen untersucht. Dabei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Hirnstruktur und einer verminderten pRNFL-Dicke (engl.: peripapillary retinal nerve fiber layer thickness – pRNFLT) bei sehr frühgeborenen Kindern [10]. Da der Sehnervenkopf Teil des ZNS ist, ist davon auszugehen, dass die peripapilläre retinale Nervenfaserschicht (pRNFL) einen Teil des ZNS-Status widerspiegelt. Die RNFL ist eine der zehn Schichten der Netzhaut und besteht aus nicht-myelinisierten Ganglienzellaxonen, welche gebündelt zur Papille ziehen und den Sehnerv bilden, um sich danach myelinisiert als Tractus opticus zum Corpus geniculatum laterale des Thalamus zu erstrecken. Diese Nervenfasern ziehen als Radiatio optica weiter zur primären Sehrinde im Großhirn. Es wird vermutet, dass eine unreife Hirnentwicklung und Läsionen der Radiatio optica zu einer retrograden transsynaptischen Degeneration der retinalen Ganglienzellen beitragen können [11]. Mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) können diese Strukturen genauer untersucht werden. Die OCT ist eine berührungslose und vollständig nicht-invasive Bildgebungstechnologie, die eine detaillierte Darstellung von Geweben ermöglicht. Mithilfe dieses Untersuchungsgerätes können präzise und zuverlässige Aufnahmen der pRNFL mit hoher Auflösung angefertigt werden [12]. In unterschiedlichen OCT-Studien wurde die pRNFL von Probanden hinsichtlich ihrer Dicke untersucht. Dabei wurden Zusammenhänge zwischen einer pRNFL-Ausdünnung im Kindesalter und niedrigem GA [13-15], niedrigem Geburtsgewicht [13, 16-19], postnatalem Auftreten der ROP [16, 17, 20, 21] sowie mütterlichem Rauchen während der Schwangerschaft [22, 23] beobachtet.

Es stellt sich nun die Frage, ob und inwiefern diese strukturellen Veränderungen im Laufe des Lebens bestehen bleiben. In einer kürzlich durchgeführten Studie wurden Säuglinge im postmenstruellen Alter von 36 ± 1 Wochen untersucht. Die Autoren berichteten, dass extrem frühgeborene Kinder (GA $<$ 28 SSW) eine dünnere pRNFL aufwiesen im Vergleich zu

weniger frühgeborenen Kindern (GA 28 bis < 32 SSW) [24]. Im Rahmen der Wiesbaden Prematurity Study (WPS) wurde ein älteres Probandenkollektiv von ehemals Früh- und Reifgeborenen betrachtet. Auch bei diesen Kindern im Alter von 4 bis 10 Jahren konnte gezeigt werden, dass ein niedriges Geburtsgewicht und ein niedriges GA mit einer dünneren globalen pRNFL verbunden waren, wohingegen Teilnehmer mit postnataler ROP eine isolierte Zunahme der pRNFL-Dicke im temporalen Sektor aufwiesen [25]. Interessanterweise fanden sich in der bevölkerungsbasierten Gutenberg Health Study (GHS) erste Hinweise darauf, dass die pRNFL-Dicke auch bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 80 Jahren vom Geburtsgewicht beeinflusst ist und sich auch Veränderungen bis in dieses Alter zeigen: Personen mit einem niedrigen Geburtsgewicht (< 2.500 g) zeigten eine geringere Dicke als solche mit einem normalen Geburtsgewicht (2.500 – 4.000 g) [26]. Es ist jedoch zu beachten, dass das Geburtsgewicht von den Probanden selbst berichtet wurde und außerdem keine Daten zu GA oder dem Auftreten einer postnatalen ROP vorlagen. Somit sind die langfristigen Auswirkungen insbesondere von extremer Frühgeburtlichkeit und ROP auf die Dicke der pRNFL noch weitestgehend unklar. Die Untersuchung dieser Struktur könnte hierbei ein Anhaltspunkt für subklinische oder sogar klinische Veränderungen sein. Des Weiteren ist die Messung der pRNFL-Dicke ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik des Glaukoms. Mögliche Faktoren, die zu einer veränderten pRNFL führen können, müssen bei der Interpretation dieses Parameters berücksichtigt werden.

Aufgrund der hohen Anzahl an Frühgeborenen weltweit sowie der stetig ansteigenden Überlebensrate sind weitere wissenschaftliche Untersuchungen notwendig, um die langfristigen Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf das Auge zu verstehen. Ziel der vorliegenden Studie war es zu analysieren, ob Frühgeburtlichkeit und damit assoziierte Faktoren wie eine pränatale Wachstumsrestriktion langfristige Auswirkungen auf die pRNFL-Dicke im Erwachsenenalter haben. Unsere Hypothese lautete, dass Frühgeburtlichkeit und das postnatale Auftreten einer ROP mit einer geringeren pRNFL-Dicke im Erwachsenenalter assoziiert sind.

2 Literaturdiskussion

Frühgeburtlichkeit ist nicht nur in der Perinatalmedizin und Pädiatrie von großer klinischer Bedeutung, sondern auch in vielen anderen Fachrichtungen, wie z. B. der Ophthalmologie oder Neurologie – insbesondere aufgrund der zunehmenden Anzahl an Frühgeborenen weltweit und der damit immer häufiger auftretenden langfristigen Folgen. Weshalb das Wissen über die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit von klinischer Relevanz ist, wie sich die Geschichte der Frühgeburtlichkeit in den letzten Jahrzehnten entwickelt hat und wie die korrekte Definition eines „Frühgeborenen“ ist, soll im Folgenden erläutert werden.

2.1 Definition der Frühgeburtlichkeit

Die Definition der Frühgeburtlichkeit hat sich im Laufe der Zeit verändert. Früher wurden alle Kinder mit einem Geburtsgewicht < 2.499 g als Frühgeborene bezeichnet [27]. Dies führte allerdings dazu, dass auch Mangelgeborene (engl.: small for gestational age = SGA, $< 10.$ Geburtsgewichtspersentile) unabhängig vom Gestationsalter hierzu gezählt wurden. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Frühgeborene aktuell als Kinder, die vor einer Schwangerschaftsdauer von 37 Wochen oder vor dem 259. Tag p.m. (post menstruationem, nach dem ersten Tag der letzten Monatsblutung) lebend geboren werden [28]. Die Benennung des Gestationsalters wird im täglichen Sprachgebrauch in der Regel aufgerundet. So gilt z. B. ein Frühgeborenes, das zwischen 34+0 SSW und 34+6 SSW geboren wird, als Frühgeborenes der 35. Schwangerschaftswoche. Die zu früh geborenen Kinder werden in der Literatur häufig anhand des Gestationsalters in verschiedene Kategorien mit unterschiedlichen Reifegraden unterteilt [29]:

- Extrem Frühgeborene: $< 28.$ SSW
- Sehr Frühgeborene: 28. bis $< 32.$ SSW
- Moderat Frühgeborene: 32. bis $< 34.$ SSW
- Spät Frühgeborene 34. bis $< 37.$ SSW

Das Geburtsgewicht wird in der Regel wie folgt untergliedert [30]:

- Geburtsgewicht < 2.500 g: „low birth weight infant“
- Geburtsgewicht < 1.500 g: „very low birth weight infant“
- Geburtsgewicht < 1.000 g: „extremely low birth weight infant“

Eine weitere Möglichkeit ist die Einteilung nach Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter (vgl. Abb. 1) [30]:

- Hypotroph (SGA, „small for gestational age“): Geburtsgewicht < 10. Perzentile
- Eutroph (AGA, „appropriate for gestational age“): Geburtsgewicht 10. - 90. Perzentile
- Hypertroph (LGA, „large for gestational age“): Geburtsgewicht > 90. Perzentile

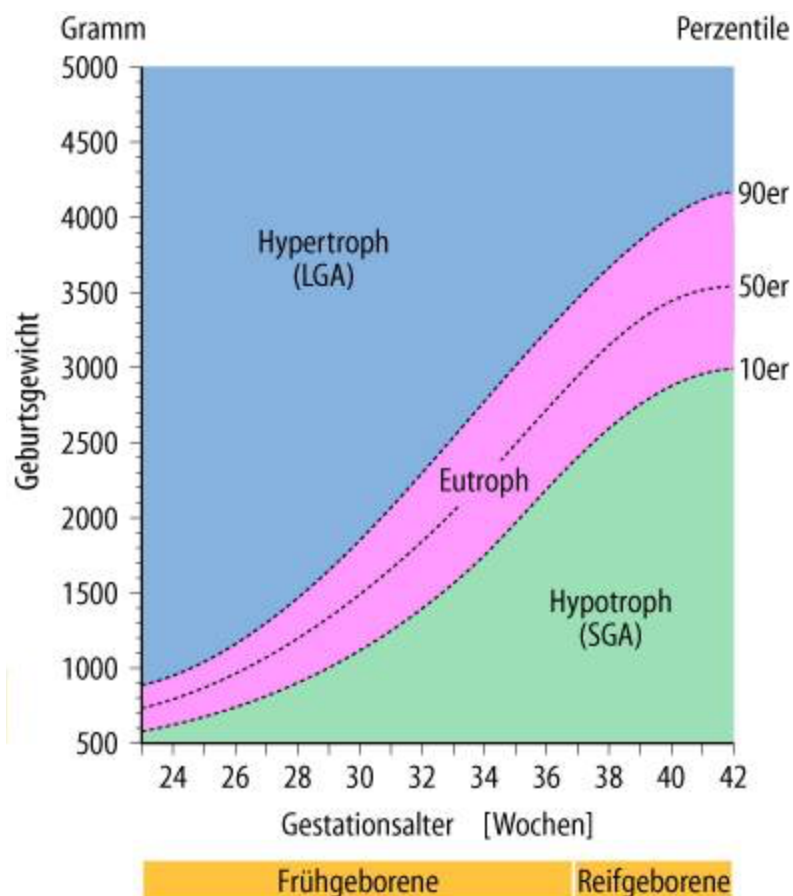


Abbildung 1: Einteilung von Neugeborenen nach Gestationsalter und Geburtsgewicht (modifiziert nach [30])

Epidemiologisch ist die Frühgeburtlichkeit aufgrund der jährlich ca. 15 Millionen Frühgeborenen von Relevanz. [1]. Neuere Daten zeigen, dass mehr als eine Million dieser Kinder an den Komplikationen der Frühgeburtlichkeit innerhalb der ersten 12 Lebensmonate versterben, was Frühgeburtlichkeit damit zur häufigsten Todesursache bei Neugeborenen (Säuglinge in den ersten vier Lebenswochen) macht [31]. Bei Kindern unter fünf Jahren ist sie die zweithäufigste Todesursache nach der Pneumonie (Lungenentzündung).

In Deutschland liegt der Anteil an Frühgeburten bei etwa 8 – 9 % [2], wobei die Hälfte der Säuglingssterblichkeit hierzulande durch Frühgeburtlichkeit bedingt ist [27].

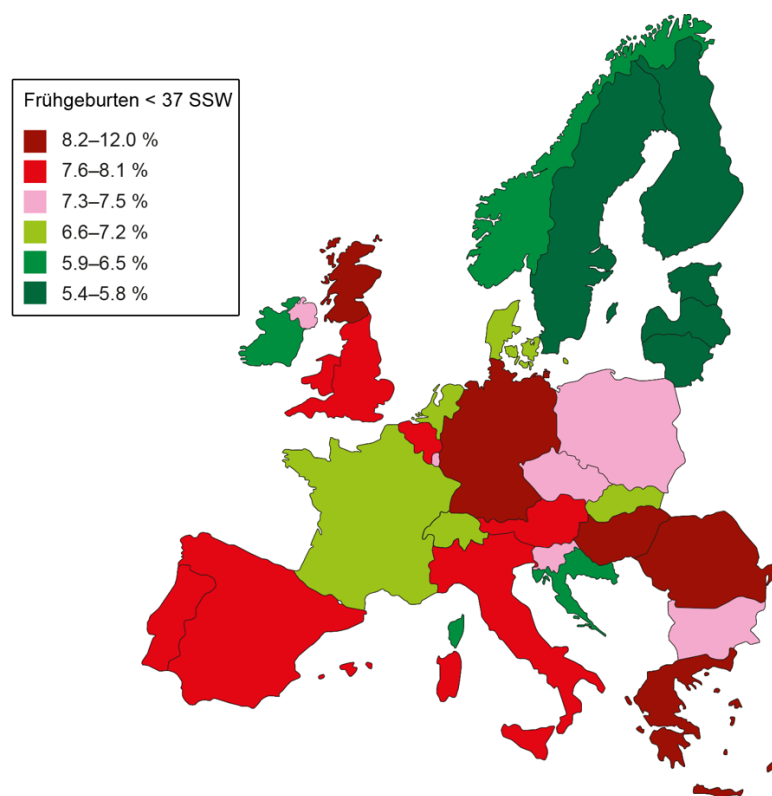


Abbildung 2: Häufigkeit von Frühgeburten vor der vollendeten 37. SSW (modifiziert nach [32])

Abbildung 2 zeigt den Anteil an Frühgeborenen in Europa. Es wird deutlich, dass die Rate an Frühgeborenen zwischen den europäischen Ländern stark variiert, wobei Deutschland einen der höchsten Prozentsätze aufweist. Die Anzahl an Frühgeborenen nimmt in fast allen europäischen Ländern kontinuierlich zu [31]. Dies ist kongruent zu den Daten von Kindern mit einem niedrigem Geburtsgewicht (< 2.500 g). Das erklärt sich unter anderem aufgrund der Tatsache, dass frühgeborene Kinder häufiger mit einem niedrigen Geburtsgewicht auf die Welt kommen als reifgeborene Kinder. Weltweit kommt etwa jedes siebte Neugeborene mit einem niedrigen Geburtsgewicht zur Welt, das entspricht ca. 20,5 Millionen Kindern pro

Jahr [33]. Ein möglicher Grund für diese Entwicklung ist die Zunahme von Mehrlingsschwangerschaften, da diese häufig zu einer vorzeitigen Geburt führen. Aktuell machen diese ca. 2,5 % aller Schwangerschaften aus [34]. Der Anstieg der Mehrlingsgeburten ist unter anderem das Ergebnis technischer Fortschritte in der Reproduktionsmedizin [35]. Schieve et. al fanden in einer Studie heraus, dass assistierte künstliche Befruchtungen für > 40 % der Mehrlingsschwangerschaften verantwortlich sind. Ebenso haben Kinder, die nach einer künstlichen Befruchtung geboren wurden, ein 2,6-fach erhöhtes Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht (< 2.500 g) [36].

In einer neuseeländischen Studie wurden Daten zu Anzahl und Mortalitätsrate von Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht, die in einem Perinatalzentrum in Auckland geboren wurden, aus den Jahren 1959 bis 2009 ausgewertet. Die folgende Graphik (Abb. 3) verdeutlicht den steigenden Trend am Beispiel von Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von 501 – 1.000 g sowie 1.001 – 1.500 g. Die Anzahl (engl.: Number) beschreibt, wie viele Lebendgeborene mit sehr niedrigem Geburtsgewicht in diesem Perinatalzentrum im jeweiligen Jahr geboren wurden.

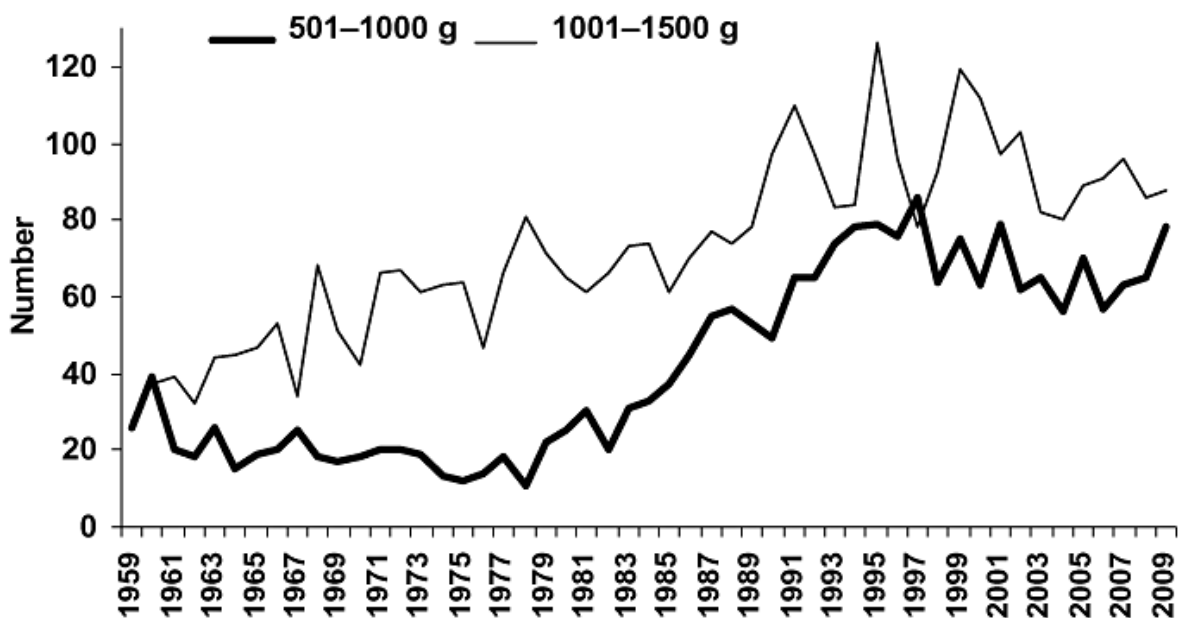


Abbildung 3: Anzahl der Lebendgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht [37]

Neben den technischen Fortschritten in der künstlichen Befruchtung sowie den sich stetig weiterentwickelnden Behandlungsmöglichkeiten sind auch zunehmende

Schwangerschaftsrisiken, wie z. B. ein höheres Alter der Mutter, verantwortlich für den steigenden Trend [31]. Die Versorgung von Frühgeborenen und auch von Reifgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht spielt eine immer größere Rolle in der Medizin. Diese Entwicklung verdeutlicht, wie essenziell es ist, das Themengebiet der Frühgeburtlichkeit und deren Auswirkungen weiter zu vertiefen und zu erforschen.

2.2 Fortschritte in der Behandlung von Frühgeborenen

Die Neonatologie ist ein vergleichsweise junges Teilgebiet der Medizin. Die Eröffnung des mutmaßlich ersten staatlichen Säuglingsheims in Europa im Haus Rosenberg in Zürich unter der Leitung des Kinderarztes Jakob Bernheim im Jahre 1908 gilt als Geburtsstunde der Neonatologie [4]. Fachspezifische Kenntnisse gab es zu dieser Zeit allerdings kaum. Im Vordergrund stand die Isolation der Frühgeborenen aus Angst vor Infektionen. Zutritt zur Frühgeborenenstation hatte man nur zu Behandlungs- und Pflegezwecken, selbst die Eltern durften ihre Kinder nur durch eine Glasscheibe betrachten [4]. Man war bestrebt, den Kindern eine möglichst sichere, saubere und warme Umgebung bieten zu können. Dies gelang erstmals im Jahr 1835 mit der Erfindung des Inkubators durch Johann Georg von Ruehl in St. Petersburg, Russland [38]. Einige Jahrzehnte später, ca. 1870, war der französische Gynäkologie Stéphane Tarnier maßgeblich an der Verbreitung von Inkubatoren beteiligt. Auch dessen Schüler und Nachfolger Budin und Couney erhöhten die Bekanntheit des neuartigen Brutkastens. Besonders die Ausstellung von Frühgeborenen in Inkubatoren auf Weltausstellungen (z. B. auf Coney Island) sorgte für großes Aufsehen [39, 40]. In einer der ersten randomisierten kontrollierten Studien der Neonatologie Mitte des 20. Jahrhunderts konnte eine signifikant höhere Überlebenschance von Frühgeborenen, die in Inkubatoren versorgt wurden, verzeichnet werden [41]. Dies führte dazu, dass Brutkästen einige Jahre später mit der vermehrten Einrichtung von Frühgeborenenstationen zur Routineversorgung und somit zu einem der größten Meilensteine in der Geschichte der Frühgeburtlichkeit wurden.

Etwa zur gleichen Zeit, in den 1890er Jahren, analysierte man die chemische Zusammensetzung von Milch. Es wurde eine Nahrung entwickelt, die verschiedene Anteile von Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten enthielt und als „Formula“-Nahrung bezeichnet wurde [42]. Deren Inhaltsstoffe wurden über Jahrzehnte modifiziert, um Nebenwirkungen, wie beispielsweise eine metabolische Azidose und Flüssigkeitsretention, zu verhindern. Mit der Einführung von auf Molke basierender Säuglingsnahrung (Prä-Milch) in den 1980er Jahren

konnten viele dieser Nebenwirkungen verhindert werden [43]. Auch die Möglichkeiten, Nahrung zu verabreichen, veränderten sich. Vor der Einführung von Polyethylen-Rohren zur Sondenernährung in den 1950er Jahren wurde vielen Frühgeborenen in den USA jegliche Nahrung für mindestens 72 Stunden vorenthalten – aus Angst vor der Unreife des Gastrointestinaltrakts, vor allem bei Vorliegen von Ödemen oder Atemproblemen [34]. Als der Zusammenhang zwischen Nahrungskarenz und Hypoglykämie und Hyperbilirubinämie erkannt wurde, gewann die frühzeitige Ernährung an Bedeutung [44]. Die Schwierigkeiten der enteralen Ernährung von frühgeborenen Kindern förderte die Einführung intravenöser Ernährung und die Entwicklung von Mikroinfusionspumpen, sodass man heute dazu in der Lage ist, frühzeitig präzise Flüssigkeitsmengen zu verabreichen [34].

Um die Versorgung von Früh- und Reifgeborenen zu verbessern, wurden in Deutschland ab 1970 die ersten neonatologischen Intensivstationen und Risikoambulanzen errichtet [4]. Ein häufiges Krankheitsbild bei Frühgeborenen war und ist immer noch das Atemnotsyndrom (Respiratory Distress Syndrome, kurz RDS), dem ein Surfactantmangel infolge der Unreife der Lunge zugrunde liegt [30]. Die Folgen eines RDS sind unter anderem chronische Lungenerkrankungen - nicht selten versterben die Kinder daran. Bereits gegen Mitte des 20. Jahrhunderts wurden die Inkubatoren so modifiziert, dass es gelang, die Frühgeborenen mit reichlich Sauerstoff zu versorgen, um die Atemnot zu lindern [45]. Bis Mitte der 1960er Jahre war Sauerstoff die primäre Therapie [34]. Da Blutgasanalysen zu dieser Zeit nicht möglich waren, entwickelte sich jedoch aufgrund einer zu hohen Versorgung mit Sauerstoff häufig eine Frühgeborenenretinopathie (ROP). Oftmals kam es dabei zur Netzhautablösung, in deren Folge viele Kinder erblindeten. Mit dem Fortschritt in der Entwicklung von Blutentnahmesystemen verbesserte sich das Management der klinischen Versorgung. Es war nun möglich, Serumelektrolyte, Blutgase, wie z. B. die Sauerstoffsättigung, etc. der Neugeborenen genau zu messen und die Therapie so individuell anzupassen [46].

Der nächste Fortschritt in der Therapie des Atemnotsyndroms von Frühgeborenen fand im Jahr 1973 mit dem vermehrten Einsatz von Steroiden (Betamethason) statt [47]. Die pränatale Steroidtherapie diente der Lungenreifeinduktion und somit der Prävention eines Atemnotsyndroms. Außerdem fand man heraus, dass hierdurch auch andere Komplikationen, wie z. B. intraventrikuläre Blutungen, reduziert werden konnten [48]. So veröffentlichte „The Lancet“ im Jahr 1994 einen Artikel, in dem der pränatale Gebrauch von Kortikosteroid-Injektionen zur Verringerung der Morbidität und Mortalität bei Frühgeborenen

nachdrücklich befürwortet wurde [49]. Dies führte zu tiefgreifenden Veränderungen im Klinikalltag: Die Durchführung einer pränatalen Steroidgabe bei der Mutter stieg in den 1990er Jahren um mehr als das Dreifache an [50].

Auch die Beatmung von Früh- und Reifgeborenen entwickelte sich in den 1970er Jahren weiter. Aufgrund von erheblichen Nebenwirkungen einer zum Teil invasiven Beatmung entwickelten viele Kinder Lungenerkrankungen wie z. B. eine bronchopulmonale Dysplasie oder interstitielle Emphyseme. Grund dafür schien die Kombination aus Beatmungsdruck, Sauerstoffgabe und Expositionsdauer zu sein [51]. Im Jahr 1971 veröffentlichte dann eine Forschungsgruppe aus San Francisco eine Arbeit über assistierte Beatmung bei Neugeborenen [52]. In dieser wurde die Beatmung mittels CPAP (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck) vorgestellt. Man fand heraus, dass einige Neugeborene mit Atemnotsyndrom allein mit CPAP behandelt werden konnten. Mehrere Methoden, z. B. Gesichtsmasken, wurden getestet, bald darauf auch die nasale Applikation [53]. Seitdem gilt die Beatmung von Frühgeborenen mittels CPAP als Goldstandard. Im Jahr 1987 führten Avery et al. eine große Studie mit über 1.500 Frühgeborenen durch, in der das Auftreten von chronischen Lungenerkrankungen untersucht wurde. Hierzu wurden u. a. Daten zu Beatmungsdruck, Häufigkeit einer endotrachealen Intubation und der Verwendung von Muskelrelaxantien erhoben. Die Autoren berichteten, dass diejenigen Kinder, die mittels CPAP beatmet wurden, das geringste Risiko hatten, eine chronische Lungenerkrankung zu entwickeln [54].

Etwas später, Anfang der 1990er Jahre, wurde dann die Substitutionstherapie mit Surfactant (**Surface Active Agent**) etabliert. Surfactant unterstützt die Stabilisierung des Alveolarsystems und wird erst ab der 35. SSW von der Lunge gebildet. Da pulmonales Versagen aufgrund von Surfactant-Mangel zu den Haupttodesursachen bei Frühgeborenen gehört [55], war die Möglichkeit der Ersatztherapie mittels Surfactant eine der bedeutendsten Errungenschaften in der Geschichte der Neonatologie. In randomisierten, kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass die Surfactantgabe bei Frühgeborenen nicht nur das Auftreten pulmonaler Komplikationen - wie z. B. Pneumothorax, interstitielles Emphysem oder chronische Lungenerkrankung - senkt. Auch das Risiko, in den ersten 28 Lebenstagen zu versterben, wird verringert [56]. In darauffolgenden Studien zeigten sich ebenso Hinweise darauf, dass die prophylaktische oder frühzeitige Gabe von Surfactant unter anderem zu einem höheren Überleben ohne bronchopulmonale Dysplasie führte [57].

Die Erfindung und Entwicklung der o. g. Technologien und Therapiemöglichkeiten hatten einen deutlichen positiven Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit von Früh- und Reifgeborenen. Insgesamt sank die Mortalität bzw. die Anzahl der in den ersten 28 Lebenstagen verstorbenen Neugeborenen in Deutschland zwischen 1970 und 1991 von 17 auf 4 pro 1.000 Lebendgeborene [30]. Im Gegensatz hierzu überlebten Mitte der 1960er Jahre nur ca. 5 % der Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1.000 g („Extremely low birth weight infants“) [58], die neonatale Mortalität (Sterbensrate in den ersten vier Lebenswochen) bei Kindern mit Geburtsgewicht < 1.000 g lag folglich bei etwa 95 %. Noch im Jahr 1973 überlebte in der damaligen Bundesrepublik kein einziges Kind mit einem Geburtsgewicht < 1.000 g das erste Lebensjahr. Heute beträgt die Sterblichkeitsrate von Frühgeborenen < 1.000 g 32 % [4]. In Abbildung 4 sind die Veränderungen der Überlebensrate von Neugeborenen aus der bereits beschriebenen neuseeländischen Studie von Battin et al. für die Jahre 1959 bis 2009 dargestellt. Die Grafik zeigt den prozentualen Anteil der in einem Perinatalzentrum in Auckland geborenen überlebenden Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von 501 – 1.000 g sowie 1.001 – 1.500 g. Sie verdeutlicht die seit Jahrzehnten stetig ansteigende Überlebenswahrscheinlichkeit von Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht.

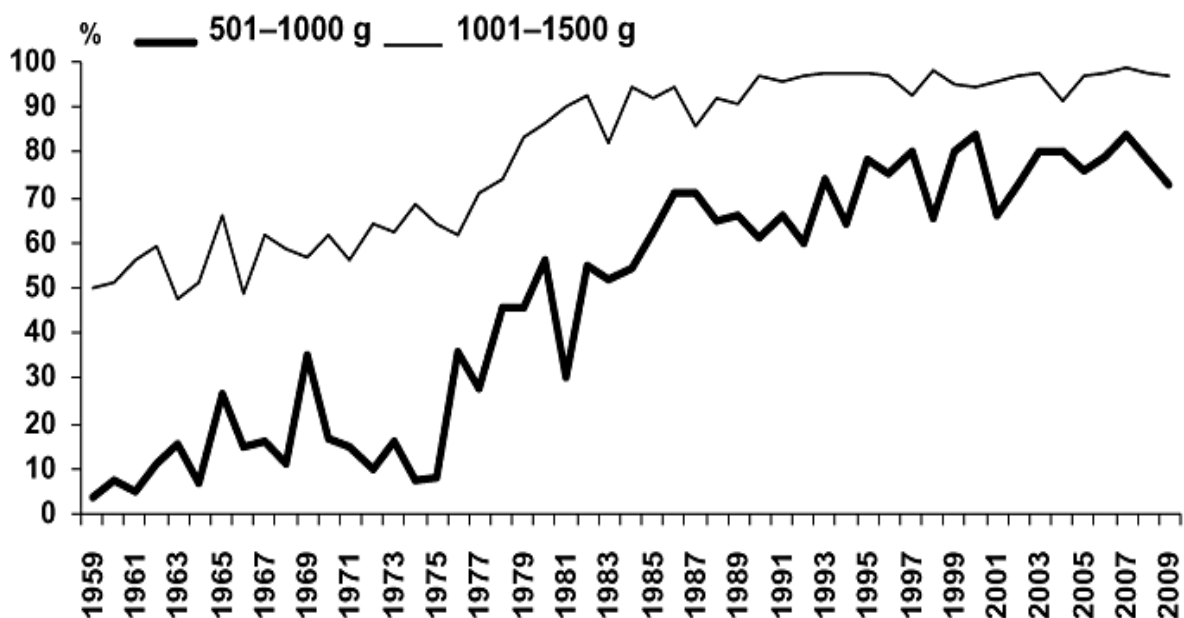


Abbildung 4: Überleben von Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht [37]

Auch die statistische „Überlebensgrenze“ hat sich in den letzten Jahrzehnten verschoben. In den 1960er Jahren lag die Schwangerschaftsdauer, nach der 50 % der Neugeborenen überlebten, bei 29 SSW [34]. Diese „Überlebensgrenze“ hat sich heute bei einer

Schwangerschaftsdauer von 24 SSW und einem Geburtsgewicht von ca. 650 g eingependelt. Die o. g. Fortschritte in der Behandlung von Frühgeborenen führen zu einem Überleben von immer unreiferen Kindern, woraufhin sich neue ethische Fragen auftun.

Ab wann ist eine intensivmedizinische Maximaltherapie von extrem frühgeborenen Kindern indiziert und ethisch vertretbar? Es entflammt eine Debatte um Leben und Tod. In einer gemeinsamen Empfehlung mehrerer Fachgesellschaften (u. a. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin) heißt es, man solle bei Frühgeborenen ab 24 SSW grundsätzlich versuchen, das Leben zu erhalten. Bei Frühgeborenen ab 22 SSW habe „die Entscheidung über eine lebenserhaltende oder eine palliative Therapie in jedem Einzelfall den eingangs dargelegten ethischen und rechtlichen Grundsätzen zu entsprechen und sollte im Konsens mit den Eltern getroffen werden“ [4]. Neben der Entscheidung über Leben und Tod spielt auch die Morbidität eine wichtige Rolle. So zeigten Fanaroff et. al, dass 40 % der überlebenden Frühgeborenen, die mit 24 SSW zur Welt kamen, schwerwiegende neurologische Entwicklungsdefizite aufwiesen [59].

Um eine fundierte Entscheidung in dieser schwierigen Situation treffen und mögliche Handlungsempfehlungen für frühgeborene Kinder und ihre Eltern geben zu können, bedarf es dringend noch weiterer Studien, die die langfristige Entwicklung dieser Kinder näher untersuchen. In diesen Kontext ist auch die vorliegende Studie einzuordnen. Um die Datenlage zu verbessern, führten wir umfassende Untersuchungen bei früh- und reifgeborenen erwachsenen Probanden durch, deren Ergebnisse im Rahmen dieser Arbeit in Bezug auf die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke ausführlich dargelegt werden.

2.3 Folgen und Komplikationen der Frühgeburtlichkeit

2.3.1 Allgemeine Komplikationen

Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Frühgeborenen hängt von vielen unterschiedlichen Faktoren ab. Die AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.) beschreibt in einer aktuellen Leitlinie zu dem Thema „Frühgeborene an der Grenze zur Lebensfähigkeit“ günstige und ungünstige Einflussfaktoren [60]. Zu den prognoseverbessernden Faktoren zählen beispielsweise neben dem protektiven Effekt einer pränatalen Steroidgabe auch das Geschlecht. Mädchen haben demnach eine bessere Überlebensrate als Jungen. Darüber hinaus scheint die Geburt in einem Perinatalzentrum der Maximalversorgung mit hohen Fallzahlen positive Auswirkungen zu haben, die Geburt außerhalb eines Perinatalzentrums demnach negative. Der Einlings-/Mehrlingsstatus hat keinen nennenswerten Einfluss. Zu den negativen Einflussfaktoren gehören neben einer floriden Infektion insbesondere ein niedriges Gestationsalter und Geburtsgewicht. So sinkt die Überlebensrate von Frühgeborenen mit abnehmendem Gestationsalter und Geburtsgewicht, während alle schweren prognosebestimmenden Komplikationen (mit Ausnahme der zystischen periventrikulären Leukomalazie) deutlich zunehmen.

Nicht allein das Gestationsalter und das Geburtsgewicht entscheiden über die Überlebenswahrscheinlichkeit der Frühgeborenen, sondern auch die Unreife von Organsystemen und -funktionen, perinatale Einflüsse und Komplikationen.

Zu den häufigsten Komplikationen durch Frühgeburtlichkeit zählen Probleme des **Atemsystems**. Bis zu 60 % der Frühgeborenen < 30 SSW entwickeln ein Atemnotsyndrom. Der Erkrankung liegt ein Mangel an Surfactant zugrunde, der physiologischerweise zur Stabilität des Alveolarsystems beiträgt. Eine ausreichende Synthese von Surfactant besteht in der Regel erst nach Abschluss der Lungenreife (34 + 0 SSW). Ein Mangel führt bereits unmittelbar nach der Geburt zu zunehmenden Atelektasen, alveolärer Minderbelüftung und Sauerstoffmangel. Die Folgen sind u. a. eine systemische Hypotension, pulmonale Minderperfusion und Azidose, welche wiederum die De-novo-Synthese von Surfactant behindern. Neben Komplikationen wie interstitiellem Emphysem und Pneumothorax kann sich bei Risikopatienten als Folge der pulmonalen Unreife und Langzeitbeatmung eine chronische Lungenerkrankung, die sog. bronchopulmonale Dysplasie, entwickeln.

Das häufigste das **Herz-Kreislauf-System** betreffende Problem Frühgeborener ist ein hämodynamisch signifikanter persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA). Im Fetalkreislauf verbindet der Ductus die A. pulmonalis sinistra mit der Aorta descendens. Bei reifen Neugeborenen verschließt sich der Ductus arteriosus 3 - 5 Tage postnatal mit ansteigenden Sauerstoff-Partialdrücken. Bei Frühgeborenen bleibt diese Anpassung aus und es entwickelt sich zunächst ein Rechts-links-, später ein Links-rechts-Shunt, der ein hämorrhagisches Lungenödem und akute Herzinsuffizienz zur Folge haben kann. Mit der Verschlechterung der Beatmungssituation wird eine intensivierete Beatmung notwendig, wodurch wiederum die Wahrscheinlichkeit einer bronchopulmonalen Dysplasie zunimmt [30].

Eine weitere Komplikation der Frühgeburtlichkeit ist die Hirnblutung. Neben der Unreife des vaskulären Gefäßnetzes und einer fehlenden zerebral-vaskulären Autoregulation spielen auch postnatale Faktoren, wie z. B. Hypotension, Hypoxie, maschinelle Beatmung oder Azidose, eine wichtige Rolle. Durch die gesteigerte Vulnerabilität der kleinsten Gefäße im **Gehirn** kommt es leicht zu Läsionen. Je nach Ausdehnung der Hirnblutung (Einteilung in Grad 1 - 3) kann es zu Obstruktionen mit resultierenden hämorrhagischen venösen Infarkten kommen. Ebenso kann eine Ventrikelblutung den Liquorabfluss und die -resorption behindern, was einen posthämorrhagischen Hydrocephalus zur Folge haben kann. Auch die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) ist eine typische Komplikation Frühgeborener. Hierbei kommt es zu einem symmetrischen, ischämiebedingten Untergang weißer Substanz. Die Ursachen dieser Erkrankung sind vielfältig und können jede Entwicklungsperiode betreffen. Postnatal tritt eine PVL vor allem bei schweren kardiorespiratorischen Problemen auf. Hierzu gehören insbesondere ein PDA, Blutdruckabfälle oder schwere Apnoen [30].

