

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

**Analyse des Einflusses von Frühgeburtlichkeit auf die Augengeometrie bei
ehemaligen frühgeborenen und reifgeborenen Kindern im Erwachsenenalter
von 18 bis 52 Jahren**

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

Vorgelegt von

Hannah Nauen
aus Siegburg

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 04.09.2023

Diese Arbeit widme ich meiner Familie, die mich immer unterstützt und inspiriert hat.

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 <i>Historie der Frühgeburtlichkeit</i>	3
2.1.1 Prävalenz	3
2.1.2 Entwicklung der Behandlung von Frühgeborenen	4
2.1.3 Mortalität	7
2.2 <i>Komplikationen der Frühgeburtlichkeit</i>	9
2.3 <i>Frühgeburtlichkeit und das Auge</i>	12
2.3.1 Entwicklung des Auges	13
2.3.2 Augengeometrie.....	15
2.3.3 Frühgeborenenretinopathie.....	17
2.3.4 Auswirkungen der Frühgeburtlichkeit auf die Augengeometrie.....	24
2.4 <i>Technische Vermessung der Augengeometrie</i>	28
2.4.1 Historie	28
2.4.2 Entwicklung der optischen Biometrie	30
3 Material und Methoden	32
3.1 <i>Studienart</i>	32
3.2 <i>Studiendesign</i>	32
3.2.1 Untersuchungszeitraum	33
3.2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	33
3.3 <i>Probandenselektion</i>	33
3.3.1 Perinatale Datenerhebung	36
3.3.2 Kovariaten	38
3.4 <i>Optische Biometrie mit dem LenStar 900</i>	38
3.4.1 Technische Parameter des LenStar 900.....	38
3.4.2 Durchführung der optischen Biometrie mit dem LenStar 900	40
3.5 <i>Statistik</i>	45
4 Ergebnisse	47
4.1 <i>Probandencharakteristika</i>	47

4.2	<i>Deskriptive okuläre Geometrie</i>	49
4.2.1	Hornhautradius.....	51
4.2.2	Weiß-zu-Weiß-Abstand.....	54
4.2.3	Vorderkammertiefe.....	57
4.2.4	Linsendicke	60
4.2.5	Achsenlänge	63
4.3	<i>Assoziationsanalysen</i>	65
4.3.1	Hornhautradius.....	65
4.3.2	Weiß-zu-Weiß-Abstand.....	66
4.3.3	Vorderkammertiefe.....	67
4.3.4	Linsendicke	68
4.3.5	Achsenlänge	69
5	Diskussion	70
	<i>Kurzzusammenfassung</i>	70
5.1	<i>Stärken und Schwächen</i>	70
5.2	<i>Validität der optischen Biometrie</i>	71
5.3	<i>Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die Augengeometrie</i>	73
5.3.1	Hornhautradius und Weiß-zu-Weiß-Abstand	73
5.3.2	Vorderkammertiefe.....	76
5.3.3	Linsendicke	77
5.3.4	Achsenlänge	79
5.3.5	Frühgeborenenretinopathie.....	82
5.3.6	Augenmorphologie und Myopie	83
6	Zusammenfassung	86
7	Literaturverzeichnis	88
8	Danksagung	103
9	Tabellarischer Lebenslauf	104

Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
APGAR	Score aus: Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
B	Regressionskoeffizient
dpt	Dioptrie
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GHS	Gutenberg Health Study – Gutenberg Gesundheitsstudie
GPES	Gutenberg Prematurity Eye Studie
IGF-1	Insulin like Growth Factor-1
IOL	Intraokularlinse
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KI	Konfidenzintervall
LED	Licht-emittierende Diode
LOESS	Locally Weighted Scatterplot Smothing
mA	Milliampere
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
nm	Nanometer
OD	rechtes Auge
OS	linkes Auge
ROP	engl. Retinopathy of prematurity – Frühgeborenenretinopathie
SSW	Schwangerschaftswoche
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor – Gefäß-Endothelwachstumsfaktor
WHO	World Health Organization – Weltgesundheits-Organisation
µm	Mikrometer

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentualer Anteil der Frühgeburten in Europa im Jahr 2010.....	4
Abbildung 2: Anzahl der Frühgeborenen in Deutschland von 2012 bis 2016	9
Abbildung 3: Schematischer Aufbau der Kornea	14
Abbildung 4: Aufbau des Auges im waagerechten Schnitt	16
Abbildung 5: Zoneneinteilung einer ROP.....	21
Abbildung 6: Aufbau einer Kohärenzinterferometrie	30
Abbildung 7: Flussdiagramm für Studiendesign und Studieneinladung.....	35
Abbildung 8: Übersicht LenStar 900	39
Abbildung 9: Optische Weglänge LenStar 900	41
Abbildung 10: Keratometrie LenStar 900.....	42
Abbildung 11: Weiß-zu-Weiß-Abstand LenStar 900	42
Abbildung 12: Eyesuite – Zentrierung/ Fokussierung der Pupille vor der Messung ..	43
Abbildung 13: EyeSuite – Untersucheransicht während einer Messung	44
Abbildung 14: EyeSuite – Übersicht der Ergebnisse nach erfolgter Biometrie	45
Abbildung 15: Hornhautradius in den verschiedenen GPES-Studiengruppen.....	51
Abbildung 16: Hornhautradius in Bezug auf das Gestationsalter	52
Abbildung 17: Hornhautradius in Bezug auf die Geburtsgewichtperzentile	53
Abbildung 18: Hornhautdurchmesser in den verschiedenen GPES-Studiengruppen	54
Abbildung 19: Weiß-zu-Weiß-Abstand in Bezug auf das Gestationsalter.....	55
Abbildung 20: Weiß-zu-Weiß-Abstand in Bezug auf die Geburtsgewichtperzentile ..	56
Abbildung 21: Vorderkammertiefe in den verschiedenen GPES-Studiengruppen.....	57
Abbildung 22: Vorderkammertiefe in Bezug auf das Gestationsalter	58
Abbildung 23: Vorderkammertiefe in Bezug auf die Geburtsgewichtperzentile	59
Abbildung 24: Linsendicke in den verschiedenen GPES-Studiengruppen	60
Abbildung 25: Linsendicke in Bezug auf das Gestationsalter	61
Abbildung 26: Linsendicke in Bezug auf die Geburtsgewichtperzentile.....	62
Abbildung 27: Achsenlänge in den verschiedenen GPES-Studiengruppen	63
Abbildung 28: Achsenlänge in Bezug auf das Gestationsalter	64
Abbildung 29: Achsenlänge in Bezug auf die Geburtsgewichtperzentile.....	65
Abbildung 30: Pathogenese eines Winkelverschlussglaukoms	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadien der ROP	20
Tabelle 2: Akronymklärung HELLP-Syndrom	37
Tabelle 3: Charakteristika der Studienstichprobe der GPES stratifiziert nach Studiengruppen.....	49
Tabelle 4: Parameter der Augengeometrie der verschiedenen Gruppen der GPES.	50
Tabelle 5: Assoziationsanalyse zwischen Hornhautradius und perinatalen Faktoren	66
Tabelle 6: Assoziationsanalyse zwischen Hornhautdurchmesser und perinatalen Faktoren.....	67
Tabelle 7: Assoziationsanalyse der Vorderkammertiefe mit perinatalen Faktoren	68
Tabelle 8: Assoziationsanalyse der Linsendicke mit perinatalen Faktoren.....	68
Tabelle 9: Assoziationsanalyse der Achsenlänge mit perinatalen Faktoren.....	69

Das in der Dissertationsarbeit gewählte generische Maskulinum wird zur besseren Lesbarkeit verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

1 Einleitung

Weltweit werden mehr als 15 Millionen Kinder jedes Jahr zu früh geboren, wovon über eine Million der Kinder an den Komplikationen der vorzeitigen Geburt versterben [1, 2]. In Deutschland wird ungefähr jedes zehnte Kind vor 37+0 Schwangerschaftswochen (SSW) geboren. Viele der betroffenen Kinder kämpfen mit lebenslangen Folgen aufgrund von körperlichen und geistigen Behinderungen. Dies hat sowohl eine hohe klinische Relevanz, als auch eine große ökonomische Bedeutung. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass die jährlichen Behandlungskosten für ehemalige Frühgeborene mit geringem Geburtsgewicht stetig steigen. Nicht nur weltweit, sondern auch in Deutschland ist die Frühgeburtenrate in den letzten Jahren weiter angestiegen [3]. Die technischen und medizinischen Neuerungen in der neonatologischen Intensivmedizin ermöglichen vor allem ein Überleben von extrem unreifen Frühgeborenen. Dieser Fortschritt führt zu einem vermehrten Auftreten von postnatalen Komplikationen. Hierzu zählen unter anderem intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH) oder eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC), die mit einer hohen Sterblichkeit von bis zu 42 % bei extrem Frühgeborenen verbunden ist [4]. Die Auswirkungen betreffen insgesamt aber vielfältige Organsysteme. Eine besonders bedeutende Komplikation ist das postnatale Auftreten einer Frühgeborenenretinopathie (engl: Retinopathy of prematurity – ROP). Eine vorzeitige Geburt kann nicht nur Auswirkungen auf die Organsysteme im Kindesalter haben, sondern auch mit Krankheiten im späteren Leben in Verbindung gebracht werden. Ein niedriges Geburtsgewicht kann beispielsweise das Risiko für einen Diabetes mellitus oder dem Auftreten einer koronaren Herzerkrankung erhöhen [5, 6]. In Bezug auf die Augenentwicklung wird angenommen, dass die pränatale Wachstumsphase die morphologische Organentwicklung des Auges erheblich beeinflussen kann [7-9]. Verschiedene Autoren konnten zeigen, dass Frühgeburtlichkeit zusammen mit der plötzlichen Veränderung der Umwelt, sowie eine pränatale Wachstumsrestriktion einen Einfluss auf die Augengeometrie haben [10-12]. Zudem konnte in vorangegangenen Untersuchungen an frühgeborenen Kindern eine steilere Hornhaut, eine kleinerer Hornhautradius, eine flachere Vorderkammer, sowie eine dickere Linse und eine kürzere Achsenlänge nachgewiesen werden [13]. Zusätzlich gibt es erste

Daten, die darauf hindeuten, dass Frühgeburtlichkeit und die damit assoziierten Faktoren einen Einfluss auf die Sehfunktion, die Brechkraft und die Augengeometrie über die Kindheit hinaus darstellen [9, 14]. Die Untersuchung der Langzeiteffekte von Frühgeburtlichkeit und ihre assoziierten Parameter auf die Augengeometrie ist von Bedeutung, da eine veränderte Augengeometrie einen Einfluss auf das Auftreten von Augenerkrankungen, wie beispielsweise ein akuter Winkelblock mit Augeninnendruckerhöhung, im späteren Leben haben könnte [15].