Auch der **Gastrointestinaltrakt** kann von Komplikationen der Frühgeburtlichkeit betroffen sein. Besonders die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) spielt hier eine große Rolle. Sie ist eine akut auftretende, entzündliche Erkrankung des Dünns- sowie Dickdarms multifaktorieller Genese und kann im weiteren Krankheitsverlauf zu Darmnekrosen und Sepsis führen [30].

2.3.2 Frühgeburtlichkeit und Gehirnentwicklung

Der folgende Abschnitt beschreibt die Auswirkungen der Frühgeburtlichkeit auf die Gehirnentwicklung. Aufgrund der Tatsache, dass der Sehnerv sowie die Retina inklusive der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht (pRNFL) Teil des ZNS und somit vorgelagerte Bereiche des Gehirns sind, stellt sich die Frage, ob und inwieweit diese Strukturen durch die Frühgeburtlichkeit und assoziierte Faktoren beeinflusst werden.

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass Frühgeburtlichkeit einen erheblichen Einfluss auf die Entwicklung des Gehirns hat. So weisen ehemalige Frühgeborene beispielsweise eine deutliche Reduktion des kortikalen Volumens der grauen Substanz auf, was in einer mäßigen bis schweren neurologischen Behinderung resultieren kann [61]. Auch im Kindes- und Jugendalter konnte ein weiterhin gestörtes Wachstum des Kortex nachgewiesen werden. Komplikationen wie Ventrikelblutungen, Hypoxie, Sepsis etc., die gehäuft bei Frühgeborenen auftreten, können die kortikale Entwicklung zusätzlich beeinträchtigen. Dadurch kann es zu einem Ungleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen kommen, welches mit dem vermehrten Vorkommen von Epilepsie, Autismus, neurologischen Entwicklungsstörungen und psychischen Erkrankungen in Verbindung gebracht wird [1].

Darüber hinaus beschrieben Salmaso et al. in ihrem Bericht, dass Kinder mit sehr niedrigem Geburtsgewicht typischerweise eine Ventrikulomegalie aufweisen [62]. Diese sowie auch die Reduktion der grauen Substanz werden klinisch häufig beobachtet und sind den Autoren zufolge das Ergebnis einer chronischen Hypoxie als Folge einer unreifen Lungenentwicklung der Frühgeborenen. Des Weiteren berichteten sie über Anomalien der weißen Substanz und ein verringertes Volumen der Basalganglien. Als langfristige Folgen konnten vermehrt kognitive Beeinträchtigungen sowie psychische Erkrankungen, wie z. B. autistische Störungen und Angststörungen, beobachtet werden. Ebenfalls gab es Hinweise auf eine behinderte mikrostrukturelle Organisation sowie Integrität der weißen Substanz. Beide zeigten einen Zusammenhang mit dem Gestationsalter [62]. Ehemalige Frühgeborene, bei denen eine Anomalie der weißen Substanz nachgewiesen wurde, zeigten in Bezug auf Intelligenz, sprachliche Entwicklung und exekutiven Funktionen leichte bis schwere Leistungsbeeinträchtigungen, wobei der Grad der Beeinträchtigung mit dem Grad der Anomalie korrelierte [63].

Da die pRNFL ein vorgelagerter Teil des Gehirns und somit ebenfalls Teil des ZNS ist, stellt sich nun die Frage, ob und inwieweit diese Struktur durch Frühgeburtlichkeit beeinflusst wird. Mit der Optischen Kohärenztomographie (OCT) steht eine neue Untersuchungsmethode zur Verfügung, mit der die RNFL – im Gegensatz zu anderen Strukturen des ZNS – nicht-invasiv, komplikationslos und in kurzer Zeit erfasst und mit hoher Auflösung vermessen werden kann. Diese Tatsache ermöglicht es dem Untersucher, mit nur einer einzigen Untersuchung einen Teil des Gehirns einzusehen und zu analysieren.

2.3.3 Frühgeborenenretinopathie (ROP)

Eine schwerwiegende Komplikation der Frühgeburtlichkeit ist die Entstehung der Frühgeborenenretinopathie, eine proliferative Erkrankung der sich entwickelnden Netzhaut. Erstmals beschrieben wurde die ROP im Jahr 1942 von T. L. Terry [64]. Damals bemerkte er bei einigen Frühgeborenen eine dichte, weiße, fibrovaskuläre Plaque hinter der Linse. Aufgrund dieses Untersuchungsbefundes erhielt die Erkrankung zunächst den Namen „Retrolentale Fibroplasie“ (RLF) und wurde erst später als ROP bezeichnet. In den 1950er Jahren entwickelte sich die RLF in Industrieländern mit einer guten Gesundheitsversorgung zur führenden Ursache für die Erblindung von Säuglingen [65]. Auch heutzutage spielt die ROP eine bedeutende Rolle in der Gesundheitsversorgung. Es gibt Hinweise darauf, dass allein im Jahr 2010 weltweit etwa 32.000 Säuglinge eine Sehbehinderung durch die ROP entwickelten oder sogar erblindeten [66].

In Deutschland werden heutzutage jährlich mehr als 11.000 Kinder auf eine Frühgeborenenretinopathie untersucht, in bis zu 5 % der Fälle besteht Behandlungsbedarf [67]. Die Inzidenz der ROP variiert jedoch stark in den unterschiedlichen Ländern und hängt mit dem sozioökonomischen Status sowie der Qualität und der Zugänglichkeit des Gesundheitssystems zusammen [68]. Bashinsky et al. berichteten beispielsweise, dass jährlich etwa 14.000 Frühgeborene in den USA von einer ROP betroffen sind [65], häufig erfolgt eine spontane Rückbildung. Bei bis zu 1.500 Kindern ist die Erkrankung jedoch so ausgeprägt, dass therapeutischer Behandlungsbedarf besteht [69]. Die Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) Cooperative Group fand heraus, dass eine ROP bei 66 % der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von ≤ 1.250 g sowie bei 82 % der Kinder mit einem Geburtsgewicht von < 1.000 g auftrat [70]. In Indien wurde berichtet, dass eine ROP bei 21,7 % – 51,9 % aller Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht auftrat, wobei die großen prozentualen Unterschiede möglicherweise auch an den

unterschiedlichen Einschlusskriterien der verschiedenen Studien bzgl. des Geburtsgewichts lagen (Charan et al.: ≤ 1.700 g; Vinekar et al.: 1.251 g – 2.750 g; Jalali et al.: 710 g – 2.000 g) [71-73]. In Indien kommen jedes Jahr mehr als 3,5 Millionen Kinder als Frühgeborene zur Welt, was Indien zu dem Land mit den meisten Frühgeburten weltweit macht [3]. Die ROP stellt folglich besonders in Indien aber auch in anderen Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen sowie in entwickelten Ländern ein großes Gesundheitsproblem dar.

Die Pathophysiologie der ROP kann bisher nicht vollständig erklärt werden. Man geht jedoch davon aus, dass es sich um einen zweiphasigen Prozess handelt. Die erste Phase beginnt zwischen der 24. und 32. SSW. In utero erfolgt die retinale Angiogenese hypoxie-induziert und VEGF-vermittelt (VEGF = vascular endothelial growth factor). Im Gegensatz zu reifgeborenen Kindern ist die Vaskularisation der Netzhaut bei Frühgeborenen zum Zeitpunkt der Geburt aber noch nicht abgeschlossen und läuft postnatal weiter. Aufgrund des extrauterin erhöhten Sauerstoffpartialdrucks wird die sich entwickelnde Netzhaut hyperoxisch und das Gefäßwachstum – vor allem unter Sauerstoffgabe bzw. Beatmung – wird gestört. Es kommt zu einer verminderten Produktion von VEGF und IGF-1 (insulin-like growth factor-1), was zur Einstellung der retinalen Angiogenese führt. Die zweite Phase beginnt etwa in der 33. bis 37. SSW und zeichnet sich durch ein desorganisiertes retinales Gefäßwachstum aus. Grund hierfür sind oxidative Schäden an den Endothelzellen sowie die ischämische Netzhaut, die nun vermehrt Wachstumsfaktoren (insbesondere VEGF und IGF-1) sezerniert. Durch Bindegewebsvermehrung und Proliferation abnormer Blutgefäße kommt es zu einer Schädigung der Netzhaut [65]. Je nach Ausmaß der Schädigung können fünf Stadien unterschieden werden. Zunächst bildet sich eine flache Linie als Begrenzung zwischen vaskulärer und avaskulärer Netzhaut (Stadium 1), gefolgt von einer prominenten Leiste (Stadium 2). Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es neben der Ausbildung der prominenten Leiste zu einem extraretinalen Gefäßwachstum (Stadium 3). Das Fortschreiten dieses Vorgangs führt zu weiterer Gefäßwucherung in den Glaskörperraum und schließlich zur Netzhautablösung, wobei man zwischen partieller (Stadium 4) und kompletter (Stadium 5) Netzhautablösung unterscheidet [65, 74, 75]. Die Einteilung der ROP erfolgt nach der Internationalen Klassifikation der ROP (ICROP) [76]. In Tabelle 1 sind die einzelnen Stadien übersichtlich dargestellt. Darüber hinaus wird auch die Einteilung der Erkrankung nach Zonen erläutert. Eine Einteilung für den Schweregrad der Erkrankung findet auch über die Anzahl der zirkulär betroffenen Uhrzeiten, in denen sich die ROP manifestiert, statt. Die Klassifikation anhand der Parameter Stadien, Zonen und Uhrzeiten ist darüber hinaus entscheidend für die Therapie (s. u.).

Stadien der ROP
Stadium 1 – Flache gräulich-weißliche Demarkationslinie zwischen vaskulärer und avaskulärer Netzhaut
Stadium 2 – Prominente Leiste an der Grenze zwischen vaskulärer und avaskulärer Netzhaut
Stadium 3 – Prominente Leiste mit extraretinaler fibrovaskulärer Proliferation
Stadium 4 – Partielle Netzhautablösung ohne Beteiligung der Fovea (4A) oder mit Beteiligung der Fovea (4B)
Stadium 5 – Totale Netzhautablösung
Zonen der ROP
Zone I – Bereich innerhalb eines Kreises mit einem Radius, der dem doppelten Abstand vom Sehnervenkopf zur Fovea entspricht
Zone II – Bereich von der Grenze der Zone I bis zur nasalen Ora serrata
Zone III – Verbleibender Bereich der temporalen Netzhaut jenseits von Zone II
Zirkuläre Ausbreitung/Ausmaß: Das Ausmaß der Erkrankung wird durch die Anzahl der 30-Grad-Sektoren (Uhrstunden) angegeben, die von der Retinopathie betroffen sind

Tabelle 1: Klassifikation der ROP nach ICROP [76]

Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer ROP ist der Grad der Frühgeburtlichkeit. Dabei gilt: Je niedriger das Gestationsalter und das Geburtsgewicht, desto höher ist das Risiko für die Ausbildung einer ROP. Darüber hinaus gibt es eine Reihe weiterer postnataler Faktoren, die zur Entstehung einer ROP beitragen können [77-81]. Hierzu zählen u. a. die Verwendung von zusätzlichem Sauerstoff, intraventrikuläre Blutungen, Sepsis und die Verabreichung von Blutprodukten. Weiter können auch mechanische Beatmung, Apnoe, Surfactant-Therapie, Anämie und Thrombozytopenie sowie eine geringe postnatale Gewichtszunahme (< 50 % des Geburtsgewichts bis zur 6. Lebenswoche) die Entstehung einer ROP begünstigen. Auch niedrige frühe Spiegel von IGF-1 werden mit einer langsameren Gewichtszunahme und einer schwereren ROP in Verbindung gebracht. Der Überwachungsalgorithmus WINROP (weight (dt. Gewicht), IGF-1, neonatale ROP) verwendet das Gestationsalter, die IGF-1-Spiegel im Serum sowie die postnatale Gewichtszunahme und dient der Identifikation von Säuglingen, die ein hohes Risiko für die Entwicklung einer ROP haben [82]. Um die Erkrankung möglichst früh zu erkennen und adäquat behandeln zu können, werden in Deutschland aktuell alle Risikofrühgeborenen augenärztlich auf eine ROP gescreent. Laut aktueller Leitlinie aus dem Jahr 2020 ist ein Screening indiziert bei Frühgeborenen mit GA < 31 + 0 SSW (bei unbekanntem Gestationsalter unter < 1.500 g Geburtsgewicht) sowie bei allen Frühgeborenen mit Gestationsalter < 37 + 0 SSW und erhöhtem Risiko für eine ROP. Ein Risiko für die Entwicklung einer ROP besteht laut Leitlinie z. B. aufgrund einer postnatalen Sauerstoffgabe von > 5 Tagen, einer ECMO-Therapie oder relevanter Komorbiditäten (z. B. schwere NEC, BPD, Sepsis oder transfusionsbedürftiger Anämie). Die erste Untersuchung

sollte in der sechsten postnatalen Woche (jedoch nicht vor einem postmenstruellen Alter von 31 + 0 Wochen) erfolgen. Die Abstände der Folgeuntersuchungen variieren je nach Schwere und Entwicklung der ROP [83].

Besteht Behandlungsbedarf, stehen mehrere Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Dabei legten insbesondere zwei Studien den Grundstein für die Einführung von ROP-Behandlungsprotokollen: die Studien der Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (CRYO-ROP) und der Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (ETROP) [84, 85]. Die Ergebnisse der CRYO-ROP-Studie ließen den Schluss zu, dass eine transsklerale Kryotherapie, bei der Sklera und Choroidea sowie große Teile der avaskulären Netzhaut transskleral kryotherapiert wurden und folglich vernarben, wirksam gegen ungünstige Verläufe der ROP sind. Die Studie zeigte recht gute Ergebnisse bei der Reduktion der Rate an Netzhautablösungen [84]. Aufgrund der ermutigenden Ergebnisse wurde später die ETROP-Studie durchgeführt, in der die frühe Behandlung mittels Laserphotokoagulation bei Typ-1-ROP sehr gute Ergebnisse zeigte. Zur Typ-1-ROP (nach ETROP-Studie) gehören:

- Zone I, ROP-Stadium 1, 2 oder 3 **mit** Pluszeichen
- Zone I, ROP-Stadium 3 **ohne** Pluszeichen
- Zone II, ROP-Stadium 2 oder 3 **mit** Pluszeichen

In der ETROP-Studie wurden Pluszeichen als das Bestehen einer Turtuositas (Dilatation und Schlingelung der Gefäße) in mindestens zwei Quadranten (≥ 6 Uhrzeiten) der hinteren retinalen Blutgefäße definiert [85]. Alle Augen, die die Behandlungskriterien der Typ-1-ROP nicht erfüllten, wurden danach als Typ-2-ROP bezeichnet und sollten engmaschig und regelmäßig auf spontane Rückbildung oder Progression der ROP nachbeobachtet werden.

Eine neue Behandlungsmöglichkeit stellt die Hemmung der Neovaskularisierung durch die intravitreale Injektion von Anti-VEGF-Antikörpern dar. Bislang sind kontrollierte randomisierte Studien zu deren Wirksamkeit und Sicherheit allerdings noch rar. Aktuell liegen nur zwei randomisierte Studien vor, in denen sich eine Anti-VEGF-Therapie gegenüber der Lasertherapie hinsichtlich des strukturellen Outcomes allerdings überlegen zeigte. Mintz-Hittner et al. untersuchten in ihrer Studie 143 Kinder mit einer ROP und verglichen die intravitreale Injektion des VEGF-Inhibitors Bevacizumab (Handelsname Avastin®; Hersteller Roche) mit der konventionellen Lasertherapie (BEAT-ROP). Primärer

Endpunkt dieser Untersuchung war ein therapiebedürftiges Wiederauftreten der ROP vor der 54. postmenstruellen Woche. Einerseits konnten gute Ergebnisse erzielt werden, indem die Bevacizumab-Gruppe signifikant weniger ROP-Rezidive aufwies im Vergleich zu der Gruppe, die mit Lasertherapie behandelt wurde und insbesondere bei Zone I Erkrankungen einen Vorteil aufwies. Es konnte ein Weiterwachsen der retinalen Gefäße in die Netzhautperipherie auch nach intravitrealer Bevacizumab-Injektion beobachtet werden, die konventionelle Lasertherapie führte hingegen zu einer permanenten Zerstörung der peripheren Netzhaut, indem die Behandlung dort Narbenareale induzierte. Andererseits wurde auch in der Bevacizumab-Gruppe über Rezidive und späte Netzhautablösungen berichtet. Letztlich kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die Studiengröße insgesamt zu klein war, um die Sicherheit des Medikaments beurteilen zu können [86].

In einer neueren randomisiert-kontrollierten Studie (RAINBOW Studie) von Stahl et al. aus dem Jahr 2019 wurden 214 Kinder, die die Kriterien für eine ROP-Therapie erfüllten, untersucht [87]. Die Probanden wurden gleichermaßen in drei Gruppen aufgeteilt und erhielten entweder eine intravitreale Einzeldosis mit 0,1 mg oder 0,2 mg des VEGF-Inhibitors Ranibizumab (Handelsname Lucentis®; Hersteller Novartis) oder eine Lasertherapie. Als primärer Endpunkt wurde das Überleben ohne aktive Retinopathie, ohne ungünstige strukturelle Ergebnisse oder die Notwendigkeit einer anderen Behandlung nach oder vor 24 Wochen festgelegt. Zwar wurde der statistisch signifikante Nachweis einer Überlegenheit von Ranibizumab knapp verfehlt ($p = 0,051$), der Anteil der erfolgreich behandelten Kinder war allerdings in der mit 0,2 mg Ranibizumab behandelten Gruppe mit 80 % deutlich größer als in der Lasergruppe (66 %). Die Untersuchungsergebnisse waren insgesamt so vielversprechend, dass die European Medical Agency (EMA) Ranibizumab, basierend auf den Daten der RAINBOW Studie, als bisher einzigen VEGF-Inhibitor für die Anwendung bei ROP empfohlen und zugelassen hat. Da die ROP-Therapie mit Anti-VEGF-Antikörpern ein noch sehr junges Forschungsgebiet darstellt und zum Teil lange Nachbeobachtungszeiträume notwendig sind, können bisher allerdings kaum Aussagen über die langfristigen (Neben-)Wirkungen der Therapie getroffen werden. Als weiteres Problem kann es auch nach initialer Anti-VEGF-Therapie zu Rezidiven kommen, sodass im weiteren Verlauf eine Lasertherapie erforderlich wird. Positiv hervorzuheben ist jedoch, dass in der Studie von Stahl et al. insbesondere die Rate der unerwünschten strukturellen Veränderungen, die im späteren Leben zu Einschränkungen des Sehvermögens führen können, in der Ranibizumab-Gruppe (0,2 mg) niedriger war als in der Lasergruppe [87]. Darüber hinaus deuten mittelfristige Ergebnisse von Untersuchungen nach Anti-VEGF-

Therapie auf einen geringeren Anteil schwerer Kurzsichtigkeit [88] bei vergleichbarer Sehschärfe [89] im Vergleich zur Lasertherapie hin.

Für die Therapie der ROP stehen demnach verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, wobei die retinale Laserkoagulation sowie die intravitreale Injektion von Anti-VEGF-Antikörpern am häufigsten durchgeführt werden. Bei der Wahl der Therapieverfahren verweist die aktuelle Leitlinie auf die Stellungnahme der ophthalmologischen Fachgesellschaften und beschreibt folgende Indikationen zur ROP-Therapie mittels Laser- oder Anti-VEGF-Therapie:

- Zone III: Therapie i. d. R. auch bei Vorliegen von Plus-Symptomatik nicht erforderlich
- Zone II: Therapie spätestens bei Erreichen von Stadium 3 über 5 zusammenhängende oder 8 nicht zusammenhängende Uhrzeiten in Verbindung mit einer Plus-Symptomatik am hinteren Augenpol (sog. „threshold disease“); Eine frühere Behandlung von Stadium 3+ in Zone II (bereits ab einer betroffenen Uhrzeit) kann sinnvoll sein
- Zone I: Therapie indiziert bei Vorliegen einer Plus-Symptomatik (unabhängig vom ROP-Stadium) oder bei Vorliegen eines Stadium 3 (unabhängig vom Vorliegen einer Plus-Symptomatik)
- Behandlung ist indiziert bei Vorliegen einer aggressiv-posterioren ROP (AP-ROP) in Zone I oder in posteriorer Zone II, aufgrund der oft schnellen Progression ist eine besonders zeitnahe Behandlung angezeigt (manchmal innerhalb von 24 Stunden)

In den fortgeschrittenen Stadien (Stadium 4A, 4B und 5) kann auch eine frühzeitige Netzhaut-Operation indiziert und sinnvoll sein. Die Vitrektomie beispielsweise gehört zu den netzhautchirurgischen Verfahren der ROP-Therapie und gilt im Falle einer partiellen oder vollständigen Netzhautablösung als Ultima Ratio. Die Wahl der chirurgischen Methode hängt dabei vom ROP-Stadium, dem Ausmaß sowie der Traktionslage ab [90]. Vor allem im ROP-Stadium 5 lieferte die Vitrektomie bei der Befestigung der Netzhaut gute Ergebnisse. Leider sind trotzdem nur 10 % dieser Patienten dazu in der Lage, große Objekte im Nahbereich zu sehen [91]. Insgesamt sind die funktionellen Ergebnisse erheblich schlechter als nach erfolgreicher Therapie in früheren Stadien der ROP [83]. Die ROP als Folge der Frühgeburtlichkeit ist und bleibt also nach wie vor ein großes Problemfeld für Patienten sowie Behandler und ist Gegenstand aktueller Forschung.

2.4 Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf das Auge

2.4.1 Embryologie des Auges

Das menschliche Auge ist hinsichtlich der embryologischen Entwicklung als Teil des Gehirns anzusehen. Dies erklärt z. B., weshalb die Nervenzellen des Auges (insbesondere des Nervus opticus sowie der Ganglienzellschicht der Netzhaut) von Oligodendrozyten ummantelt sind. Diese kommen ausschließlich im ZNS vor, wohingegen die Myelinisierung der Nervenzellen im peripheren Nervensystem durch sog. Schwann-Zellen erfolgt. Die verschiedenen Strukturen des Auges bilden sich aus Ektoderm und Mesoderm. So entstehen aus dem Augenbecher, der neuroektodermalen Ursprungs ist, die Neuroretina, das retinale Pigmentepithel, das Ziliar- und Irisepithel sowie die Irismuskeln. Die Augenlinse, die während der Embryonalentwicklung in den Augenbecher verlagert wird, geht aus dem Oberflächenektoderm, genauer der ektodermalen Plakode, hervor. Die innere Schicht der Cornea, das Irisstroma, die Uvea sowie die Blutgefäße des Auges hingegen sind mesodermaler Herkunft [92].

Die Entwicklung des ZNS beginnt am Ende der 3. Woche der Embryonalentwicklung mit der Differenzierung der Neuralplatte, einer Ektodermverdickung. Die Neuralplatte bildet mit fortschreitender Entwicklung eine zentrale Furche, die Neuralrinne, aus, deren Ränder sich zu Neuralfalten ausbilden und verschmelzen. Dadurch entsteht das sog. Neuralrohr, die Anlage von Gehirn und Rückenmark, welches sich mit Abschluss der 4. Woche der Embryonalentwicklung verschließt. Unmittelbar vor Verschluss der vorderen Öffnung des Neuralrohrs (der Neuroporus anterior) stülpen sich zwei Furchen (Sulci optici) aus. Diese stellen die Anlage des zukünftigen Auges dar. Mit Verschluss des Neuroporus anterior entwickeln sich die Augenfurchen zu Augenbläschen, welche sich später dem Oberflächenektoderm annähern und so die Entwicklung einer Linsenplakode auslösen. Gegen Ende der 5. Entwicklungswoche falten sich die Augenbläschen zum doppelwandigen Augenbecher mit Augenbecherstiel um. Gleichzeitig stülpt sich die Linsenplakode in den Augenbecher hinein. Dadurch entstehen an der lateralen Oberfläche zwei Vertiefungen, die Linsengrübchen, welche kurze Zeit später aufeinander zuwachsen und zu Beginn der 6. Woche die Linsenbläschen bilden [92, 93]. Diese lösen sich später vom Oberflächenektoderm ab und verlagern sich in den Augenbecher. Auf der Unterseite des Augenbecherstiels entsteht eine Rinne – die sog. Augenbecherspalte. In dieser entwickeln sich A. und V. hyaloidea und verlaufen zum Augenbecher, um das embryonale Auge von innen zu versorgen. Der Augenbecherstiel differenziert sich zum Nervus opticus. Mit dem

Schluss der Augenbecherspalte verlaufen nun A. und V. hyaloidea im N. opticus. Kommt es zu einem fehlerhaften Verschluss der Augenbecherspalte, führt dies zum typischen Kolobom. Die prinzipiellen morphogenetischen Prozesse der Augenentwicklung sind etwa gegen Ende des 2. Monats weitgehend abgeschlossen. Zur funktionellen Reifung sind jedoch weitere Differenzierungsvorgänge notwendig, die sich bis zur Geburt und sogar darüber hinaus erstrecken. Etwa im 2. bis 3. Entwicklungsmonat bilden sich die Choroidea, die Sklera und die Cornea aus dem Mesenchym, das den Augenbecher umgibt. Außerdem werden etwa zeitgleich das Stroma und Endothel der Hornhaut sowie das Stroma von Iris und Ziliarkörper aus Neuralleistenzellen gebildet. Bei Neuralleistenzellen handelt es sich um eine Zellpopulation, die ihren Ursprung zwischen dem Neuralrohr als Anlage des ZNS und dem nicht neuralen Oberflächenektoderm hat [94]. Kommt es zu einer fehlerhaften Differenzierung dieser Zellen, kann dies u. a. ein kongenitales Glaukom zur Folge haben. Etwa in dieser Entwicklungsperiode entstehen auch die Augenlider sowie der Glaskörper. Im 7. – 9. Entwicklungsmonat kommt es zur Obliteration der A. und V. hyaloidea und Differenzierung zur A. centralis retinae, welche nun nur noch die Netzhaut versorgt. Auch die Pupille entsteht in diesem Zeitraum und wird erst durch eine Gefäßobliteration um die Geburt frei.

Es gibt einige Prozesse in der Entwicklung des menschlichen Auges, die über die Geburt hinausgehen. Hierzu gehören unter anderem die Synthese von Melaningranula, die über die Augenfarbe entscheidet. In der Regel setzt diese erst in den ersten Lebenstagen ein. Auch die Entwicklung der Netzhautgefäße ist zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht abgeschlossen [95] und hat erst 3 Monate nach der Geburt ihre volle Ausdehnung erreicht, die Zapfen und Stäbchen der Netzhaut sogar zum Teil erst nach einigen Jahren [92]. Mit der komplexen Entwicklung des Sehorgans ist das visuelle System somit eines der letzten Systeme, die sich beim Menschen vollständig entwickeln. Da das Auge eines frühgeborenen Kindes noch nicht voll ausgebildet ist, verwundert es nicht, dass sowohl die Frühgeburtlichkeit selbst als auch das Entstehen einer Frühgeborenenretinopathie die weitere physiologische Augenentwicklung stören können.

2.4.2 Sehschärfe und Refraktion

In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Frühgeburtlichkeit und das postnatale Auftreten einer ROP zu einer Störung der physiologischen Augenentwicklung führen und einen Einfluss auf die Reifung der Sehfunktion haben. Uprety et al. untersuchten beispielsweise insgesamt 76 Früh- und Reifgeborene zum Zeitpunkt der Geburt, am errechneten Geburtstermin (nur bei Frühgeborenen) sowie im Alter von 3 und 6 Monaten. Sie zeigten, dass Frühgeborene eine deutliche positive Korrelation zwischen Gestationsalter und Refraktionsfehler sowie einen Trend zu zunehmender Myopie aufwiesen. Ebenfalls stellten sie signifikante Unterschiede bezüglich Astigmatismus und Anisometropie zwischen den beiden Gruppen fest. Während Astigmatismus und Anisometropie bei Frühgeborenen mit zunehmendem Alter eher stiegen, zeigte sich bei der Kontrollgruppe ein abnehmender Trend [96]. Holmström et al. untersuchten 224 etwas ältere ehemaligen Frühgeborene im Alter von jeweils 6, 18, 30 und 42 Monaten. Dabei zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen niedrigem Visus und niedrigem Gestationsalter. Ebenfalls bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der Sehschärfe von Kindern, die postnatal eine ROP entwickelten, im Vergleich zu Kindern ohne ROP ($p < 0,001$) [97].

Fieß et al. analysierten im Rahmen der Wiesbaden Prematurity Study ein Probandenkollektiv von 503 früh- und reifgeborenen Kindern im Alter von 4 – 10 Jahren. Sie beobachteten, dass die ehemals extrem Frühgeborenen mit einem GA ≤ 28 Wochen sowie die Kinder mit einem GA ≤ 32 Wochen, die postnatal eine ROP entwickelten, einen erhöhten Anteil an Refraktionsfehlern sowie eine reduzierte Sehschärfe im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe aufwiesen. Auch der Anteil an Kindern mit einer Anisometropie war in der Studienkohorte mit 10 % doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe (5 %) [6]. Ähnliche Ergebnisse erzielten Larsson et al. in ihrer Untersuchung von jeweils über 200 früh- und reifgeborenen Kindern im Alter von 10 Jahren. Sie konnten feststellen, dass signifikante Refraktionsfehler mit 29,6 % bei ehemals Frühgeborenen im Vergleich zu 7,8 % bei der reifgeborenen Kontrollgruppe etwa viermal häufiger auftraten. Signifikante Refraktionsfehler waren in dieser Untersuchung definiert als Hypermetropie > 3 dpt, Myopie ≤ -1 dpt, Astigmatismus von ≥ 1 dpt und Anisometropie von ≥ 1 dpt, wobei die frühgeborenen Kinder bei allen genannten Refraktionsfehlern höhere Prävalenzen aufwiesen als Reifgeborene [98]. O'Connor et al. untersuchten 254 10- bis 12-jährige ehemalige Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1.701 g und verglichen sie mit einer gleichaltrigen Kontrollgruppe von 169 ehemals reifgeborenen Kindern. Auch sie stellten fest,

dass Kinder, die mit einem niedrigem Geburtsgewicht auf die Welt kamen, signifikant schlechtere Sehfunktionen aufwiesen als die Gruppe der Reifgeborenen. Die Rate an ophthalmischen Morbiditäten war in der frühgeborenen Studienkohorte mit 50,8 % wesentlich höher als in der gesunden Kontrollgruppe (19,5 %). Unter anderem wiesen die frühgeborenen Studienteilnehmer eine höhere Inzidenz von Myopie sowie eine statistisch signifikant niedrigere Fern- und Nahsehschärfe sowohl für das uni- als auch für das binokulare Sehen auf. Bezüglich des ROP-Stadiums zeigten Kinder mit einem ROP-Stadium 3 oder mehr im Vergleich zu den Kindern mit leichter oder ohne ROP eine signifikant niedrigere Sehschärfe [99].

Unterschiede in der Sehfunktion von ehemaligen Früh- im Vergleich zu Reifgeborenen zeigten sich sogar bis ins junge Erwachsenenalter. Erst kürzlich berichteten Pétursdóttir et al. von den Ergebnissen ihrer Untersuchung von ehemaligen Früh- und Reifgeborenen im Alter von 25 – 29 Jahren. In der Gruppe der Frühgeborenen zeigte sich eine höhere Prävalenz von Astigmatismus $\geq 1,0$ dpt, häufiger ein sphärisches Äquivalent $\geq 1,5$ dpt sowie eine höhere Rate an Anisometropien $\geq 1,0$ dpt als bei der reifgeborenen Kontrollgruppe. Die höchste Rate an Anisometropie sowie Astigmatismus je $\geq 1,0$ dpt zeigte sich in der Gruppe derjenigen Frühgeborenen, die postnatal eine ROP entwickelten [100]. Es gibt folglich Hinweise darauf, dass sowohl die Frühgeburtlichkeit selbst als auch die Entwicklung einer ROP die Sehfunktion dauerhaft beeinträchtigen können. Die Studienlage im Erwachsenenalter ist aktuell jedoch ungenügend, sodass bisher kaum fundierte Aussagen über die tatsächlichen Langzeitfolgen bezüglich der Augenentwicklung gemacht werden können.

2.4.3 Strabismus

Frühgeburtlichkeit sowie das postnatale Auftreten einer ROP sind von besonderer Bedeutung für die Organentwicklung in der Kindheit. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Neugeborene mit niedrigem Gestationsalter und dem postnatalen Auftreten einer ROP ein erhöhtes Risiko für morphologische Organveränderungen sowie eine erhöhte Strabismusprävalenz in der Kindheit aufwiesen [101, 102]. Holmström et al. untersuchten in ihrer Studie mehr als 200 Frühgeborene jeweils im Alter von 6, 18, 30 und 42 Monaten. Dabei wurde bei 13,5 % der Kinder ein Schielen festgestellt (davon 77,4 % Esotropie, 22,6 % Exotropie). Bei Kindern, die postnatal eine ROP entwickelten, war die

Strabismusprävalenz mit 18,1 % im Gegensatz zu 10,4 % bei Kindern ohne ROP besonders hoch [97].

In einer Untersuchung von 130 Frühgeborenen im Alter von 5 Jahren beobachteten Schalijs-Delfos et al. sogar noch höhere Strabismusprävalenzen. Bei insgesamt 22 % der ehemals frühgeborenen Kinder mit GA < 37 Wochen zeigte sich ein Schielen, wobei es deutliche Unterschiede in den einzelnen Untergruppen gab. In der Gruppe C (GA < 37 und > 32 Wochen) schielten 5 % der Kinder, wohingegen die Gruppen B (GA ≥ 28 und ≤ 32 Wochen) bzw. A (GA < 28 Wochen) deutlich höhere Strabismusprävalenzen von 33 bzw. 39 % aufwiesen [103]. Als Referenzwert dient das Ergebnis der nachfolgenden Untersuchung. Die Häufigkeit von Schielen bei 6- bis 10-jährigen Kindern in Deutschland wurde durch die Studie „Expertise: Früherkennungsuntersuchungen bei Kindern im Alter von 6 bis 10 Jahren“ untersucht. Dabei zeigte sich eine durchschnittliche Strabismusprävalenz von 4,2 % in dieser Altersgruppe [104]. In Kongruenz zu den Ergebnissen der oben genannten Autoren beobachteten Fieß et al. im Rahmen der Wiesbaden Prematurity Study (WPS) ähnlich hohe Strabismusprävalenzen. Sie untersuchten mehr als 500 früh- (GA ≤ 32 Wochen) und reifgeborene (GA ≥ 37 Wochen) Kinder im Alter von 4 bis 10 Jahren. Die Autoren berichteten, dass 2 % der ehemaligen reifgeborenen Kinder zum Zeitpunkt der Untersuchung schielten, wohingegen bei 18 % der ehemaligen Frühgeborenen ein Schielen bestand. Die höchste Strabismusprävalenz mit 26 % zeigte sich in der Gruppe der extrem frühgeborenen Kinder mit postnatalem Auftreten einer ROP [6]. Diese Befunde haben unter anderem große Auswirkungen auf das dreidimensionale Sehen. In einer weiteren Arbeit von Fieß et al. zur Prävalenz von Strabismus bei ehemaligen Frühgeborenen konnte beobachtet werden, dass keines der untersuchten Kinder mit manifestem Strabismus die Fähigkeit zum Binokularsehen aufwies [105].

Veränderungen bezüglich der Häufigkeit von Schielen scheinen bis ins junge Erwachsenenalter bestehen zu bleiben. Im Rahmen der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) wurden 17.640 Probanden im Alter von 0 bis 17 Jahren untersucht. Schuster et al. berichteten über eine Strabismusprävalenz von 4,1 %, wobei das Schielen eine unabhängige Assoziation mit dem Gestationsalter der Teilnehmer aufwies [106]. Erst kürzlich veröffentlichten Lingham et al. ähnliche Ergebnisse im Rahmen der Raine Studie. Im Alter von 20 Jahren unterzogen sich mehr als 1.000 Studienteilnehmer einer umfassenden Augenuntersuchung. Dabei beobachteten die Autoren eine Strabismusprävalenz von 3,5 %, wobei das Schielen – insbesondere die Esotropie – mit

einem niedrigen Gestationsalter assoziiert war [107]. Das Schielen ist mit einer Prävalenz von etwa 4 % eine der häufigsten chronischen Augenerkrankungen. Daten zur Veränderung der Häufigkeit im Erwachsenenalter sind bisher allerdings nicht ausreichend vorhanden, sodass es auf diesem Gebiet noch weiterer Forschung bedarf.

2.4.4 Veränderungen der Augengeometrie

In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Frühgeburtlichkeit zu vielfältigen Veränderungen der Augengeometrie führen kann, wie z. B. zu einer steileren Hornhaut, einer flacheren Vorderkammer, einer kürzeren Achsenlänge sowie einer veränderten Netzhautmorphologie.