Die vorliegende Arbeit untersucht deshalb erstmalig den Einfluss von verschiedenen perinatalen Faktoren, wie zum Beispiel von einem niedrigen Geburtsgewicht, niedrigem Gestationsalter (GA), dem postnatalen Auftreten einer ROP, einer ROP-Behandlung, sowie weitere perinatale Parameter auf die Augengeometrie von ehemals Frühgeborenen mit unterschiedlichen Reifegraden mit und ohne ROP im Vergleich zu ehemals reifgeborenen Personen im Alter von 18 bis 52 Jahren.

2 Literaturdiskussion

2.1 Historie der Frühgeburtlichkeit

2.1.1 Prävalenz

Weltweit variiert die Prävalenz von Frühgeburtlichkeit in verschiedenen Ländern zwischen 5 % bis 18 % [2]. In Deutschland ist der Anteil im Zeitraum von 1991 bis 2007 von 5,9 % auf 7,1 % gestiegen. Aktuell beträgt der Anteil frühgeborener Kinder in Deutschland circa 9 %. Im europäischen Vergleich hat Deutschland mit den höchsten Anteil an frühgeborenen Kindern, obwohl die medizinische Versorgung auf einem hohem Niveau liegt [3]. Aufgrund der vielfältigen Behandlungsfortschritte von Frühgeborenen in den entwickelten Industrienationen ist die Säuglingssterblichkeit immer weiter rückläufig. Im Gegensatz hierzu überleben aufgrund mangelnder medizinischer Versorgung in Entwicklungsländer nur die wenigsten extrem unreifen Frühgeborenen [2]. Insgesamt ist Frühgeburtlichkeit der Hauptgrund für 60 % bis 70 % der perinatalen Todesfälle [16]. In Abbildung 1 ist der prozentuale Anteil an Frühgeborenen in den verschiedenen europäischen Ländern dargestellt.

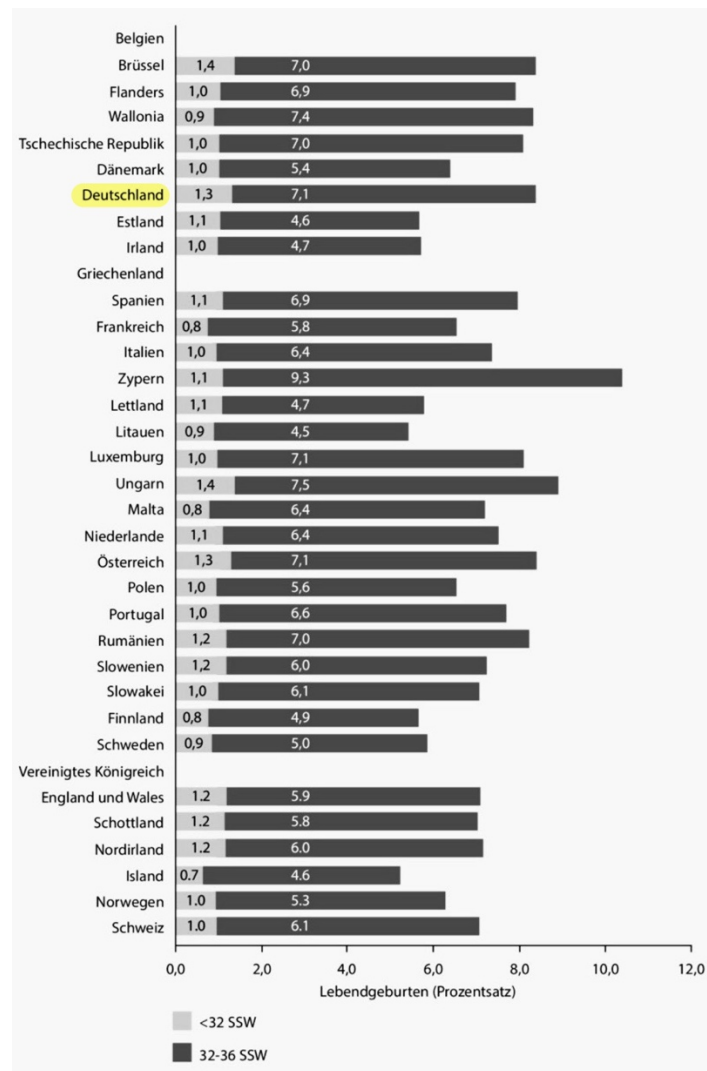


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der Frühgeburten in Europa im Jahr 2010 [17]
 Die Grafik wurde in modifizierter Darstellung zur Verfügung gestellt.
 SSW – Schwangerschaftswoche

2.1.2 Entwicklung der Behandlung von Frühgeborenen

Die Definition eines Frühgeborenen hat sich im Laufe der Zeit mehrmals geändert. Der französische Arzt Guéniot definierte im Jahr 1872, dass ein Kind frühgeboren war, wenn es unter 1500 Gramm (g) oder bis maximal 2300 g bei der Geburt wog. Im Jahr 1950 erfolgte von der Weltgesundheits-Organisation (WHO) eine weitere Definition, die besagte, dass alle Kinder, die unter 2500 g wogen als Frühgeborenes galten [18]. Im Laufe der Zeit entfiel die Kopplung der Definition an das Geburtsgewicht mit voranschreitender Forschung. Die aktuelle Definition der WHO besagt, dass alle Kinder, die vor 37+0 SSW geboren werden als frühgeborene Kinder gelten, unabhängig vom Geburtsgewicht [2].

Die Fachdisziplin der Neonatologie gibt es erst seit etwa hundert Jahren. Die ersten Aufzeichnungen der Behandlung von Frühgeborenen stammen aus dem Jahr 1908. Der Kinderarzt Jakob Bernheim behandelte im ersten europäischen Kinderhaus in Zürich neugeborene Kinder. Von den behandelten Neugeborenen überlebten die ersten 28 Tage nur jedes 20. Kind. Damals war der Bereich der Kinderheilkunde vor allem in Bezug auf die Frühgeborenenversorgung weitestgehend unerforscht. Trotzdem wurde die Bedeutung der Neonatologie durch wegweisende Entwicklungen, wie den ersten Inkubator im Jahr 1880, früh geprägt. Man ist davon ausgegangen, dass die Isolation der Neugeborenen, aufgrund eines erhöhten Infektionsrisikos, die Grundlage der Behandlung bildete [19]. Den einzigen menschlichen Kontakt, den die Kinder hatten, erfolgte bei invasiven, medizinischen Therapiemaßnahmen. Zudem wurde versucht die Kinder möglichst wenig zu bewegen, da unnötige Anstrengungen vermieden werden sollten. Mit diesem angenommenen Wissen wurden die Eltern weitestgehend aus der kindlichen Betreuung ausgeschlossen. Entgegen der früheren isolierten Behandlung stellte sich im Laufe des 19. Jahrhunderts heraus, dass die Einbeziehung der Eltern für die Entwicklung der Kinder essentiell war [20].

Im Jahr 1900 wurde damit begonnen den Frühgeborenen Sauerstoff zu verabreichen. Da der Inkubator nicht luftdicht abgeschlossen werden konnte wurde eine Sauerstoffgabe nur bei dringender, medizinischer Indikation verabreicht. Nach einigen technologischen und mechanischen Veränderungen des Inkubators konnte 1942 die erste hochkonzentrierte Sauerstofftherapie bei Frühgeborenen angewendet werden. Durch diesen Fortschritt wurde die Gabe von Sauerstoff, mit Konzentrationen von bis zu 70 %, die standardmäßige Therapie in der postnatalen Phase der Frühgeborenenbehandlung. Ab dem Zeitpunkt dieser Standardbehandlung mit Sauerstoff häuften sich Berichte über ein Erblinden der betroffenen Kinder. Es wurde die Entwicklung einer retrolentalen Fibroplasie beobachtet, die mit einer Netzhautablösung verbunden war. In den Folgejahren zeigte sich, dass die hohe Sauerstoffkonzentration in den Inkubatoren die Ursache für die frühe Netzhautablösung war. Deshalb wurden die Inkubatoren in ihrer Grundeinstellung verändert, sodass es zu einem automatischen Warnsignal kam, wenn die Sauerstoffkonzentration über 40 % anstieg. Trotz der optimierten Geräte wurden in der Folgezeit weitere Fälle einer retrolentalen Fibroplasie beobachtet. Dieser Zeitraum gilt als wesentlich für die Entdeckung und Beschreibungen der ROP [21].

In den 1950er Jahren kam es zur Anwendung einer grundsätzlichen, prophylaktischen,

Antibiotikatherapie bei Frühgeborenen. Häufig eingesetzt wurde das Antibiotikum Sulfisoxazol, dessen heute bekannte Nebenwirkung eine Bindung des Albumins ist. Dies hatte zur Folge, dass die behandelten Frühgeborenen ein Bilirubin-Überschuss entwickelten, der wiederum zu einem Kernikterus führte und in der Maximalausprägung sogar eine Bilirubinenzephalopathie verursachen konnte. Die betroffenen Kinder verstarben. Erst nach 10 Jahren der Anwendung konnte man eine Assoziation zwischen der antibiotischen Behandlung und der erhöhten Sterberate feststellen. Dementsprechend wurde die prophylaktische Antibiotikatherapie bei Kindern 1960 verboten [22]. In der Folgezeit wurde die Behandlung der Frühgeborenen zunehmend wissenschaftlich untersucht und bereits etablierte Methoden und Behandlungen weiter optimiert. Vor allem die zunehmende systematische Durchführung von klinischen Studien führte zu einer besseren therapeutischen Versorgung [23]. Im Jahr 1970 wurde die erste neonatologische Intensivstation und Risikoambulanz in Deutschland aufgebaut [19]. Als Vorreiter für diesen Entwicklungsschritt gründete die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz bereits im Mai 1965, unter der Führung von Professor Köttgen, die erste Kinderintensivstation Deutschlands. Fünfzehn Jahre später errichtete man die ersten Perinatalzentren in Deutschland [19]. Anders als nach der früheren Therapiestrategie konnte man in diesem Zeitraum feststellen, dass Neugeborene die nach der Geburt lange von der Mutter räumlich getrennt waren, durch die fehlende Bindung häufiger vernachlässigt wurden und Mütter aggressive Impulse entwickelten [24]. Um dieser Beobachtung entgegen zu wirken war ein direkter Hautkontakt zwischen Mutter und Kind bereits in den ersten Tagen nach der Geburt wichtig, um nachhaltig zur Förderung der Mutter-Kind-Beziehung beizutragen [25].