Kirwan et al. untersuchten die Augen von Frühgeborenen im Rahmen eines ROP-Screenings. Die ersten Messungen erfolgten im GA von 31 Wochen, weitere Untersuchungen folgten in regelmäßigen Abständen bis zum Erreichen des Geburtstermins. Die Autoren beobachteten, dass die Frühgeborenen sehr dicke Hornhäute sowie kleine Hornhautdurchmesser aufwiesen, wobei eine starke negative Korrelation zwischen diesen beiden Parametern festgestellt wurde. Die zentrale Hornhaut wurde ab der 31. Woche bis zum Erreichen des Geburtstermins progressiv und signifikant dünner, was sich in einer deutlichen Zunahme des Hornhautdurchmessers widerspiegelte [108]. Islam et al. berichteten kürzlich über ähnliche Veränderungen. In ihrer Untersuchung von 87 Frühgeborenen in einem GA zwischen 30 und 44 Wochen zeigte sich, dass diese umso dickere Hornhäute aufwiesen, je früher sie geboren waren, und dass die zentrale Hornhautdicke anschließend umso schneller abnahm, je niedriger GA und Geburtsgewicht waren [109]. Fieß et al. untersuchten 485 früh- und reifgeborene Kinder im Alter von 4 bis 10 Jahren. Im Gegensatz zu den oben genannten Studien wurden in den beiden Gruppen dabei keine Unterschiede in der Hornhautdicke beobachtet. Jedoch zeigte sich in Kongruenz mit den anderen Autoren, dass ehemalige Frühgeborene signifikant kleinere Hornhautradien bzw. -durchmesser sowie stärker gekrümmte Hornhäute als Reifgeborene aufwiesen, was darauf hindeutet, dass die Hornhautmorphologie stark durch eine Frühgeburtlichkeit beeinflusst wird [110]. In Übereinstimmung damit konnte im Rahmen der National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) nachgewiesen werden, dass ein niedriges Geburtsgewicht als Surrogatmarker für Frühgeburtlichkeit auch noch im Jugendalter mit kornealen Veränderungen verknüpft war. In die Studie wurden 4801 Probanden im Alter zwischen 12 und 15 Jahren eingeschlossen und untersucht. Die Autoren

beobachteten, dass Teilnehmer mit einem niedrigen Geburtsgewicht (< 2.500 g) steilere Hornhäute aufwiesen als Teilnehmer mit einem normalen oder hohen (> 4.100 g) Geburtsgewicht [111]. Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie konnten vergleichbare Veränderungen der Hornhaut sogar im Erwachsenenalter nachweisen. Insgesamt wurden die Augen von mehr als 7.000 Probanden im Alter von 40 bis 80 Jahren analysiert. In der Auswertung zeigten sich Zusammenhänge zwischen dem Geburtsgewicht und der Hornhautkrümmung sowie der zentralen Hornhautdicke. Die multivariable Analyse ergab, dass ein niedriges Geburtsgewicht mit einer Ausdünnung der zentralen Hornhautdicke, einem niedrigeren Hornhautradius und folglich mit einer steileren Hornhautkrümmung verbunden war [112].

Auch die Vorderkammer und die Linse von Frühgeborenen können strukturelle Veränderungen aufzeigen. Zha et al. führten beispielsweise biometrische Messungen an 141 Früh- und Reifgeborenen im postkonzeptionellen Alter von 40 Wochen durch. Die frühgeborenen Kinder wiesen dabei signifikant flachere Vorderkammern sowie dickere Linsen im Gegensatz zu den Reifgeborenen auf [113]. Fieß et al. erzielten in ihrer Untersuchung von Früh- und Reifgeborenen zwischen 4 und 10 Jahren ähnliche Resultate. Insbesondere bei den extrem frühgeborenen Kindern ($GA \leq 28$ SSW) fand sich eine signifikant geringere Vorderkammertiefe im Vergleich zu den reifgeborenen Kindern [110]. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Beobachtungen von Ecsedy et al. Sie analysierten 118 Augen von früh- und reifgeborenen Kindern, die zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 7 und 14 Jahren alt waren. Die Autoren berichteten über signifikant dickere Linsen sowie eine geringere Vorderkammertiefe bei den ehemals Frühgeborenen, wobei die Vorderkammertiefe noch stärker durch das Stadium der ROP als durch die Frühgeburtlichkeit beeinflusst wurde [114].

Außerdem kann Frühgeburtlichkeit zu Veränderungen der Achsenlänge führen. Zha et al. beobachteten im Neugeborenenalter eine signifikante Korrelation zwischen Gestationsalter und Achsenlänge, wobei Frühgeborene eine deutlich kürzere Achsenlänge aufwiesen als die reifgeborene Kontrollgruppe [113]. Fieß et al. berichteten von ähnlichen Veränderungen bei einem älteren Probandenkollektiv. Sie analysierten die Augen von 4- bis 10-Jährigen mittels Scheimpflug-Bildgebung. Bei der Untersuchung konnte beobachtet werden, dass die axiale Länge umso kürzer war, je geringer das Gestationsalter war. Dabei wies die Gruppe der extrem Frühgeborenen mit $GA \leq 28$ Wochen und ohne Entwicklung einer ROP insgesamt die geringste axiale Länge auf [110]. Im Einklang damit stehen die Ergebnisse

von Ecsedy et al. Sie untersuchten früh- und reifgeborene Kinder im Alter von 7 bis 14 Jahren mittels Scheimpflugkamera und berichteten ebenfalls über signifikant kürzere Achsenlängen in der Gruppe der Frühgeborenen [114]. Aktuelle Studien deuten ebenso auf eine veränderte Augengeometrie bei ehemals Frühgeborenen im Erwachsenenalter hin. Im Rahmen der Gutenberg Gesundheitsstudie wurden die Augen von 7.120 Teilnehmern im Alter von 40 bis 80 Jahren biometrisch untersucht. Fieß et al. zeigten dabei einen Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht – als Indikator für Frühgeburtlichkeit – und einer Verkürzung der axialen Länge ($p < 0,001$) [112].

Zusätzlich konnte in zahlreichen Untersuchungen eine veränderte Netzhautmorphologie nachgewiesen werden. Erst kürzlich veröffentlichten Shen et al. neue Daten. Untersucht wurden 83 Säuglinge im postmenstruellen Alter von 36 ± 1 Wochen mittels OCT. Sie beobachteten, dass die retinale Nervenfaserschicht (RNFL) umso dünner war, je niedriger das GA und das Geburtsgewicht waren [24]. Auch bei Kindern konnten strukturelle Netzhautveränderungen festgestellt werden. In einer Untersuchung von 4- bis 10-Jährigen fanden Fieß et al. heraus, dass ehemalige Frühgeborene eine dickere Netzhaut im fovealen Bereich aufwiesen. Dies zeigte sich sowohl für extrem als auch für sehr frühgeborene Kinder. Die inneren Netzhautstrukturen (Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht) erwiesen sich im Vergleich dazu als dünner, was die Hypothese einer Störung der lateralen Zellmigration weg von der Fovea bei Frühgeborenen unterstützt. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen der fovealen Netzhautdicke und der Sehschärfe gefunden, was darauf hinweist, dass Veränderungen der Netzhautdicke bei Frühgeborenen einen Einfluss auf die Sehfunktion haben könnten [115]. Erst vor Kurzem berichteten Maleita et al. über ähnliche Beobachtungen. Sie untersuchten die Dicke aller Netzhautschichten bei 3- bis 17-jährigen Reifgeborenen und Frühgeborenen ohne ROP und verglichen diese. Im nasalen äußeren Sektor, in der Ganglienzellschicht sowie in der inneren plexiformen Schicht zeigte sich eine signifikante Abnahme der Netzhautdicke in der Gruppe der Frühgeborenen [116]. Bei Säuglingen [10] und Kindern [15, 25] wurde außerdem ein Zusammenhang zwischen einer veränderten peripapillären Nervenfaserschicht (pRNFL) und Frühgeburtlichkeit festgestellt. Dies ist von besonderer Bedeutung, da die pRNFL als Teil des Gehirns ein möglicher Marker für Veränderungen des ZNS sein könnte. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde deshalb dieser Zusammenhang untersucht und ein Überblick über die bisherige Literatur in den folgenden Kapiteln dargestellt.

2.5 Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die retinale

Nervenfaserschicht

Die Untersuchung und Vermessung der pRNFL hat eine große Bedeutung bei Diagnostik und Monitoring von neurodegenerativen Erkrankungen wie beispielsweise dem Glaukom. Es gibt verschiedene Faktoren und Erkrankungen, die zu Veränderungen der pRNFL führen können. So wird die durchschnittliche pRNFL-Dicke z. B. als Biomarker für neurodegenerative Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Alzheimer und Parkinson überprüft – unter der Annahme, dass Veränderungen der vorderen Sehbahn analog zu Veränderungen des ZNS erfolgen [10]. Die Multiple Sklerose (MS) beispielsweise ist eine entzündliche und neurodegenerative Erkrankung des ZNS. Je nach Dauer und Schwere der Erkrankung führt sie zu einer fortschreitenden neurologischen Behinderung, wobei der Grad der Behinderung mit dem Grad der axonalen Schädigung korreliert. In einer Untersuchung von Birkeldh et al. konnte mittels OCT gezeigt werden, dass die MS zu einer Verminderung der pRNFL-Dicke führt, was sowohl mit kognitiven als auch mit körperlichen Behinderungen assoziiert war [117]. Auch das Sehen kann bei MS-Patienten beeinträchtigt sein, beispielsweise nach Neuritis nervi optici. Insbesondere das kontrastarme Sehen sowie das Farbsehen können bei der Multiplen Sklerose betroffen sein, was zu einer erheblichen Minderung der Lebensqualität der Erkrankten führen kann [118]. Die Untersuchung der pRNFL mittels OCT wird aktuell als potenzieller Prädiktor für das Fortschreiten der MS angesehen [119]. Auch bei Patienten, die an Parkinson erkrankt sind, wird eine Atrophie der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht diskutiert. Kürzlich konnte in einer Studie gezeigt werden, dass das ipsilaterale Auge der stärker von Bradykinese (Bewegungsarmut) betroffenen Körperhälfte eine statistisch signifikant dünnere peripapilläre retinale Nervenfaserschicht aufweist. Hier bedarf es allerdings noch weiterer Forschung und soll an dieser Stelle nur beispielhaft erwähnt werden [120].

Ein weiterer wichtiger Faktor, der zu Abweichungen der pRNFL-Dicke führen kann, ist die Frühgeburtlichkeit. Der Zusammenhang zwischen diesen beiden Faktoren stellt das zentrale Thema dieser Arbeit dar und soll im folgenden Abschnitt ausführlich beschrieben werden.

2.5.1 Embryologie der Retina und des Sehnervs

Die allgemeine embryologische Entwicklung des Auges ist unter Punkt 2.4.1 ausführlich beschrieben. Im Folgenden wird nun näher auf die spezifische Entwicklung und Histologie des Sehnervs sowie der Netzhaut eingegangen. Die verschiedenen Strukturen des Sehorgans bilden sich aus Ekto- und Mesoderm. Aus dem Augenbecher, welcher neuroektodermalen Ursprungs ist, entwickeln sich u. a. die Neuroretina mit allen retinalen Neuronen und den Müller-Zellen sowie das retinale Pigmentepithel. Die Zellen des Augenbecherstiels, dessen Entwicklung ebenfalls im o. g. Kapitel aufgeführt ist, differenzieren sich mit fortschreitender Entwicklung zum Nervus opticus.

Der Augenbecher besteht aus einem inneren und einem äußeren Blatt. Aus dem äußeren Blatt entsteht bereits in der 3. SSW die Anlage des retinalen Pigmentepithels, während das innere Blatt die Anlage der Neuroretina darstellt. Der hintere Teil des Augenbechers bildet später die Pars optica der Netzhaut [92]. Direkt nach Entstehung des Augenbechers läuft eine umfangreiche Zellproliferation im inneren Blatt an, was dazu führt, dass die Schicht der neuronalen Vorläuferzellen (Neuroblasten) bereits um die 6. Entwicklungswoche eine Dicke von 6 Zellkernlagen aufweist [121]. Erst ab der 14. Woche reduziert sich die Anzahl der Mitosen allmählich. Dieser Vorgang beginnt in der späteren zentralen Netzhaut und breitet sich in Richtung Peripherie aus, was schließlich im 7. Schwangerschaftsmonat zum Proliferationsstopp führt. Etwa in der 7. Woche bildet sich die innere Neuroblastenschicht, aus welcher später die amakrinen Zellen, die Müller-Zellen und die retinalen Ganglienzellen hervorgehen. Die Nervenfortsätze (Axone) der retinalen Ganglienzellen wachsen nach deren Differenzierung zur Papilla nervi optici (Sehnervenkopf), bilden dadurch zunehmend die Nervenfaserschicht aus und ummanteln die A. und V. hyaloidea im zunächst noch offenen Sehnervenstiel. Auch die innere plexiforme Schicht entwickelt sich im 3. – 4. Monat endgültig. Die retinalen Ganglienzellen sind nun nur noch in der Ganglienzellschicht zu finden. Bis zum 4. Entwicklungsmonat steigt die Anzahl der retinalen Ganglienzellen kontinuierlich, bis der Sehnerv schließlich ca. 3,7 Millionen Axone enthält. Um den 7. Monat beginnt in der Nähe des Chiasmas die Myelinisierung der Sehnervaxone, wobei sie sich von zentral nach peripher ausbreitet und die Lamina cribrosa erst in den ersten Lebensmonaten erreicht. Bis zum 8. Monat differenzieren sich die Zellen der Netzhaut zunehmend, wodurch es zu einer Abnahme der retinalen Ganglienzellen kommt. Dies führt dazu, dass gegen Ende der Schwangerschaft ca. 70 % der ursprünglichen Nervenfortsätze im Sehnerv durch Apoptose zugrunde gegangen sind und die endgültige Anzahl an Axonen mit ca. 1,1 Millionen pro Auge erreicht ist [122]. Dies entspricht ungefähr 40 % aller Nervenfasern, die

Informationen zum Gehirn weiterleiten [123]. Mit fortschreitender Entwicklung bilden sich auch die restlichen Strukturen aus, sodass die Retina schließlich aus zehn Schichten besteht. Jede der zehn Schichten verfügt über einen eigenen spezialisierten Aufbau. Zur besseren Übersicht wird der Aufbau der Retina in Abb. 5 schematisch dargestellt.

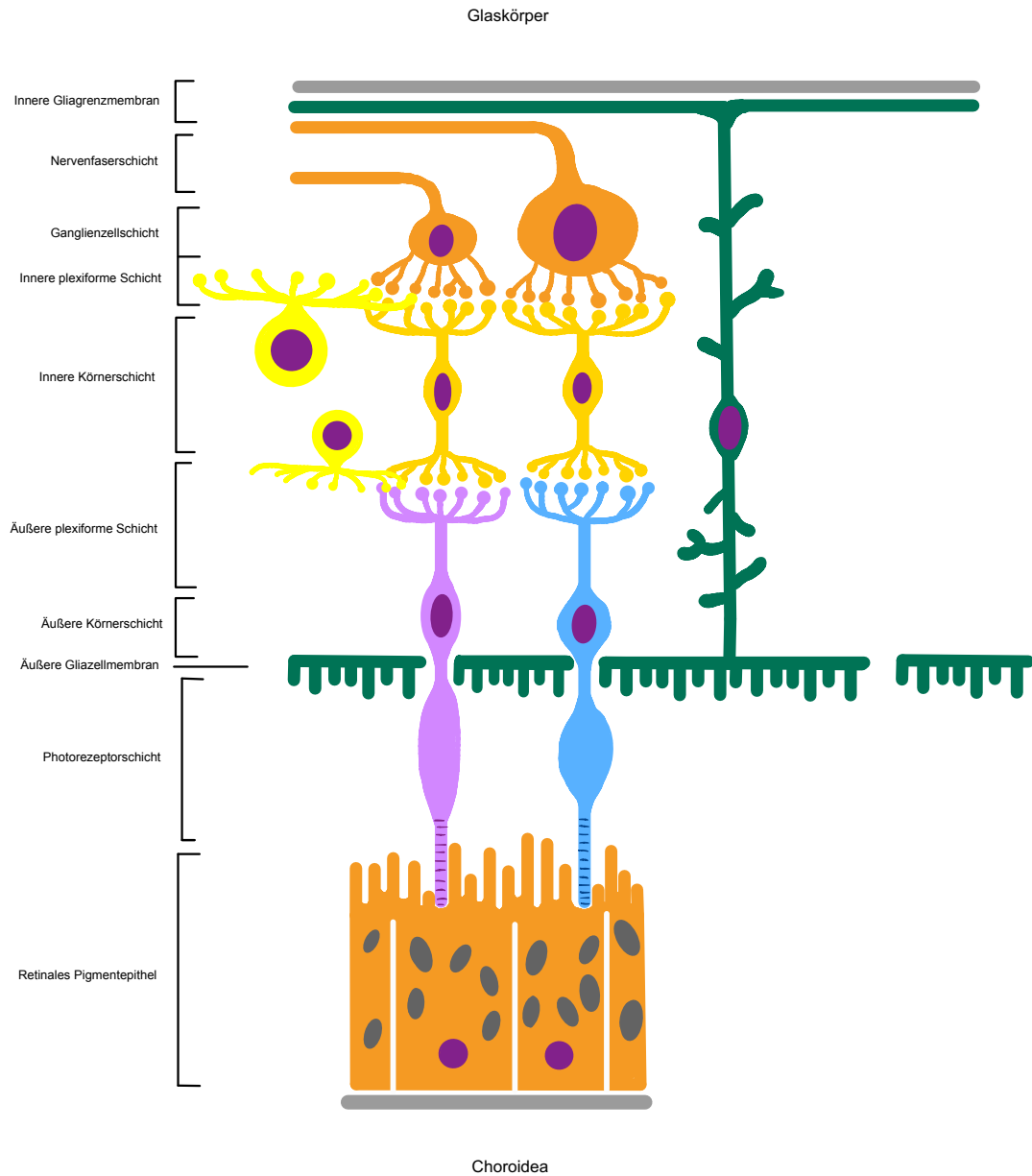


Abbildung 5: Schematischer Aufbau der Retina

Die Gefäßentwicklung der Netzhaut erfolgt über zwei Mechanismen: die Bildung von neuen Gefäßen aus Vorläuferzellen (Vaskulogenese) und das Aussprossen von neuen Gefäßen aus bereits bestehenden Gefäßen (Angiogenese). Etwa in der 12. Woche wandern Gefäßvorläuferzellen vom Sehnervenkopf ausgehend in die Netzhaut ein. Dort entwickeln

sie sich zu Gefäßsträngen und bilden den primordialen Gefäßplexus. Etwa zwischen der 14./15. und 21. Woche verknüpfen sich diese Gefäßstränge nun untereinander. Dieser Vorgang beginnt erneut peripapillär, breitet sich radiär aus und endet mit dem Erreichen der Peripherie. Die Gefäßstränge fangen an, sich als echte Gefäße zum primären Gefäßplexus zu organisieren, und nehmen durch den Anschluss an die A. hyaloidea etwa ab der 18. Woche an der retinalen Blutversorgung teil [95]. Etwa zur gleichen Zeit entwickelt sich aus dem primären Gefäßplexus durch Angiogenese das innere Gefäßgeflecht der Netzhaut mit dem gleichen Verteilungsmuster. Um die 26. Woche entsteht der mittlere retinale Gefäßplexus zwischen der inneren Körnerschicht und der inneren plexiformen Schicht, etwas später auch der äußere retinale Gefäßplexus zwischen innerer Körner- und äußerer plexiformer Schicht. Diese Prozesse sind in der Regel zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht abgeschlossen [95]. Die periphere Netzhaut wird erst um die 40. Woche mit Gefäßen versorgt. Die Differenzierung und Reifung der fovealen und makulären Netzhautschichten beginnt erst etwa in der 24. bis 27. Woche und dauert bis zum Alter von ca. 8 Lebensmonaten an [124].

2.5.2 Einfluss von Frühgeburtlichkeit und assoziierter Faktoren auf die pRNFL bei Kindern und Jugendlichen

Frühgeburtlichkeit kann schwerwiegende Folgen für die Entwicklung eines Individuums haben und wird u. a. mit Beeinträchtigungen der okulären Entwicklung in Verbindung gebracht, worunter auch Veränderungen der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke (pRNFLT) fallen. Im Folgenden werden die Faktoren, die die pRNFL-Dicke von Kindern und Jugendlichen beeinflussen, ausführlich besprochen.

Fieß et al. fanden in ihrer Untersuchung von 4- bis 10-Jährigen nach Adjustierung für Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung, sphärisches Äquivalent und axiale Länge einen Zusammenhang zwischen niedrigem GA und einer pRNFL-Ausdünnung [25]. Bei extrem Frühgeborenen mit GA \leq 28 Wochen wurde im Vergleich zu Reifgeborenen eine signifikante Abnahme der globalen pRNFL-Dicke beobachtet. In der Gruppe der sehr Frühgeborenen mit GA 29 – 32 Wochen fanden die Autoren lediglich eine dünnere pRNFL im temporalen Sektor verglichen mit der reifgeborenen Kontrollgruppe. In dieser Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass extrem frühgeborene Kinder mit einem GA \leq 28 SSW im Vergleich zu sehr frühgeborenen Kindern mit GA 29 – 32 SSW und Reifgeborenen eine dünnere globale RNFL aufwiesen. Den Autoren zufolge sind ein niedriges

Geburtsgewicht und ein niedriges Gestationsalter die Hauptfaktoren für eine pRNFL-Ausdünnung. Wang et al. untersuchten die pRNFL von etwas älteren Kindern im Alter von $10,6 \pm 3,7$ Jahren mittels OCT. Auch sie berichteten über einen signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigem Gestationsalter und einer niedrigeren pRNFL-Dicke [15]. Ähnliche Ergebnisse erzielten Tariq et al. in ihrer Untersuchung von 12 – 13-jährigen Kindern. Bei den Probanden mit niedrigem Geburtsgewicht (< 2.500 g) wurde eine dünnere mittlere pRNFL ($98,2 \mu\text{m}$ vs. $103,5 \mu\text{m}$) beobachtet als bei Kindern mit normalem Geburtsgewicht ($2.500 - 4.000$ g), wobei die RNFL-Dicke mit zunehmendem Geburtsgewicht um durchschnittlich $2,97 \mu\text{m}/\text{kg}$ zunahm [19]. Eine negative Assoziation mit einer Ausdünnung der pRNFL im Kindesalter konnte für perinatale unerwünschte Ereignisse gefunden werden. Diese wurden definiert als Auftreten von bronchopulmonaler Dysplasie, intraventrikulärer Hämorrhagie, periventrikulärer Leukomalazie, Sepsis oder nekrotisierender Enterokolitis [25].

Insgesamt gibt die aktuelle Studienlage Hinweise darauf, dass ein niedriges Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit mit einer Ausdünnung der pRNFL assoziiert sind, was diese Kinder eventuell für spätere degenerative Sehnervenerkrankungen prädisponieren könnte. Darüber hinaus zeigte sich eine Assoziation zwischen pRNFL-Dicke und Sehfunktion. Einen Hinweis auf die klinische Bedeutung dieses Zusammenhangs geben die Daten von Fieß und Kollegen, die nach Adjustierung für verschiedene Kofaktoren einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten Sehschärfe und einer dünneren pRNFL berichteten. Dies zeigt, dass ehemalige Frühgeborene ein hohes Risiko für Veränderungen der pRNFL haben, die mit einer verminderten Sehfunktion einhergehen können [25]. Wang et al. berichteten ebenfalls über einen Zusammenhang zwischen der pRNFL und dem Visus, allerdings nur für den temporalen Sektor [15]. Park und Oh wiederum konnten in ihrer Untersuchung von mehr als 100 Früh- und Reifgeborenen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Veränderungen der pRNFL-Dicke und dem Sehvermögen herstellen, sodass man von subklinischen Veränderungen ausging [21]. Da die Datenlage nicht eindeutig und z. T. widersprüchlich ist, ob die Dicke der RNFL ein morphologischer Marker für die Sehschärfe bei ehemaligen Frühgeborenen sein könnte, sind weitere Studien notwendig, die diesen Zusammenhang untersuchen.

2.5.3 Einfluss von ROP auf die pRNFL bei Kindern und Jugendlichen

In früheren Studien, in denen die pRNFL mittels OCT untersucht wurde, berichteten die Autoren über einen Zusammenhang zwischen dem Stadium der Frühgeborenen-Retinopathie (ROP) und einer verminderten pRNFL-Dicke im Kindes- und Jugendalter [16, 17, 21, 25]. Park und Oh führten eine Studie bei frühgeborenen Kindern zwischen 4 und 14 Jahren durch. Dabei zeigte sich, dass das ROP-Stadium negativ mit der Dicke der nasalen pRNFL korrelierte. Die Autoren waren sich jedoch unsicher, ob diese Veränderungen mit der üblichen Entwicklungsstörung aufgrund der Frühgeburtlichkeit zusammenhängen oder ob es möglicherweise eine ROP-spezifische Veränderung ist, die zu einem hierzu typischen Dickenprofil der pRNFL führte. Sie vermuteten, dass verschiedene Faktoren, die mit der Entwicklung einer ROP assoziiert sind, auch mit der pRNFL-Dicke zusammenhängen könnten [21]. Åkerblom et al. beobachteten in ihrer Untersuchung von Kindern im durchschnittlichen Alter von ca. 8 – 10 Jahren ebenfalls, dass das Auftreten einer schweren ROP mit der Ausdünnung der globalen RNFL zusammenhing. Sie stellten die Hypothese auf, dass eine schwere ROP ebenso wie eine ROP-Behandlung mittels Laser- oder Kryotherapie die Ganglienzellaxone beeinträchtigt, was eine Reduktion der RNFL-Dicke zur Folge haben könnte [16]. Lim et al. stellten eine ähnliche Hypothese auf und vermuteten eine langfristige Ausdünnung der Netzhaut durch Laserphotokoagulation [125]. In der Untersuchung von Fieß et al. [25] zeigte sich in der multivariablen Analyse, dass ROP-behandelte Kinder eine dickere temporale Netzhaut aufwiesen. Insgesamt berichteten die Autoren, dass die zwei bedeutenden Faktoren für eine Reduktion der globalen pRNFL eine niedrige Schwangerschaftswoche und ein niedriges Geburtsgewicht waren. Dies zeigte sich auch in anderen Untersuchungen [17, 20] und steht im Einklang mit früheren Berichten, in denen davon ausgegangen wird, dass die Frühgeburtlichkeit mit einer gestörten Zellmigration weg von der Fovea zusammenhängt, was zu einer vergrößerten fovealen Dicke bei Kindern mit ROP führt [126]. Pueyo et al. postulierten, dass die isolierte Verdickung im temporalen Sektor wahrscheinlich auf eine Reorganisation der Ganglienzellaxone zur Aufrechterhaltung der Makulafunktion zurückzuführen ist [17]. Die bisherigen Studien sind jedoch limitiert, da diese fast ausschließlich die Auswirkungen der ROP auf die pRNFL bei Kindern untersuchten. Entsprechend wenige Daten stehen zur Verfügung, welche die langfristigen Auswirkungen bei Erwachsenen analysieren. In der vorliegenden Arbeit können wir erstmalig den Langzeiteffekt von Frühgeburtlichkeit und assoziierter Faktoren auf die pRNFL im Erwachsenenalter untersuchen.

Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass Frühgeburtlichkeit, die ROP und assoziierte perinatale Faktoren die Entwicklung der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht beeinflussen. Wie bereits beschrieben bezieht sich der Großteil dieser Daten jedoch ausschließlich auf das Kindes- oder Jugendalter. Somit konnten bisher kaum fundierte Aussagen über die Auswirkungen im Erwachsenenalter und somit über die lebenslangen Folgen der Frühgeburtlichkeit hinsichtlich der retinalen Nervenfaserschichtdicke getroffen werden. Die vorliegende Arbeit möchte hierzu einen entscheidenden Beitrag leisten.

2.6 Allgemeine Auswirkungen auf die pRNFL

2.6.1 Refraktion

Es gibt zahlreiche Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Refraktion und Veränderungen der pRNFL-Dicke beschreiben. In einer Studie von Kang et al. mit siebenjährigen Kindern wurde beispielsweise der Einfluss des sphärischen Äquivalents auf die Dicke der pRNFL untersucht. Es zeigte sich eine umso dünnere pRNFL, je negativer das sphärische Äquivalent war ($p < 0,0001$), sodass hyperope Kinder eine dickere pRNFL und myope Kinder eine dünnere pRNFL als emmetrope Kinder aufwiesen [127]. Nicht allein die absolute Dicke, sondern auch die Dickenverteilung der pRNFL wies Unterschiede auf. In einer Untersuchung von 269 Probanden zwischen 19 und 26 Jahren beobachteten die Autoren mit zunehmender Achsenlänge sowie abnehmendem sphärischem Äquivalent eine Verdickung der temporalen pRNFL, während alle anderen pRNFL-Sektoren (superior, inferior, nasal) ausdünnten [128]. Die Ergebnisse von Chung und Kollegen stimmen mit diesen Ergebnissen überein. Sie untersuchten die Augen von mehr als 400 Teilnehmern im Alter von 19 bis 33 Jahren, die in zwei Gruppen eingeteilt wurden: eine Gruppe mit moderater Myopie (≥ -6 dpt) und eine Gruppe mit hoher Myopie (< -6 dpt). Mit Ausnahme des temporalen Sektors, in dem die pRNFL dicker war, zeigte sich in allen pRNFL-Quadranten eine signifikante Ausdünnung in der Gruppe der Probanden mit hoher Myopie [129]. In Kongruenz mit diesen Veröffentlichungen beschrieben auch Schuster et al. bestimmte Veränderungen der pRNFL. Im Rahmen einer Studie mit mehr als 300 Probanden im erwerbsfähigen Alter beobachteten die Autoren mit zunehmender Myopie eine signifikante Ausdünnung der pRNFL sowie eine relative Verschiebung der pRNFL-Dicke nach temporal [130]. Im Rahmen der Gutenberg Gesundheitsstudie berichteten Hoffmann et al. von ähnlichen Ergebnissen. Nach der Untersuchung von knapp 2.000 Probanden zwischen 40 und 80 Jahren beschrieben sie eine positive Assoziation zwischen sphärischem Äquivalent und der pRNFL-Dicke, wobei dies nicht für den temporalen pRNFL-

Sektor galt. Im Durchschnitt war eine Abnahme des sphärischen Äquivalents um 1 Dioptrie mit einer pRNFL-Ausdünnung um 1,07 μm verbunden [131].

2.6.2 Alter und Geschlecht

Die Dicke der pRNFL hängt von vielen verschiedenen prä-, peri- und postnatalen Einflussfaktoren ab. Wichtig ist es dabei, auch allgemeine Faktoren wie Geschlecht und Alter miteinzubeziehen, um möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.

Bezüglich des Einflusses des Geschlechts auf die pRNFL-Dicke bei Erwachsenen gibt es widersprüchliche Daten. In der beschriebenen Untersuchung von Alasil et al. zeigte sich beispielsweise kein signifikanter Unterschied in der pRNFL-Dicke zwischen Männern und Frauen [132]. Im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie wurde über ähnliche Ergebnisse berichtet. Obwohl in der Assoziationsanalyse kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die pRNFL-Dicke festgestellt wurde, zeigten sich dennoch leichte Unterschiede zwischen Männern und Frauen. So wiesen Frauen in fast allen Altersdekaden (zwischen 40 und 80 Jahren) eine dickere pRNFL auf als Männer [131]. Dieser Trend stimmt mit den Beobachtungen von Rougier et al. überein. Anhand der Untersuchungsergebnisse von 210 Probanden im Alter von > 75 Jahren berichteten die Autoren, dass die pRNFL bei Frauen tendenziell dicker war. Signifikant war der Unterschied zwischen den Geschlechtern allerdings nur im inferotemporalen pRNFL-Sektor ($p = 0,012$) [133]. Im Einklang damit stehen die Untersuchungsergebnisse von Ooto et al., die sich noch eindeutiger präsentierten [134]. Untersucht wurden insgesamt 256 erwachsene Probanden im Alter zwischen 20 und 77 Jahren. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen nicht nur in einem einzelnen pRNFL-Sektor, sondern in der globalen pRNFL-Dicke. Frauen wiesen dabei eine signifikant dickere pRNFL auf als Männer ($p = 0,006$). Ähnliche Ergebnisse erzielten Wang et al. im Rahmen der Beijing Eye Study anhand der Untersuchung von 1.654 über 50-jährigen Probanden [135]. In der multivariablen Analyse zeigte sich, dass eine Zunahme der mittleren globalen pRNFL-Dicke signifikant mit dem weiblichen Geschlecht assoziiert war ($p = 0,03$). Zhao und Kollegen untersuchten ein noch größeres Kollektiv von mehr als 2.500 Probanden, die zum Zeitpunkt der Untersuchung älter als 50 Jahre waren, und erzielten ähnliche Resultate. Die Autoren berichteten auch hier, dass die untersuchten Frauen eine signifikant dickere pRNFL aufwiesen ($p = < 0,001$) als die Männer.

Hinsichtlich des Zusammenhangs von Alter und pRNFL-Veränderungen gibt es in der Literatur zahlreiche Veröffentlichungen. In der bevölkerungsbasierten Gutenberg-Gesundheitsstudie wurde die pRNFL von knapp 2.000 Probanden im Alter zwischen 40 und 80 Jahren untersucht. Hoffmann et al. berichteten dabei über eine statistisch signifikante Abnahme der globalen pRNFL-Dicke mit zunehmendem Alter um etwa 0,21 μm pro Lebensjahr ($p < 0,0001$) [131]. Ähnliche Ergebnisse wurden in anderen Untersuchungen beobachtet [136, 137]. Im Rahmen der Beijing Eye Study wurden die pRNFL-Aufnahmen von 1.654 über 50-jährigen Probanden ausgewertet [135]. In der multivariablen Analyse zeigte sich, dass die globale pRNFL umso dicker war, je jünger die Probanden waren. Konkret berichteten Wang et al. über eine Abnahme der pRNFL-Dicke um 0,5 μm pro Lebensjahr. In Kongruenz damit beobachteten Girkin et al. in ihrer Untersuchung von 350 Erwachsenen (> 18 Jahre), dass ein höheres Lebensalter mit einer stärkeren pRNFL-Ausdünnung assoziiert war. Die Autoren stellten fest, dass die pRNFL-Dicke pro Lebensjahr um 0,18 μm abnahm ($p < 0,0001$) [138]. Auch Alasil et al. erzielten in ihrer Untersuchung Ergebnisse, die damit in Einklang stehen. Sie untersuchten fast 200 Probanden mit einer breiten Altersspanne von 9 bis 86 Jahren und beobachteten einen negativen Zusammenhang zwischen pRNFL-Dicke und dem Lebensalter. Die mittlere pRNFL-Dicke nahm dabei alle 10 Jahre um etwa 1,5 μm ab [132]. In der Literatur finden sich noch zahlreiche weitere Veröffentlichungen, die von einer Ausdünnung der pRNFL mit steigendem Lebensalter berichten. Die Ergebnisse variieren dabei zwischen einer pRNFL-Abnahme von 1,53 μm pro Lebensdekade und 2,2 μm pro Lebensjahr [139-142].

2.6.3 pRNFL als diagnostischer Marker bei Glaukom

Das Glaukom (Grüner Star) beschreibt eine chronisch-progrediente Schädigung des Sehnervs aufgrund eines zunehmenden Verlusts von Nervenfasern. Es betrifft weltweit mehr als 70 Millionen Menschen. Etwa 10 % der Betroffenen sind beidseitig erblindet, was das Glaukom zur führenden Ursache für irreversible Erblindung weltweit macht [143]. Diese Tatsache macht es umso wichtiger, die genaue Entstehung dieser Erkrankung sowie deren Risikofaktoren zu identifizieren. In der bevölkerungsbasierten Gutenberg Gesundheitsstudie (GHS) beobachteten Fieß et al., dass ein niedriges Geburtsgewicht mit einer verminderten pRNFL-Dicke im Erwachsenenalter assoziiert war. Diese Ergebnisse führten zu neuen Erkenntnissen über die langfristigen Folgen von niedrigem Geburtsgewicht auf den Sehnerv. Als eine der ersten Autoren zeigten sie, dass die veränderte Morphologie des Sehnervs über Kindheit und Jugend hinaus bestehen bleibt, wobei sich insbesondere

Auswirkungen im inferioren Bereich der Papille zeigten [26]. Veränderungen der pRNFL bei Glaukompatienten treten als Erstes in den inferioren Sektoren auf [144] und frühe Anzeichen eines Glaukoms beinhalten eine Änderung der ISNT-Regel (inferior \geq superior \geq nasal \geq temporal) [145], weshalb dieser Befund von besonders hoher klinischer Relevanz sein könnte. Darüber hinaus ist die Progression des Glaukoms am häufigsten im inferotemporalen Bereich der pRNFL lokalisiert [144]. Auch wurde bei dem erwachsenen Probandenkollektiv der GHS ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Geburtsgewicht und einer dickeren pRNFL im superonasalen, inferonasalen und inferotemporalen Sektor gefunden [26]. Obwohl ein niedriges Geburtsgewicht möglicherweise mit Optikusneuropathien, wie z. B. dem Glaukom, in Zusammenhang stehen könnte, ist es bisher jedoch unklar, ob ein hohes Geburtsgewicht und eine erhöhte pRNFL-Dicke einen protektiven Einfluss auf diese Erkrankungen haben und ob diese Faktoren die damit verbundene Sehstörung positiv beeinflussen können.