In den folgenden Jahren um 1980 wurde eine konsequente Beatmung von Frühgeborenen, die ein Geburtsgewicht unter 1500 g aufwiesen, angestrebt. Zudem wurde für eine Beschleunigung der Lungenreife die Gabe von Betamethason als pränatales Steroid eingesetzt. Kurze Zeit später ergänzte man die Behandlung des Atemnotsyndroms mit der Therapie durch Surfactant [19]. Dieses neue Therapieverfahren war eine der bedeutendsten Entdeckungen in der Neonatologie. Die Prävalenz pulmonaler Komplikationen wie zum Beispiel das Auftreten eines Pneumothorax oder einer chronischen Lungenerkrankung konnte signifikant gesenkt werden. Die Arbeitsgruppe von Soll und Kollegen beobachtete, dass die Überlebenschancen innerhalb der ersten 28 Lebenstage bei den

Neugeborenen anstieg, bei denen mittels einer Gabe von Surfactant die Oberflächenspannung in den Lungenalveolen aufrecht erhalten werden konnte [26]. Rojas-Reyes et al. konnten in weiteren Studien zeigen, dass eine frühzeitige, prophylaktische Gabe von Surfactant sogar zu einem höheren Überleben ohne Auftreten einer bronchopulmonalen Dysplasie führte [27]. Im Laufe der Zeit wurde die Behandlung mit Surfactant immer weiter erforscht und optimiert. In einer Studie von Jena et al. an insgesamt 350 Frühgeborenen ≤ 34 SSW konnte gezeigt werden, dass eine minimalinvasive Gabe von Surfactant ohne Intubation über einen dünnen Katheter, während der Spontanatmung der invasiven Therapie mittels Endotrachealtubus überlegen war [28].

Die Betrachtung der neonatologischen Behandlung in der Vergangenheit zeigt deutlich, dass diese einem andauernden Wandel und einer ständigen Weiterentwicklung bis heute unterliegt. Deshalb ist es von großer Bedeutung die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit und der prä-, peri-, und postnatalen Behandlung auf die weitere Entwicklung der betroffenen Individuen zu untersuchen.

2.1.3 Mortalität

In der aktuellen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wird berichtet, dass die Überlebenschance mit einem abnehmenden GA und abnehmenden Geburtsgewicht sinke. Als wichtige Prädiktoren für ein initiales Überleben ohne das Auftreten von postnatalen Komplikationen, sowie einem geringeren Auftreten von Entwicklungsdefiziten gelten das weibliche Geschlecht (Mädchen haben eine bessere Prognose als Jungen) und eine antenatale Steroidgabe [29]. Frühgeburtlichkeit ist ein wesentlicher Faktor der einen großen Einfluss auf die perinatale Morbidität und Mortalität hat und mit 27 % eine der Hauptursachen für das Versterben eines Neugeborenen innerhalb der ersten 28 Lebenstage darstellt [3]. Im Jahr 2017 lag die höchste Mortalitätsrate in Deutschland bei extrem Frühgeborenen mit einem GA unter 28 SSW bei 33,4 %, mit einem GA von 28 SSW lag die Mortalität nur noch bei 8,0 %. Im Vergleich dazu lag die Mortalität bei reifgeborenen Kindern bei circa 0,1 %. Man konnte beobachten, dass mit steigendem GA die Mortalität in der jeweiligen Gruppe sank [30].

Bei der Betrachtung der Sterblichkeit von Frühgeborenen in Abhängigkeit von ihrem

Geburtsgewicht zeigte sich, dass circa 32 % der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g und 16 % mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g nach der Geburt verstarben. Im Jahr 1973 überlebte in Deutschland kein Kind mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g. In einer neonatologischen Studie, die in den Jahren 2008 bis 2012 auf verschiedenen Intensivstationen in Deutschland durchgeführt wurde, zeigte sich, dass von 637 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 500 g insgesamt 256 Kinder (38 %) verstarben. Von den 256 Frühgeborenen benötigten drei von vier Kindern einen Eingriff an Abdomen, Gehirn oder den Augen [29].

Neuere Daten deuten darauf hin, dass ab einem Reifealter von 24 SSW und einem Geburtsgewicht von circa 650 g insgesamt 50 % der extrem frühgeborenen Kinder überleben [19]. Während die Überlebenschance bei Frühgeborenen ab einem GA von 24 SSW bei etwa 70 % liegt, kann ein frühzeitiger Blasensprung vor einem GA von 24 SSW die Überlebenschance um ein Drittel senken. Die Grenze für eine verbesserte Überlebenschance liegt bei 24 SSW [31].

In Abbildung 2 ist die Anzahl an Frühgeborenen in Deutschland von 2012 bis 2016 dargestellt. Durch die Weiterentwicklung der Neonatologie und durch demographische Veränderungen zeigt sich eine kontinuierliche Zunahme des Überlebens von immer früher geborenen Kindern.

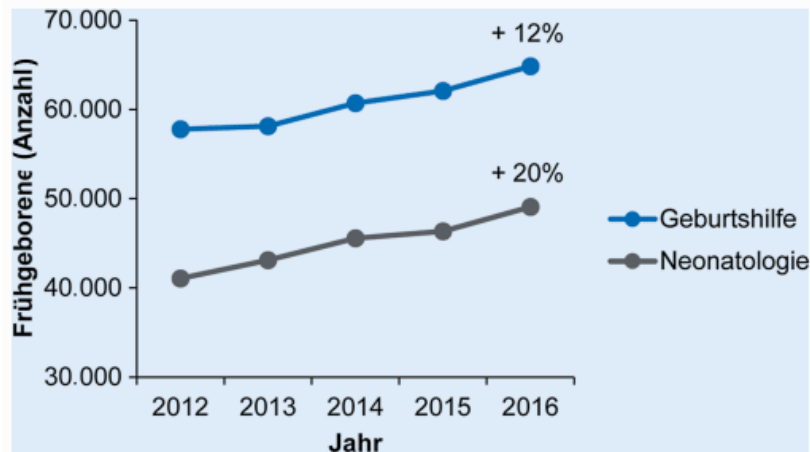


Abbildung 2: Anzahl der Frühgeborenen in Deutschland von 2012 bis 2016 [32]

Die Zahlen weisen auf alle behandelten Frühgeborenen in geburtshilflichen und neonatologischen Fachabteilungen hin. Die Daten wurden von dem Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen erhoben [32]. Diese Grafik wurde von Krohne et al. zur Verfügung gestellt.

Die Überlebenschance eines frühgeborenen Kindes zwischen der 24. und 28. SSW steigt pro später auf die Welt gekommenen Tag um etwa 2 % an. Für eine vollendete SSW beträgt die Zunahme der Überlebenschance circa 10 % [25]. Einen negativen Einfluss auf die Überlebenschance von Frühgeborenen haben ein höheres Entbindungsalter der Mutter, mütterliches Rauchen, Stress, sowie Mehrlingsschwangerschaften und künstliche Befruchtungen [33].

Zusammenfassend kann man sagen, dass Frühgeburtlichkeit einer der Hauptrisikofaktoren für „disability-adjusted life years“ ist, was die verlorenen Jahre aufgrund von Krankheit, Behinderung oder frühen Tod beschreibt [33].

2.2 Komplikationen der Frühgeburtlichkeit

Trotz bedeutender Fortschritte in der Behandlung von Frühgeborenen ist das postnatale Auftreten von Komplikationen sehr hoch. Diese beeinflussen nicht nur das Überleben des Kindes, sondern auch die weitere Entwicklung und die damit verbundenen Einschränkungen.

Frühgeburtlichkeit hat nicht nur Einfluss auf die direkte postnatale Entwicklung, sondern zusätzliche Auswirkungen auf die Langzeitentwicklung. Barker et al.

beobachteten, dass ein niedriges Geburtsgewicht als Surrogatmarker für Frühgeburtlichkeit mit dem Auftreten einer koronaren Herzerkrankung im Erwachsenenalter verbunden ist [11]. Ebenfalls konnte ein Zusammenhang zwischen einem eingeschränkten intrauterinen Wachstum und einem höheren Risiko für eine beeinträchtigte, kognitive Entwicklung in der Kindheit, aber auch ein allgemein erhöhtes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären, pulmonalen Erkrankungen und Nierenerkrankungen im späteren Leben beschrieben werden [34]. In anderen Studien aus Europa und den USA konnte gezeigt werden, dass ein erhöhtes Schlaganfallrisiko im Erwachsenenalter mit einem niedrigen Geburtsgewicht in Zusammenhang steht [35-40]. Diese Beobachtung konnte anhand der Daten der Helsinki-Geburtskohorten-Studie mit insgesamt 12439 Probanden bestätigt werden. Dabei wurde festgestellt, dass das Auftreten eines hämorrhagischen Schlaganfalls im Erwachsenenalter in Zusammenhang mit der pränatalen Entwicklung stand [41]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Frühgeburtlichkeit nicht nur einen Einfluss auf die kindliche Entwicklung hat, sondern vielmehr einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf im Erwachsenenalter haben kann.

Um die Überlebensfähigkeit eines Frühgeborenen beurteilen zu können, muss zusätzlich zum GA besonders die Organreife, das Auftreten von perinatalen Komplikationen und die Durchführung therapeutischer Interventionen auf der neonatologischen Intensivstation berücksichtigt werden. Komplikationen treten vor allem im Zusammenhang mit dem Atemsystem auf. Eine besonders bedeutende Komplikation ist das „Atemnotsyndrom“, welches vor allem bei Frühgeborenen auftritt und mit einer vorübergehenden Tachypnoe durch übermäßige Ansammlung an Lungenflüssigkeit verbunden ist. Die Ursache hierfür ist ein Surfactant-Mangel und eine unterentwickelte Lungenanatomie. Durch Interventionen, wie Oxygenierung, Beatmung und Surfactantgabe kann den Symptomen entgegengewirkt werden [42]. Das Surfactant wird normalerweise selbstständig in den Pneumozyten des Typ II gebildet. Eine ausreichende Synthese erfolgt erst ab Beginn der 35. SSW. Das Atemnotsyndrom tritt bei 60 % aller Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 30 SSW auf [43]. Eine weitere Erkrankung der Lunge, die bei Frühgeborenen auftreten kann, ist die bronchopulmonale Dysplasie. Es handelt sich dabei um eine chronische Lungenerkrankung mit einer Häufigkeit von 10 % bis 30 % bei Frühgeborenen unter 1500 g. Ursächlich für diese Erkrankung ist ein multifaktorielles Geschehen aus inflammatorischen Prozessen, der allgemeinen Lungenunreife, einem

Beatmungstrauma und eine daraus resultierende Sauerstofftoxizität. Die wichtigste therapeutische Maßnahme zur Vermeidung dieser Erkrankung ist eine adäquate Oxygenierung mit dem Ziel eines partiellen Sauerstoffdruckes von 50 Millimeter-Quecksilbersäule (mmHg). Die Menge des zugeführten Sauerstoffs muss bei Frühgeborenen kontrolliert erfolgen, da zu hohe partielle Sauerstoffdrücke zu einer ROP führen können [44]. Durch die Lungenunreife besteht zusätzlich die Gefahr eines persistierenden Ductus arteriosus. Dabei handelt es sich um eine physiologische Verbindung zwischen der Arteria pulmonalis und der Aorta descendens, die sich bei einem gesunden Neugeborenen selbstständig verschließt. Wenn der Verschluss durch die Lungenunreife nicht erfolgen kann, bildet sich zunächst ein akuter Rechts-Links-Shunt. Der pulmonale Gefäßwiderstand sinkt durch eine Rückbildung des Atemnotsyndroms und kann dann zu einem Links-Rechts-Shunt führen, der in einer akuten pulmonalen Überflutung und einem hämorrhagischen Lungenödem mit einer kardialen Insuffizienz münden kann. Die Häufigkeit des persistierenden Ductus arteriosus bei Frühgeborenen zeigt eine inverse Korrelation mit dem Geburtsgewicht. Bei einem Geburtsgewicht unter 1000 g sind 42 %, bei einem Geburtsgewicht zwischen 1500 g und 1700 g nur noch 7 % betroffen. Die angestrebte Therapie sollte innerhalb der ersten 7 bis 10 Lebenstage, ebenso wie beim Atemnotsyndrom, durch eine Surfactantgabe erfolgen [43].

Des Weiteren kann es zu zerebralen Läsionen und Entwicklungsstörungen des Gehirns kommen. Neurologische Auffälligkeiten treten in dem Zusammenhang vor allem im ersten Lebensjahr auf, die auf eine signifikante Reduktion der grauen Substanz zurückgeführt werden kann [44]. Eine infantile Zerebralparese, motorische und kognitive Einschränkungen oder Verhaltensauffälligkeiten sind typische Komplikationen und Folgen einer Frühgeburtlichkeit. Die Prävalenz der infantilen Zerebralparese liegt bei Frühgeborenen mit einem GA zwischen der 23. und 26. SSW bei 10 % [29]. Eine IVH ist ebenfalls eine der Hauptkomplikationen einer vorzeitigen Geburt. Nicht nur die reduzierte Integrität der weißen Substanz, sondern auch ein geringeres Gehirnvolumen stellen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer IVH dar [4]. Es wird vermutet, dass die Hauptursache, neben den multifaktoriellen Einflüssen, die Fragilität des zerebralen Gefäßsystems ist. Zur Prävention der IVH wird innerhalb des ersten Lebenstages eine schnelle Stabilisierung der angiogenen Gefäße und eine Wiederherstellung des normalen zerebralen Blutflusses angestrebt [45]. Neben den neurologischen und pulmonalen Beeinträchtigungen ist auch der Gastrointestinaltrakt

von der Auswirkung einer Frühgeburt betroffen. Die NEC ist die häufigste gastroenterale Komplikation. Sie ist definiert als eine ulzerierende Entzündung der Darmwand. Je nach Schweregrad kann die Ausprägung von einer lokalen Entzündungsreaktion bis hin zu einer systemischen Sepsis mit gravierenden klinischen Symptomen reichen [46]. Der Hauptrisikofaktor für das Auftreten einer NEC ist die allgemein unreife Entwicklung des Darms. Zusätzlich zählen Asphyxie, Ernährung mit hyperosmolarer Nahrung, Medikamente und gastrointestinale Virusinfektionen – wie Rota- oder Enteroviren – zu den Risikofaktoren. In der Regel liegt die Therapie in einer sofortigen Nahrungskarenz mit einer Umstellung auf enterale Ernährung und einer zusätzlichen Magenablaufsonde. Des Weiteren wird eine systemische Antibiotikatherapie empfohlen. Bei einer erfolgten Perforation oder einer Peritonitis muss eine zusätzliche operative Versorgung erfolgen. Die Letalität einer NEC liegt trotz Therapie bei Frühgeborenen unter 1000 g bei 50 % [43].

Die vielfältigen Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die verschiedenen Organsysteme, die damit verbundenen Komplikationen, sowie die steigende Frühgeburtenrate verdeutlichen sowohl die hohe klinische als auch ökonomische Relevanz der Behandlung und medizinischen Versorgung dieser Kinder. Oftmals hat die perinatale Behandlung eine lebenslange Auswirkung auf die Betroffenen. Insbesondere bei extrem Frühgeborenen, sowohl im Kindes- als auch Jugendalter, besteht ein erhöhtes Risiko für eine reduzierte Sehschärfe bis hin zu einer Erblindung. Die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf das Auge werden deshalb im folgenden Abschnitt dargestellt.

2.3 Frühgeburtlichkeit und das Auge

Frühgeburtlichkeit und das damit assoziierte niedrige Geburtsgewicht sind mit einer reduzierten Sehschärfe im Säuglingsalter, der Kindheit und Jugend verbunden [14, 47]. Durch die öfters auftretenden Refraktionsfehler im Rahmen einer Frühgeburt können geometrische Hornhautaberrationen bereits während der Kindheit auftreten und zu einer verminderten Sehkraft führen [48].

Die Zusammenhänge von Frühgeburtlichkeit mit dem Auftreten von Refraktionsfehlern und der veränderten Augengeometrie sind noch nicht vollständig geklärt. Deshalb ist das Verständnis der physiologischen Augenentwicklung, sowie der

pathophysiologischen Veränderungen der Augengeometrie bei Frühgeborenen von Bedeutung.

2.3.1 Entwicklung des Auges

Um die Auswirkung von Frühgeburtlichkeit auf die Augenentwicklung verstehen zu können, muss zunächst die embryologische Entwicklung des Auges betrachtet werden.

Das Auge entwickelt sich in der embryonalen Entwicklung aus verschiedenen Keimblättern. Das Neuroektoderm bildet, als Vorläufer des Neuralrohrs und der Neuralleistenzellen, die Retina, das Choroid, den Nervus opticus, die Sklera und den Ziliarkörper. Das Oberflächenektoderm bildet das korneale Epithel, die Linse und das Bindehautepithel. Das Mesoderm bildet als letztes Keimblatt die extraokulären Muskeln und die Endothelien der Blutgefäße [49].

Am Gestationstag 17 beginnt sich das menschliche Auge zu entwickeln. Das Erscheinen der Augenprimordien erfolgt erst später. Am 22. Gestationstag werden die Augenanlagen als flache Rillen an den Seiten des Vorderhirns sichtbar [49]. Zwischen Gestationstag 45 bis 48 entsteht eine Differenzierung des Hornhautendothels. Ab einem GA von 13 SSW bildet sich das zelluläre Hornhautstroma mit fünf bis sieben Schichten aus. Das vordere und äußere Korneaepithel wird aus dem Oberflächenektoderm gebildet, während das Hornhautstroma und das Endothel aus dem Mesoektoderm gebildet werden. Die vom Oberflächenektoderm sezernierte extrazelluläre Matrix spielt für die Entwicklung des Korneastromas eine wichtige Rolle [50]. Die azelluläre Bowman-Membran wird von dem vorderen Stroma der Kornea gebildet. Die Neuralleistenzellen bilden dabei nicht nur die Keratozyten des Stromas, sondern auch die Bowman-Membran. Die spezielle Anordnung der kreuzenden Kollagenfasern ist Voraussetzung für die Transparenz der Kornea. Die vollständige Entwicklung der Bowman-Membran ist in der 30. SSW beendet. Erst im Laufe des sechsten Monats bildet sich die vollständig ausgebildete Descemet-Membran mit ihren zwei Anteilen. Die Kornea ist zu diesem Zeitpunkt im Gesamten als relativ transparent beschrieben [51, 52]. Der vordere, fötale Anteil der Descemet-Membran entsteht bereits während der Embryonalentwicklung und besteht aus einer Verzahnung feiner Fäden. Im Gegensatz dazu wird die hintere, postnatale Zone der Descemet-Membran im Laufe des gesamten Lebens ständig von Endothelzellen der

Kornea neu gebildet und zeigt sich als gebänderte Zone mit eher körnigen Aussehen [53]. Ab der 25. SSW ist das Hornhautendothel deutlich abgeflacht. Zusätzlich sorgt die Regression des Hornhautendothels zu einer Aussparung des Iris-Horn-Winkels [52]. Abbildung 3 zeigt die ausgebildete Hornhautschichtung nach abgeschlossener Embryogenese.