3 Methodik

3.1 Gutenberg Prematurity Eye Study

Die Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES) ist eine retrospektive monozentrische Kohortenstudie mit prospektiver augenärztlicher Untersuchung an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz in Rheinland-Pfalz, Deutschland. Als Probandenkollektiv wurden insgesamt 406 ehemals früh- und reifgeborene Probanden im Alter von 18 bis 52 Jahren (Geburtsjahrgänge 1969 bis 2002) in die Untersuchung eingeschlossen.

Von allen Probanden wurde vor der Teilnahme an der Studie eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die GPES entspricht den Prinzipien der Guten Klinischen Praxis (GCP), der Guten Epidemiologischen Praxis (GEP) sowie den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki. Das Studienprotokoll und die Studiendokumente wurden von der lokalen Ethikkommission der Ärztekammer Rheinland-Pfalz, Deutschland, sowie der zuständigen Datenschutzrichtlinien-Stelle der Universitätsmedizin Mainz vor Studienbeginn geprüft. In einem positiven Votum wurde bestätigt, dass die Rahmenbedingungen der Studie mit der Deklaration von Helsinki übereinstimmen und somit keine ethischen Grundsätze der medizinischen Forschung am Menschen verletzen, und genehmigt (Referenznummer 2019-14161; ursprüngliche Abstimmung: 29.05.2019, letzte Aktualisierung: 02.04.2020).

3.2 Studiendesign

3.2.1 Probandenrekrutierung

Aus den Geburtenbüchern der Jahrgänge 1969 – 2002 der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz wurden die potenziellen Probanden nach folgendem Algorithmus ausgewählt und zur Studie eingeladen: Alle ehemaligen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter (GA) ≤ 32 SSW sowie jedes zweite Frühgeborene mit einem GA 33 – 36 SSW wurde ermittelt, kontaktiert und wenn möglich zur Untersuchung eingeladen. Für die reifgeborene Kontrollgruppe wurden zusätzlich aus jedem Geburtsmonat der Jahrgänge 1969 bis 2002 per Zufallsauswahl 6 (3♂/3♀) ehemalige Reifgeborene ausgewählt, deren Geburtsgewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile lag.

Für die vorliegende Studie wurde das Geburtsgewicht in Perzentilen nach Voigt et al. berechnet [146].

Die aktuellen Kontaktdaten der Probanden wurden aus dem EDV-System der Universitätsmedizin Mainz abgefragt. Für den Fall, dass diese Daten nicht vorhanden waren, führte das Bürgerbüro der Stadt Mainz eine Registersuche durch, um die aktuellen Kontaktdaten der ehemaligen Neugeborenen der Universitätsmedizin Mainz herauszufinden. Die nach dem beschriebenen Algorithmus ausgewählten Probanden wurden zunächst postalisch kontaktiert und mittels Informationsmaterial zur Studie eingeladen. Bei unvollständigen Daten wurden zusätzlich die Mütter der potenziellen Probanden kontaktiert. Ihnen wurde dann ebenfalls die Einladung zur Studie sowie das Informationsmaterial mit der Bitte um Weiterleitung an das Kind zugesandt. Waren die kontaktierten Personen bereit an der Untersuchung teilzunehmen, wurde der Untersuchungstermin vereinbart sowie ein umfassender Fragebogen zur sorgfältigen Bearbeitung vorab zugeschickt. Bei ausbleibender Reaktion wurden bis zu drei telefonische Kontaktversuche aufgenommen. Von allen Probanden wurde vor der Teilnahme an der Studie eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Das Flussdiagramm für die Auswahl der Probanden sowie die Rekrutierungsquote sind in Abbildung 6 graphisch dargestellt.

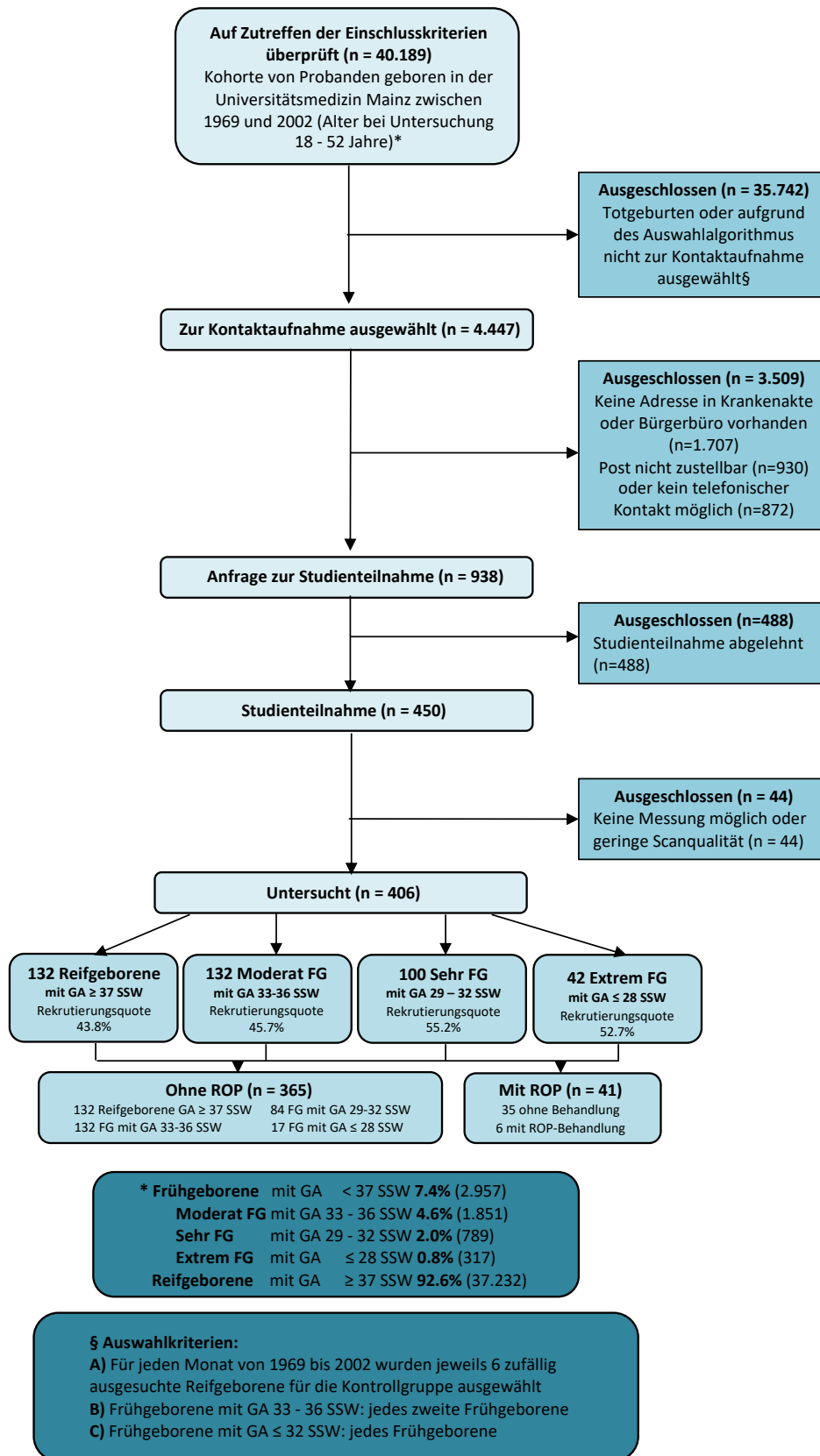


Abbildung 6: Studiendesign und Rekrutierungsquote der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES)

3.2.2 Gruppeneinteilung:

Die Teilnehmer der GPES, bei denen eine erfolgreiche Messung der pRNFL möglich war, wurden anhand des Gestationsalters in Schwangerschaftswochen (SSW) und des Auftretens sowie der Behandlung einer postnatalen ROP in folgende Gruppen unterteilt:

- **Gruppe 1:** n = 132 Reifgeborene (GA \geq 37 SSW)
- **Gruppe 2:** n = 132 moderat Frühgeborene ohne ROP (GA 33 – 36 SSW)
- **Gruppe 3:** n = 84 sehr Frühgeborene ohne ROP (GA 29 – 32 SSW)
- **Gruppe 4:** n = 17 extrem Frühgeborene ohne ROP (GA \leq 28 SSW)
- **Gruppe 5:** n = 35 Frühgeborene (GA \leq 32 SSW) mit ROP ohne Behandlung
- **Gruppe 6:** n = 6 Frühgeborene (GA \leq 32 SSW) mit ROP mit Behandlung

Für die deskriptive Analyse wurden die Teilnehmer in die Gruppen 1 - 6 eingeteilt. In den meisten Fällen wurden sowohl das rechte als auch das linke Auge eines Probanden in die Analyse eingeschlossen. Für den Fall, dass nur ein Auge eines Teilnehmers zuvor von ROP betroffen war, wurde das andere Auge, welches nicht von einer ROP betroffen war, von der Analyse ausgeschlossen.

3.2.3 Untersuchungszeitraum

Die Probanden wurden von 2019 bis 2021 im Rahmen der GPES untersucht. In dieser Zeit wurde das gesamte Kollektiv zur Studie eingeladen sowie ein einmaliger Termin zur persönlichen Vorstellung mit anschließender ophthalmologischer Untersuchung vereinbart. Alle Probanden waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 18 und 52 Jahre alt. Etwa zur gleichen Zeit (meist wenige Tage vor der ophthalmologischen Untersuchung) wurde ein ausführlicher Fragebogen eigenständig von den Teilnehmern ausgefüllt, der u. a. Fragen zur Schwangerschaft, Geburtsparameter, eine Eigenanamnese sowie die Erhebung allgemeiner und ophthalmologischer Erkrankungen umfasste. Der ausgefüllte Fragebogen wurde anschließend von den Probanden zum vereinbarten Untersuchungstermin mitgebracht. Die Auswertung der OCT-Scans hinsichtlich der Erfassung und Messung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke (pRNFLT) fand im Anschluss an die Studienteilnahme statt.

3.2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Probanden, die zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 18 und 52 Jahre alt waren. Dies entspricht den Jahrgängen 1969 bis 2002. Ebenfalls kamen alle Teilnehmer in der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz auf die Welt. Probanden, die mit einem Gestationsalter von ≥ 37 Schwangerschaftswochen (SSW) geboren wurden, wurden in die reifgeborene Kontrollgruppe (Gruppe 1) aufgenommen. Zu den weiteren Einschlusskriterien gehörten eine durchgeführte pRNFL-Messung mit guter OCT-Signalstärke sowie eine hohe OCT-Scanqualität ohne erhebliche Bewegungsartefakte. Um eine höchstmögliche Qualität der Daten sicherzustellen, erfolgte die Auswertung der Scans und somit die Entscheidung über Ein- oder Ausschluss der erhobenen OCT-Daten durch einen Augenarzt mit langjähriger Berufserfahrung. Von der vorliegenden Studie ausgeschlossen wurden Probanden, bei denen die OCT-Scans nicht oder nur mit ungenügender Aufnahmequalität möglich waren.

3.3 Datenerhebung im Rahmen der GPES

3.3.1 Patientenakte zur Geburt

Um verschiedene Einflussfaktoren auf die pRNFL zu vergleichen, wurden für die vorliegende Arbeit im Rahmen der Gutenberg Prematurity Eye Study anhand der Patientenakten zur Geburt der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz prä-, peri- und postnatale Parameter, die möglicherweise Einfluss auf die allgemeine und ophthalmologische Entwicklung der Probanden haben, retrospektiv erhoben. Zusätzlich wurden alle Daten aus den Mutterpässen und Untersuchungsheften erhoben.

Im Rahmen dieser Datenerhebung wurden folgende Parameter erfasst: Gestationsalter (GA in SSW), Geburtsgewicht (GG in kg) und ROP (ja). Entwickelten die Probanden nach der Geburt eine ROP, wurden zusätzlich das ROP-Stadium (1/2/3) sowie eine eventuelle ROP-Behandlung (mit Laser- oder Kryotherapie) erhoben. Als möglicherweise weitere assoziierte Faktoren wurden unerwünschte peri- und postnatale Charakteristika in die Studie miteingeschlossen. In Kongruenz zu den deutschen Auflagen zur Qualitätskontrolle in Neonatalkliniken wurde als schwerwiegende Komplikation das Auftreten eines der folgenden Ereignisse definiert: intraventrikuläre Hämorrhagie (mindestens Grad 3 oder parenchymale Blutung), bronchopulmonale Dysplasie (moderat oder schwer) und nekrotisierende Enterokolitis. Ebenfalls wurden der APGAR-Score sowie die Art der

Entbindung dokumentiert. Hierbei wurde zwischen vaginaler Entbindung und Entbindung per Sectio unterschieden. Im Falle einer (vorzeitigen) Sectio wurde zusätzlich der Grund hierfür dokumentiert.

Die maternalen Einflussfaktoren beschreiben – falls vorhanden – Erkrankungen oder Besonderheiten der Mutter. Als mögliche Einflussfaktoren der Mutter wurden die Präeklampsie, die Plazentainsuffizienz, das HELLP-Syndrom, mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft, das Stillen sowie die Entwicklung eines Gestationsdiabetes betrachtet.

Außerdem wurden das Geburtsdatum und Geschlecht, Alter der Probanden zum Zeitpunkt der ophthalmologischen Untersuchung (Jahre), Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt sowie Art der Schwangerschaft (Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft) erhoben.

3.3.2 Allgemeine Untersuchung und Fragebogen

Zur Begrüßung der Probanden fand ein kurzes Erstgespräch statt. Im Rahmen dieses Gesprächs wurden die Probanden persönlich über die Studie aufgeklärt. Falls Fragen bestanden, wurden diese vor der Einwilligung in die Studie beantwortet. Darüber hinaus wurde die Einverständniserklärung sowohl vom Probanden als auch vom jeweiligen Untersucher unterschrieben und mit Datum und Ort versehen.

Ein allgemeiner Teil der Untersuchung bestand in der Erhebung der Vitalparameter Blutdruck (systolisch und diastolisch) und Herzfrequenz. Die Werte wurden jeweils nach 5, 8 und 11 Minuten Ruhezeit in sitzender Position gemessen. Die Blutdruckmessungen wurden zu allen drei Zeitpunkten an beiden Armen vorgenommen. Außerdem wurden bei den Probanden die Körperlänge und das Gewicht sowie der Umfang von Kopf, Hals, Bauch und Hüfte erfasst.

Im Rahmen der GPES wurde auch ein umfassender Fragebogen von den Teilnehmern ausgefüllt. Da einige Informationen, z. B. Fragen zum Säuglings- oder Kindesalter, für die Probanden selbst nicht erinnerlich waren, wurde der Fragebogen vorab postalisch verschickt. So konnten diese Informationen beispielsweise bei den Eltern der Probanden erfragt werden. Den Fragebogen brachten die Probanden i. d. R. eigenständig ausgefüllt zum Untersuchungstermin mit. Erfasst wurden mögliche Einflussfaktoren auf die

Entwicklung des Probanden, indem ausführliche Fragen zu Schwangerschaft, Geburt, Kindheit und Jugend, akuten und chronischen Erkrankungen sowie zum aktuellen Gesundheitszustand gestellt wurden. Von besonderem Interesse war die ophthalmologische Anamnese, in der sowohl die Augenerkrankungen der Probanden als auch die ihrer Familie erhoben wurden.

3.3.3 Ophthalmologische Untersuchung

Bei allen Probanden wurde im Rahmen der GPES eine standardisierte ophthalmologische Untersuchung durchgeführt. Alle Messungen erfolgten mit nicht-mydratischen Pupillen und in einem abgedunkelten Raum. Sämtliche Untersuchungen wurden standardisiert durchgeführt, um untersucherabhängige Einflüsse so gering wie möglich zu halten.

Zunächst wurden die objektive Refraktion sowie die fernkorrigierte Sehschärfe auf beiden Augen gemessen. Dies erfolgte mittels eines Autorefrakto-Keratometers (ARK-1s, NIDEK, Oculus, Wetzlar, Deutschland). Anschließend erfolgte die Messung des Augeninnendrucks. Dazu wurde ein Non-Contact-Tonometer (NT 2000™, Nidek Co./Japan) genutzt. Pro Auge erfolgten mindestens drei Messungen. Betrug die Differenz zwischen zwei ermittelten Werten ≥ 4 mmHg, erfolgten weitere Messungen, sodass die finale maximale Differenz zwischen den Werten höchstens 3 mmHg betrug. Aus diesen Messergebnissen wurde anschließend der Mittelwert gebildet und notiert. Im Anschluss erfolgte eine biometrische Vermessung mittels LenStar 900 (Haag Streit, Köniz, Schweiz).

Als letzte der ophthalmologischen Untersuchungen erfolgte eine Messung der globalen sowie sektoriellen peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke mittels spectral-domain Optischer Kohärenztomographie (SD-OCT), deren genaue Durchführung im nachfolgenden Absatz näher erläutert wird.

3.3.4 OCT-Untersuchung

3.3.4.1 OCT-Untersuchung der Teilnehmer

Für die Untersuchung der Netzhaut im Rahmen der GPES wurde bei jedem Probanden ein Scan der peripapillären Region mittels spectral-domain OCT (SD-OCT) angefertigt. Für die Messungen wurde die SD-OCT2 (SPECTRALIS®) der Firma Heidelberg Engineering GmbH verwendet. Die Aufnahmen wurden bei allen Probanden unter standardisierten Bedingungen mit nicht-mydriatischen Pupillen und in einem abgedunkelten Raum durchgeführt.

Der Proband positionierte sich im Sitzen vor dem Gerät, blickte geradeaus in die SD-OCT-Kamera und fixierte mit dem zu untersuchenden Auge ein blaues Kreuz. Bei korrekter Fixierung wurde das Bild eingefroren und wenn nötig die Einstellung auf das Zentrum des Sehnervenkopfes mittels Scankreis von 12° Durchmesser manuell optimiert. Die Aktivierung des Eye Tracking Systems ermöglichte die aktive Nachverfolgung der Augenbewegungen während der Bildaufnahme, verhinderte Bewegungsartefakte und ermöglichte so die exakte Messung der gewünschten Position trotz Augenbewegungen. Mislang die OCT-Untersuchung beim ersten Versuch z. B. aufgrund fehlender Compliance oder erhöhter Ermüdung, wurde nach einer kurzen Pause ein erneuter Versuch durchgeführt. Geling auch beim zweiten Mal keine pRNFL-Messung, so wurde die Untersuchung abgebrochen und die Untersuchung als nicht möglich dokumentiert.

Die SD-OCT der peripapillären Region der Netzhaut wurde mit einem peripapillären Scan von 12° Durchmesser zentriert auf den Sehnervenkopf, einer Standard-Hornhautverkrümmung von 7,7 mm und einer Fehlsichtigkeit von 0 dpt durchgeführt. Zusätzlich aktivierten wir das Eye Tracking System. Die automatisierte Schichtsegmentierung wurde mit der Heidelberg Eye Explorer Software (HEYEX Version 6.13.3.0) durchgeführt und ausgewertet. Es wurden sowohl die globale pRNFL-Dicke als auch die pRNFL-Dicke der einzelnen Sektoren erhoben. Die Sektoren wurden eingeteilt in superotemporal, temporal, inferotemporal, superonasal, nasal und inferonasal. Die globale sowie sektorielle pRNFL-Dicke wurde durch den Software-Algorithmus automatisch berechnet. Anpassungen für die okulare Vergrößerung wurden unter Berücksichtigung der Hornhautverkrümmung und des sphärischen Äquivalents nach Garway-Heath durchgeführt [147, 148]. Alle OCT-Scans wurden einer Qualitätskontrolle durch einen erfahrenen Untersucher unterzogen. Wurde eine Dezentrierung des peripapillären Scans oder Schichtsegmentierungsfehler festgestellt, wurden diese Scans von der Auswertung

ausgeschlossen. Außerdem wurden ausschließlich qualitativ hochwertige Aufnahmen mit einer hohen Signalstärke von > 15 dB (Bereich 0 = kein Signal bis 40 = hervorragendes Signal) in die Studie aufgenommen.

3.3.4.2 Aufbau und Funktion eines SD-OCT

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine berührungslose hochauflösende Bildgebungstechnologie zur Darstellung von Geweben. Dies ermöglicht eine in-vivo-Beurteilung von Geweben durch eine nicht-invasive Untersuchung. Besonders bei Strukturen, bei denen eine Beurteilung des Gewebes mittels klassischer Biopsie i. d. R. nicht möglich ist – wie z. B. beim menschlichen Auge – hat sie folglich einen besonders hohen Stellenwert. Sie wird oft mit einem medizinischen Ultraschall verglichen, da beide Verfahren ein ähnliches Funktionsprinzip haben: Bei beiden Bildgebungsverfahren werden Wellen auf das zu untersuchende Gewebe gerichtet. Die reflektierten Wellen und ihre Verzögerungen werden analysiert, sodass die Tiefe der Reflexion gemessen werden kann. Im Gegensatz zum Ultraschall, bei dem mit Schallwellen gearbeitet wird, nutzt man bei der OCT die Eigenschaft zur Interferenz von elektromagnetischen Wellen (Licht). Man verwendet bei der OCT kohärentes Licht im nahen Infrarotbereich (mit einer Wellenlänge von 880 nm), was eine deutlich höhere Ausbreitungsgeschwindigkeit hat. Durch die Streu- und Absorptionseigenschaften der verschiedenen Gewebe ist es möglich, eine sehr hohe Auflösung zu erreichen, welche typischerweise im Bereich von 5 – 20 μm liegt. Bei der Eindringtiefe werden mehrere hundert Mikrometer erreicht, so kann die gesamte Netzhaut abgebildet werden. Ein Haupteinsatzgebiet der OCT-Untersuchung ist die Augenheilkunde, in der sie häufig in der Diagnostik von Augenerkrankungen eingesetzt wird. In unserer Untersuchung wurde das Gerät HRA-OCT SPECTRALIS® der Firma Heidelberg Engineering GmbH verwendet, welches in Abbildung 7 dargestellt ist.



Abbildung 7: SD-OCT (SPECTRALIS®) der Firma Heidelberg Engineering GmbH [149]

Die SPECTRALIS® OCT basiert auf der spectral-domain-OCT-Technologie. Zur Beleuchtung wird eine laserähnliche sog. **Superlumineszenzdiode (SLD)** verwendet, von der aus elektromagnetische Wellen auf das zu untersuchende Gewebe gestrahlt werden. Sie weist eine große Bandbreite und eine hohe Ausgangsleistung auf. Dies ermöglicht die gleichzeitige Erfassung von Informationen auf verschiedenen Wellenlängen, wodurch in kürzerer Zeit mehr Daten erfasst werden können. Mit einer zentralen Wellenlänge von 880 nm wird Licht im infraroten Bereich genutzt.

Im **Interferometer** wird das reflektierte Licht gemessen, um das Tiefenprofil der ausgewählten Stelle zu rekonstruieren. Da die Verzögerungen der reflektierten Wellen nicht direkt gemessen werden können, wird eine Referenzmessung benötigt. Durch den Einsatz des Interferometers wird ein Teil des Lichts auf die Probe gerichtet, ein anderer Teil wird an einen Referenzarm geschickt, dessen Länge bekannt ist.

Als Detektionseinheit dient ein **Spektrometer** mit einer Bandbreite von 40 nm. Er nimmt die Reflexion der Strahlen auf und verarbeitet diese. Das Spektrometer trennt die verschiedenen Wellenlängenbeiträge auf und erzeugt ein Linienbild, das dann von einer Hochgeschwindigkeitskamera aufgenommen wird. Für jeden Einzelstrahl (jede Wellenlänge) entsteht ein Interferenzspektrum, auch spektrales Interferogramm genannt, welches alle Informationen über das Tiefenprofil (A-Scan) an dieser Stelle enthält. Im Auge führt dies zu einer hohen axialen Auflösung von 7 μm . Teilweise kommt die Reflexion direkt aus dem oberflächlichen Gewebe, teilweise aus den tieferen Schichten. Dadurch, dass die Reflexion der verschiedenen Strahlen zeitlich versetzt ist, können so auch tiefere Gewebeschichten dargestellt werden. Das entstandene Interferenzspektrum wird mittels Fourier-Transformation berechnet und in Bildsignale umgewandelt. Die Fourier-Transformation ermöglicht die gleichzeitige Messung spektraler Veränderungen aller Reflexionen beider Arme im Interferometer. Dies erlaubt eine bis zu 100-fach schnellere Generation der Aufnahmen der SD-OCT im Vergleich zur vormaligen time-domain OCT. So werden bei der SD-OCT etwa 40.000 A-Scans pro Sekunde generiert.

Zum besseren Verständnis ist der Aufbau eines SD-OCT in Abbildung 8 vereinfacht dargestellt. SPECTRALIS® verfügt über eine OCT-Abtasteinheit bestehend aus zwei unabhängigen Scan-Einheiten. Diese Scanner werden synchron mit dem Auslesen der Kamera im Spektrometer betrieben. Die Bildrate der OCT wird also durch zwei Komponenten bestimmt: die Scandichte (d. h. die Anzahl der A-Scans) und die Auslesezeit der Kamera. Die RNFL gesunder Augen wird auf OCT-Bildern als hochreflektierende Schicht dargestellt, die in Richtung Sehnervenkopf zunehmend dicker wird. Die Dicke der peripapillären Nervenfaserschicht kann aus definierten peripapillären Kreisscans bestimmt und mit einer Referenzdatenbank verglichen werden. Die Ergebnisse können sowohl innerhalb vordefinierter Sektoren (Garway-Heath-Sektoren genannt) als auch global ausgewertet werden [149].

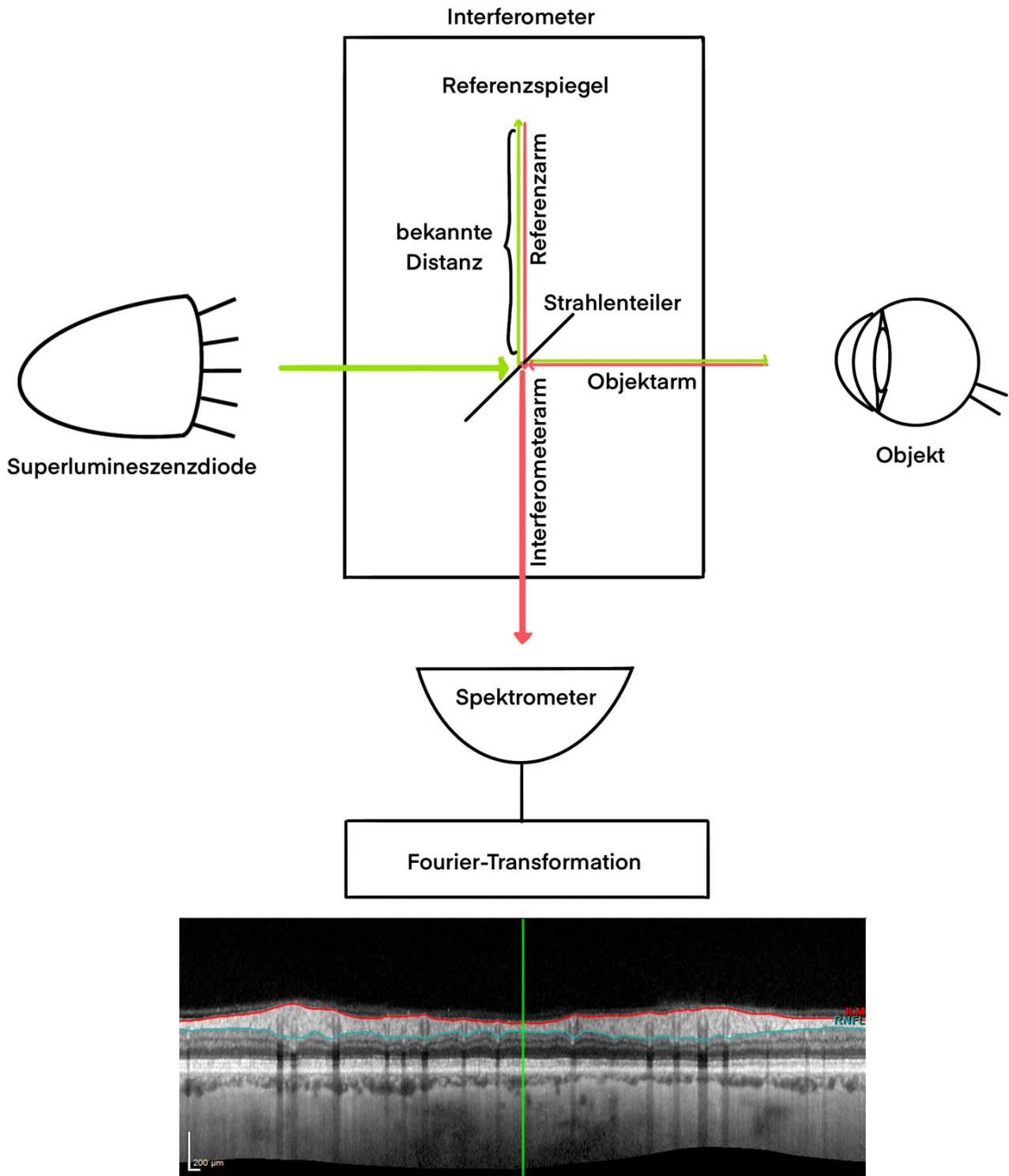
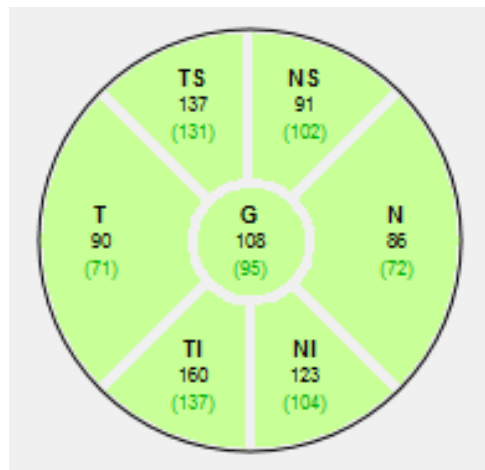


Abbildung 8: Grafik zum Aufbau eines SD-OCT

Die Superlumineszenzdiode erzeugt Licht mit einem breiten Wellenlängenbereich. Das Licht wird von einem Strahlenteiler aufgetrennt und von Referenzspiegel und Objekt reflektiert. Im Interferometer werden die Wellenlängen überlagert. Für jede Wellenlänge entsteht im Spektrometer ein spektrales Interferogramm (Interferenzspektrum). Dieses Interferenzspektrum wird mittels Fourier-Transformation in Bildsignale umgewandelt.

3.4 Vermessung der pRNFL

Die aufgenommenen Scans der OCT-Untersuchung wurden mit der zur Verfügung gestellten Heidelberg Eye Explorer Software (HEYEX Version 6.13.3.0) vermessen und ausgewertet. Die mit dem Scankreis erfasste peripapilläre Fläche wurde automatisch in sieben Segmente unterteilt: global, temporal, superotemporal, superonasal, nasal, inferonasal und inferotemporal (vgl. Abbildung 9). Der superiore nasale und superiore temporale Sektor können zu einem gemeinsamen superioren Sektor zusammengefasst werden. Das Gleiche gilt für die beiden inferioren Abschnitte. Die Werte für die pRNFL-Dicke der einzelnen Sektoren wurden von der Software gemittelt und mit einer Referenzdatenbank verglichen [149].



(T) temporal, (TS) superotemporal, (NS) superonasal, (N) nasal, (NI) inferonasal, (TI) inferotemporal

Abbildung 9: Einteilung der peripapillären RNFL-Messung in sieben Sektoren

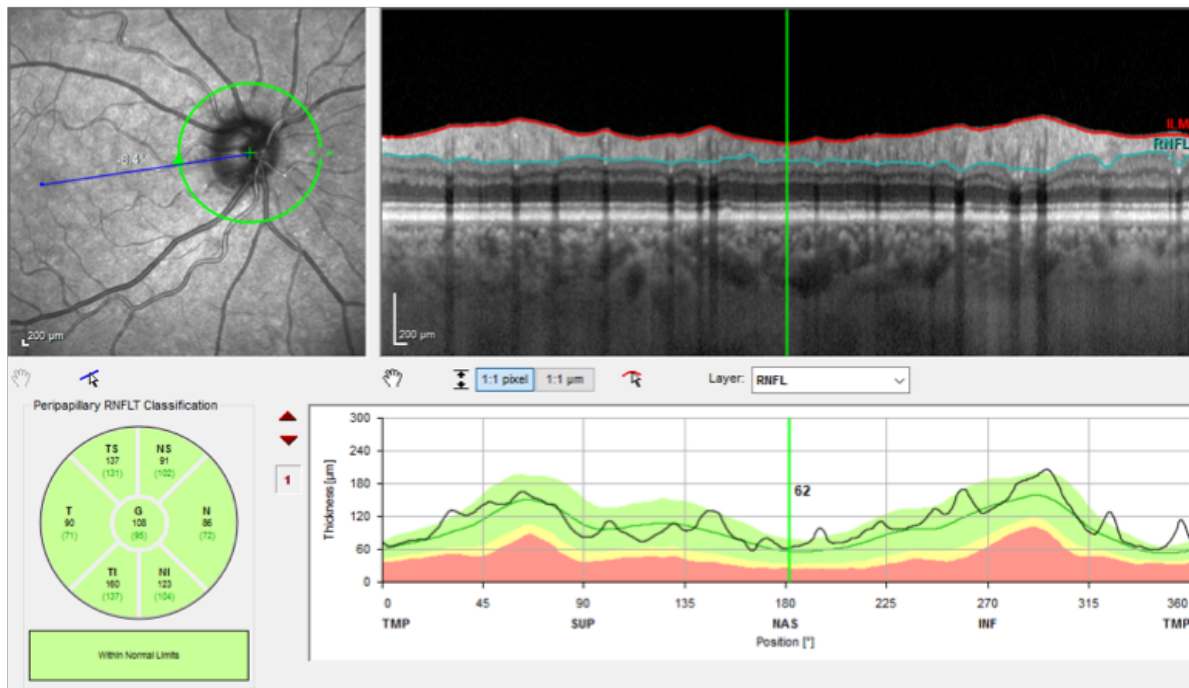


Abbildung 10: Vermessung der pRNFL mittels SD-OCT

Nach Beendigung der Untersuchung wurden die Messwerte berechnet und ausgewertet. Abbildung 10 zeigt beispielhaft die Messungen der pRNFL für einen Probanden. Zu Beginn wurde der Scankreis manuell auf die Papille gesetzt (Bild oben links). War die optimale Position gefunden, begann die Aufnahme der Scans. In jedem Scan wurden pRNFL und ILM (innere Grenzmembran) automatisch segmentiert (Bild oben rechts). Die Aufteilung in sieben Sektoren erfolgte ebenfalls automatisiert (Bild unten links), wobei die gemessenen Werte für die pRNFL-Dicke der einzelnen Sektoren gemittelt und mit einer Referenzdatenbank verglichen wurden. In der graphischen Darstellung (Bild unten rechts) zeigt die schwarze Linie die Messwerte des untersuchten Probanden über den 360-Grad-Schnitt um die Papille. Die grüne Linie stellt die für dieses Alter und diese Bevölkerung durchschnittlichen pRNFL-Dicken dar. Wichen die Messwerte von den Normwerten ab, war dies sowohl in der sektoriellen als auch in der graphischen Darstellung an der Farbe erkennbar: Der gelbe Bereich beschreibt grenzwertige Messungen, der rote Bereich kennzeichnet Messwerte außerhalb des Normbereichs. Die vertikale grüne Linie markiert die genaue Position und gibt die dazugehörige RNFL-Dicke in μm an [149].

3.5 Fehlervermeidung bei der Datenerhebung

Die erhobenen Daten aus den Geburtenbüchern, Patientenakten sowie Fragebögen wurden von allen beteiligten Untersuchern auf Vollständigkeit geprüft. Waren Daten unvollständig oder bestanden Unklarheiten, wurden die Informationen durch erneute Kontaktaufnahme mit dem Probanden oder durch Nachbearbeitung der Akten ergänzt. Bei der Erhebung der OCT-Daten konnte eine weitere Fehlerquelle ausgeschlossen werden, da die Berechnung der pRNFL-Dicke durch einen Algorithmus der Software erfolgte und somit nicht im Einflussbereich des Untersuchers lag. Außerdem wurden die OCT-Untersuchungsergebnisse auf Validität und Reproduzierbarkeit überprüft (siehe auch Kapitel 5.3 Validität und Reproduzierbarkeit von OCT-Scans).