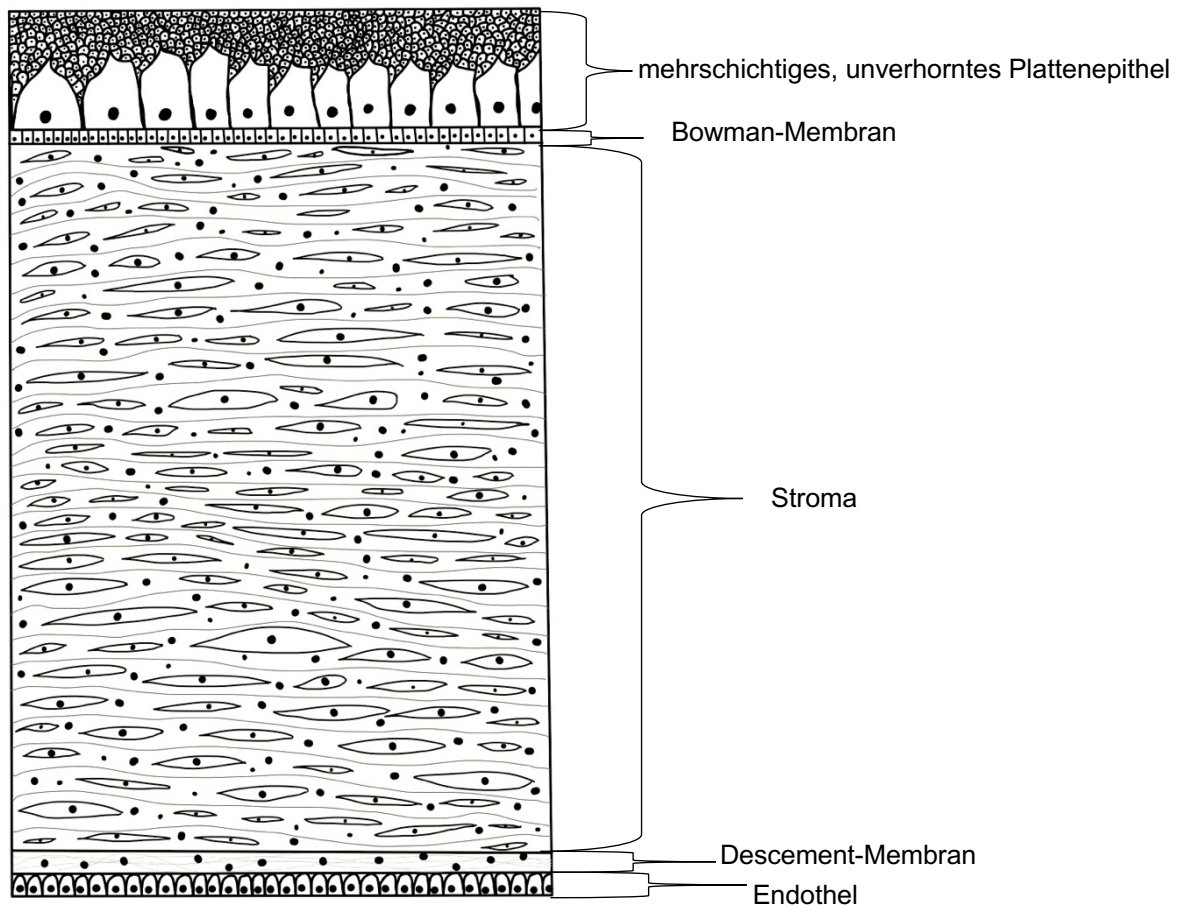


Abbildung 3: Schematischer Aufbau der Kornea

Die Entwicklung der Retina erfolgt anders als die der Kornea. Bereits in der 14. SSW ist die Choroidea und die Retina in der gesamten flächigen Ausdehnung angelegt. Allerdings fehlt zu diesem Zeitpunkt die retinale Gefäßversorgung. Die zentralen Anteile der Netzhaut vaskularisieren zwischen der 24. und 28. SSW. Erst mit der 40. SSW ist die Vaskulogenese mit den peripheren Anteilen der Netzhaut vollständig abgeschlossen [52]. Die strukturelle und funktionelle Entwicklung des visuellen Systems ist einer der letzten Schritte der Fetalausbildung [54]. Die finale Augenlidöffnung mit den ersten Augenbewegungen findet erst nach der Geburt und

innerhalb des ersten Lebensmonats statt. Die ersten Augenbewegungen sind oft noch unkoordiniert.

2.3.2 Augengeometrie

Das menschliche Auge ist ein komplexes Sinnesorgan und kann in drei Abschnitte unterteilt werden. Die äußerste Augenhaut setzt sich aus der Kornea und der Sklera zusammen. Das von außen einwirkende Streulicht wird sowohl von der Sklera, als auch von der Aderhaut und dem retinalen Pigmentepithel abgehalten. Die Kornea ist ebenso wie die Linse und die Vorderkammer Teil des dioptrischen Apparats. Den größten Anteil der Brechkraft des Auges besitzt die Kornea mit 43 Dioptrien (dpt). Durch die Brechkraft der Hornhaut (43 dpt), der Linse (19 dpt) und durch den Abstand zwischen der Hornhaut und der Linse (Vorderkammer, ca. -3 dpt) kommt es zu einer Gesamtbrechkraft von 59 dpt. Die richtige Brechkraft ist wichtig für den abgebildeten Sehstrahl, um das Bild scharf auf der Retina abzubilden. Dabei entsteht eine optische Achse, die letztendlich durch die Brechkraft des vorderen Augenabschnitts und durch die Länge des Auges, das Bild auf der Fovea centralis scharf abbildet [55]. Zur mittleren Augenhaut gehören Choroidea, Iris und der Ziliarkörper. Die Choroidea dient nicht nur zur Sauerstoffversorgung und Ernährung der Retina, sondern auch zur Lichtregulierung über die Iris. Der Ziliarkörper erzeugt Kammerwasser, welches den konstanten Augeninnendruck aufrechterhält und die gefäßfreie Linse und Hornhaut mit Nährstoffen versorgt. Das Kammerwasser fließt durch die Pupille in die vordere Augenkammer, um dann im Kammerwinkel abzufließen. Die lichtempfindliche Retina bildet die innere Augenhaut. Die Iris und die Augenlinse unterteilen das Innere des Auges in die genannten drei Kompartimente, die in Abbildung 4 genauer betrachtet werden können. Die vordere Augenkammer wird dabei von der Kornea und der Iris, sowie der Augenlinse gebildet. Die Ausbildung der hinteren Augenkammer wird durch die Irisrückseite, die Linsenvorderseite und dem gesamten Glaskörper gebildet. Beide Kammern sind mit optisch klarem Kammerwasser gefüllt [50].

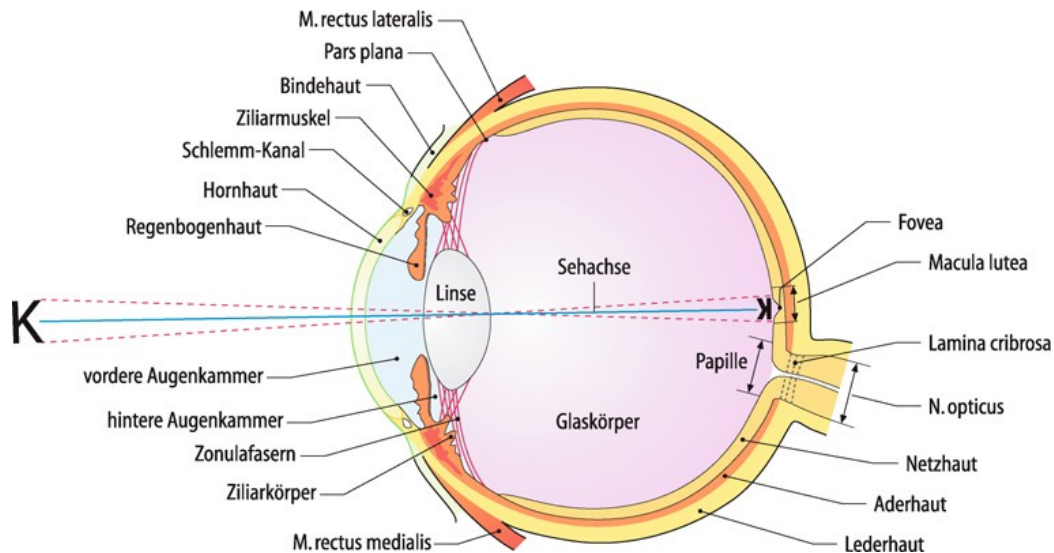


Abbildung 4: Aufbau des Auges im waagerechten Schnitt [55]

Diese Grafik wurde von Grehn et al. zur Verfügung gestellt.

Der Glaskörper macht den größten Teil des Auges aus, das Verhältnis liegt bei circa 65 % des Augenvolumens. Die Auskleidung des Glaskörpers besteht aus einer galertartigen Faserstruktur, in der sich die durchsichtige Glaskörperflüssigkeit binden kann. Die richtige Krümmung der Kornea ist entscheidend für die Brechkraft des vorderen Augenabschnitts. Eine Regulation während der Entwicklung erfolgt über den Augeninnendruck, der wiederum von der produzierten Menge des Kammerwassers und von dem Abflusswiderstand abhängig ist [50]. Die Akkomodation ist die Anpassung der Linsenkrümmung zur Veränderung der Gesamtbrechkraft, um ein näher gelegenen Gegenstand scharf auf der Netzhaut abzubilden [56]. Daran beteiligt ist vor allem der Ziliarkörper, der über die Zonulafasern mit der Linse verbunden ist. Die Linse ist über die Zonulafasern bei einer Nahakkomodation durch Kontraktion des Ziliarmuskels entspannt oder bei einer Fernakkomodation (Entspannung des Ziliarmuskels) gespannt [57].

Bei einer Myopie spricht man von einer Kurzsichtigkeit, bei der die Augapfellaenge im Verhältnis zur Brechkraft zu lang ist. Die Bildabbildung liegt vor der Netzhaut. Durch eine Korrektur mit einer Zerstreuungslinse mit einer negativen Brechkraft, kann der abgebildete Punkt auf die Netzhaut verschoben werden und dieser wieder scharf wahrgenommen werden. Es gibt sowohl umweltbedingte, als auch genetische Risikofaktoren, die eine Myopie bedingen können [58].