3.6 Statistik

Als Hauptzielparameter bei der statistischen Analyse wurde die pRNFL im globalen Sektor definiert. Zusätzlich wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse die sechs Subsektoren der pRNFL (superonasal, nasal, inferonasal, inferotemporal, temporal und superotemporal) analysiert. Für dichotome Parameter wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Für kontinuierliche annähernd normalverteilte Daten wurden Mittelwert sowie Standardabweichung berechnet, ansonsten Median und Interquartil. Bei ausreichender Scanqualität in der OCT-Untersuchung wurden beide Augen in die Auswertung eingeschlossen. Um Assoziationen zu beurteilen und Korrelationen zwischen den korrespondierenden Augen zu berücksichtigen, wurden lineare Regressionsanalysen mit generalisierten Schätzgleichungen (engl.: Generalized Estimating Equation, GEE) angewendet. Es wurden sowohl univariable als auch multivariable Regressionsanalysen durchgeführt. In einem ersten Schritt wurden univariable Analysen zwischen der pRNFL und den möglichen Kofaktoren durchgeführt. Als Kofaktoren wurden Faktoren, die die Hauptergebnisse beeinflussen könnten, berücksichtigt. Hierunter zählte das Geschlecht (weiblich), das Alter (Jahre), das sphärische Äquivalent (Dioptrie), das Gestationsalter (SSW), das Geburtsgewicht (Gramm), die Geburtsgewichtspersentile, Auftreten der ROP (ja), eine ROP-Behandlung (ja), perinatale unerwünschte Ereignisse (ja), Plazentainsuffizienz (ja), mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft (ja), Präeklampsie (ja) und Stillen (ja). Im Anschluss wurde ein schrittweises multivariablen Modell angewendet. Im multivariablen Modell 1 wurden alle genannten Parameter mit Ausnahme des Geburtsgewichts, aufgrund der hohen Korrelation zwischen Gestationsalter und Geburtsgewicht, sowie der ROP einbezogen, die einen univariablen Zusammenhang

zeigten. Eine erste Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, um eine mögliche Effektmodifikation zwischen Gestationsalter und Alter zu bewerten, indem dieser Term als zusätzlicher Parameter in das multivariable Modell 1 aufgenommen wurde. Eine zweite Sensitivitätsanalyse diente der Berechnung der Assoziation von temporaler pRNFL und perinatalen Parametern in Modell 1 mit zusätzlicher Einbeziehung der fovealen Hypoplasie. In einem weiteren multivariablen Modell 2 wurden die gleichen Parameter inkludiert und zusätzlich das Auftreten einer postnatalen ROP. Der Zusammenhang zwischen Sehschärfe und globaler pRNFL wurde untersucht und der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet. Aufgrund der Datenlage korrigierten wir unsere Ergebnisse zusätzlich für die Anpassung an die okuläre Vergrößerung unter Berücksichtigung der Hornhautverkrümmung und des sphärischen Äquivalents entsprechend der Korrekturformel für Abbildungsartefakte von Garway-Heath et al [147]. Die vorliegende Arbeit ist eine explorative Untersuchung und entsprechend wurde keine Adjustierung für multiples Testen durchgeführt. Die Berechnung der Ergebnisse erfolgte mithilfe kommerzieller Software (IBM SPSS 20.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

4 Ergebnisse

4.1 Probandencharakteristika

Von den insgesamt 40.189 ausgewählten möglichen Probanden wurden 35.742 Probanden ausgeschlossen, weil sie entweder eine Totgeburt waren oder basierend auf dem Selektionsalgorithmus nicht zur Kontaktaufnahme ausgewählt wurden. Im folgenden Schritt wurden weitere 3.509 Teilnehmer ausgeschlossen, bei denen die Anschrift fehlte, die Studieneinladung postalisch nicht zustellbar war oder keine telefonische Kontaktaufnahme möglich war. 488 kontaktierte Probanden lehnten eine Studienteilnahme ab und wurden deshalb ausgeschlossen. Bei 44 von den restlichen 450 Teilnehmern war keine OCT-Untersuchung möglich oder nur mit einer geringen Scan-Qualität, sodass letztlich 766 Augen von 406 Teilnehmern in die vorliegende Arbeit eingeschlossen werden konnten (siehe Abbildung 6: Studiendesign und Rekrutierungsquote der Gutenberg Prematurity Eye Study). Insgesamt wurden 253 Augen von 132 Reifgeborenen mit GA \geq 37 SSW (**Gruppe 1, Kontrollgruppe**), 251 Augen von 132 moderat Frühgeborenen mit GA 33 – 36 SSW ohne ROP (**Gruppe 2**), 159 Augen von 84 sehr Frühgeborenen mit GA 29 – 32 SSW ohne ROP (**Gruppe 3**), 31 Augen von 17 extrem Frühgeborenen mit GA \leq 28 SSW ohne ROP (**Gruppe 4**), 62 Augen von 35 Frühgeborenen mit GA \leq 32 SSW mit ROP ohne Behandlung (**Gruppe 5**) und 10 Augen von 6 Frühgeborenen mit GA \leq 32 SSW und postnataler Behandlung für ROP (**Gruppe 6**) untersucht. Von den ROP-Behandelten hatten 3 Teilnehmer (6 Augen) eine Laserkoagulation, weitere 3 Teilnehmer (4 Augen) erhielten eine Behandlung mit Kryokoagulation. Insgesamt wurden 44 Probanden ausgeschlossen, weil eine SD-OCT-Messung nicht oder nur mit zu geringer Scanqualität möglich war oder andere Parameter für die Adjustierung fehlten.

4.1.1 Allgemeine Probandencharakteristika

Tabelle 2 zeigt die allgemeinen Probandencharakteristika für die einzelnen Gruppen. Diese umfassen das Geschlecht, das Alter der Probanden zum Zeitpunkt der ophthalmologischen Untersuchung, das Geburtsgewicht, die Geburtsgewichtspersentile und das Gestationsalter. Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer lag bei $28,4 \pm 8,6$ Jahren, 228 Probanden waren weiblich (56,2 %).

Für die ROP Gruppen (Gruppe 5 & 6) war bei insgesamt 28 Augen ein ROP Stadium 1, bei 33 Augen ein ROP Stadium 2 und bei 11 Augen ein ROP Stadium 3 in der Geburtsakte dokumentiert worden. Insgesamt hatten in dieser Untersuchung 100 % der Probanden mit behandelter ROP (Gruppe 6) ein Geburtsgewicht von < 1.000 g, wohingegen nur knapp die Hälfte (48,6 %) der Probanden mit unbehandelter ROP (Gruppe 5) ein Geburtsgewicht < 1.000 g aufwies.

Gestationsalter (GA)	Gruppe 1 GA ≥ 37	Gruppe 2 GA 33 - 36 ohne ROP	Gruppe 3 GA 29 - 32 ohne ROP	Gruppe 4 GA ≤ 28 ohne ROP	Gruppe 5 GA ≤ 32 ROP ohne Behandlung	Gruppe 6 GA ≤ 32 ROP mit Behandlung
Teilnehmer / Augen (n)	132 / 253	132 / 251	84 / 159	17 / 31	35 / 62	6 / 10
Geschlecht (weiblich) (%)	75 (56,8)	80 (60,6)	42 (50,0)	8 (47,1)	21 (60,0)	2 (33,3)
Alter (Jahre)	29,7 ± 9,2	29,4 ± 9,2	27,6 ± 7,5	24,1 ± 7,5	24,7 ± 6,0	25,7 ± 3,1
Geburtsgewicht (g)	3420 ± 397	2076 ± 465	1561 ± 328	947 ± 179	1027 ± 361	711 ± 98
Geburtsgewicht < 1.500 g (ja)	0 (0 %)	12 (9,1 %)	34 (40,5 %)	17 (100 %)	31 (88,6 %)	6 (100 %)
Geburtsgewicht < 1.000 g (ja)	0 (0 %)	0 (0 %)	5 (6,0 %)	10 (58,8 %)	17 (48,6 %)	6 (100 %)
Geburtsgewichtspersentile	48,4 ± 21,7	25,2 ± 24,2	45,3 ± 24,8	46,9 ± 22,0	37,7 ± 27,0	19,5 ± 18,1
Gestationsalter (SSW)	39,3 ± 1,3	34,3 ± 1,0	30,6 ± 1,1	26,5 ± 1,6	27,8 ± 2,1	26,3 ± 2,3
(min – max)	(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	28/31/3	0/2/8

ROP – Frühgeborenenretinopathie; **g** – Gramm; **dpt** – Dioptrie; **SSW** – Schwangerschaftswoche; **min** – untere Grenze; **max** – obere Grenze

Tabelle 2: Allgemeine Charakteristika des Probandenkollektivs (n = 406) der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES) für die einzelnen Gruppen

4.1.2 Perinatale Charakteristika

Die folgende Tabelle 3 zeigt die perinatalen Charakteristika auf. Zu den kindlichen unerwünschten Ereignissen wurden die intraventrikuläre Hämorrhagie (mindestens Grad 3 oder parenchymale Blutung), die bronchopulmonale Dysplasie (moderat oder schwer) und die nekrotisierende Enterokolitis gezählt, wobei in den Gruppen mit niedrigem Gestationsalter ein Anstieg der Erkrankungen zu beobachten war. Hier fiel auf, dass Gruppe 6 (GA ≤ 32 SSW, ROP mit Behandlung) bei den o. g. Charakteristika stets die höchste Prozentzahl aufwies. In unserer Untersuchung traten bei 100 % der Probanden mit behandelter ROP perinatale Zwischenfälle auf. Als maternale Parameter, die einen Langzeiteffekt auf das Kind haben könnten, wurden die Präeklampsie, die Plazentainsuffizienz, das mütterliche HELLP-Syndrom, mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft, die Entwicklung eines Gestationsdiabetes und das Stillen definiert.

Gestationsalter (GA)	Gruppe 1 GA ≥ 37	Gruppe 2 GA 33 - 36 ohne ROP	Gruppe 3 GA 29 - 32 ohne ROP	Gruppe 4 GA ≤ 28 ohne ROP	Gruppe 5 GA ≤ 32 ROP ohne Behandlung	Gruppe 6 GA ≤ 32 ROP mit Behandlung
Teilnehmer / Augen (n)	132 / 253	132 / 251	84 / 159	17 / 31	35 / 62	6 / 10
Perinatale AE (ja)*	1 (0,8 %)	3 (2,3 %)	5 (6,0 %)	3 (17,6 %)	10 (28,6 %)	6 (100 %)
Intraventrikuläre Hämorrhagie	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (16,7 %)
Bronchopulmonale Dysplasie	1 (0,8 %)	0 (0 %)	3 (3,6 %)	1 (5,9 %)	9 (25,7 %)	3 (50,0 %)
Nekrotisierende Enterokolitis (ja)	0 (0 %)	3 (2,3 %)	2 (2,4 %)	2 (11,8 %)	2 (5,7 %)	4 (66,7 %)
Präeklampsie (ja)	11 (8,3 %)	24 (18,2 %)	10 (11,9 %)	3 (17,6 %)	7 (20 %)	2 (33,3 %)
Plazentainsuffizienz (ja)	2 (1,5 %)	16 (12,1 %)	2 (2,4 %)	0 (0 %)	2 (5,7 %)	0 (0 %)
HELLP-Syndrom	0 (0 %)	6 (4,5 %)	1 (1,2 %)	0 (0 %)	2 (5,7 %)	0 (0 %)
Rauchen während SS ^{##} (ja)	7 (5,3 %)	8 (6,1 %)	7 (8,3 %)	1 (5,9 %)	4 (11,4 %)	1 (16,7 %)
Gestationsdiabetes (ja)	1 (0,8 %)	7 (5,3 %)	1 (1,2 %)	1 (5,9 %)	1 (2,9 %)	0 (0 %)
Stillen (ja)	76 (57,6 %)	73 (55,3 %)	44 (52,4 %)	8 (47,1 %)	13 (37,1 %)	1 (16,7 %)

ROP – Frühgeborenenretinopathie; *AE - Unerwünschtes Ereignis, definiert als Auftreten von intraventrikulärer Hämorrhagie[#]

(mindestens Grad 3 oder parenchymale Hämorrhagie), nekrotisierender Enterokolitis und moderater oder schwerer

bronchopulmonaler Dysplasie⁺; ##: Mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft

Tabelle 3: Perinatale Charakteristika des Probandenkollektivs (n = 406) der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES) für die einzelnen Gruppen

4.1.3 Okuläre Parameter

In der nachfolgenden Tabelle 4 sind die okulären Parameter Sehschärfe, Brechkraftfehler und Augeninnendruck der Augenuntersuchung für die verschiedenen Gruppen aufgeführt. Es zeigt sich, dass insbesondere die Gruppe mit ROP-Behandlung die schlechteste Sehschärfe im Vergleich zu den anderen Gruppen aufwies.

Gestationsalter (GA)	Gruppe 1 GA ≥ 37	Gruppe 2 GA 33 - 36 ohne ROP	Gruppe 3 GA 29 - 32 ohne ROP	Gruppe 4 GA ≤ 28 ohne ROP	Gruppe 5 GA ≤ 32 ROP ohne Behandlung	Gruppe 6 GA ≤ 32 ROP mit Behandlung
Teilnehmer / Augen (n)	132 / 253	132 / 251	84 / 159	17 / 31	35 / 62	6 / 10
Sehschärfe (LogMAR) OD	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) OS	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)	0,1 (0,0/0,3)
Sphärisches Äquivalent (dpt) OD	-0,78 ± 1,81	-0,94 ± 1,79	-0,55 ± 2,19	0,03 ± 1,42	-0,70 ± 1,74	-0,51 ± 2,09
Sphärisches Äquivalent (dpt) OS	-0,75 ± 1,73	-1,18 ± 1,95	-0,77 ± 1,81	-0,49 ± 2,14	-0,79 ± 1,59	0,65 ± 2,92
Augeninnendruck (mmHg) OD	15,2 ± 2,7	14,6 ± 2,9	15,2 ± 3,2	16,9 ± 3,6	15,3 ± 4,0	16,5 ± 3,6
Augeninnendruck (mmHg) OS	15,3 ± 2,8	14,4 ± 3,1	14,6 ± 3,0	14,9 ± 3,1	15,8 ± 3,7	15,8 ± 4,3

ROP – Frühgeborenenretinopathie; dpt – Dioptrie; OD – Rechtes Auge; OS – Linkes Auge

Tabelle 4: Okuläre Parameter des Probandenkollektivs (n = 406) der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES) für die einzelnen Gruppen

4.2 Messungen der pRNFL-Dicke

Tabelle 5 zeigt die erhobenen Daten der pRNFL-Dickenmessungen. Es werden sowohl die globale pRNFL-Dicke aufgeführt als auch die der einzelnen Sektoren (superotemporal, temporal, inferotemporal, inferonasal, nasal, superonasal). Es zeigte sich, dass die globale pRNFL-Dicke in beiden Augen umso dünner war, je früher die Teilnehmer geboren wurden, d. h. je niedriger das Gestationsalter war. In allen drei Frühgeborenenengruppen ohne ROP (Gruppe 2, 3 & 4) wiesen die Teilnehmer eine statistisch signifikant dünnere globale pRNFL auf als die reifgeborene Kontrollgruppe (Gruppe 1). Dieser Zusammenhang war ebenfalls bei denjenigen Teilnehmern zu finden, die moderat frühgeboren (SSW 33 – 36) waren. Es zeigte sich zusätzlich, dass die pRNFL umso dünner war, je unreifer die Kinder geboren waren unabhängig vom Auftreten einer postnatalen ROP. Darüber hinaus war bei der ROP-Gruppe mit ROP Behandlung (Gruppe 6) im temporalen Bereich eine dickere pRNFL zu

beobachten als in der Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 5). Je 3 Teilnehmer unserer Studie erhielten entweder eine Behandlung mittels Laserkoagulation oder Kryotherapie. Zwischen den beiden Therapieverfahren bzgl. Veränderung der pRNFL-Dicke wurde in unserer Untersuchung nicht differenziert. Es zeigte sich, dass die ROP-Behandlung zu einem unterschiedlich verteilten Dicke-Profil der pRNFL führte. Die ROP-behandelten Kinder wiesen eine deskriptiv dünnere superiore und inferiore pRNFL auf.

Gestationsalter (GA)	Gruppe 1 GA ≥ 37	Gruppe 2 GA 33 - 36 ohne ROP	Gruppe 3 GA 29 - 32 ohne ROP	Gruppe 4 GA ≤ 28 ohne ROP	Gruppe 5 GA ≤ 32 ROP ohne Behandlung	Gruppe 6 GA ≤ 32 ROP mit Behandlung
Teilnehmer / Augen (n)	132 / 253	132 / 251	84 / 159	17 / 31	35 / 62	6 / 10
pRNFL (µm)						
Rechtes Auge						
Global	104,9 ± 9,0	99,1 ± 10,6**	97,9 ± 11,0**	97,2 ± 7,6**	93,9 ± 8,2**	104,6 ± 19,2
Superotemporal	150,8 ± 18,5	145,5 ± 19,6 [#]	139,3 ± 22,5**	140,5 ± 17,7 [#]	132,8 ± 21,9**	128,3 ± 33,5
Temporal	73,5 ± 12,0	72,3 ± 11,5	67,9 ± 10,2 [#]	69,2 ± 12,1	71,3 ± 22,7	97,1 ± 26,9 [#]
Inferotemporal	151,9 ± 20,0	144,9 ± 18,7 [#]	144,3 ± 18,2 [#]	147,7 ± 23,7	136,2 ± 20,9**	153,2 ± 35,5
Inferonasal	119,6 ± 21,4	106,7 ± 25,8**	112,7 ± 24,6 [#]	109,7 ± 21,2	98,3 ± 25,8**	101,6 ± 45,6
Nasal	78,7 ± 14,8	72,1 ± 14,7**	74,1 ± 14,1 [#]	66,8 ± 13,6 [#]	67,3 ± 12,7**	75,4 ± 35,1
Superonasal	113,0 ± 19,1	106,9 ± 20,2 [#]	103,6 ± 21,8 [#]	107,4 ± 24,7	106,5 ± 20,1	107,7 ± 48,7
Linkes Auge						
Global	104,7 ± 9,1	99,2 ± 10,2**	96,9 ± 10,4**	95,8 ± 9,2**	96,5 ± 8,0**	104,8 ± 22,0
Superotemporal	150,9 ± 16,1	144,4 ± 20,4 [#]	139,2 ± 20,4**	137,2 ± 20,8 [#]	140,1 ± 19,5 [#]	142,1 ± 18,5
Temporal	73,0 ± 10,3	71,7 ± 11,6	68,7 ± 12,6 [#]	68,2 ± 10,5	67,3 ± 12,9 [#]	83,5 ± 16,2
Inferotemporal	154,1 ± 18,5	144,5 ± 20,6**	141,9 ± 18,0**	144,5 ± 19,6	141,8 ± 18,2**	147,0 ± 31,5
Inferonasal	119,0 ± 24,8	109,3 ± 23,2 [#]	108,7 ± 24,9 [#]	113,1 ± 25,9	103,7 ± 22,2**	114,1 ± 51,6
Nasal	73,2 ± 14,1	68,1 ± 14,6 [#]	68,7 ± 14,7 [#]	62,4 ± 14,2 [#]	67,5 ± 12,2 [#]	77,0 ± 40,9
Superonasal	121,5 ± 23,8	116,6 ± 22,6	110,9 ± 20,9 [#]	109,0 ± 23,0 [#]	117,1 ± 16,3	113,9 ± 33,7

ROP – Frühgeborenenretinopathie; µm – Mikrometer, OD – Rechtes Auge, OS – Linkes Auge; [#] Statistischer Unterschied (p < 0.05) im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe; ** Statistischer Unterschied (p < 0.001) im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe; Mittels linearer Regressionsanalyse wurden die verschiedenen Frühgeborenen Gruppen mit der reifgeborenen Kontrollgruppe (Referenz) verglichen.

Tabelle 5: pRNFL-Dicke des Probandenkollektivs (n = 406) der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES) für die einzelnen Gruppen

Abbildung 12 zeigt den Zusammenhang zwischen der globalen Dicke der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht und dem Gestationsalter in einem Streudiagramm für die Teilnehmer der GPES. In der Graphik ist zu beobachten, dass die pRNFL mit abnehmendem Gestationsalter (in Schwangerschaftswochen) ausdünnte, d. h. je früher die Probanden geboren wurden, desto dünner war die pRNFL. Wie in Abbildung 12 zu erkennen ist, zeigte sich dieser Befund nicht nur bei extrem oder sehr Frühgeborenen. Auch die Gruppe der moderat Frühgeborenen (GA 33 – 36 SSW) wies eine geringe pRNFL-Dicke im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe auf.

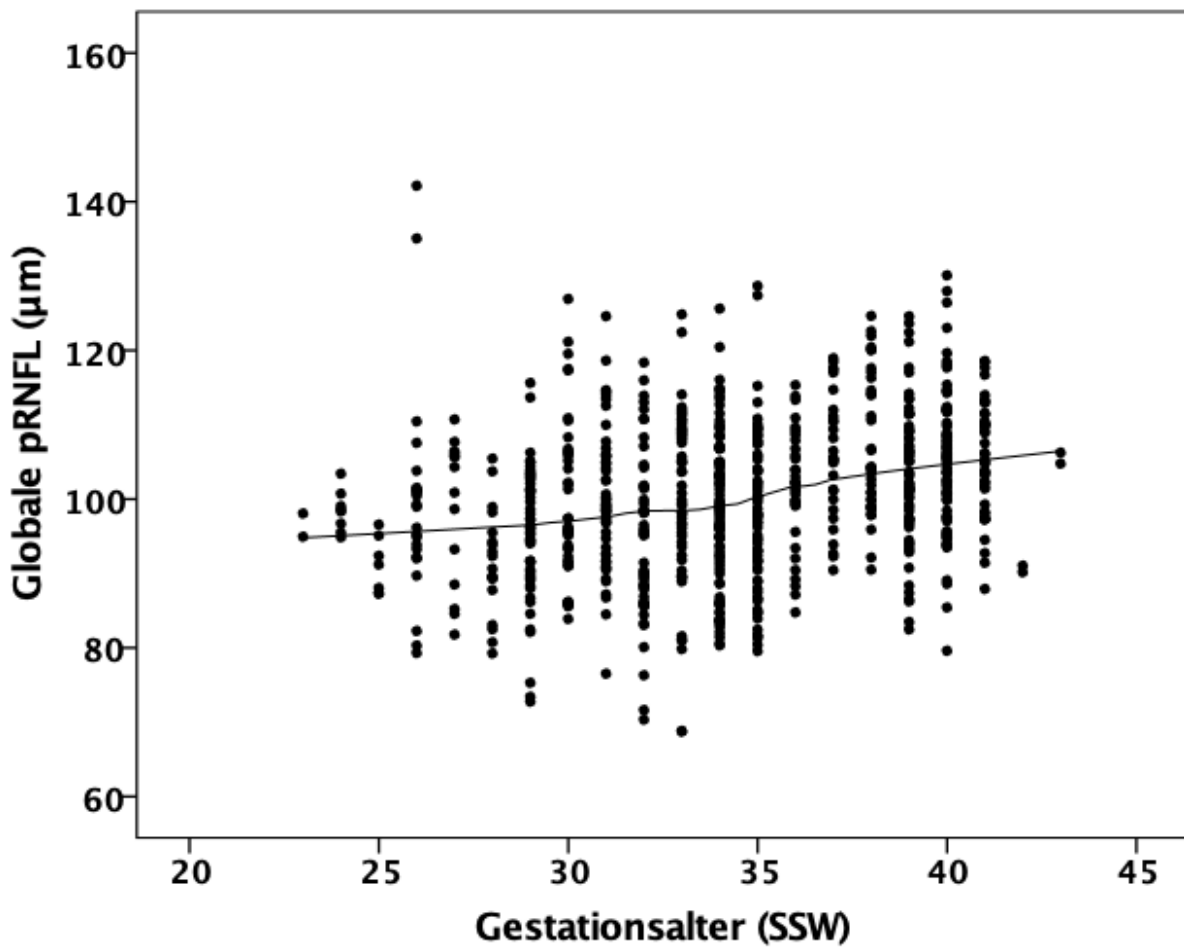


Abbildung 11: Globale pRNFL-Dicke bezogen auf das Gestationsalter in der Gutenberg Prematurity Eye Study ($n = 406$)

In Abbildung 13 ist der Zusammenhang der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht in Bezug zu dem Geburtsgewicht der Probanden der Gutenberg Prematurity Eye Study dargestellt. Anhand der Grafik zeigt sich eine positive Korrelation, d. h. die pRNFL-Dicke nimmt mit steigendem Geburtsgewicht zu.

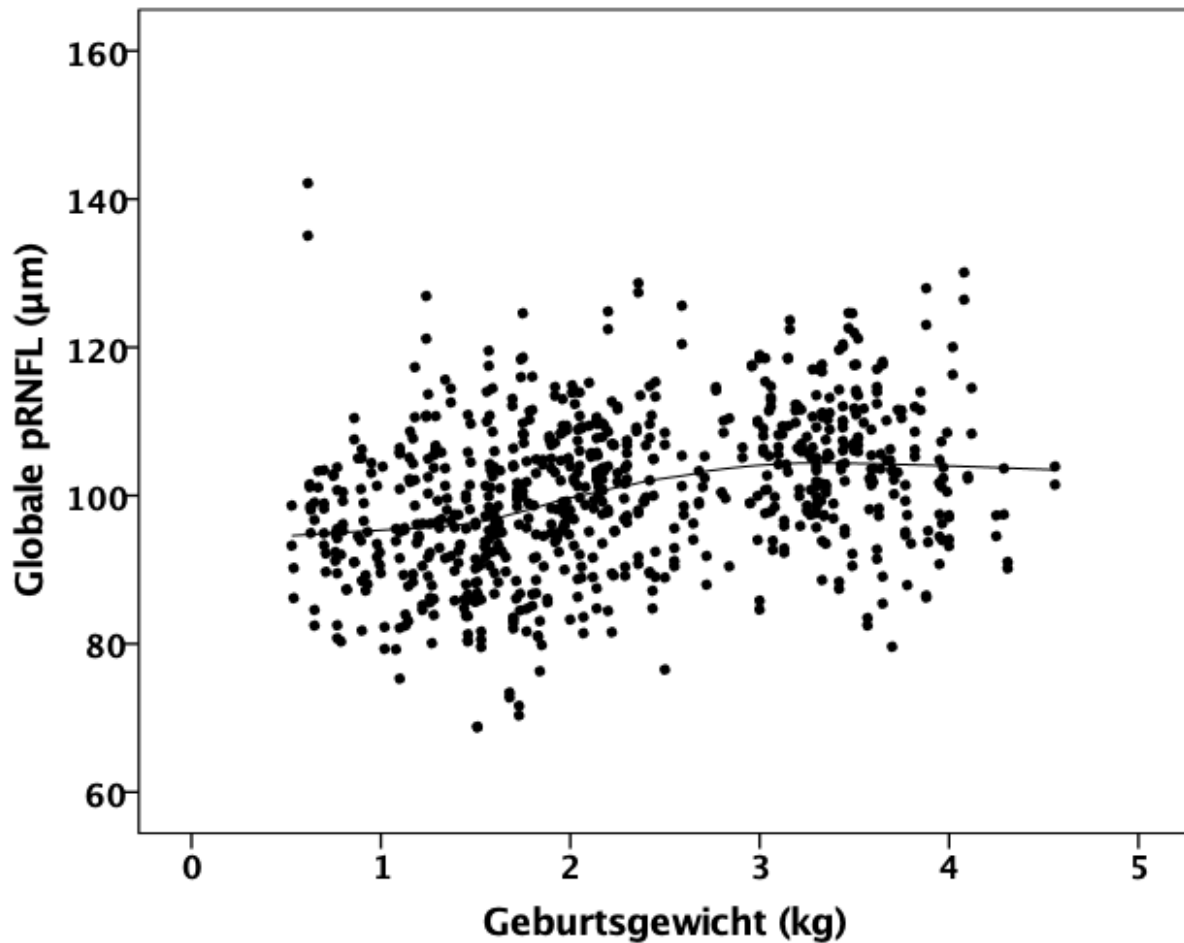


Abbildung 12: Globale pRNFL-Dicke bezogen auf das Geburtsgewicht in der Gutenberg Prematurity Eye Study (n = 406)

Abbildung 14 zeigt den Zusammenhang der globalen pRNFL und der Geburtsgewichtszentile. Die Geburtsgewichtszentile ist ein Surrogatmarker für eine Wachstumsrestriktion zur Geburt. Anhand der Abbildung 14 ist zu erkennen, dass vor allem eine Geburtsgewichtszentile von unter 20 mit einer Reduktion der pRNFL vergesellschaftet war.

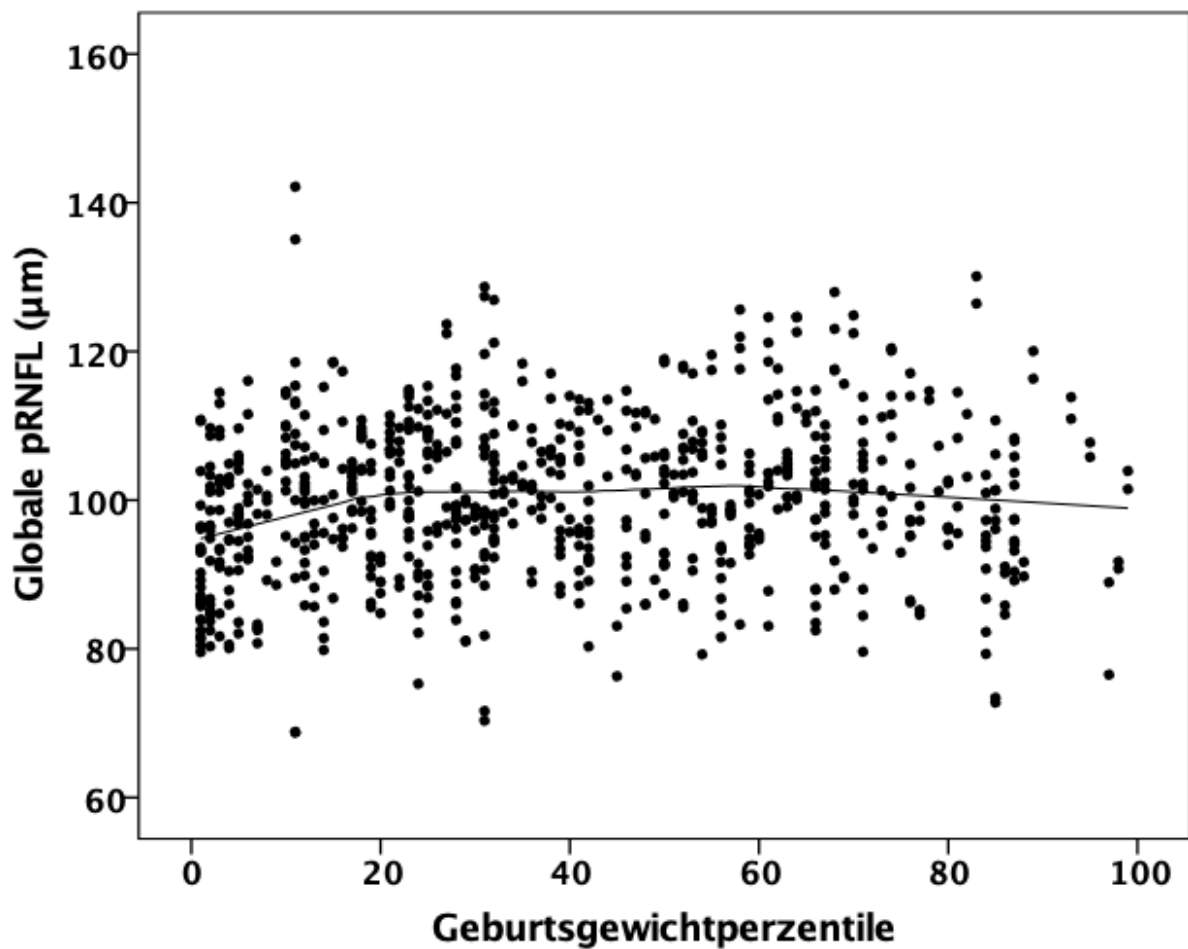
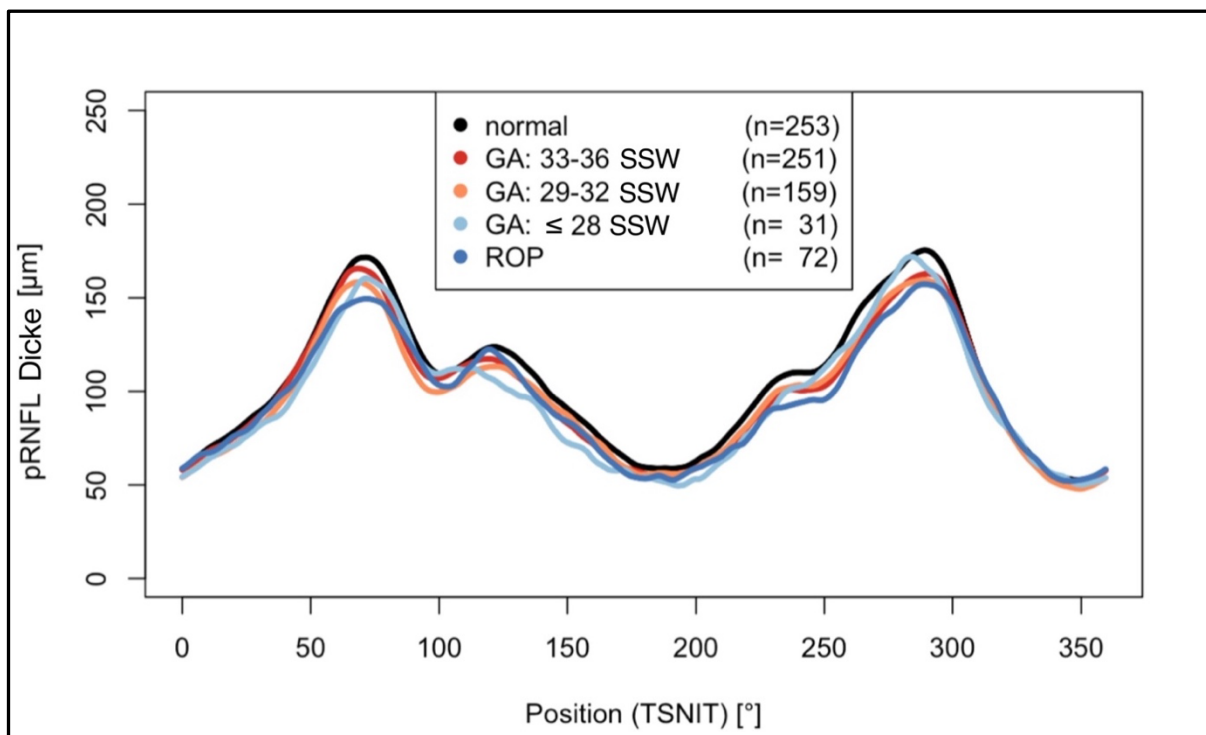


Abbildung 13: Globale pRNFL-Dicke bezogen auf die Geburtsgewichtszentile in der Gutenberg Prematurity Eye Study (n = 406)

In Abbildung 15 sind die verschiedenen pRNFL-Dicke-Profile der einzelnen Untergruppen für den 360-Grad-Schnitt um die Papille dargestellt. Die Gruppen 5 und 6 wurden in dieser Graphik gemeinsam in der Gruppe ROP zusammengefasst. Auch in dieser Abbildung über 360 Grad zeigt sich, dass das pRNFL-Profil umso dünner war, je früher die Probanden geboren wurden. Während die temporale Region (315° – 45°) nur geringe Veränderung der pRNFL-Dicke zwischen den verschiedenen Gruppen zeigte, wies die pRNFL im superioren (45° - 135°), nasalen (135° - 225°) und inferioren (225° - 315°) Bereich in den Frühgeborenenengruppen im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe eine Ausdünnung auf. Dies zeigte sich nicht nur bei extrem und sehr Frühgeborenen, sondern auch in der Gruppe der moderat Frühgeborenen (GA 33 – 36 SSW) im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe (GA ≥ 37 SSW).