Für die Augengeometrie sind vor allem die Achsenlänge, die Hornhautdicke, der Hornhautdurchmesser (Weiß-zu-Weiß-Abstand), die Vorderkammertiefe, die Linsendicke und die Retinadicke wichtig. Weiterer wichtiger Parameter der Augengeometrie ist beispielsweise der Pupillendurchmesser. Da eine veränderte Augengeometrie die Entwicklung von Brechkraftfehlern beeinflusst und zusätzlich mit der Entwicklung von altersbedingten Augenerkrankungen zusammenhängt ist die Untersuchung des Zusammenhangs von Frühgeburtlichkeit und einzelnen Komponenten der Augengeometrie von großer Bedeutung [59].

2.3.3 Frühgeborenenretinopathie

Die Erstbeschreibung der ROP erfolgte im Jahr 1942, als erstmals über das Auftreten einer retrolentalen Fibroplasie berichtet wurde, die mit einer kompletten Netzhautablösung und einer Verklebung der Netzhaut mit der hinteren Augenlinse einherging [60]. Erst in den 1950er Jahren wurde festgestellt, dass davon vor allem Frühgeborene betroffen waren, die mit viel Sauerstoff therapiert wurden. Durch die striktere, limitierte Sauerstofftherapie konnte in den 1960er Jahren die Inzidenz der ROP verringert werden. Gegensätzlich stieg die Mortalität der frühgeborenen Kinder, vor allem im Zusammenhang mit dem Auftreten eines Atemnotsyndroms, erheblich an [61]. Auf einen Fall von verhinderter Blindheit, aufgrund der Sauerstoffreduzierung, kamen bis zu 16 Todesfälle aufgrund von unzureichender Sauerstofftherapie [62]. Durch diese Erkenntnisse kam es zu einer erneuten Umstellung der Sauerstoffbehandlung und zu einem weiteren Anstieg der ROP-Inzidenz, die aufgrund der immer leichter und früher geborenen Kinder, bis heute anhält. In der Folgezeit wurden vor allem eine exzessive Sauerstofftherapie und ein niedriges GA als Hauptrisikofaktoren für das Auftreten der ROP identifiziert. Bis heute besteht die Schwierigkeit in der Neonatalmedizin eine optimale Oxygenierung für sehr unreife Frühgeborene in den ersten Lebenswochen für ein gesundes Überleben zu erreichen, aber auch gleichzeitig eine Schädigung durch Hyperoxie zu vermeiden [61, 63-65].

Insbesondere das Überleben von extrem unreifen Frühgeborenen, aufgrund der verbesserten perinatalen Behandlung, führte in den letzten Jahren zu einer steigenden Inzidenz der postnatalen Entwicklung der ROP [66]. Die größten Risikofaktoren für eine ROP sind ein niedriges GA, ein niedriges Geburtsgewicht von unter 1000 g und

eine Sauerstoffgabe in den ersten Wochen einhergehend mit einer Hyperkapnie. Als weitere Risikofaktoren sind häufige Bluttransfusionen beschrieben [43]. Extrem frühgeborene Kinder mit einem GA unter 25 SSW sind bis zu 76 % häufiger betroffen, als Frühgeborene mit einem GA zwischen der 26. und 27. SSW. Trotz erheblichen Fortschritten in der neonatologischen Versorgung zählt die ROP noch heute in den Industrienationen zu den drei häufigsten Ursachen für eine Erblindung im Kindesalter [67, 68]. Es wird vermutet, dass das postnatale Auftreten einer ROP, sowie die ROP-Behandlung zu morphologischen Organveränderungen der Augengeometrie im Säuglings-, Kindes-, und Jugendalter führen kann [69-71].

Um die pathophysiologische Entstehung der ROP zu verstehen, sollte zunächst die embryologische Entwicklung des Auges und vor allem der Netzhaut genauer betrachtet werden.

Die Versorgung der Netzhaut erfolgt über zwei unabhängige Kreisläufe. Innerhalb der ersten 14 SSW erfolgt die Versorgung ausschließlich über den Aderhautkreislauf, der retinale Kreislauf fehlt völlig. Zu dem Zeitpunkt sind die Netz- und Aderhaut in der gesamten flächigen Ausdehnung bereits angelegt. Die ersten Spindelzellen bilden sich in diesem Zeitraum auf der Netzhautoberfläche aus, die sich vom Sehnerv ausgehend anlegen. Im späteren Verlauf bilden diese Spindelzellen das Gefäßendothel der Netzhaut. Erst im GA von 32 SSW erreichen die Spindelzellen den nasal liegenden Netzhautrand. Die temporalen Anteile erreichen den Rand der Netzhaut erst zum normalen Geburtstermin in der 40. SSW. Zu diesem Zeitpunkt ist die Netzhauvaskularisation abgeschlossen [61].

Die embryologische Entwicklung der Netzhaut zeigt, dass eine vorzeitige Geburt die Ausreifung der Netzhaut erheblich beeinflussen kann. Bei einem Frühgeborenen sistiert die Vaskularisation der Netzhaut. Zusätzlich sorgen die entstandenen Sauerstoffradikale für eine Schädigung der Spindelzellen, die als Folge die Fähigkeit zur Migration vollständig verlieren. In den Wochen nach einer vorzeitigen Geburt bildet sich eine verdickte Netzhaut aus. Durch den hohen Anteil von Sauerstoff bei der Beatmung eines Frühgeborenen im Vergleich zum vorherigen sauerstoffarmen, intrauterinen Milieu kommt es zu einer Abnahme der Vaskularisierung der peripheren Netzhaut und zu einer Engstellung der Gefäße, sowie zu einer Hypoxie der avaskulären Netzhaut. Diese Hypoxie hat 6 Wochen nach der Geburt den ausgeprägtesten Status. Die Folge der Hypoxie ist ein Anstieg der Produktion vom

Gefäß-Endothelwachstumsfaktor (VEGF), was eine überschießende Angiogenese bedingt. Die neu entstehenden Gefäße wachsen in den Glaskörper hinein, nicht wie physiologisch auf der Netzhautoberfläche. Diese Gefäße beinhalten einen Shuntcharakter, der den retinalen Blutfluss weiter erhöht. Zusätzlich zur vermehrten Angiogenese bewirkt VEGF eine Vasodilatation. Durch diese Vasodilatation kontrahieren die gefäßbegleitenden Myofibroblasten und es kommt zu einer Ablösung der Netzhaut von ihrer Unterlage [61]. Neben der Regulation der Angiogenese über die Hypoxie kann auch, der aus der Leber synthetisierte Insulin like Growth Factor-1 (IGF-1), die Entstehung einer ROP beeinflussen. IGF-1 wird bei geringer Gewichtszunahme, Mangelernährung oder einer NEC vermindert produziert und bedingt somit ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ROP [72].

Es gibt verschiedene Ursachen für die Entstehung einer ROP, die als proliferative, retinale Gefäßerkrankung definiert werden kann [73]. Schon in der Vergangenheit konnte man als einer der Hauptursachen eine übermäßige postnatale Sauerstoffzufuhr, sowie Schwankungen im Sauerstoffniveau feststellen [74]. Der erhöhte partielle Sauerstoffdruck in der extrauterinen Umgebung nach der Geburt verursacht eine Vasokonstriktion in den noch unreifen, retinalen Gefäßen. Die mangelnde Gefäßversorgung der Retina hat eine extraretinale, fibrovaskuläre Proliferation zur Folge, die Demarkationslinien und Leisten zwischen der vaskulären und avaskulären Retina ausbildet. Die ersten Veränderungen der retinalen Neovaskularisation im Rahmen einer ROP treten frühestens drei Wochen nach der Geburt auf, eine Vernarbung erfolgt erst nach maximal sechs Monaten [43]. Die ROP kann je nach Ausprägung in insgesamt fünf Stadien eingeteilt werden:

Tabelle 1: Stadien der ROP

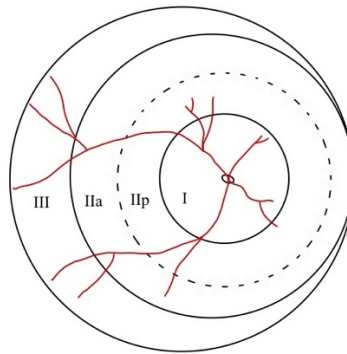
Stadium	Ausprägung
1	Demarkationslinie zwischen der avaskulären und der vaskularisierten Netzhaut
2	Prominente Leiste am Übergang zwischen der avaskulären und vaskulären Netzhaut
3	Prominente Leiste und extraretinale fibrovaskuläre Proliferation der Leiste bis in den Glaskörper in leichter, mittelschwerer und schwerer Ausprägung
4	Partielle Netzhautablösung wird zusätzlich unterteilt in Stadium 4A: extrafoveale Netzhautablösung und Stadium (ohne Makulabeteiligung) 4B: foveale Netzhautablösung (mit Makulabeteiligung)
5	Totale Netzhautablösung

Stadieneinteilung gemäß internationaler Klassifikation [75]

Insgesamt wurde beobachtet, dass das Auftreten einer ROP und ein umso schwererer Grad der Erkrankung dann auftritt, je niedriger das GA und das Geburtsgewicht des frühgeborenen Kindes sind [61, 76]. In einer Studie von Filho et al. mit insgesamt 467 Frühgeborenen konnte die Annahme, dass ein geringes Geburtsgewicht und ein niedriges GA mit dem Auftreten einer ROP korrelierte, bestätigt werden. Insgesamt trat bei 111 Patienten (23,8 %) eine ROP auf und bei 24 (5,1 %) Probanden entwickelte sich sogar eine schwere ROP. Die Teilnehmer wurden nach GA in drei verschiedenen Gruppen eingeteilt, dabei lag das mittlere Geburtsgewicht der Teilnehmer bei 1216,5 g und das GA bei 30,3 SSW [66]. Bei einem Geburtsgewicht von unter 750 g liegt die Inzidenz einer ROP bei bis zu 90 %, während die Inzidenz bei einem Geburtsgewicht von 1000 g bis 1500 g bei 50 % liegt [61]. Somit ist die Auftretenswahrscheinlichkeit einer ROP insbesondere von der Unreife des Frühgeborenen abhängig [43].

Neben der obengenannten Stadieneinteilung einer ROP ist auch die Zoneneinteilung je nach Ausprägungsgrad von großer Bedeutung. Bei dieser Einteilung wird die Ausbreitung der Vaskularisationsfront genauer beschrieben. Topographisch liegen die Zonen als gedachte konzentrische Kreise um den Sehnervkopf. Zone I beschreibt die zentrale Netzhaut um die Papille mit dem Radius des doppelten Abstands von Papille und Fovea. Zone II befindet sich peripher von Zone I und wird mit einem Radius des Abstandes von Papille zur nasalen Ora Serrata definiert. Diese zweite Zone wird zusätzlich in einen posterioren Anteil (Zone IIp) und einem anterioren Anteil (Zone IIa)

unterteilt. Zone III beschreibt die temporalen, peripheren Netzhautanteile außerhalb von Zone II. Tritt eine ROP in Zone III auf, muss diese in der Regel nicht behandelt werden. Im Gegensatz dazu stellt eine ROP in Zone I die ungünstigste Prognose dar und bedingt eine Therapie [61]. Abbildung 5 zeigt die Einteilung einer ROP in den verschiedenen Zonen:



*Abbildung 5: Zoneneinteilung einer ROP
Erstellt nach einer Vorlage von Maier et al. [72]*

Wesentlich für die Früherkennung der ROP und für die Einschätzung der Therapienotwendigkeit ist das postnatale Screening der Frühgeborenen. Im Jahr 2018 wurden 12000 Kinder von insgesamt 65000 Frühgeborenen in Deutschland ins Screening eingeschlossen. Das ROP-Screening sollte laut AWMF-Leitlinie bei allen Frühgeborenen erfolgen, die vor 31+0 SSW geboren werden oder ein Geburtsgewicht unter 1500 g aufweisen, unabhängig von einer Sauerstofftherapie [77-80]. Um die Spezifität des Screenings zu erhöhen, wurde die Obergrenze des Screenings unabhängig von vorliegenden Risikofaktoren von bisher < 32+0 SSW auf < 31+0 SSW gesenkt, da in Untersuchungen von 281 Kinder mit behandelter ROP in den Geburtsjahrgängen 2011 bis 2018 kein einziges Frühgeborenes im Bereich zwischen 31+0 und 32+0 SSW therapiert werden musste [72, 81]. Alle Frühgeborenen < 37 SSW sollten nach Ermessen des betreuenden Neonatologen ins Screening eingeschlossen werden. Davon betroffen sind vor allem Frühgeborene mit einer postnatalen invasiven Sauerstoffgabe von mehr als 5 Tagen oder einer relevanten Begleiterkrankung, wie einer NEC, einer bronchopulmonalen Dysplasie, einer Sepsis oder einer transfusionsbedürftigen Anämie. Die Erstuntersuchung sollte 6 Wochen nach der Geburt erfolgen, allerdings nicht vor dem postmenstruellen Alter von 31 SSW.

Folgeuntersuchungen bei nicht behandelter ROP sollten in einem zweiwöchigen Intervall durchgeführt werden, es sei denn es treten zusätzliche pathologische Befunde, wie eine veränderte Vaskularisationsgrenze oder eine Plus-Symptomatik auf. Grundsätzlich kann das Intervall je nach Verlauf verkürzt oder verlängert werden. Das Screening sollte erst beendet werden, wenn die Netzhaut bei nicht erfolgter Therapie vollständig zirkulär vaskularisiert ist oder eine deutliche Regression der akuten ROP beobachtet wird [72].

Der klinische Verlauf der ROP kann in einer zeitlichen Abfolge beschrieben werden. Zunächst gibt es eine mehrwöchige Latenzphase zwischen den ersten sichtbaren Symptomen in der Augenhintergrunduntersuchung und der Geburt. Danach entwickelt sich eine akute Phase mit oft rascher Befundverschlechterung, bis hin zur Behandlungsbedürftigkeit. Meistens ist in der letzten Phase eine Spontanremission bei nicht behandlungsbedürftigen Fällen zu beobachten [82, 83]. Ungünstige Verläufe müssen nicht zwangsläufig in einer Erblindung münden, sondern können im Verlauf strukturelle Veränderungen wie Falten oder Verziehungen in der Makula hervorrufen und als Folge dessen das Sehvermögen stark herabsetzen [72]. Deswegen spielt die Therapie, aber auch der Therapiezeitpunkt bei der Behandlung einer ROP eine wichtige Rolle. Eine Therapie kann über verschiedene Behandlungsformen erfolgen. Bei der Indikationsstellung für eine Therapie ist es vor allem wichtig zu bedenken, dass bei dem überwiegenden Anteil der ROP erkrankten Kinder im Stadium 1 oder 2 eine spontane Regression wahrscheinlich ist. Zwar verbessert eine Therapie die Prognose deutlich, eine fortgeschrittene Befundausprägung wie zum Beispiel ein Stadium 4 oder 5 sollte aber unbedingt vermieden und die Patienten vor der Erreichung dieser Stadien behandelt werden [72]. Eine mögliche Behandlungsoption ist eine retinale Verschorfungsbehandlung, die heutzutage mittels Laserkoagulation, früher auch mittels Kryotherapie durchgeführt wird. Es konnte in klinischen Studien gezeigt werden, dass Kinder mit einer weit fortgeschrittenen ROP nach Kryotherapie ein niedrigeres Risiko für eine weitere Progression haben, als unbehandelte Frühgeborene im gleichem fortgeschrittenen ROP-Stadium. Allerdings wird die Kryotherapie seit 1990 kaum noch angewandt, da sich die Laserkoagulation bei vergleichenden Studien der Kryotherapie als überlegen zeigte [84]. Im Rahmen einer Studie von Good et al., in der die frühe Behandlung einer ROP untersucht wurde, konnte bereits bei frühem Therapiebeginn eine Reduktion der ungünstigen

Visusergebnisse von 20 % auf 14 % durch eine Lasertherapie erreicht werden. Ebenso war eine Reduktion der ungünstigen, strukturellen Ergebnisse von 16 % auf 9% durch eine Laserkoagulation möglich [85, 86]. Eine Laserkoagulation sollte in der Regel nur im Bereich der avaskulären Netzhaut erfolgen. Durch die Laserkoagulation kann die vermehrte Sekretion von VEGF, die ganz wesentlich für die Pathogenese ist, in der avaskulären peripheren Netzhaut unterbunden werden [87]. Dogra et al. berichteten, dass eine Laser- aber auch eine Kryotherapie zu strukturellen Folgeerscheinungen an den behandelten Augen führen können. Dazu zählten unter anderem eine makuläre Heterotropie, periphere traktive Netzhautablösungen oder eine temporale, myope Sichel [88]. Im frühen Kindesalter tritt häufig als Folgeerscheinung, trotz behandelter oder regredienter ROP, eine Myopie auf. Zudem treten gehäuft ein Strabismus und eine Amblyopie auf [89].

Im Gegensatz zur Kryotherapie, aber auch zur retinalen Laserkoagulation hat die intravitreale Anti-VEGF-Therapie im letzten Jahrzehnt als neue Therapieform an Bedeutung gewonnen. In einer Studie von Hwang et al. wurden die Auswirkungen einer ROP-Behandlung untersucht. Es wurden 54 Augen von 28 Säuglingen mit einer behandlungsbedürftigen ROP eingeschlossen, davon wurden 32 Augen mit einer panretinalen Photokoagulation und 22 Augen mit einer intravitrealen Bevacizumab-Behandlung therapiert. Alle behandelten Säuglinge zeigten niedrige Komplikationsraten nach beiden Behandlungsformen. Allgemein konnte man sagen, dass die intravitreale Gabe von Anti-VEGF-Wirkstoffen mit einer geringeren Myopie assoziiert war. Höhere myope Refraktionsfehler und Hornhautveränderungen konnten insbesondere nach einer Lasertherapie beobachtet werden [90]. Diese Erkenntnis konnte in einer Studie von Stahl und Kollegen in Bezug auf die Behandlung der ROP bestätigt werden. In dieser Studie beobachteten die Autoren, dass die intravitreale Anti-VEGF-Therapie in der Akutphase gleichwertig zur Lasertherapie war [87, 91]. In der neuesten Studie von Stahl et al. wurde die intravitreale Gabe von dem Anti-VEGF-Wirkstoff Aflibercept und eine Laserkoagulation bei behandlungsbedürftiger ROP bei Säuglingen verglichen. In dieser prospektiven, randomisierten, klinischen Studie, die in 27 Ländern an 64 Krankenhausstandorten durchgeführt wurde, konnten die Daten von 121 Säuglinge mit einem mittleren GA von 26,3 Wochen mit ROP-Behandlung analysiert werden. Es zeigte sich, dass die Ansprechrate der intravitrealen Aflibercept-Gabe im erwarteten Bereich lag, allerdings lag die Ansprechrate der mit Laserkoagulation behandelten Säuglinge deutlich höher als in früheren Studien.

Insgesamt zeigten sich vergleichbare Ergebnisse, allerdings muss für eine definitivere Schlussfolgerung in Bezug auf den primären Endpunkt mehr Daten in der Studienpopulation ausgewertet werden [92]. Trotz der noch unbekanntem Langzeitauswirkungen der Anti-VEGF-Therapie nimmt der prozentuale Anteil dieser Therapieform im klinischen Einsatz stetig zu [93]. Bei einer ROP im Stadium 4 oder 5 ist die einzige therapeutische Möglichkeit die operative Therapie mit meist schlechter Prognose [87]. Die operative Therapie hängt nicht nur vom Stadium, sondern auch von dem Ausmaß und der Lage der Traktion ab. Die linsensparende Vitrektomie stellt eine der häufigsten durchgeführten Operationen, vor allem im Stadium 4, dar. Dogra et al. beschrieben verschiedene anatomische Erfolgsraten dieser Methode. Während im Stadium 4A die Erfolgsrate zwischen 84 % und 100 % lag, konnte im Stadium 5 meist nur eine anatomische Erfolgsquote von 14,3 % bis 45,5 % erreicht werden [88]. Insgesamt stellt die ROP ein komplexes Krankheitsbild dar, bei dem trotz wichtiger therapeutischer Fortschritte im letzten Jahrzehnt die multifaktorielle Pathogenese noch nicht vollständig geklärt ist. Es ist bekannt, dass das GA, sowie das Geburtsgewicht wichtige Faktoren bei der Krankheitsgenese darstellen. Zusätzlich ist eine hohe Sauerstoffexposition nach der Geburt, sowie die postnatale Gewichtszunahme und die Expression angiogener Wachstumsfaktoren entscheidend [94]. Nur eine adäquate und frühzeitige Therapie der ROP kann einen Sehverlust verhindern.