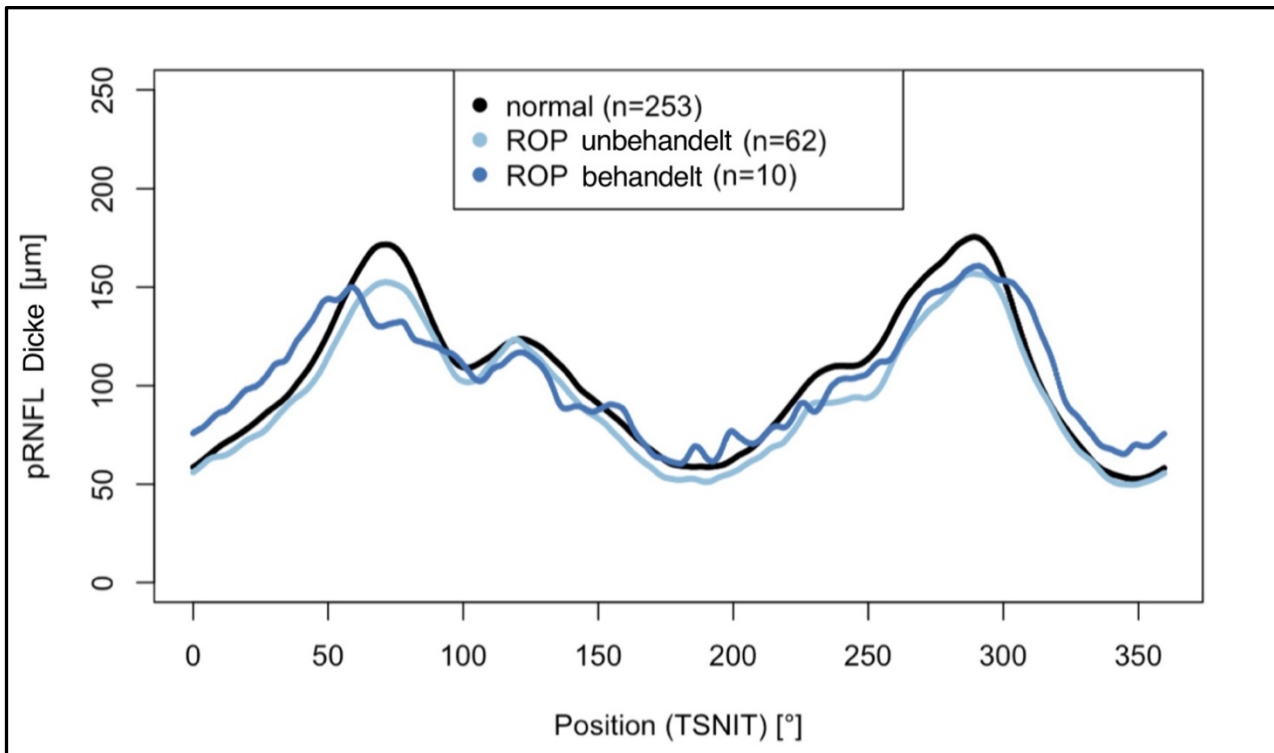
TSNIT = Temporal, Superior, Nasal, Inferior, Temporal

Temporal: 315° – 45°; Superior: 45° - 135°; Nasal 135° - 225°; Inferior: 225° - 315°

Normal – Gruppe 1; GA: 33-36 SSW – Gruppe 2; GA: 29-32 SSW – Gruppe 3; GA: ≤ 28 SSW – Gruppe 4; ROP – Gruppe 5&6

Abbildung 14: pRNFL-360-Grad-Dicke-Profil der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES) Gruppen (n = 766 Augen)

In Abbildung 16 werden die verschiedenen pRNFL-360-Grad-Dicke-Profile der Kontrollgruppe (Gruppe 1) sowie der unbehandelten ROP-Gruppe (Gruppe 5) und behandelten ROP-Gruppe (Gruppe 6) graphisch dargestellt. Die ROP Gruppe mit Behandlung (n = 10) zeigte einen kleineren superioren und nasalen pRNFL-Peak im Vergleich zur unbehandelten ROP- sowie Kontrollgruppe. Interessanterweise zeigte sich bei den ROP-behandelten Teilnehmern neben der Ausdünnung in den genannten Sektoren auch eine Zunahme der pRNFL-Dicke im temporalen Sektor.



TSNIT = Temporal, Superior, Nasal, Inferior, Temporal

Temporal: 315° – 45°; Superior: 45° - 135°; Nasal 135° - 225°; Inferior: 225° - 315°

Normal – Gruppe 1; GA: 33-36 SSW – Gruppe 2; GA: 29-32 SSW – Gruppe 3; GA: ≤ 28 SSW – Gruppe 4; ROP – Gruppe 5&6

Abbildung 15: pRNFL-360-Grad-Dicke-Profil getrennt nach Teilnehmern mit und ohne ROP-Behandlung und der Kontrollgruppe der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES) (n = 325 Augen)

4.3 Assoziationsanalysen

4.3.1 Globale pRNFL-Dicke

Im multivariablen Modell 1 zeigte sich eine globale pRNFL-Ausdünnung (jeweils $p < 0,001$) bei moderat ($B = -4,68$ [95 % KI: -7,19; -2,17] $\mu\text{m}/\text{Woche GA}$), sehr ($B = -5,72$ [95 % KI: -8,02; -3,43] $\mu\text{m}/\text{Woche GA}$) und extrem ($B = -8,69$ [95 % KI: -12,1; -5,23] $\mu\text{m}/\text{Woche GA}$) Frühgeborenen im Vergleich zur reifen Kontrollgruppe. Außerdem wiesen Teilnehmer, deren Mütter in der Schwangerschaft rauchten, eine dünnere globale pRNFL ($B = -3,19$ [95 % KI: -6,67; 0,29] μm ; $p = 0,072$) auf. Um eine mögliche Effektmodifikation zwischen Lebensalter und Gestationsalter zu berücksichtigen, führten wir eine Sensitivitätsanalyse durch. Hierbei konnte interessanterweise keine Verbindung zwischen den beiden Parametern gefunden werden. Ein Hinweis auf eine Assoziation zwischen globaler pRNFL und der Geburtsgewichtspersentile, dem Auftreten einer ROP, perinatalen unerwünschten Ereignissen, Präeklampsie, Plazentainsuffizienz oder Stillen zeigte sich nicht. Darüber hinaus wurde kein klinischer Zusammenhang zwischen der Sehschärfe und der globalen pRNFL-Dicke beobachtet (Spearman-Korrelationskoeffizient: -0,05; $p = 0,02$).

Faktor	N = 406	Global	
	N (%)	B [95 % KI]	p
Alter (Jahre)	406	-0,82 (-0,19; 0,03)	0,14
Geschlecht			
Weiblich	228	1,22 (-0,66; 3,10)	0,20
Männlich	178	Ref.	Ref.
Sphärisches Äquivalent (dpt)	406	-0,40 (-0,87; 0,07)	0,10
Gestationsalter (SSW)			
≤ 28 SSW	42	-8,69 (-12,1; -5,23)	< 0,001
29 – 32 SSW	100	-5,72 (-8,02; -3,43)	< 0,001
33 – 36 SSW	132	-4,68 (-7,19; -2,17)	< 0,001
≥ 37 SSW	132	Ref.	Ref.
Geburtsgewichtspersentile			
< 25	140	0,02 (-3,56; 3,61)	0,90
25 bis 75	224	2,66 (-0,73; 6,05)	0,12
> 75	42	Ref.	Ref.
ROP			
ROP-Behandlung (ja)	6	10,3 (-3,08; 23,7)	0,13
ROP (ja)	35	-0,26 (-3,97; 3,44)	0,89
Keine ROP	365	Ref.	Ref.
Perinatale AE			
Ja	28	2,12 (-2,38; 6,62)	0,36
Nein	378	Ref.	Ref.
Präeklampsie			
Ja	57	-1,10 (-3,56; 1,36)	0,38
Nein	349	Ref.	Ref.
Plazentainsuffizienz			
Ja	22	-0,68 (-5,18; 3,81)	0,77
Nein	384	Ref.	Ref.
Rauchen während SS			
Ja	28	-3,19 (-6,67; 0,29)	0,07
Nein	378	Ref.	Ref.
Stillen			
Ja	215	1,45 (-0,49; 3,39)	0,14
Nein	191	Ref.	Ref.

B – Beta; KI – Konfidenzintervall; SS(W) – Schwangerschaft(swoche); AE – Unerwünschtes Ereignis; Ref. – Referenz

Lineare Regressionsanalyse unter Verwendung allgemeiner Schätzgleichungen zur Kontrolle von Korrelationen zwischen dem rechten und linken Auge.

Modell 1 beinhaltet Alter (Jahre), Geschlecht (weiblich), sphärisches Äquivalent (Dioptrien), Gestationsalter (Kategorien) und die Geburtsgewichtspersentile (Kategorien).

In einer schrittweisen Analyse wurden die Faktoren (ROP Kategorien), perinatale AE (ja), Präeklampsie (ja), Plazentainsuffizienz (ja), Rauchen während der SS (ja) und Stillen (ja) jeweils separat in Modell 1 einbezogen (adjustiert für Alter (Jahre), Geschlecht (weiblich), sphärisches Äquivalent (Dioptrien), Gestationsalter (Kategorien) und Geburtsgewichtspersentile (Kategorien)).

Tabelle 6: Assoziationsanalyse der globalen peripapillären retinalen Nervenfaserschicht (pRNFL) mit verschiedenen perinatalen Parametern für das Probandenkollektiv (n = 406) der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES)

4.3.2 pRNFL-Dicke der einzelnen Sektoren

Das postnatale Auftreten einer ROP war weder in der globalen noch in der sektoriellen Analyse mit einer pRNFL-Ausdünnung assoziiert. Im Gegensatz dazu war eine ROP-Behandlung mit einer erhöhten pRNFL-Dicke im temporalen Sektor assoziiert und mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft mit einer verminderten temporalen pRNFL-Dicke). In den folgend aufgeführten Tabellen sind die Assoziationsanalysen für die einzelnen pRNFL-Sektoren aufgeführt.

Im superotemporalen Sektor (vgl. Tabelle 7) zeigten sich in der Analyse Hinweise auf eine Assoziation zwischen einer pRNFL-Ausdünnung und einem niedrigen Gestationsalter. Dabei war die Ausdünnung umso ausgeprägter, je niedriger das Gestationsalter war. Darüber hinaus deuteten die Ergebnisse auf einen Zusammenhang zwischen einer niedrigeren pRNFL-Dicke im superotemporalen Sektor und dem Stillen hin. Für einen Zusammenhang zwischen der superotemporalen pRNFL und den anderen Parametern gab es keine Anzeichen.

Faktor	N = 406	Superotemporal	
	N (%)	B [95 % KI]	p
Alter (Jahre)	406	-0,36 (-0,57; -0,14)	0,001
Geschlecht			
Weiblich	228	-0,54 (-4,09; 3,02)	0,77
Männlich	178	Ref.	Ref.
Sphärisches Äquivalent (dpt)	406	0,32 (-0,62; 1,25)	0,51
Gestationsalter (SSW)			
≤ 28 SSW	42	-16,6 (-23,4; -9,78)	< 0,001
29 – 32 SSW	100	-12,4 (-17,2; -7,57)	< 0,001
33 – 36 SSW	132	-4,49 (-9,19; 0,20)	0,061
≥ 37 SSW	132	Ref.	Ref.
Geburtsgewichtspersentile			
< 25	140	-2,64 (-8,34; 3,07)	0,37
25 bis 75	224	0,43 (-5,54; 4,68)	0,87
> 75	42	Ref.	Ref.
ROP			
ROP-Behandlung (ja)	6	-5,98 (-28,1; 16,1)	0,60
ROP (ja)	35	-2,15 (-10,4; 6,15)	0,61
Keine ROP	365	Ref.	Ref.
Perinatale AE			
Ja	28	-1,38 (-8,81; 6,04)	0,72
Nein	378	Ref.	Ref.
Präeklampsie			
Ja	57	-0,67 (-5,55; 4,16)	0,79
Nein	349	Ref.	Ref.
Plazentainsuffizienz			
Ja	22	1,09 (-5,40; 7,58)	0,74
Nein	384	Ref.	Ref.
Rauchen während SS			
Ja	28	-2,07 (-9,08; 4,94)	0,56
Nein	378	Ref.	Ref.
Stillen			
Ja	215	3,38 (-0,08; 6,84)	0,055
Nein	191	Ref.	Ref.

B – Beta; KI – Konfidenzintervall; SS(W) – Schwangerschaft(swoche); AE – Unerwünschtes Ereignis; Ref. – Referenz

Lineare Regressionsanalyse unter Verwendung allgemeiner Schätzgleichungen zur Kontrolle von Korrelationen zwischen dem rechten und linken Auge.

Modell 1 beinhaltet Alter (Jahre), Geschlecht (weiblich), sphärisches Äquivalent (Dioptrien), Gestationsalter (Kategorien) und die Geburtsgewichtspersentile (Kategorien).

In einer schrittweisen Analyse wurden die Faktoren (ROP Kategorien), perinatale AE (ja), Präeklampsie (ja), Plazentainsuffizienz (ja), Rauchen während der SS (ja) und Stillen (ja) jeweils separat in Modell 1 einbezogen (adjustiert für Alter (Jahre), Geschlecht (weiblich), sphärisches Äquivalent (Dioptrien), Gestationsalter (Kategorien) und Geburtsgewichtspersentile (Kategorien)).

Tabelle 7: Assoziationsanalyse des superotemporalen pRNFL-Sektors mit verschiedenen perinatalen Parametern für das Probandenkollektiv (n = 406) der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES)

Die Analyse lieferte zudem Hinweise auf eine Assoziation zwischen einer ROP-Behandlung und einer dickeren pRNFL im temporalen Sektor ($B = 29,3$ [95 % KI: 10,9; 47,8] μm ; $p = 0,008$). Darüber hinaus fanden sich Anzeichen dafür, dass mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft mit einer temporalen pRNFL-Ausdünnung zusammenhängen könnte ($B = -6,56$ [95 % KI: -11,4; -1,71] μm pro Woche GA; $p = 0,008$). Für die weiteren Parameter zeigte sich in unserer Analyse kein eindeutiger Zusammenhang (vgl. Tabelle 8).

Faktor	N = 406		Temporal	
	N (%)	B [95 % KI]	p	
Alter (Jahre)	406	-0,14 (0,30; 0,02)	0,080	
Geschlecht				
Weiblich	228	0,43 (-1,94; 2,81)	0,72	
Männlich	178	Ref.	Ref.	
Sphärisches Äquivalent (dpt)	406	-1,36 (-2,00; -0,71)	< 0,001	
Gestationsalter (SSW)				
≤ 28 SSW	42	-3,30 (-9,24; 2,63)	0,28	
29 – 32 SSW	100	-2,93 (-6,24; 0,39)	0,084	
33 – 36 SSW	132	-1,33 (-4,13; 1,47)	0,35	
≥ 37 SSW	132	Ref.	Ref.	
Geburtsgewichtspersentile				
< 25	140	1,19 (-2,51; 4,90)	0,53	
25 bis 75	224	0,18 (-1,17; 5,54)	0,20	
> 75	42	Ref.	Ref.	
ROP				
ROP-Behandlung (ja)	6	29,3 (10,9; 47,8)	0,002	
ROP (ja)	35	3,55 (-3,78; 10,9)	0,34	
Keine ROP	365	Ref.	Ref.	
Perinatale AE				
Ja	28	3,73 (-3,75; 11,22)	0,33	
Nein	378	Ref.	Ref.	
Präeklampsie				
Ja	57	-2,24 (-5,38; 0,90)	0,16	
Nein	349	Ref.	Ref.	
Plazentainsuffizienz				
Ja	22	-1,24 (-6,28; 3,81)	0,63	
Nein	384	Ref.	Ref.	
Rauchen während SS				
Ja	28	-6,56 (-11,4; -1,71)	0,008	
Nein	378	Ref.	Ref.	
Stillen				
Ja	215	-1,12 (-3,51; 1,26)	0,36	
Nein	191	Ref.	Ref.	

B – Beta; KI – Konfidenzintervall; SS(W) – Schwangerschaft(swoche); AE – Unerwünschtes Ereignis; Ref. – Referenz

Lineare Regressionsanalyse unter Verwendung allgemeiner Schätzgleichungen zur Kontrolle von Korrelationen zwischen dem rechten und linken Auge.

Modell 1 beinhaltet Alter (Jahre), Geschlecht (weiblich), sphärisches Äquivalent (Dioptrien), Gestationsalter (Kategorien) und die Geburtsgewichtspersentile (Kategorien).

In einer schrittweisen Analyse wurden die Faktoren (ROP Kategorien), perinatale AE (ja), Präeklampsie (ja), Plazentainsuffizienz (ja), Rauchen während der SS (ja) und Stillen (ja) jeweils separat in Modell 1 einbezogen (adjustiert für Alter (Jahre), Geschlecht (weiblich), sphärisches Äquivalent (Dioptrien), Gestationsalter (Kategorien) und Geburtsgewichtspersentile (Kategorien)).

Tabelle 8: Assoziationsanalyse des temporalen pRNFL-Sektors mit verschiedenen perinatalen Parametern für das Probandenkollektiv ($n = 406$) der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES)

Im inferotemporalen pRNFL-Sektor zeigten sich Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und einer Ausdünnung der pRNFL, jedoch kein Zusammenhang zwischen pRNFL-Veränderungen und ROP oder einer ROP-Behandlung. Auch die restlichen Parameter zeigten keinen eindeutigen Zusammenhang mit Veränderungen der pRNFL-Dicke im inferotemporalen Sektor (siehe Tabelle 9).

Faktor	N = 406	Inferotemporal	
	N (%)	B [95 % KI]	p
Alter (Jahre)	406	-0,04 (-0,25; 0,18)	0,74
Geschlecht			
Weiblich	228	2,88 (-0,73; 6,49)	0,12
Männlich	178	Ref.	Ref.
Sphärisches Äquivalent (dpt)	406	-0,60 (-1,53; 0,33)	0,20
Gestationsalter (SSW)			
≤ 28 SSW	42	-7,68 (-15,1; -0,31)	0,041
29 – 32 SSW	100	-9,88 (-14,5; -5,23)	< 0,001
33 – 36 SSW	132	-7,86 (-12,7; -3,00)	0,002
≥ 37 SSW	132	Ref.	Ref.
Geburtsgewichtspersentile			
< 25	140	0,54 (-6,01; 7,08)	0,87
25 bis 75	224	2,71 (-3,30; 8,72)	0,38
> 75	42	Ref.	Ref.
ROP			
ROP-Behandlung (ja)	6	14,1 (-12,1; 40,2)	0,29
ROP (ja)	35	-5,37 (-13,9; 3,19)	0,22
Keine ROP	365	Ref.	Ref.
Perinatale AE			
Ja	28	5,65 (-3,06; 14,4)	0,20
Nein	378	Ref.	Ref.
Präeklampsie			
Ja	57	-3,12 (-8,20; 1,96)	0,23
Nein	349	Ref.	Ref.
Plazentainsuffizienz			
Ja	22	2,88 (-5,86; 11,6)	0,52
Nein	384	Ref.	Ref.
Rauchen während SS			
Ja	28	-5,77 (-14,1; 2,61)	0,18
Nein	378	Ref.	Ref.
Stillen			
Ja	215	0,18 (-3,48; 3,83)	0,93
Nein	191	Ref.	Ref.

B – Beta; KI – Konfidenzintervall; SS(W) – Schwangerschaft(swoche); AE – Unerwünschtes Ereignis; Ref. – Referenz

Lineare Regressionsanalyse unter Verwendung allgemeiner Schätzgleichungen zur Kontrolle von Korrelationen zwischen dem rechten und linken Auge.

Modell 1 beinhaltet Alter (Jahre), Geschlecht (weiblich), sphärisches Äquivalent (Dioptrien), Gestationsalter (Kategorien) und die Geburtsgewichtspersentile (Kategorien).

In einer schrittweisen Analyse wurden die Faktoren (ROP Kategorien), perinatale AE (ja), Präeklampsie (ja), Plazentainsuffizienz (ja), Rauchen während der SS (ja) und Stillen (ja) jeweils separat in Modell 1 einbezogen (adjustiert für Alter (Jahre), Geschlecht (weiblich), sphärisches Äquivalent (Dioptrien), Gestationsalter (Kategorien) und Geburtsgewichtspersentile (Kategorien)).

Tabelle 9: Assoziationsanalyse des inferotemporalen pRNFL-Sektors mit verschiedenen perinatalen Parametern für das Probandenkollektiv (n = 406) der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES)

Im superonasalen Sektor zeigten sich Hinweise auf eine Assoziation zwischen einer Ausdünnung der pRNFL und einem niedrigen Gestationsalter (vgl. Tabelle 10). Weitere Zusammenhänge zwischen pRNFL-Veränderungen und den weiteren Parametern konnten nicht beobachtet werden.

Faktor	N = 406	Superonasal	
	N (%)	B [95 % KI]	p
Alter (Jahre)	406	-0,30 (-0,53; -0,06)	0,013
Geschlecht			
Weiblich	228	0,37 (-3,63; 4,36)	0,86
Männlich	178	Ref.	Ref.
Sphärisches Äquivalent (dpt)	406	-0,30 (-1,37; 0,76)	0,58
Gestationsalter (SSW)			
≤ 28 SSW	42	-7,82 (-15,7; 0,076)	0,052
29 – 32 SSW	100	-9,95 (-15,2; -4,70)	< 0,001
33 – 36 SSW	132	-3,77 (-9,17; 1,63)	0,17
≥ 37 SSW	132	Ref.	Ref.
Geburtsgewichtspersentile			
< 25	140	-2,71 (-9,57; 4,14)	0,44
25 bis 75	224	-0,31 (-6,61; 5,99)	0,92
> 75	42	Ref.	Ref.
ROP			
ROP-Behandlung (ja)	6	1,87 (-27,9; 31,6)	0,9
ROP (ja)	35	4,43 (-3,38; 12,2)	0,27
Keine ROP	365	Ref.	Ref.
Perinatale AE			
Ja	28	1,73 (-7,78; 11,2)	0,72
Nein	378	Ref.	Ref.
Präeklampsie			
Ja	57	0,57 (-4,49; 5,62)	0,83
Nein	349	Ref.	Ref.
Plazentainsuffizienz			
Ja	22	-3,21 (-8,27; 1,85)	0,21
Nein	384	Ref.	Ref.
Rauchen während SS			
Ja	28	-0,19 (-7,95; 7,56)	0,96
Nein	378	Ref.	Ref.
Stillen			
Ja	215	2,61 (-1,46; 6,68)	0,21
Nein	191	Ref.	Ref.

B – Beta; KI – Konfidenzintervall; SS(W) – Schwangerschaft(swoche); AE – Unerwünschtes Ereignis; Ref. – Referenz

Lineare Regressionsanalyse unter Verwendung allgemeiner Schätzgleichungen zur Kontrolle von Korrelationen zwischen dem rechten und linken Auge.

Modell 1 beinhaltet Alter (Jahre), Geschlecht (weiblich), sphärisches Äquivalent (Dioptrien), Gestationsalter (Kategorien) und die Geburtsgewichtspersentile (Kategorien).

In einer schrittweisen Analyse wurden die Faktoren (ROP Kategorien), perinatale AE (ja), Präeklampsie (ja), Plazentainsuffizienz (ja), Rauchen während der SS (ja) und Stillen (ja) jeweils separat in Modell 1 einbezogen (adjustiert für Alter (Jahre), Geschlecht (weiblich), sphärisches Äquivalent (Dioptrien), Gestationsalter (Kategorien) und Geburtsgewichtspersentile (Kategorien)).

Tabelle 10: Assoziationsanalyse des superonasalen pRNFL-Sektors mit verschiedenen perinatalen Parametern für das Probandenkollektiv (n = 406) der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES)

Auch im nasalen Sektor konnte beobachtet werden, dass die pRNFL umso dünner war, je niedriger das Gestationsalter war. Weitere Assoziationen zeigten sich in diesem pRNFL-Quadranten nicht (vgl. Tabelle 11).

Faktor	N = 406 N (%)	Nasal	
		B [95 % KI]	p
Alter (Jahre)	406	0,10 (-0,06; 0,26)	0,22
Geschlecht			
Weiblich	228	2,02 (-0,67; 4,70)	0,14
Männlich	178	Ref.	Ref.
Sphärisches Äquivalent (dpt)	406	0,77 (-0,00; 1,54)	0,051
Gestationsalter (SSW)			
≤ 28 SSW	42	-8,65 (-14,5; -2,83)	0,004
29 – 32 SSW	100	-4,77 (-8,37; -1,17)	0,009
33 – 36 SSW	132	-4,32 (-8,20; -0,44)	0,029
≥ 37 SSW	132	Ref.	Ref.
Geburtsgewichtspersentile			
< 25	140	-0,80 (-5,61; 4,01)	0,74
25 bis 75	224	2,34 (-1,90; 6,57)	0,28
> 75	42	Ref.	Ref.
ROP			
ROP-Behandlung (ja)	6	6,67 (-20,8; 34,1)	0,64
ROP (ja)	35	-0,59 (-6,08; 4,90)	0,83
Keine ROP	365	Ref.	Ref.
Perinatale AE			
Ja	28	0,97 (-6,48; 8,43)	0,80
Nein	378	Ref.	Ref.
Präeklampsie			
Ja	57	-0,52 (-4,18; 3,15)	0,78
Nein	349	Ref.	Ref.
Plazentainsuffizienz			
Ja	22	2,55 (-5,20; 10,3)	0,52
Nein	384	Ref.	Ref.
Rauchen während SS			
Ja	28	-1,18 (-5,38; 3,03)	0,58
Nein	378	Ref.	Ref.
Stillen			
Ja	215	2,16 (-0,70; 5,02)	0,14
Nein	191	Ref.	Ref.

B – Beta; KI – Konfidenzintervall; SS(W) – Schwangerschaft(swoche); AE – Unerwünschtes Ereignis; Ref. – Referenz

Lineare Regressionsanalyse unter Verwendung allgemeiner Schätzgleichungen zur Kontrolle von Korrelationen zwischen dem rechten und linken Auge.

Modell 1 beinhaltet Alter (Jahre), Geschlecht (weiblich), sphärisches Äquivalent (Dioptrien), Gestationsalter (Kategorien) und die Geburtsgewichtspersentile (Kategorien).

In einer schrittweisen Analyse wurden die Faktoren (ROP Kategorien), perinatale AE (ja), Präeklampsie (ja), Plazentainsuffizienz (ja), Rauchen während der SS (ja) und Stillen (ja) jeweils separat in Modell 1 einbezogen (adjustiert für Alter (Jahre), Geschlecht (weiblich), sphärisches Äquivalent (Dioptrien), Gestationsalter (Kategorien) und Geburtsgewichtspersentile (Kategorien)).

Tabelle 11: Assoziationsanalyse des nasalen pRNFL-Sektors mit verschiedenen perinatalen Parametern für das Probandenkollektiv (n = 406) der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES)

Ähnlich zu den anderen Sektoren konnte auch im inferonasalen Sektor ein möglicher Zusammenhang zwischen Veränderungen der pRNFL und einem niedrigen Gestationsalter beobachtet werden. Weiterhin gab es Hinweise auf eine Assoziation zwischen Plazentainsuffizienz und einer inferonasalen pRNFL-Ausdünnung. Weitere Assoziationen zeigten sich in diesem pRNFL-Quadranten nicht (vgl. Tabelle 12).

Faktor	N = 406 N (%)	Inferonasal	
		B [95 % KI]	p
Alter (Jahre)	406	0,19 (-0,06; 0,44)	0,14
Geschlecht			
Weiblich	228	2,53 (-1,95; 7,01)	0,27
Männlich	178	Ref.	Ref.
Sphärisches Äquivalent (dpt)	406	1,01 (-0,22; 2,24)	0,11
Gestationsalter (SSW)			
≤ 28 SSW	42	-14,6 (-23,1; -6,03)	0,001
29 – 32 SSW	100	-9,15 (-15,3; -2,98)	0,004
33 – 36 SSW	132	-9,34 (-15,0; -3,70)	0,001
≥ 37 SSW	132	Ref.	Ref.
Geburtsgewichtspersentile			
< 25	140	3,39 (-4,71; 11,5)	0,41
25 bis 75	224	9,09 (1,60; 16,6)	0,017
> 75	42	Ref.	Ref.
ROP			
ROP-Behandlung (ja)	6	-2,92 (-38,1; 32,2)	0,87
ROP (ja)	35	-5,45 (-16,3; 5,44)	0,33
Keine ROP	365	Ref.	Ref.
Perinatale AE			
Ja	28	-0,06 (-11,7; 11,6)	0,99
Nein	378	Ref.	Ref.
Präeklampsie			
Ja	57	-0,83 (-6,76; 5,11)	0,79
Nein	349	Ref.	Ref.
Plazentainsuffizienz			
Ja	22	-9,59 (-18,8; -0,34)	0,042
Nein	384	Ref.	Ref.
Rauchen während SS			
Ja	28	-3,59 (-11,7; 4,55)	0,39
Nein	378	Ref.	Ref.
Stillen			
Ja	215	3,50 (-0,94; 7,94)	0,12
Nein	191	Ref.	Ref.

B – Beta; KI – Konfidenzintervall; SS(W) – Schwangerschaft(swoche); AE – Unerwünschtes Ereignis; Ref. – Referenz

Lineare Regressionsanalyse unter Verwendung allgemeiner Schätzgleichungen zur Kontrolle von Korrelationen zwischen dem rechten und linken Auge.

Modell 1 beinhaltet Alter (Jahre), Geschlecht (weiblich), sphärisches Äquivalent (Dioptrien), Gestationsalter (Kategorien) und die Geburtsgewichtspersentile (Kategorien).

In einer schrittweisen Analyse wurden die Faktoren (ROP Kategorien), perinatale AE (ja), Präeklampsie (ja), Plazentainsuffizienz (ja), Rauchen während der SS (ja) und Stillen (ja) jeweils separat in Modell 1 einbezogen (adjustiert für Alter (Jahre), Geschlecht (weiblich), sphärisches Äquivalent (Dioptrien), Gestationsalter (Kategorien) und Geburtsgewichtspersentile (Kategorien)).

Tabelle 12: Assoziationsanalyse des inferonasalen pRNFL-Sektors mit verschiedenen perinatalen Parametern für das Probandenkollektiv (n = 406) der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES)

5 Diskussion

5.1 Kurzzusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich erste Hinweise, dass Frühgeburtlichkeit einen lebenslangen Einfluss auf die pRNFL-Dicke hat. Je niedriger das Gestationsalter der Teilnehmer war, desto dünner war die pRNFL, unabhängig vom Auftreten einer postnatalen ROP. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die ROP-Behandlung zu einem unterschiedlich verteilten Dicken-Profil der pRNFL um den Sehnerv führt mit einer pRNFL-Dickenzunahme im temporalen Sektor. Im Gegensatz zur Schwangerschaftswoche zeigte sich für die Geburtsgewichtspersentile als Surrogatmarker für Hypotrophie kein Zusammenhang mit einer reduzierten pRNFL-Dicke im multivariablen Modell. Dies deutet darauf hin, dass Frühgeburtlichkeit vermutlich einen bedeutenderen Einfluss auf die pRNFL-Dicke hat als eine perinatale Wachstumsrestriktion. Insgesamt liefert die vorliegende Arbeit Hinweise darauf, dass Frühgeburtlichkeit zu einer veränderten neuronalen Gewebeentwicklung am Sehnerv führt, die möglicherweise zu einem erhöhten Risiko für neurogenerative Erkrankungen im späteren Leben beitragen könnte. Bei der Untersuchung möglicher Veränderungen der pRNFL-Abnahme mit zunehmendem Alter bezüglich einer Interaktion zwischen Gestationsalter und Alter konnte jedoch kein Zusammenhang festgestellt werden. Aufgrund dessen lässt sich vermuten, dass es zumindest bis ins mittlere Lebensalter zu keiner vermehrten Neurodegeneration aufgrund von Frühgeburtlichkeit kommt. Darüber hinaus fand sich in unserer Arbeit eine mögliche Assoziation zwischen mütterlichem Tabakkonsum während der Schwangerschaft und einer Ausdünnung der pRNFL.

5.2 Stärken und Schwächen

Eine wesentliche Einschränkung unserer Studie ist das monozentrische und krankenhausbasierte Design. Die Rekrutierung von Teilnehmern aus nur einem einzigen Krankenhaus könnte möglicherweise zu einem Selektionsbias führen. Außerdem fehlten teilweise die Kontaktdaten und einige potenzielle Probanden lehnten die Studienteilnahme ab. Beide Faktoren könnten zu einer Verzerrung der Studienergebnisse beigetragen haben. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass die Anzahl der Probanden in der Gruppe mit ROP-Behandlung (Gruppe 6) eher gering war, sie umfasste lediglich 6 Teilnehmer bzw. 10 Augen. Als weitere Limitation ist aufzuführen, dass insbesondere die Teilnehmer, die extrem

frühgeboren waren und eine geringe Sehschärfe aufwiesen, ein erhöhtes Risiko hatten, während der Untersuchung nicht adäquat zu fixieren. Ferner war bei Teilnehmern mit fortgeschrittenen ROP-Befunden (ROP-Stadium 4 und 5) keine Bildgebung der pRNFL aufgrund von Fixation oder morphologischen Veränderungen möglich, sodass diese Probanden nicht in die Auswertung mit einfließen.

Zu den Stärken der vorliegenden Arbeit zählt die ophthalmologische Untersuchung der sowohl ältesten als auch größten Kohorte von ehemaligen Frühgeborenen im Erwachsenenalter. Die Untersuchung von erwachsenen Teilnehmern, die mit verschiedenen Graden der Frühgeburtlichkeit ohne ROP geboren wurden (Gruppe 2, 3 und 4), ermöglicht eine genaue Untersuchung der Auswirkungen der Frühgeburtlichkeit unabhängig vom Auftreten einer ROP. Die Datenerhebung mithilfe der Krankenakten der Teilnehmer und ihrer Mütter sowie die Ergänzung durch den ausführlichen Fragebogen ermöglichte uns einen detaillierten Einblick in die unterschiedlichen Auswirkungen der Ereignisse in der Perinatalperiode. Die differenzierte Datenauswertung ermöglichte eine multivariable Analyse unter Einbeziehung all dieser Faktoren. Um eine hohe Datenqualität sicherzustellen, waren alle Arbeitsabläufe standardisiert.

5.3 Validität und Reproduzierbarkeit der OCT-Scans

Die Untersuchung mittels Optischer Kohärenztomographie hat einen hohen Stellenwert in der Augenheilkunde, insbesondere in der Glaukomdiagnostik zur Beurteilung der Papille und der verschiedenen retinalen Schichten. In unserer Studie spielte die Vermessung der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht mittels SD-OCT eine zentrale Rolle, wobei es bei der Untersuchung einige Besonderheiten zu beachten gab.

Während der OCT-Aufnahme im Rahmen der Gutenberg Prematurity Eye Study wurde der Scankreis vom Untersucher manuell auf die Papille gesetzt und zentriert. Um einheitliche und vergleichbare Untersuchungsbedingungen herzustellen, mussten die anatomischen Begrenzungen inkl. Papillenzentrum exakt definiert sein. Der Papillenrand besteht allerdings nur selten aus einer einzigen anatomischen Einheit und die genauen Ausdehnungen der verschiedenen Strukturen sind wandelbar, was die Definition eines Fixpunktes erschwert. Außerdem können die lokal variablen und z. T. unsichtbaren Dimensionen der Bruch-Membran dazu führen, dass der Untersucher die korrekte anatomische Außengrenze des neuroretinalen Randsaums nicht erkennen kann und infolgedessen fehlerhaft bestimmt

[150]. Um Einheitlichkeit gewährleisten zu können, bedarf es also eines stabilen anatomischen Orientierungspunktes.

Reis et al. sind der Auffassung, dass sich der klinisch identifizierte Papillenrand nicht als geeignete Begrenzung erweist [151]. Eine exakte Zentrierung ist allerdings notwendig, um eine ausreichende Bildqualität gewährleisten zu können. Darüber hinaus ist sie für die korrekte Interpretation von Messwerten unerlässlich, da ungenau zentrierte Scankreise verfälschte Angaben über die pRNFL-Dicke liefern könnten, insbesondere im superioren, nasalen und temporalen Quadranten [152].

Des Weiteren ist es essenziell, dass sich die Ergebnisse einer Untersuchung mit denen anderer Untersuchungen vergleichen lassen. Auf diese Weise können Messungen korrekt interpretiert und in der (inter-)nationalen Literatur eingeordnet werden. Heussen et al. untersuchten die Netzhautdicke von insgesamt 40 Augen gesunder Probanden mit drei verschiedenen SD-OCT-Geräten unterschiedlicher Hersteller, darunter auch die SD-OCT (SPECTRALIS®) der Firma Heidelberg Engineering GmbH, die auch in unserer Studie verwendet wurde. Die Autoren beobachteten nach manueller Korrektur eine mittlere absolute Differenz von $< 6 \mu\text{m}$ zwischen den Geräten, was in etwa der axialen Auflösung dieser Instrumente entspricht. Interessanterweise zeigte sich, dass der durchschnittliche Gesamtunterschied der manuell abgeleiteten Messungen zwischen den verschiedenen Instrumenten im Vergleich zur Differenz bei den automatischen Messungen insgesamt gering war. Die Autoren wiesen darauf hin, dass die Messungen der Netzhautdicke von drei unterschiedlichen SD-OCT-Geräten gewissermaßen identisch sind, solange die Position zur Lokalisation der äußeren Netzhautgrenze einheitlich bestimmt und verwendet wird, was einen Vergleich von Messungen zwischen Geräten in klinischen Studien und klinischer Forschung ermöglicht [153].

Neben den technischen und untersucherbezogenen Voraussetzungen sollten auch probandenabhängige Faktoren mit einbezogen und bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden. So wurden die Teilnehmer unserer Studie vor Beginn der Untersuchung dazu aufgefordert, die korrekte Position einzunehmen und diese während der gesamten Aufnahme beizubehalten. In der Altersgruppe unserer Probanden (18 – 52 Jahre) konnte diese Aufforderung meist zufriedenstellend umgesetzt werden. Fehlerhafte Messwerte durch Kopfnäigung während der OCT-Scans wurden durch eine Haltevorrichtung vermieden. Der Teilnehmer positionierte sich mit dem Kopf in der

Vorrichtung, sodass dieser fixiert war. Die Einhaltung der korrekten Haltung während der Scans wurde durch den Untersucher stetig überprüft. Augenbewegungen können während einer Untersuchung kaum beeinflusst oder kontrolliert werden. Um dem zu begegnen, nutzten wir das TruTrack Active Eye Tracking von SPECTRALIS®. Sobald der Proband die gewünschte Position eingenommen und das blaue Kreuz korrekt fixiert hatte (siehe Kapitel 3.3.4 OCT-Untersuchung), konnte der Untersucher das Bild einfrieren und den Scankreis manuell über dem Sehnervenkopf ausrichten. Darüber hinaus wurden die OCT-Scans automatisch pausiert, wenn die Person z. B. die Fixierung verlor oder blinzelte, und erst bei erneuter Einnahme der korrekten Position fortgeführt. Diese patentierte Bildgebungstechnologie ermöglichte somit eine aktive Nachverfolgung der Augenbewegungen des Probanden in Echtzeit und verhinderte Bewegungsartefakte. Auf diese Weise konnte die Fehlerquote verringert werden, sodass präzise Datensätze generiert werden konnten. Auch Rajjoub et al. führten Untersuchungen mittels SPECTRALIS® SD-OCT und Eye-Tracking durch und konnten eine hohe Reproduzierbarkeit von Messungen der RNFL-Dicke beobachten [154].

5.4 Veränderungen der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht

5.4.1 Allgemeine Einflussfaktoren

Die vorliegende Studie beschreibt die Einflüsse von perinatalen Parametern auf die Dicke der pRNFL von ehemaligen Frühgeborenen und Reifgeborenen im Erwachsenenalter. Es wurde untersucht, ob Frühgeburtlichkeit allein einen Einfluss auf die pRNFL ausübt oder ob und inwiefern assoziierte prä-, peri- und postnatale Einflussfaktoren eine mögliche Rolle spielen. Dabei ist es von Bedeutung, möglichst viele Einfluss- und Risikofaktoren miteinzubeziehen, da die Frühgeburtlichkeit letzten Endes die Folge verschiedener intrauteriner Pathologien ist. In der statistischen Analyse der vorliegenden Arbeit wurden allgemeine bekannte Einflussfaktoren, wie z. B. Refraktion, Alter und Geschlecht, berücksichtigt, um für deren Einfluss zu adjustieren und so mögliche Verzerrungen der Assoziationsanalysen zu vermeiden.

Bezüglich des Einflusses des Geschlechts auf die pRNFL-Dicke bei Erwachsenen gibt es gegensätzliche Daten. Zum einen wird beispielsweise von Alasil und Kollegen beschrieben, dass sich keine signifikanten Unterschiede in der pRNFL-Dicke zwischen Männern und Frauen zeigten [132]. Auch im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie konnten keine

signifikanten Abweichungen zwischen den beiden Geschlechtern beobachtet werden. Dennoch wiesen Frauen in fast allen Altersklassen eine etwas dickere pRNFL als die Männer auf [131]. Noch eindeutiger waren die Ergebnisse einer Untersuchung von Ooto et al., in der 256 Erwachsene zwischen 20 und 77 Jahren untersucht wurden. Frauen wiesen dabei eine signifikant dickere globale pRNFL als Männer [134]. In unserer Untersuchung machten Frauen mehr als die Hälfte des Probandenkollektivs aus. Um diesbezügliche Ergebnisverzerrungen zu vermeiden, adjustierten wir hierfür und nahmen das Geschlecht als Parameter in das multivariable Modell 1 auf.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen Lebensalter und pRNFL-Veränderungen gibt es in der Literatur zahlreiche Studien. Der Großteil der Autoren berichtete dabei über eine Abnahme der globalen pRNFL-Dicke. Die exakten Werte variierten dabei jedoch erheblich. So fanden Hoffmann und Kollegen im Rahmen der GHS in einer Untersuchung von fast 2.000 Probanden zwischen 40 und 80 Jahren beispielsweise heraus, dass die pRNFL-Dicke mit zunehmendem Alter um ca. 0,21 μm pro Lebensjahr abnahm [131]. Wang et al. erzielten ähnliche Ergebnisse in ihrer Untersuchung von knapp 1.700 über 50-Jährigen und beschrieben eine Ausdünnung der pRNFL von sogar 0,5 μm pro Jahr [135]. In zahlreichen weiteren Untersuchungen berichteten die Autoren über eine Ausdünnung der globalen pRNFL, die zwischen 1,53 μm pro zehn Lebensjahre und 2,2 μm pro Lebensjahr variiert [139-142]. In unserer Untersuchung führten wir eine Sensitivitätsanalyse durch, um eine mögliche Effektmodifikation zwischen Gestationsalter und Lebensalter zu berücksichtigen, indem dieser Interaktionsterm als zusätzlicher Parameter in das multivariable Modell 1 aufgenommen wurde. Hierbei konnten wir keine Assoziation zwischen Gestationsalter und Alter finden, was darauf hindeutet, dass sich die geringere pRNFL-Dicke bereits im jungen Alter manifestiert und sich im Erwachsenenalter nicht signifikant verändert, sondern fortbesteht.

5.4.2 Augengeometrie

Neben den allgemeinen Einflussfaktoren wie Geschlecht und Alter gibt es viele weitere Faktoren, die einen Einfluss auf die peripapilläre retinale Nervenfaserschicht haben können, insbesondere Parameter der Augengeometrie.

In zahlreichen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der Achsenlänge und Veränderungen der pRNFL im Kindesalter festgestellt werden. Kang et al. untersuchten die

pRNFL von knapp 3.000 siebenjährigen Kindern mittels OCT. Sie konnten zeigen, dass die durchschnittliche pRNFL-Dicke mit zunehmender axialer Länge des Augapfels signifikant abnahm [127]. Dhami et al. berichteten über ähnliche Ergebnisse. In ihre Studie wurden 149 Probanden im Alter von 10 Jahren oder älter eingeschlossen und untersucht. Auch sie beobachteten eine inverse Korrelation zwischen der durchschnittlichen Dicke der pRNFL und der Achsenlänge [155]. Auch bei Erwachsenen konnten Veränderungen der axialen Länge mit Veränderungen der pRNFL-Dicke in Zusammenhang gebracht werden. Wang et al. untersuchten im Rahmen der Beijing Eye Study die RNFL-Dicke von 1654 erwachsenen Teilnehmern. Sie zeigten in der Multivarianzanalyse, dass die globale RNFL-Dicke bei kürzerer axialer Länge signifikant zunahm. Konkret beschrieben sie, dass sich die globale RNFL-Dicke mit jedem Millimeter, den die Achsenlänge zunahm, um 2,4 μm verringerte [135]. Die Berichte von Leung et al. stehen damit in Einklang. Sie untersuchten die Augen von erwachsenen Probanden und auch sie konnten feststellen, dass die durchschnittliche Dicke der RNFL mit zunehmender Achsenlänge signifikant abnahm [156]. Aufgrund der Datenlage korrigierten wir unsere Daten zusätzlich für die Achsenlänge entsprechend der Korrekturformel von Garway-Heath et al. [147].

Die Studienlage bezüglich des Zusammenhangs zwischen Refraktion und Veränderungen der pRNFL-Dicke ist ebenso umfangreich. Kang et al. beschrieben beispielsweise im Rahmen ihrer Untersuchung von Siebenjährigen, dass die pRNFL-Dicke umso niedriger war, je negativer das sphärische Äquivalent war. Myope Kinder hatten demnach eine dünnere pRNFL als emmetrope oder hyperope Kinder [127]. Auch bei jungen Erwachsenen konnten diese Veränderungen festgestellt werden. Neben einer signifikanten Ausdünnung der pRNFL mit zunehmender Myopie zeigte sich hierbei interessanterweise zusätzlich eine veränderte Dickenverteilung – nämlich eine isolierte Zunahme der pRNFL-Dicke im temporalen Sektor mit abnehmendem sphärischem Äquivalent [128, 129]. Auch Schuster et al. beschrieben in einer Untersuchung von über 300 Teilnehmern im erwerbsfähigen Alter eine signifikante Abnahme der pRNFL-Dicke mit zunehmender Myopie sowie eine relative Translokation der pRNFL-Dicke nach temporal [130]. Im Rahmen der großangelegten Gutenberg Gesundheitsstudie wurde über ähnliche Ergebnisse berichtet, wobei eine Abnahme des sphärischen Äquivalents um 1 Dioptrie mit einer Ausdünnung der pRNFL von 1,07 μm verbunden war [131]. Wie bereits beschrieben, ist ein Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und gehäuftem Auftreten von Brechkraftfehler sowie einem Trend zu zunehmender Myopie bekannt [6, 96]. Larsson et al. berichteten, dass signifikante Refraktionsfehler bei ehemals Frühgeborenen sogar viermal öfter auftraten als in der

reifgeborenen Kontrollgruppe [98]. Diese Veränderungen zeigten sich sogar bis ins junge Erwachsenenalter im Rahmen einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung von 25- bis 29-Jährigen [100]. Da das durchschnittliche Alter unserer Probanden bei $28,4 \pm 8,6$ Jahren lag, ist dies von besonderer Bedeutung. Laut Aykut et al. bedingt ein größerer Scankreis myoper Augen einen größeren Abstand zur Papille, was den Befund einer dünneren pRNFL bei myopen Augen im Vergleich zu hyperopen Augen erklärt [157]. Nach Korrektur des Vergrößerungseffektes war die negative Korrelation aufgehoben, somit schien die Refraktion laut Autoren nicht der entscheidende Einflussfaktor auf die RNFL-Dicke zu sein. Um allerdings eine Verzerrung der Assoziationsanalysen in der vorliegenden Arbeit zu vermeiden, wurden alle Daten für die Achsenlänge korrigiert und der Refraktionsfehler wurde als zusätzlicher Parameter zur Adjustierung in die multivariable Analyse aufgenommen. Entsprechend gehen wir davon aus, dass die Daten der vorliegenden Arbeit nicht durch den Brechkraftfehler und die Achsenlänge beeinflusst werden.

5.4.3 Perinatale Faktoren

5.4.3.1 Geburtsgewicht und Gestationsalter

Anhand der vorliegenden Arbeit konnten wir erstmalig zeigen, dass Frühgeburtlichkeit zu einer pRNFL-Ausdünnung im Erwachsenenalter führt, unabhängig vom Auftreten einer postnatalen ROP. Es gibt zahlreiche Untersuchungen bei Kindern, in denen ein Zusammenhang von niedrigem Geburtsgewicht [13, 16-19, 24] und niedrigem Gestationsalter [13-15] mit einer reduzierten pRNFL-Dicke berichtet wurde.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Shen et al. berichteten die Autoren über das Geburtsgewicht als unabhängigen Prädiktor für die pRNFL-Dicke [24]. In einer Untersuchung von 83 Neugeborenen im postmenstruellen Alter von 36 ± 1 Wochen zeigten sie, dass die pRNFL bei Kindern mit extrem niedrigem Geburtsgewicht signifikant dünner war als bei Kindern mit sehr niedrigem Geburtsgewicht ($55,5 \pm 8,3 \mu\text{m}$ vs. $66,7 \pm 10,2 \mu\text{m}$; $p < 0,001$) und dass eine Zunahme des Geburtsgewichts um 250 g mit einer pRNFL-Verdickung um $5,2 \mu\text{m}$ verbunden war. In Kongruenz hiermit stehen die Ergebnisse der Wiesbaden Prematurity Study. Anhand einer Untersuchung von mehr als 400 früh- und reifgeborenen Kindern im Alter von 4 bis 10 Jahren konnten die Autoren zeigen, dass ein niedriges Geburtsgewicht mit einer reduzierten pRNFL-Dicke im Kindesalter verbunden war [25]. Tariq und Kollegen erzielten ähnliche Resultate. In ihrer Studie mit mehr als 1.500 überwiegend 12-jährigen Kindern konnten sie zeigen, dass Kinder mit einem niedrigen

Geburtsgewicht (< 2.500 g) eine signifikant dünnere pRNFL ($p < 0,0001$) aufwiesen als Kinder mit einem normalen Geburtsgewicht ($2.500 - 4.000$ g) [19]. Die Daten von Pueyo et al. stimmen mit diesen Ergebnissen überein. Sie untersuchten ein Kollektiv von 174 Kindern im Alter zwischen 4 und 14 Jahren und beschrieben, dass Kinder mit besonders niedrigem Geburtsgewicht ($< 10.$ Perzentile) eine signifikant dünnere globale pRNFL aufwiesen als Kinder mit normalem Geburtsgewicht ($> 10.$ Perzentile). Die Autoren beschrieben das Vorkommen einer dünneren pRNFL in Verbindung mit einem niedrigen Geburtsgewicht dabei unabhängig vom Gestationsalter und konnten in ihrer Untersuchung keine retinalen morphologischen Unterschiede zwischen Frühgeborenen ohne ROP und Reifgeborenen feststellen [17]. Auch Åkerblom und Kollegen fanden – in Kongruenz zu den Ergebnissen der anderen Autoren – in ihrer Untersuchung heraus, dass die durchschnittliche pRNFL-Dicke mit steigendem Geburtsgewicht zunahm [16]. Sie analysierten ein Kollektiv von mehr als 100 früh- und reifgeborenen Kindern zwischen 5 und 16 Jahren und berichteten, dass die durchschnittliche pRNFL-Dicke in der Gruppe der Frühgeborenen (≤ 32 SSW) mit steigendem Geburtsgewicht zunahm. Eine Korrelation zwischen pRNFL-Dicke und Gestationsalter wurde hingegen nicht gefunden.

Auch für Erwachsene existieren erste Daten, die im Rahmen der bevölkerungsbasierten Gutenberg-Gesundheitsstudie ($n = 3.028$) gewonnen wurden. Untersucht wurde die pRNFL von Erwachsenen im Alter von 40 bis 80 Jahren. Bei Teilnehmern mit niedrigem Geburtsgewicht (< 2.500 g) zeigte sich, dass die pRNFL durchschnittlich $1,9 \mu\text{m}$ dünner war als die der Teilnehmer mit normalem Geburtsgewicht ($2.500 - 4.000$ g) [26]. Eine Limitation der Studie war allerdings, dass keine Daten zu GA oder dem Auftreten einer ROP vorlagen und die Angaben zum Geburtsgewicht von den Teilnehmern selbst berichtet wurden. Die vorliegende Arbeit ergänzt die bestehende Literatur und kann erstmals zeigen, dass vor allem Frühgeburtlichkeit unabhängig vom postnatalen Auftreten einer ROP zu einer reduzierten pRNFL-Dicke im Erwachsenenalter führt.

Der Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und pRNFL-Veränderungen sollte jedoch vor dem Hintergrund interpretiert werden, dass es eine starke Korrelation zwischen niedrigem Gestationsalter und niedrigem Geburtsgewicht gibt. Das Geburtsgewicht sollte darüber hinaus möglichst in Relation zum Gestationsalter interpretiert werden. Um dies zu berücksichtigen, wurde in der vorliegenden Studie die Geburtsgewichtspersentile als Surrogatmarker für eine pränatale Wachstumsrestriktion in die statistische Analyse miteinbezogen. In unseren Analysen konnten wir beobachten, dass eine geringe

Geburtsgewichtszentile nicht unabhängig mit der pRNFL-Dicke assoziiert war. Wir nehmen folglich an, dass eher die Frühgeburtlichkeit zu einer pRNFL-Verdünnung führt und weniger eine perinatale Wachstumsrestriktion.

Es lassen sich auch einige Studien finden, die die Bedeutung des Gestationsalters als Einflussfaktor auf die pRNFL-Dicke höher einstufen. Im Rahmen der Wiesbaden Prematurity Study berichteten die Autoren anhand der Untersuchungsergebnisse von mehr als 400 früh- und reifgeborenen Kindern im Alter von 4 bis 10 Jahren, dass neben einem niedrigem Geburtsgewicht auch ein niedriges Gestationsalter mit einer reduzierten pRNFL-Dicke im Kindesalter verbunden war [25]. Unabhängig vom Auftreten einer ROP zeigte sich bei extrem Frühgeborenen (≤ 28 SSW) eine signifikant dünnere pRNFL im Vergleich zu sehr frühgeborenen (GA zwischen 29 und 32 SSW) und reifgeborenen Kindern. Diese Befunde sind kongruent zu den Ergebnissen von Ruberto et al. Sie untersuchten ehemalige früh- und reifgeborene Kinder (durchschnittliches Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 7 und 9 Jahren) und berichteten, dass ehemalige Frühgeborene eine signifikant dünnere superiore und inferiore pRNFL-Dicke aufwiesen als Kinder, die reifgeboren waren [14]. Dem gegenüber stehen die Befunde von Oros et al. Sie untersuchten 347 späte frühgeborene (definiert als GA zwischen 34 + 0 und 36 + 6 SSW) und reifgeborene Kinder im Alter von 6 bis 13 Jahren. In ihrer Untersuchung zeigten sich hingegen keine Unterschiede bezüglich der pRNFL-Dicke zwischen den Frühgeborenen und Reifgeborenen [13]. Wang et al. untersuchten ein älteres Kollektiv von 79 früh- und reifgeborenen Kindern zwischen 5 und 19 Jahren. Im Gegensatz zu Oros und Kollegen beschrieben die Autoren, dass die globale pRNFL der Frühgeborenen durchschnittlich 8 % dünner war als die der Reifgeborenen. In der Analyse der einzelnen pRNFL-Sektoren zeigte sich darüber hinaus, dass die Gruppe der Frühgeborenen im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe eine pRNFL-Ausdünnung um 9 bis 13 % in allen Sektoren – mit Ausnahme des temporalen Sektors – aufwies. Die pRNFL-Dicke im temporalen Quadranten war hingegen bei Frühgeborenen um 6 % dicker als bei den reifgeborenen Teilnehmern und korrelierte negativ mit dem GA [15]. In der vorliegenden Arbeit konnten wir nicht nur bei extrem oder sehr frühgeborenen Teilnehmern eine dünnere pRNFL beobachten. Sogar in der Gruppe der moderat Frühgeborenen (GA 33 – 36 SSW) zeigte sich eine geringere Dicke der pRNFL im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe (GA ≥ 37 SSW). Da die moderaten und späten Frühgeborenen den größten Teil der Frühgeborenen ausmachen, ist diese Erkenntnis von besonderer Bedeutung.

Die vorliegende Studie berichtet über die Auswirkungen sowohl von Frühgeburtlichkeit als auch von niedrigem Geburtsgewicht und deren langfristigen Auswirkungen auf das Nervengewebe des Sehnervenkopfes als Teil des ZNS. Es konnte gezeigt werden, dass Frühgeburtlichkeit mit einer geringeren pRNFL-Dicke im Erwachsenenalter assoziiert ist. Je früher die Probanden geboren wurden, desto dünner war die pRNFL. Der Befund einer pRNFL-Ausdünnung als Marker für ZNS-Gewebe könnte ein Hinweis darauf sein, dass Frühgeburtlichkeit zu einer veränderten Entwicklung neuronaler Strukturen führt. Diese Beobachtungen stimmen mit den Befunden früherer MRT-Untersuchungen von ehemaligen Frühgeborenen im Jugend- und Erwachsenenalter überein. Nosarti et al. analysierten mehr als 300 ehemals sehr frühgeborene (GA < 33 SSW) und reifgeborene Jugendliche im Alter von 14 – 15 Jahren mittels MRT [158]. In zahlreichen Hirnarealen (z. B. im temporalen, frontalen und okzipitalen Kortex sowie im Kleinhirn) konnte man bei den Frühgeborenen im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe eine Reduktion der grauen Substanz beobachten, in einigen Regionen jedoch auch eine Zunahme, beispielsweise im Temporal- und Frontallappen. Auch die weiße Substanz wies ein verändertes Profil auf und zeigte insbesondere im Hirnstamm und der Capsula interna eine Verminderung. Eine Zunahme der weißen Substanz konnte überwiegend in temporalen, parietalen und frontalen Regionen beobachtet werden. Die Autoren untersuchten zusätzlich den Zusammenhang zwischen den veränderten Hirnregionen und beschrieben, dass die betroffenen Bereiche strukturell miteinander verbunden waren. Nosarti et al. unterstrichen damit, dass sich Anomalien in einem Hirnbereich auch auf andere Areale auswirken können. In Übereinstimmung mit diesen Befunden zeigten sich ähnliche Ergebnisse auch im Erwachsenenalter. In einer aktuellen Studie von Shang et al. wurden etwa 200 ehemals früh- und reifgeborene Erwachsene im Alter von 26 Jahren mittels MRT untersucht [159]. In der Gruppe der Frühgeborenen konnte ein bestimmtes Veränderungsmuster der grauen Substanz im Vergleich zur Gruppe der Reifgeborenen verzeichnet werden: Eine Reduktion des Volumens der grauen Substanz zeigte sich überwiegend in subkortikalen Strukturen (Thalamus, Nucleus caudatus, Hippocampus) und den medialen temporalen Gyri. In kortikalen Strukturen (wie z. B. Teile des präfrontalen und cingulären Kortex und okzipitale Regionen) wurde hingegen ein vergrößertes Volumen der grauen Substanz beobachtet. Die Autoren beschreiben, dass dieses veränderte Profil aus subkortikal-temporaler Reduktion und kortikaler Größenzunahme als ein Zusammenspiel zwischen primärer Hirnpathologie und sekundärer neurologischer Entwicklungsstörung interpretiert werden könnte.

5.4.3.2 ROP und ROP-Behandlung

Die ROP ist eine der häufigsten Komplikationen bei Frühgeborenen und gilt als einer der Faktoren mit dem größten Einfluss auf die pRNFL-Dicke bei Kindern. In der Gutenberg Prematurity Eye Study wurde ein großes Probandenkollektiv aus ehemaligen Reifgeborenen sowie Frühgeborenen mit unterschiedlichen Reifegraden mit und ohne ROP untersucht. Im Gegensatz zum Großteil der bisher durchgeführten Fall-Kontroll-Studien, in denen Kinder mit ROP untersucht wurden, konnte unsere Studie erstmals den Effekt der ROP auf die pRNFL-Dicke bei extrem Frühgeborenen im Erwachsenenalter untersuchen. Die Daten der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass eine postnatale ROP zu einem dickeren temporalen pRNFL-Sektor führt und nicht zu einer allgemeinen pRNFL-Verdünnung.

In verschiedenen Studien, in denen Kinder mit ROP und/oder ROP-Behandlung untersucht wurden, wurde über eine Ausdünnung der pRNFL berichtet [16, 17, 20, 21]. Åkerblom et al. untersuchten ein Kollektiv von insgesamt 116 ehemals frühgeborenen (mit GA \leq 32 SSW) und reifgeborenen Schulkindern (durchschnittliches Alter ca. 8 – 10 Jahre). Sie stellten signifikante Unterschiede in der globalen RNFL-Dicke sowie der RNFL-Dicke im superioren und nasalen Sektor zwischen der Frühgeborenen- und der reifgeborenen Kontrollgruppe fest. Als Grund für die dünnere pRNFL der frühgeborenen Kinder wurde eine vorherige schwere oder behandelte ROP (ROP-Stadien 3 und 4) angenommen, da sich zwischen Frühgeborenen mit vorheriger leichter ROP (ROP-Stadien 1 und 2) oder ohne ROP keine Unterschiede zu der reifgeborenen Gruppe fanden. Sie stellten die Hypothese auf, dass sowohl die ROP selbst als auch die ROP-Behandlung mittels Laserkoagulation zu einer dünneren pRNFL beitragen könnten [16]. Park und Oh erzielten in ihrer Untersuchung von 108 ehemaligen Frühgeborenen (mit GA $<$ 35 SSW) und Reifgeborenen im Alter von 4 bis 14 Jahren ähnliche Ergebnisse [21]. Neben einer signifikant dünneren globalen, superioren und nasalen pRNFL-Dicke in der Frühgeborenenengruppe im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe berichteten die Autoren ebenfalls über eine inverse Korrelation zwischen ROP-Stadium und nasaler pRNFL-Dicke in der multivariablen Analyse. In der univariablen Analyse zeigte das Vorliegen einer schweren ROP (definiert als ROP-Stadium 3) eine signifikante positive Korrelation mit der RNFL-Dicke im temporalen Sektor, d. h. die Kinder mit schwerer ROP wiesen eine dickere temporale RNFL auf als die reifgeborene Kontrollgruppe. Park und Oh fanden Hinweise darauf, dass die Laserbehandlung möglicherweise nicht die alleinige Ursache der typischen pRNFL-Veränderungen bei Frühgeborenen ist. Die Tatsache, dass eine Laserkoagulation bekanntermaßen zu einer

Ausdünnung der pRNFL führt, die Kinder mit schwerer ROP jedoch eine dickere temporale pRNFL aufwiesen, unterstützt diese Vermutung. Da aber die Anzahl der mittels Laserkoagulation behandelten Probanden relativ gering war ($n = 20$), konnte der Einfluss der Laserbehandlung nicht abschließend beurteilt werden. Pueyo et al. [17] konnten in ihrer Untersuchung von 174 4- bis 14-jährigen Kindern bei ehemals sehr Frühgeborenen (mit GA < 32 SSW) mit postnataler ROP-Behandlung keinen Unterschied in der globalen pRNFL-Dicke im Vergleich zu reiferen Frühgeborenen (mit GA 32 – 36 SSW) und Reifgeborenen feststellen. Jedoch zeigte sich auch hier ein verändertes pRNFL-Dickenprofil mit Abflachungen in den superioren und nasalen Sektoren und einer Erhöhung in den temporalen Sektoren, was mit unseren Ergebnissen übereinstimmt.

In unserer Untersuchung erwies sich das Auftreten einer ROP nicht als unabhängiger Risikofaktor für eine niedrigere pRNFL-Dicke im Erwachsenenalter. Möglicherweise könnten diese unterschiedlichen Ergebnisse durch eine hohe Korrelation zwischen niedrigem Gestationsalter und dem Auftreten von ROP erklärt werden, für die wir in unserer Kohorte adjustieren konnten. Interessanterweise gab es auch in unserer Untersuchung Hinweise darauf, dass die Behandlung einer ROP zu einer Verteilungsstörung und nicht zu einer generellen Abnahme der pRNFL-Dicke führt. Die Verdickung der temporalen pRNFL-Bereiche im Rahmen einer ROP wurde in mehreren Studien beobachtet [15, 25, 124]. Lee et al. untersuchten beispielsweise eine Gruppe von ehemaligen Frühgeborenen im Schulalter, die postnatal eine behandlungsbedürftige ROP entwickelten ($n = 41$ Augen), und verglichen diese mit einer gesunden Kontrollgruppe von ehemaligen Reifgeborenen ($n = 34$ Augen) [20]. In Kongruenz zu den bereits beschriebenen Ergebnissen aus den Untersuchungen anderer Autoren zeigte sich auch in dieser Studie eine Ausdünnung der pRNFL im nasalen Sektor sowie eine pRNFL-Verdickung im temporalen Sektor ($p = 0,01$).

Auch bei älteren Probanden zeigten sich vergleichbare Resultate. Nilsson et al. untersuchten in ihrer Studie ehemalige extreme Frühgeborene (mittleres GA 25 SSW) mit sehr oder extrem niedrigem Geburtsgewicht (zwischen 550 g und 1080 g), die aufgrund einer schweren ROP mittels Kryotherapie behandelt wurden, und verglichen sie mit einer gesunden Kontrollgruppe bestehend aus 13 Reifgeborenen [160]. Das durchschnittliche Alter betrug in beiden Gruppen 25 Jahre. Die mit Kryotherapie behandelte ROP-Gruppe wies dabei größere retinale Anomalien im Sinne einer veränderten pRNFL-Verteilung auf. Zwar konnte bei fast der Hälfte der Probanden eine pRNFL-Ausdünnung im superioren oder inferioren Sektor beobachtet werden. Jedoch zeigte sich bei knapp 80 % der Teilnehmer

eine pRNFL-Verdickung im temporalen Sektor, sodass letztendlich alle Probanden eine normale oder hochnormale globale pRNFL-Dicke aufwiesen. Laut Nilsson et al. ist nicht die Kryotherapie, sondern das Gestationsalter und die ROP verantwortlich für diese Veränderungen. Eine schwere ROP führt dazu, dass die Netzhaut – als Folge der Organisation und Kontraktion des primären Glaskörpers – in Richtung der temporalen Peripherie gezogen wird. Dabei wird der temporale Gefäßbogen gedehnt, was zu einer Verdickung des retinalen Gewebes zwischen oberem und unterem Gefäßbogen führt. Laut den Autoren ist dieser Prozess als Ursache für die temporale pRNFL-Verdickung wahrscheinlich.

In unserer Studie stellten wir fest, dass eine dickere pRNFL im temporalen Sektor vermutlich als Folge einer veränderten Verteilung der retinalen Nervenfasern insbesondere mit einer ROP-Behandlung einherging, da wir dies bei Teilnehmern mit ROP beobachten konnten nicht jedoch falls keine ROP-Behandlung stattfand/notwendig war. Laut Pueyo et al. könnten diese Veränderungen durch eine Reorganisation der Ganglienzellaxone verursacht werden, um die Funktion im Bereich der Makula zu verbessern [17]. Andere Autoren vermuteten, dass die veränderte pRNFL-Verteilung die Folge einer Umverteilung von superior nach temporal sein könnte, die mit einer Migrationsstörung der Makula und einer erhöhten fovealen Dicke einhergeht [115]. Als weiteren Grund für einen Zusammenhang zwischen erhöhter fovealer Dicke und erhöhter Dicke im temporalen pRNFL-Sektor bei ehemaligen Frühgeborenen wird angenommen, dass die wachsenden Axone eine Orientierungshilfe für das sich ausbildende Gefäßsystem darstellen [25, 115].

5.4.3.3 Mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft

Weiterhin zeigte sich im univariablen Modell unserer Auswertung ein Zusammenhang zwischen mütterlichem Rauchen während der Schwangerschaft und einer geringeren globalen pRNFL-Dicke sowie einer pRNFL-Verminderung im temporalen Sektor. Da in entwickelten Ländern bis zu 1/3 aller Mütter in bestimmten Altersklassen während der Schwangerschaft rauchen, ist dies von besonders großer Bedeutung [161]. Pueyo et al. [23] erzielten in einer früheren Untersuchung, in deren Rahmen 70 reifgeborene Kinder im Alter von 4 bis 13 Jahren analysiert wurden, ähnliche Ergebnisse. Mit Hilfe der OCT sollte untersucht werden, wie sich das Rauchen während der Schwangerschaft auf die Entwicklung des Sehnervs auswirkt. Die Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft Zigaretten rauchten, wiesen eine signifikant geringere pRNFL-Dicke auf

im Vergleich zu den Kindern, deren Mütter keinen Tabak während der Schwangerschaft konsumierten (95,6 μm vs 105,3 μm ; $p = 0,002$). In der Copenhagen Child Cohort 2000 Eye Study wurden mehr als eintausend Kinder untersucht, die zum Zeitpunkt der Untersuchung 11 bis 12 Jahre alt waren [22]. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen sowie Pueyo et al. [23] zeigte sich auch in dieser Studie eine Ausdünnung der pRNFL bei denjenigen Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft geraucht hatten im Vergleich zu den Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft keine Zigaretten geraucht hatten. Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse zum ersten Mal, dass mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft langfristige Auswirkungen auf die pRNFL-Dicke und möglicherweise auch auf andere Bestandteile des Zentralen Nervensystems im Erwachsenenalter haben kann.

5.5 Klinische Implikationen

5.5.1 Retinale Nervenfaserschichtdicke und Sehschärfe

Eine Qualität der Sehfunktion ist die Sehschärfe. Sie beschreibt das Auflösungsvermögen des Auges bei optimaler Korrektur von Refraktionsfehlern. Es gibt widersprüchliche Berichte über einen Zusammenhang zwischen Veränderungen der peripapillären RNFL und der Sehschärfe.

In unserer Studie konnten wir keinen Zusammenhang zwischen pRNFL-Dicke und Sehstärke feststellen. Dies steht im Gegensatz zu Berichten aus früheren Untersuchungen. In der Wiesbaden Prematurity Study beobachteten Fieß et al. eine negative Korrelation zwischen einer dickeren pRNFL und einem besseren Visus (in logMAR) [25]. Wang und Kollegen berichteten über einen signifikanten Zusammenhang zwischen der pRNFL-Dicke insbesondere im temporalen Sektor und der Sehschärfe [15]. Auch Park et al. fanden in ihrer Untersuchung einen signifikant schlechteren Visus in logMAR bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen. In der Korrelationsanalyse nach Pearson und der multivariablen Analyse konnten allerdings, abgesehen vom Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung, keine signifikanten Zusammenhänge identifiziert werden, einschließlich RNFL-Dicke, GA, Geburtsgewicht und ROP-Stadium. Aufgrund der komplexen Beziehungen dieser Faktoren zueinander halten es Park und Kollegen für schwierig, einen signifikanten Einflussfaktor für die verminderte Sehschärfe bei Frühgeborenen zu finden [21]. Es muss jedoch beachtet werden, dass die Sehschärfe kein sehr spezifischer Marker

für pathologische Veränderungen im Bereich des Sehnervenkopfes ist. Möglicherweise deuten unsere Ergebnisse eher darauf hin, dass die festgestellten pRNFL-Veränderungen ein Indikator für eine subklinische Sehnervenhypoplasie sind, jedoch keinen relevanten Einfluss auf die Sehfunktion haben.

5.5.2 Retinale Nervenfaserschicht und Glaukom

Das Glaukom ist eines der wichtigsten Krankheitsbilder der Augenheilkunde und die Hauptursache für irreversible Erblindung weltweit [143]. Wie bereits beschrieben kommt es im Laufe der Entwicklung eines Glaukoms zu Veränderungen der pRNFL – eine dünnere pRNFL findet sich auch bei Probanden mit niedrigem Geburtsgewicht [26] – besonders in den inferioren Sektoren ist dies zu beobachten [144], was auf eine klinische Relevanz hindeuten könnte. Im Rahmen der GHS konnten Fieß et al. zeigen, dass diese veränderte Sehnervmorphologie über das Kindes- und Jugendalter hinaus bis ins Erwachsenenalter bestehen bleibt [26].

Ein niedriges Geburtsgewicht und ein geringes Gestationsalter könnten folglich möglicherweise eine bisher unbekannte Prädisposition für die Entwicklung eines Glaukoms darstellen. Einer der gesicherten Hauptrisikofaktoren für einen Grünen Star ist neben einer pathologischen Erhöhung des Augeninnendrucks auch ein hohes Lebensalter [162]. In unserer Sensitivitätsanalyse zeigte sich allerdings keine Effektmodifikation zwischen Gestationsalter und Lebensalter bezüglich einer Ausdünnung der pRNFL. Daraus lässt sich ableiten, dass es zumindest bei unserem untersuchten Probandenkollektiv zu keiner vermehrten neuronalen Degeneration aufgrund von Frühgeburtlichkeit kam. In unserer Untersuchung war das mittlere Alter der Probanden zum Zeitpunkt der Untersuchung in allen Gruppen allerdings unter 30 Jahre ($28,4 \pm 8,6$ Jahre), wodurch eine Beurteilung unseres Kollektivs bezüglich des Glaukomrisikos nur bedingt aussagekräftig ist. Es bleibt also unklar, ob unsere Ergebnisse klinische Bedeutung haben oder ob die von uns beobachteten Veränderungen eher von subklinischer Relevanz sind. Die dünnere pRNFL bei ehemals frühgeborenen Personen deutet jedoch eine geringere Reserve an Sehnervenfasern an, sodass bei Auftreten eines Glaukoms visuelle Einschränkungen früher auftreten könnten. Folglich bedarf es auch auf diesem Gebiet weiterer Forschung, damit die möglicherweise fetalen Ursprünge relevanter Augenerkrankungen im Erwachsenenalter identifiziert, rechtzeitig erkannt und adäquat behandelt werden können.

5.6 Verändertes Profil der peripapillären retinalen

Nervenfaserschichtdicke bei ehemaligen Frühgeborenen

Die Ergebnisse unserer Studie konnten zeigen, dass ehemalige Frühgeborene wesentliche Unterschiede bezüglich des pRNFL-Profiles im Vergleich zu ehemals Reifgeborenen aufweisen. In diesem Kapitel sollen Erklärungsansätze für die Ausdünnung der pRNFL sowie die unterschiedlichen Veränderungen der einzelnen pRNFL-Sektoren präsentiert werden.

Rothman und Kollegen [10] untersuchten mehr als 100 sehr frühgeborene (mit GA < 32 SSW) und reifgeborene Kinder mit einem postmenstruellen Alter von 37 – 42 Wochen. Sie fanden in ihrer Arbeit heraus, dass die Gruppe der Frühgeborenen eine signifikant dünnere pRNFL im papillomakulären Bündel aufwies als die reifgeborene Kontrollgruppe. Das papillomakuläre Bündel beschreibt den RNFL-Bereich von -15° bis $+15^\circ$ und bildet somit einen großen Teil des temporalen Quadranten (Bereich von -45° bis $+45^\circ$). Das morphologische Korrelat der RNFL sind nicht-myelinisierte Ganglienzellaxone, welche ab der Papille den Sehnerv bilden und erst hinter der Lamina cribrosa myelinisiert werden. Nimmt man an, dass diese Axone parallel zur grauen Substanz mit voranschreitendem Wachstum bzw. Alter ebenfalls an Volumen zunehmen, so erscheint es plausibel, dass Frühgeburtlichkeit im Vergleich zu später geborenen Kindern mit einer dünneren RNFL im temporalen Sektor einhergeht. Es stellt sich jedoch die Frage, ob diese Veränderungen auch bis ins Kindes- oder gar Erwachsenenalter persistieren. In einer Untersuchung von ehemaligen Frühgeborenen fanden Wang et al. [15] heraus, dass die signifikant niedrigere RNFL-Dicke im globalen Durchschnitt auch noch im Alter von 10 Jahren nachzuweisen war. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass Frühgeburtlichkeit mit einer subklinischen Sehnervhypoplasie assoziiert ist. Weiter wurde in dieser Untersuchung von einem signifikanten Zusammenhang zwischen der temporalen RNFL-Dicke und sowohl der fovealen Dicke als auch der Sehschärfe berichtet. Für die Autoren ist dies ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen pRNFL und Anomalien der Makulaentwicklung als Folge von Frühgeburtlichkeit. Darüber hinaus stellen sie die Hypothese auf, dass die retinale Gefäßentwicklung durch die axonale Verteilung der retinalen Ganglienzellen beeinflusst wird. Gestützt wird dies durch den Bericht einer signifikanten Korrelation zwischen der RNFL-Dicke im temporalen Sektor und einer abnormen fovealen Dicke. Auch Pueyo et al. [17] berichten über ähnliche Veränderungen im Dickenprofil der RNFL bei Frühgeborenen mit ROP. In ihrem untersuchten Kollektiv zeigten sich ebenso eine dickere RNFL im temporalen Sektor, der aus dem papillomakulären Bündel besteht, sowie eine geringere

Anzahl an Axonen an den Polen. Zurückzuführen ist dies laut Pueyo und Kollegen auf eine Reorganisation der Ganglienzellaxone, die durch die Umverteilung die Funktion der Makula aufrechterhalten.

Versucht man die Hintergründe der pRNFL-Ausdünnung zu erforschen, darf die sog. Barker-Hypothese nicht unerwähnt bleiben. Die Hypothese der „entwicklungsbedingten Ursprünge von Krankheiten im Erwachsenenalter“ oder auch Barker-Hypothese (nach einem ihrer Erstbeschreiber) entstand im England des 20. Jahrhunderts, als Barker und Kollegen beobachteten, dass die Regionen mit besonders hoher Säuglingssterblichkeit Jahrzehnte später auch eine besonders hohe Rate an koronaren Herzerkrankungen (KHK) aufwiesen. Da die damalige Haupttodesursache von Kindern ein geringes Geburtsgewicht war, folgerte man daraus, dass die Betroffenen, wenn sie denn das Kindesalter überlebten, im späteren Leben ein höheres Risiko für Herzerkrankungen haben. Die Theorie besagt, dass negative Einflüsse in der frühen Entwicklungsphase und insbesondere während der Schwangerschaft zu dauerhaften Veränderungen von Physiologie und Stoffwechsel führen können, was letztendlich in einem erhöhten Krankheitsrisiko im Erwachsenenalter resultieren kann [163, 164]. Inzwischen konnten Zusammenhänge zwischen einer niedrigen Größe bei Geburt und Erkrankungen, wie z. B. arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 und Hyperlipidämie, die bekannte Risikofaktoren für KHK sind, identifiziert werden. Auch Assoziationen zwischen dem Geburtsgewicht und bestimmten Krankheiten wurden beobachtet. So war ein niedriges Geburtsgewicht beispielsweise mit einem erhöhten Risiko für chronische Lungenerkrankungen verbunden [165], während ein hohes Geburtsgewicht mit gehäuften Auftreten von Polyzystischem Ovarialsyndrom und bestimmten Krebsarten wie Brust-, Prostata- oder Hodenkrebs assoziiert war [166].

Bei den zahlreichen Folgen, die eine Frühgeburtlichkeit für das spätere Leben hat, überrascht es nicht, dass von der Norm abweichende Geburtsparameter auch Auswirkungen auf das visuelle System haben können. Durch die vorzeitige Geburt ist das frühgeborene Kind potenziell schädlichen Umwelteinflüssen ausgesetzt, wodurch sämtliche (neuronale) Strukturen beeinträchtigt werden können. Die Hintergründe der pRNFL-Veränderungen sind wie viele andere noch nicht abschließend geklärt, weshalb es dringend weiterer Forschung auf dem Gebiet der Frühgeburtlichkeit bedarf. Die vorliegende Arbeit bietet einen neuen Forschungsansatz. Erstmals wurden Reifgeborene sowie Frühgeborene mit und ohne ROP hinsichtlich ihres pRNFL-Dicken-Profils im Erwachsenenalter untersucht, um die Folgen der Frühgeburtlichkeit sowie assoziierter Faktoren zu identifizieren.

6 Zusammenfassung

Die Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES) ist eine retrospektive monozentrische Kohortenstudie mit prospektiver ophthalmologischer Untersuchung an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz in Rheinland-Pfalz, Deutschland. Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob Frühgeburtlichkeit und damit assoziierte Faktoren oder eine pränatale Wachstumsrestriktion langfristige Auswirkungen auf die pRNFL im Erwachsenenalter haben. Insgesamt wurden 766 Augen von 406 ehemals früh- und reifgeborenen Probanden im Alter von 18 bis 52 Jahren in die Auswertung eingeschlossen (Alter: 28,4 +/- 8,6 Jahre, 228 Frauen). Bei allen Teilnehmern wurde die pRNFL-Dicke mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT) gemessen. Wir führten multivariable lineare Regressionsanalysen durch, um Zusammenhänge zwischen Exposition (Gestationsalter, Geburtsgewichtspersentile, Auftreten und Behandlung einer ROP und andere perinatale Faktoren) und Hauptzielgröße (pRNFL-Dicke in den verschiedenen Sektoren) zu untersuchen, wobei für Alter, Geschlecht und sphärisches Äquivalent adjustiert wurde.

Unsere Studie unterstreicht, dass Frühgeburtlichkeit einen lebenslangen Einfluss auf die pRNFL-Dicke haben kann. Je niedriger das Gestationsalter der Teilnehmer war, desto dünner war die globale pRNFL. Dieser Zusammenhang war sogar bei den Teilnehmern zu finden, die moderat frühgeboren waren und zeigte sich unabhängig vom Auftreten einer postnatalen ROP. Da diese Kinder den Großteil der Frühgeborenen ausmachen, ist dies von besonderer klinischer Relevanz.

In unserer Untersuchung erwies sich eine ROP nicht als unabhängiger Risikofaktor für eine geringere pRNFL-Dicke im Erwachsenenalter. Möglicherweise könnten diese Ergebnisse durch die Korrelation zwischen niedrigem Gestationsalter und dem Auftreten einer ROP erklärt werden, für die wir in unserer Kohorte adjustieren konnten. Nicht die ROP selbst, sondern die ROP-Behandlung führte zu einem unterschiedlich verteilten Dicken-Profil der pRNFL mit einer Verschiebung von Gewebe aus dem superioren und inferioren Sektor in den temporalen Sektor. Wir stellten fest, dass eine dickere pRNFL im temporalen Sektor als Folge einer veränderten Verteilung der retinalen Nervenfasern insbesondere nach einer ROP-Behandlung auftrat, da wir dies bei Teilnehmern mit ROP aber ohne ROP-Behandlung nicht beobachten konnten.

Zusätzlich konnten wir zeigen, dass eine niedrige Geburtsgewichtspersentile als Surrogatmarker für eine perinatale Hypotrophie nicht mit einer Änderung der pRNFL-Dicke

verbunden war. Dies lässt die Vermutung zu, dass eher Frühgeburtlichkeit als eine pränatale Wachstumsrestriktion zu einer veränderten neuronalen Gewebeentwicklung führt, die möglicherweise zu einem erhöhten Risiko für neurodegenerative Erkrankungen des Sehnervs beiträgt. Bezüglich der Sehschärfe und der pRNFL-Dicke konnten wir in unserer Studie keinen Zusammenhang feststellen. Es muss jedoch beachtet werden, dass die Sehschärfe kein sehr spezifischer Marker für pathologische Veränderungen im Bereich des Sehnervenkopfes ist. Möglicherweise deuten unsere Ergebnisse vielmehr darauf hin, dass die festgestellten pRNFL-Veränderungen ein Indikator für eine subklinische Sehnervenhypoplasie sind und keinen Einfluss auf die Sehfunktion haben. Darüber hinaus fand sich in unserer Arbeit eine Assoziation zwischen mütterlichem Tabakkonsum während der Schwangerschaft und geringerem neuronalen Gewebe im Erwachsenenalter. Dies zeigte sich in einer Ausdünnung der pRNFL und könnte möglicherweise auch lebenslange Korrelate in anderen Bestandteilen des Zentralen Nervensystems haben. Da die Anzahl an Müttern, die während der Schwangerschaft rauchen, in entwickelten Ländern hoch ist, ist dies von besonderer Bedeutung, womit unsere Studie den Stellenwert dieses Risikofaktors unterstreicht.

7 Literaturverzeichnis

- 1. Malik S, Vinukonda G, Vose LR, Diamond D, Bhimavarapu BB, Hu F, et al. Neurogenesis continues in the third trimester of pregnancy and is suppressed by premature birth. *J Neurosci*. 2013; 33(2):411-23.
- 2. Berger R, Rath W, Abele H, Garnier Y, Kuon R-J, Maul H. Risikobezogene Prävention der Frühgeburt in der ambulanten Versorgung. *Dtsch Arztebl International*. 2019; 116(50):858-64.
- 3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012; 379(9832):2162-72.
4. Klinkhammer G. Neonatologie: Eine Handvoll Mensch. *Dtsch Arztebl International*. 2008; 105(37):1880-.
5. Holmstrom G, Larsson E. Long-term follow-up of visual functions in prematurely born children--a prospective population-based study up to 10 years of age. *J AAPOS*. 2008; 12(2):157-62.
6. Fiess A, Kolb-Keerl R, Elflein HM, Schuster AK, Knuf M, Kirchhof B, et al. [Evaluation of Ophthalmic Follow-up Care of Former Pre-term and Full-term Infants Aged from 4 to 10 Years in Germany - Results of the Wiesbaden Prematurity Study (WPS)]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2019; 236(10):1174-81.
7. Mora JS, Waite C, Gilbert CE, Breidenstein B, Sloper JJ. A worldwide survey of retinopathy of prematurity screening. *Br J Ophthalmol*. 2018; 102(1):9-13.
8. de Kieviet JF, Zoetebier L, van Elburg RM, Vermeulen RJ, Oosterlaan J. Brain development of very preterm and very low-birthweight children in childhood and adolescence: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2012; 54(4):313-23.
9. Corcoles-Parada M, Gimenez-Mateo R, Serrano-Del-Pueblo V, Lopez L, Perez-Hernandez E, Mansilla F, et al. Born Too Early and Too Small: Higher Order Cognitive Function and Brain at Risk at Ages 8-16. *Front Psychol*. 2019; 10:1942.
10. Rothman AL, Sevilla MB, Mangalesh S, Gustafson KE, Edwards L, Cotten CM, et al. Thinner Retinal Nerve Fiber Layer in Very Preterm Versus Term Infants and Relationship to Brain Anatomy and Neurodevelopment. *Am J Ophthalmol*. 2015; 160(6):1296-308 e2.
11. Jacobson L, Hellstrom A, Flodmark O. Large cups in normal-sized optic discs: a variant of optic nerve hypoplasia in children with periventricular leukomalacia. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115(10):1263-9.

12. Matlach J, Wagner M, Malzahn U, Gobel W. Repeatability of peripapillary retinal nerve fiber layer and inner retinal thickness among two spectral domain optical coherence tomography devices. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(10):6536-46.
13. Oros D, Altermir I, Elia N, Tuquet H, Pablo LE, Fabre E, et al. Pathways of neuronal and cognitive development in children born small-for-gestational age or late preterm. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43(1):41-7.
14. Ruberto G, Angeli R, Tinelli C, Bianchi PE, Milano G. Morphologic and functional analysis of the optic nerve in premature and term children with OCT, HRT, and pVEP: a 10-year resurvey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(4):2367-75.
15. Wang J, Spencer R, Leffler JN, Birch EE. Characteristics of peripapillary retinal nerve fiber layer in preterm children. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153(5):850-5 e1.
16. Akerblom H, Holmstrom G, Eriksson U, Larsson E. Retinal nerve fibre layer thickness in school-aged prematurely-born children compared to children born at term. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96(7):956-60.
17. Pueyo V, Gonzalez I, Altermir 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.
18. 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):505-7.
19. Tariq YM, Pai A, Li H, Afsari S, Gole GA, Burlutsky G, et al. Association of birth parameters with OCT measured macular and retinal nerve fiber layer thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(3):1709-15.
20. Lee YS, Chang SHL, Wu SC, See LC, Chang SH, Yang ML, et al. The inner retinal structures of the eyes of children with a history of retinopathy of prematurity. *Eye (Lond).* 2018; 32(1):104-12.
21. Park KA, Oh SY. Retinal nerve fiber layer thickness in prematurity is correlated with stage of retinopathy of prematurity. *Eye (Lond).* 2015; 29(12):1594-602.
22. Ashina H, Li XQ, Olsen EM, Skovgaard AM, Larsen M, Munch IC. Association of Maternal Smoking During Pregnancy and Birth Weight With Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Children Aged 11 or 12 Years: The Copenhagen Child Cohort 2000 Eye Study. *JAMA Ophthalmol.* 2017; 135(4):331-7.
23. Pueyo V, Guerri N, Oros D, Valle S, Tuquet H, Gonzalez I, et al. Effects of smoking during pregnancy on the optic nerve neurodevelopment. *Early Hum Dev.* 2011; 87(5):331-4.

24. Shen LL, Mangalesh S, McGeehan B, Tai V, Sarin N, El-Dairi MA, et al. Birth Weight Is a Significant Predictor of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness at 36 Weeks Postmenstrual Age in Preterm Infants. *Am J Ophthalmol*. 2020; 222:41-53.
25. Fiess A, Christian L, Janz J, Kolb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, et al. Functional analysis and associated factors of the peripapillary retinal nerve fibre layer in former preterm and full-term infants. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101(10):1405-11.
26. Fieß A, Nickels S, Urschitz MS, Münzel T, Wild PS, Beutel ME, et al. Association of Birth Weight with Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Adulthood—Results from a Population-Based Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2020; 61(8):4-.
27. Müller M, Pädiatrie für Studium und Praxis. Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste; 2018: 61-63.
28. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-WHO Version 2019 [Internet]. 2018 [zitiert am 26.02.2022]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/kode-suche/htmlamtl2013/zusatz-definitionen.htm>
29. Schölmerich A., Jaekel J. Frühgeburt [Internet]. 2016 [zitiert am 26.02.2022]. URL: <https://dorsch.hogrefe.com/stichwort/fruehgeburt>
30. Bauer K, Groneck P, Speer CP. Neonatologie. In: Speer CP, Gahr M, Dötsch J, Pädiatrie. 5. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019: 77-133.
31. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013; 10 Suppl 1:S2.
32. Euro-Peristat Project. European Perinatal Health Report: Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015 [Internet]. November 2018 [zitiert am 26.02.2022]. URL: https://www.europeristat.com/images/EPHR2015_web_hyperlinked_Euro-Peristat.pdf
33. Blencowe H, Krasevec J, de Onis M, Black RE, An X, Stevens GA, et al. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 2019; 7(7):e849-e60.
34. Philip AGS. The Evolution of Neonatology. *Pediatric Research*. 2005; 58(4):799-815.
35. Templeton A, Morris JK. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 1998; 339(9):573-7.

36. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and Very Low Birth Weight in Infants Conceived with Use of Assisted Reproductive Technology. *New England Journal of Medicine*. 2002; 346(10):731-7.
37. Battin MR, Knight DB, Kuschel CA, Howie RN. Improvement in mortality of very low birthweight infants and the changing pattern of neonatal mortality: the 50-year experience of one perinatal centre. *J Paediatr Child Health*. 2012; 48(7):596-9.
38. Cone TE, Jr. The first published report of an incubator for use in the care of the premature infant (1857). *Am J Dis Child*. 1981; 135(7):658-60.
39. Baker JP. The Incubator and the Medical Discovery of the Premature Infant. *Journal of Perinatology*. 2000; 20(5):321-8.
40. Silverman WA. Incubator-Baby Side Shows. *Pediatrics*. 1979; 64(2):127-41.
41. Silverman WA, Fertig JW, Berger AP. The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants. *Pediatrics*. 1958; 22(5):876-86.
42. Dafoe AR. The survival of the Dionne quintuplets. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1940; 39(1):159-64.
43. Schreiner RL, Brady MS, Ernst JA, Lemons JA. Lack of lactobezoars in infants given predominantly whey protein formulas. *Am J Dis Child*. 1982; 136(5):437-9.
44. Cornblath M, Wybregt SH, Baens GS, Klein RI. Symptomatic Neonatal Hypoglycemia. *Studies of Carbohydrate Metabolism in the Newborn Infant*. VIII. *Pediatrics*. 1964; 33:388-402.
45. Robertson AF. Reflections on errors in neonatology: I. The "Hands-Off" years, 1920 to 1950. *J Perinatol*. 2003; 23(1):48-55.
46. O'Brien D, Ibbott FA. *Laboratory manual of pediatric micro-and ultramicro-biochemical techniques*. New York: Harper & Row; 1962.
47. Clements JA, Avery ME. Lung surfactant and neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(4 Pt 2):S59-66.
48. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, Duncan CC, Makuch RW. Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172(3):795-800.
49. McCarthy M. US recommendations for antenatal corticosteroids. *The Lancet*. 1994; 343(8899):726.
50. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics*. 2002; 110(1 Pt 1):143-51.

51. Philip AG. Oxygen plus pressure plus time: the etiology of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1975; 55(1):44-50.
52. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med*. 1971; 284(24):1333-40.
53. Kattwinkel J, Fleming D, Cha CC, Fanaroff AA, Klaus MH. A device for administration of continuous positive airway pressure by the nasal route. *Pediatrics*. 1973; 52(1):131-4.
54. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics*. 1987; 79(1):26-30.
55. Engle WA, American Academy of Pediatrics Committee on F, Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics*. 2008; 121(2):419-32.
56. Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD001149.
57. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (3):CD000510.
58. Behrman RE, Babson GS, Lessel R. Fetal and neonatal mortality in white middle class infants. Mortality risks by gestational age and weight. *Am J Dis Child*. 1971; 121(6):486-9.
59. 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. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007; 196(2):147.e1-.e8.
60. AWMF-Leitlinie. Frühgeborene an der Grenze zur Lebensfähigkeit [Internet]. 2021 [zitiert am 26.02.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-019l_S2k_Frühgeburt_Grenze_Lebensfähigkeit_2021-01.pdf
61. Thompson DK, Inder TE, Faggian N, Warfield SK, Anderson PJ, Doyle LW, et al. Corpus callosum alterations in very preterm infants: perinatal correlates and 2 year neurodevelopmental outcomes. *Neuroimage*. 2012; 59(4):3571-81.
62. Salmaso N, Jablonska B, Scafidi J, Vaccarino FM, Gallo V. Neurobiology of premature brain injury. *Nat Neurosci*. 2014; 17(3):341-6.
63. Woodward LJ, Clark CA, Bora S, Inder TE. Neonatal white matter abnormalities an important predictor of neurocognitive outcome for very preterm children. *PLoS One*. 2012; 7(12):e51879.

64. Cayabyab R, Ramanathan R. Retinopathy of Prematurity: Therapeutic Strategies Based on Pathophysiology. *Neonatology*. 2016; 109(4):369-76.
65. Bashinsky AL. Retinopathy of Prematurity. *N C Med J*. 2017; 78(2):124-8.
66. 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 1:35-49.
67. Stahl A, Göpel W. Screening und Behandlung der Frühgeborenenretinopathie. *Dtsch Arztebl International*. 2015; 112(43):730-5.
68. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, Semiglia R, Visintin P, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics*. 2005; 115(5):e518-25.
69. Fierson W. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20183061. *Pediatrics*. 2019; 143(3).
70. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative G. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Snellen visual acuity and structural outcome at 5 1/2 years after randomization. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114(4):417-24.
71. Charan R, Dogra MR, Gupta A, Narang A. The incidence of retinopathy of prematurity in a neonatal care unit. *Indian J Ophthalmol*. 1995; 43(3):123-6.
72. Vinekar A, Dogra MR, Sangtam T, Narang A, Gupta A. Retinopathy of prematurity in Asian Indian babies weighing greater than 1250 grams at birth: ten year data from a tertiary care center in a developing country. *Indian J Ophthalmol*. 2007; 55(5):331-6.
73. Jalali S, Matalia J, Hussain A, Anand R. Modification of screening criteria for retinopathy of prematurity in India and other middle-income countries. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141(5):966-8.
74. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2012; 367(26):2515-26.
75. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 2007; 10(2):133-40.
76. International Committee for the Classification of Retinopathy of P. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123(7):991-9.

77. Hellstrom A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013; 382(9902):1445-57.
78. Chen ML, Guo L, Smith LE, Dammann CE, Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010; 125(6):e1483-92.
79. Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2005; 5(1):18.
80. Dutta S, Narang S, Narang A, Dogra M, Gupta A. Risk factors of threshold retinopathy of prematurity. *Indian Pediatr*. 2004; 41(7):665-71.
81. Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, Procianoy RS. Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247(6):831-6.
82. Lofqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, Holm K, Smith LE, Ley D, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127(5):622-7.
83. AWMF. Augenärztliche Screening-Untersuchung bei Frühgeborenen [Internet]. 2020 [zitiert am 26.02.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-010I_S2k_Augenaerztliche_Screening-Untersuchung_Fr%C3%BChgeborene_2020-07.pdf
84. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative G. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol*. 1988; 106(4):471-9.
85. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative G. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121(12):1684-94.
86. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, Group B-RC. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011; 364(7):603-15.
87. Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10208):1551-9.
88. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, Hunt MG, Norman AA, Packwood EA, et al. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132(11):1327-33.

89. Isaac M, Mireskandari K, Tehrani N. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with bevacizumab versus laser. *J AAPOS*. 2015; 19(2):140-4.
90. Dogra MR, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). *Indian J Pediatr*. 2017; 84(12):930-6.
91. Quinn GE, Dobson V, Barr CC, Davis BR, Palmer EA, Robertson J, et al. Visual acuity of eyes after vitrectomy for retinopathy of prematurity: follow-up at 5 1/2 years. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1996; 103(4):595-600.
92. Tamm ER, Ohlmann A. [Development of the human eye]. *Ophthalmologe*. 2012; 109(9):911-28.
93. O'Rahilly R. The prenatal development of the human eye. *Exp Eye Res*. 1975; 21(2):93-112.
94. O'Rahilly R, Muller F. The development of the neural crest in the human. *J Anat*. 2007; 211(3):335-51.
95. Gariano RF. Cellular mechanisms in retinal vascular development. *Prog Retin Eye Res*. 2003; 22(3):295-306.
96. Uprety S, Morjaria P, Shrestha JB, Shrestha GS, Khanal S. Refractive Status in Nepalese Pre-Term and Full-Term Infants Early in Life. *Optom Vis Sci*. 2017; 94(10):957-64.
97. Holmstrom G, el Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological follow up of preterm infants: a population based, prospective study of visual acuity and strabismus. *Br J Ophthalmol*. 1999; 83(2):143-50.
98. Larsson EK, Rydberg AC, Holmstrom GE. A population-based study of the refractive outcome in 10-year-old preterm and full-term children. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121(10):1430-6.
99. O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, Tobin MJ, Moseley MJ, Ratib S, et al. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2002; 109(1):12-8.
100. Petursdottir D, Holmstrom G, Larsson E. Refraction and its development in young adults born prematurely and screened for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol*. 2021.
101. O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Fielder AR. Strabismus in children of birth weight less than 1701 g. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(6):767-73.

102. Bremer DL, Palmer EA, Fellows RR, Baker JD, Hardy RJ, Tung B, et al. Strabismus in premature infants in the first year of life. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116(3):329-33.
103. Schalij-Delfos NE, de Graaf MEL, Treffers WF, Engel J, Cats BP. Long term follow up of premature infants: detection of strabismus, amblyopia, and refractive errors. *British Journal of Ophthalmology*. 2000; 84(9):963-7.
104. Charité Universitätsmedizin Berlin. Expertise: Früherkennungsuntersuchungen bei Kindern im Alter von 6 bis 10 Jahren [Internet]. 2009 [zitiert am 26.02.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Sonstiges/Studie_Expertise_zum_Thema_Fruherkennungsuntersuchungen_bei_Kindern_im_Alter_von_6_bis_10_Jahren.pdf
105. Fieß A, Kölb-Keerl R, Schuster AK, Knuf M, Kirchhof B, Muether PS, et al. Prevalence and associated factors of strabismus in former preterm and full-term infants between 4 and 10 Years of age. *BMC Ophthalmol*. 2017; 17(1):228-.
106. Schuster AK, Elflein HM, Pokora R, Urschitz MS. [Childhood strabismus in Germany: Prevalence and risk groups : Results of the KiGGS survey]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2017; 60(8):849-55.
107. Lingham G, Mackey DA, Sanfilippo PG, Mountain J, Hewitt AW, Newnham JP, et al. Influence of prenatal environment and birth parameters on amblyopia, strabismus, and anisometropia. *J AAPOS*. 2020; 24(2):74 e1- e7.
108. Kirwan C, O'Keefe M, Fitzsimon S. Central corneal thickness and corneal diameter in premature infants. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005; 83(6):751-3.
109. Islam Y, Xue W, Agarwal-Sinha S. Correlation of central corneal thickness and associated factors in premature infants with and without retinopathy of prematurity. *Can J Ophthalmol*. 2021; 56(3):171-8.
110. Fiess A, Kolb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, Blecha C, Oberacher-Velten I, et al. Axial Length and Anterior Segment Alterations in Former Preterm Infants and Full-Term Neonates Analyzed With Scheimpflug Imaging. *Cornea*. 2017; 36(7):821-7.
111. Staff PO. Correction: Association of birth weight with corneal power in early adolescence: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2008. *PloS one*. 2019; 14(2):e0213396-e.
112. Fiess A, Schuster AK, Nickels S, Urschitz MS, Elflein HM, Schulz A, et al. Association of Low Birth Weight With Altered Corneal Geometry and Axial Length in Adulthood in the German Gutenberg Health Study. *JAMA Ophthalmol*. 2019; 137(5):507-14.

113. Zha Y, Zhu G, Zhuang J, Zheng H, Cai J, Feng W. Axial Length and Ocular Development of Premature Infants without ROP. *J Ophthalmol*. 2017; 2017:6823965.
114. Ecsedy M, Kovacs I, Mihaltz K, Recsan Z, Szigeti A, Juhasz E, et al. Scheimpflug imaging for long-term evaluation of optical components in Hungarian children with a history of preterm birth. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2014; 51(4):235-41.
115. Fiess A, Janz J, Schuster AK, Kolb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, et al. Macular morphology in former preterm and full-term infants aged 4 to 10 years. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 255(7):1433-42.
116. Maleita D, Serras-Pereira R, Passos I, Elisa-Luis 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):1025-33.
117. Birkeldh U, Manouchehrinia A, Hietala MA, Hillert J, Olsson T, Piehl F, et al. Retinal nerve fiber layer thickness associates with cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 36:101414.
118. Sanchez-Dalmau B, Martinez-Lapiscina EH, Pulido-Valdeolivas I, Zubizarreta I, Llufriu S, Blanco Y, et al. Predictors of vision impairment in Multiple Sclerosis. *PLoS One*. 2018; 13(4):e0195856.
119. Cordano C, Nourbakhsh B, Devereux M, Damotte V, Bennett D, Hauser SL, et al. pRNFL as a marker of disability worsening in the medium/long term in patients with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019; 6(2):e533.
120. Matlach J, Wagner M, Malzahn U, Schmidtman I, Steigerwald F, Musacchio T, et al. Retinal changes in Parkinson's disease and glaucoma. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018; 56:41-6.
121. Spira AW, Hollenberg MJ. Human retinal development: ultrastructure of the inner retinal layers. *Dev Biol*. 1973; 31(1):1-21.
122. Provis JM, van Driel D, Billson FA, Russell P. Development of the human retina: patterns of cell distribution and redistribution in the ganglion cell layer. *J Comp Neurol*. 1985; 233(4):429-51.
123. Paxinos G, Mai J. *The Human Nervous System*. 2. Auflage. Amsterdam: Elsevier; 2004: 95-110.
124. 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):7201-7.

125. Lim MC, Tanimoto SA, Furlani BA, Lum B, Pinto LM, Eliason D, et al. Effect of diabetic retinopathy and panretinal photocoagulation on retinal nerve fiber layer and optic nerve appearance. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127(7):857-62.
126. Wang J, Spencer R, Leffler JN, Birch EE. Critical period for foveal fine structure in children with regressed retinopathy of prematurity. *Retina*. 2012; 32(2):330-9.
127. Kang MT, Li SM, Li H, Li L, Li SY, Zhu BD, et al. Peripapillary retinal nerve fibre layer thickness and its association with refractive error in Chinese children: the Anyang Childhood Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 44(8):701-9.
128. Kang SH, Hong SW, Im SK, Lee SH, Ahn MD. Effect of myopia on the thickness of the retinal nerve fiber layer measured by Cirrus HD optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(8):4075-83.
129. Chung HJ, Park CK. The Distinct Biometric Features of High Myopia Compared to Moderate Myopia. *Curr Eye Res*. 2016; 41(12):1580-3.
130. Schuster AK, Fischer JE, Vossmerbaeumer C, Vossmerbaeumer U. Determinants of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness regarding ocular and systemic parameters - the MIPH Eye&Health Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254(10):2011-6.
131. Hoffmann EM, Schmidtmann I, Siouli A, Schuster AK, Beutel ME, Pfeiffer N, et al. The distribution of retinal nerve fiber layer thickness and associations with age, refraction, and axial length: the Gutenberg health study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 256(9):1685-93.
132. Alasil T, Wang K, Keane PA, Lee H, Baniasadi N, de Boer JF, et al. Analysis of normal retinal nerve fiber layer thickness by age, sex, and race using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2013; 22(7):532-41.
133. Rougier MB, Korobelnik JF, Malet F, Schweitzer C, Delyfer MN, Dartigues JF, et al. Retinal nerve fibre layer thickness measured with SD-OCT in a population-based study of French elderly subjects: the Alienor study. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93(6):539-45.
134. Ooto S, Hangai M, Tomidokoro A, Saito H, Araie M, Otani T, et al. Effects of age, sex, and axial length on the three-dimensional profile of normal macular layer structures. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(12):8769-79.
135. Wang YX, Pan Z, Zhao L, You QS, Xu L, Jonas JB. Retinal nerve fiber layer thickness. The Beijing Eye Study 2011. *PLoS One*. 2013; 8(6):e66763.
136. Cheung CY, Chen D, Wong TY, Tham YC, Wu R, Zheng Y, et al. Determinants of quantitative optic nerve measurements using spectral domain optical coherence tomography in a population-based sample of non-glaucomatous subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(13):9629-35.

137. Liu T, Tatham AJ, Gracitelli CP, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Rates of Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Contralateral Eyes of Glaucoma Patients with Unilateral Progression by Conventional Methods. *Ophthalmology*. 2015; 122(11):2243-51.
138. Girkin CA, McGwin G, Jr., Sinai MJ, Sekhar GC, Fingeret M, Wollstein G, et al. Variation in optic nerve and macular structure with age and race with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2011; 118(12):2403-8.
139. Bendschneider D, Tornow RP, Horn FK, Laemmer R, Roessler CW, Juenemann AG, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in normals measured by spectral domain OCT. *J Glaucoma*. 2010; 19(7):475-82.
140. Feuer WJ, Budenz DL, Anderson DR, Cantor L, Greenfield DS, Savell J, et al. Topographic differences in the age-related changes in the retinal nerve fiber layer of normal eyes measured by Stratus optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2011; 20(3):133-8.
141. Celebi AR, Mirza GE. Age-related change in retinal nerve fiber layer thickness measured with spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(13):8095-103.
142. Khawaja AP, Chan MP, Garway-Heath DF, Broadway DC, Luben R, Sherwin JC, et al. Associations with retinal nerve fiber layer measures in the EPIC-Norfolk Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(7):5028-34.
143. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(3):262-7.
144. Hwang YH, Kim Y, Chung JK, Lee KB. Glaucomatous progression in the retinal nerve fibre and retinal ganglion cell-inner plexiform layers determined using optical coherence tomography-guided progression analysis. *Clin Exp Optom*. 2018; 101(5):666-73.
145. Wang Y, Xu L, Jonas JB. Shape of the neuroretinal rim and its correlations with ocular and general parameters in adult chinese: the beijing eye study. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144(3):462-4.
146. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, et al. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2006; 66 (10):956 - 70.
147. Garway-Heath DF, Rudnicka AR, Lowe T, Foster PJ, Fitzke FW, Hitchings RA. Measurement of optic disc size: equivalence of methods to correct for ocular magnification. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82(6):643-9.
148. Wagner FM, Hoffmann EM, Nickels S, Fiess A, Munzel T, Wild PS, et al. Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Profile in Relation to Refractive Error and Axial Length: Results From the Gutenberg Health Study. *Transl Vis Sci Technol*. 2020; 9(9):35.

149. Aumann S, Donner S, Fischer J, al. e. Chapter 3 Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. In: Bille J, High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics. 1. Auflage. Cham (CH): Springer; 2019: 59-85.
150. Enders P, Adler W, Schaub F, Hermann MM, Dietlein T, Cursiefen C, et al. Novel Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Area Equalizes Disc Size Dependency and Offers High Diagnostic Power for Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57(15):6596-603.
151. Reis AS, O'Leary N, Yang H, Sharpe GP, Nicolela MT, Burgoyne CF, et al. Influence of clinically invisible, but optical coherence tomography detected, optic disc margin anatomy on neuroretinal rim evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(4):1852-60.
152. Yoo C, Suh IH, Kim YY. The influence of eccentric scanning of optical coherence tomography on retinal nerve fiber layer analysis in normal subjects. *Ophthalmologica.* 2009; 223(5):326-32.
153. Heussen FM, Ouyang Y, McDonnell EC, Narala R, Ruiz-Garcia H, Walsh AC, et al. Comparison of manually corrected retinal thickness measurements from multiple spectral-domain optical coherence tomography instruments. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96(3):380-5.
154. Rajjoub RD, Trimboli-Heidler C, Packer RJ, Avery RA. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measures using eye tracking in children with nonglaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 2015; 159(1):71-7 e1.
155. Dhami A, Dhasmana R, Nagpal RC. Correlation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Axial Length on Fourier Domain Optical Coherence Tomography. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(4):NC15-NC7.
156. Leung CK, Mohamed S, Leung KS, Cheung CY, Chan SL, Cheng DK, et al. Retinal nerve fiber layer measurements in myopia: An optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47(12):5171-6.
157. Aykut V, Oner V, Tas M, Iscan Y, Agachan A. Influence of axial length on peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in children: a study by RTVue spectral-domain optical coherence tomography. *Curr Eye Res.* 2013; 38(12):1241-7.
158. Nosarti C, Giouroukou E, Healy E, Rifkin L, Walshe M, Reichenberg A, et al. Grey and white matter distribution in very preterm adolescents mediates neurodevelopmental outcome. *Brain.* 2008; 131(Pt 1):205-17.
159. Shang J, Fisher P, Bauml JG, Daamen M, Baumann N, Zimmer C, et al. A machine learning investigation of volumetric and functional MRI abnormalities in adults born preterm. *Hum Brain Mapp.* 2019; 40(14):4239-52.

160. Nilsson M, Hellstrom A, Jacobson L. Retinal Sequelae in Adults Treated With Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57(9):OCT550-5.
161. Egebjerg Jensen K, Jensen A, Nohr B, Kruger Kjaer S. Do pregnant women still smoke? A study of smoking patterns among 261,029 primiparous women in Denmark 1997-2005. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008; 87(7):760-7.
162. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA.* 2014; 311(18):1901-11.
163. de Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2006; 46(1):4-14.
164. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1986; 1(8489):1077-81.
165. Lal MK, Manktelow BN, Draper ES, Field DJ, Population-based s. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population-based study. *Pediatrics.* 2003; 111(3):483-7.
166. Samaras TT, Elrick H, Storms LH. Birthweight, rapid growth, cancer, and longevity: a review. *J Natl Med Assoc.* 2003; 95(12):1170-83.

8 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich während der Zeit, die diese Arbeit in Anspruch nahm, begleitet und immer unterstützt haben. Euer seelischer Beistand und eure aufbauenden Worte trugen maßgeblich zur Vollendung dieser Dissertation bei.

Ein ganz besonderer Dank geht an meinen Doktorvater sowie meinen Betreuer, die unsere wunderbare und bedeutende Gutenberg Prematurity Eye Study ins Leben gerufen haben. Die unermüdliche Motivation, die großartige Teamarbeit und eine Betreuung, die besser nicht hätte sein können, machten die Studie zu einem Herzensprojekt. Vielen Dank für eure große Mühe und Ausdauer.

Als letztes geht ein herzliches Dankeschön an meine Leidensgenossin. Unsere wunderbare Freundschaft, die endlosen und oft amüsanten Stunden in der Klinik sowie die gegenseitige Unterstützung machen diesen Lebensabschnitt unvergesslich.

9 Tabellarischer Lebenslauf

In der elektronischen Version nicht verfügbar.