2.3.4 Auswirkungen der Frühgeburtlichkeit auf die Augengeometrie

Frühgeburtlichkeit führt zu zahlreichen funktionellen und morphologischen Augenveränderungen in der Kindheit. Zu den wichtigen Parametern der Augengeometrie, insbesondere für die Brechkraftentwicklung, zählen die Hornhaut, die Vorderkammertiefe, die Linsendicke, sowie die Achsenlänge. In den folgenden Abschnitten wird genauer auf die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die verschiedenen Anteile der Augengeometrie eingegangen.

Hornhautveränderung

Es konnte in verschiedenen bevölkerungsbasierten Studien beobachtet werden, dass ein niedriges Geburtsgewicht als Surrogatmarker für Frühgeburtlichkeit mit einer steileren Hornhautkrümmung und einer höheren Hornhautbrechkraft im Kindes- und Jugendalter assoziiert werden kann [9, 95]. In einer prospektiven Studie von Kirwan

und Kollegen wurden insgesamt 70 Augen von 35 Säuglingen untersucht, um Veränderungen in der zentralen Hornhautdicke und im horizontalen Hornhautdurchmesser darzustellen. Das mittlere Geburtsgewicht lag bei den Untersuchenden bei 1006 g (Bereich 490-1380 g) und das mittlere GA bei der Geburt bei 28,3 SSW (Bereich 23-34 SSW). Es stellte sich eine inverse Korrelation von zentraler Hornhautdicke und horizontalem Hornhautdurchmesser dar. Frühgeborene, die in der 31. SSW geboren wurden, hatten eine dickere Hornhaut, die bis zum Ende der Schwangerschaft abnahm. Im Gegensatz dazu nahm der horizontale Hornhautdurchmesser bis zur Geburt der Frühgeborenen zu [96]. In der Querschnittsstudie der Wiesbadener Frühgeborenenstudie, bei der 503 Teilnehmer mit einem GA \leq 32 SSW und einem GA \geq 37 SSW (Kontrollgruppe) im Alter von 4 bis 10 Jahren untersucht wurden, konnte man keinen signifikanten Unterschied in der zentralen Hornhautdicke bei ehemaligen Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen nachweisen. Allerdings konnte ein kleinerer Hornhautradius bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen festgestellt werden. Vor allem in der Altersgruppe von \leq 7 Jahre und \geq 8 Jahren gab es signifikante Unterschiede im Hornhautdurchmesser [12, 71]. In früheren Berichten konnte ein kleinerer Hornhautdurchmesser, aber auch ein kleinerer Hornhautradius, sowie stärker gekrümmte Hornhäute bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen festgestellt werden [95, 96]. Aufgrund dieser Studien konnte man nachweisen, dass eine Frühgeburt Auswirkungen auf die Hornhautmorphologie über die Geburt bis in die Kindheit hinaus hat.

Vorderkammertiefe

Es wird vermutet, dass Frühgeburtlichkeit zu Veränderungen der Vorderkammertiefe führen kann. In einer Studie von Cook et al. wurden insgesamt 136 Säuglinge im Alter von 32 bis 52 Wochen nach Geburt untersucht. Die untersuchten Frühgeborenen waren vor der 32. SSW und/oder mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g geboren. Es konnte festgestellt werden, dass die betroffenen Frühgeborenen eine flachere Vorderkammer im Vergleich zu reifgeborenen Kindern hatten. Mit einem zunehmenden Schweregrad der ROP wurden die Unterschiede noch deutlicher [97]. Im Gegensatz dazu konnten Fieß et al. in einer populationsbasierten Kohortenstudie, der Gutenberg Health Study (GHS), mit insgesamt 15010 erwachsenen Teilnehmern, von denen 8369 Teilnehmer ihr Geburtsgewicht angaben, im Alter von 40 bis 80

Jahren keine Assoziation zwischen einem geringeren Geburtsgewicht und einer veränderten Vorderkammertiefe nachweisen [59]. Diese Erkenntnis wurde von Sun et al. im Rahmen einer australischen Zwillingsstudie bestätigt [13].

Linsendicke

In verschiedenen Studien wurde der Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf die Linsendicke genauer betrachtet. In einer retrospektiven Kohortenstudie von Chen et al. wurden 153 Teilnehmer im Alter von 7 bis 9 Jahren untersucht, die ein GA unter 35 SSW oder ein Geburtsgewicht von unter 1500 g aufwiesen. Chen und Kollegen konnten feststellen, dass eine veränderte Linsendicke ein möglicher Faktor für eine Zunahme von myopen Brechkraftfehlern bei ehemals frühgeborenen Kindern sein kann [98]. Bei der Analyse von erwachsenen Probanden im Rahmen der GHS konnte die Arbeitsgruppe von Fieß et al. keine veränderte Linsendicke bei Neugeborenen mit einem geringen Geburtsgewicht im Erwachsenenalter beobachten [59].

Achsenlänge

Im Rahmen der Wiesbadener Frühgeborenenstudie konnten Fieß et al. eine kürzere Achsenlänge bei ehemals Frühgeborenen im Alter von 4 bis 10 Jahren nachweisen [71]. In Kongruenz hierzu berichteten Sun und Kollegen von einem Zusammenhang zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht und einer kürzeren Achsenlänge in einer Querschnittsstudie mit insgesamt 1489 Zwillingen im Alter von 5 bis 80 Jahren [13]. In Übereinstimmung hierzu berichteten die Autoren der GHS, dass Personen mit niedrigem Geburtsgewicht als Surrogatmarker für Frühgeburtlichkeit eine kürzere Achsenlänge im Vergleich zu Personen mit normalem Geburtsgewicht im Alter von 40 bis 80 Jahren aufwiesen [59].

Refraktion und Sehschärfe

Frühgeborene Personen mit einem niedrigen Geburtsgewicht, insbesondere mit dem Auftreten einer fortgeschrittenen postnatalen ROP, haben ein erhöhtes Risiko für einen myopen Refraktionsfehler. Allerdings ist noch nicht abschließend geklärt, welche okulären Veränderungen der Augengeometrie die Ursache für den myopen Refraktionsfehler bilden [99]. In Studien von Fieß et al. und Fledelius et al. konnte beobachtet werden, dass myope Augen bei ehemaligen Frühgeborenen andere geometrische Ursprünge aufweisen als bei Reifgeborenen. Die Autoren berichteten, dass die myopen Frühgeborenen eine steilere Hornhautkrümmung, eine geringere

Vorderkammertiefe, eine dickere Linse und, gegebenenfalls diesen Effekt ausgleichend, eine geringere Achsenlänge im Verhältnis aufwiesen [99, 100]. In der Wiesbadener Frühgeborenenstudie berichteten die Autoren, dass die Unterschiede hinsichtlich der Brechkraft zwischen Früh- und Reifgeborenen mit zunehmendem Alter geringer wurden [71]. In einer Zwillingsstudie von Sun et al. wurde kein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht und einer veränderten Gesamtbrechkraft gefunden. Daraus wurde geschlossen, dass ein kompensatorischer Emmetropisierungsprozess zur normalen Refraktion bei Individuen mit niedrigem Geburtsgewicht führen kann [13]. Im Gegensatz dazu zeigten die Autoren der GHS einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht (<2500g) und einer Zunahme des myopen Refraktionsfehlers auf [14]. Fielder et al. stellten die Hypothese auf, dass der Temperaturunterschied zwischen höherer intrauteriner und der niedrigeren, extrauterinen Umgebung eine verlangsamte Abflachung der Hornhaut nach der Geburt zur Folge habe [101]. Die Autoren vermuteten, dass der lokal wirksame thermische Unterschied von 1 bis 2 Grad auf der Hornhautoberfläche den Unterschied in der geometrischen Entwicklung verursache und dass dieser thermische Unterschied und die dadurch verursachte steilere Hornhautform zu einer öfters auftretenden Myopie führen könnte. Diese Vermutung wurde anhand der Ergebnisse von Tierstudien bestätigt, da ein thermischer Gradient dort ebenfalls zu einem gehäuften Auftreten einer Myopie geführt hat [102]. In einer Längsschnittstudie an Frühgeborenen von Choi et al. bei der 65 Teilnehmer im Alter von 6 Monaten, 3 Jahren und 6 Jahren untersucht wurden, konnte gezeigt werden, dass eine Myopie bis zum Alter von 3 Jahren zunahm. Im Abstand von 3 bis 6 Jahren stagnierte die Ausprägung der Myopie. Im Alter von 6 Jahren wurde bei Probanden mit einer höheren Myopie eine flachere Vorderkammertiefe, eine dickere Linse und eine höhere Achsenlänge nachgewiesen [103]. In der Wiesbadener Frühgeborenenstudie wurde im Alter von 8 Jahren ein Angleichen des Refraktionsfehlers bei ehemaligen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g beobachtet [71]. Dirani et al. untersuchten in einer Zwillingsstudie mit 1224 Zwillingspaaren im Alter von 18 bis 86 Jahren die Auswirkungen des Geburtsgewichts auf die Myopieentwicklung. Dabei stellten die Autoren fest, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der Entwicklung einer Myopie gab [104]. Im Rahmen der GHS wurde der Einfluss der Augenbiometrie in Wechselwirkung mit dem Geburtsgewicht auf den Refraktionsfehler an 5123 phaken Teilnehmern untersucht. Die Autoren

stellten, wie Dirani et al. fest, dass es keinen Zusammenhang zwischen den Auswirkungen einer steileren Hornhautform auf den myopen Refraktionsfehler und einem niedrigen Geburtsgewicht gab. Allerdings hatte die Achsenlänge eine geringfügige Auswirkung auf die Myopie [99]. Über alle Altersstufen hinweg können eine reduzierte Sehschärfe vor allem bei ehemaligen Frühgeborenen mit einer ROP festgestellt werden [10, 105].

Insgesamt konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden, dass Frühgeburtlichkeit und die damit verbundenen Faktoren die Augenmorphologie vor allem im Kindes- und Jugendalter stark beeinflussen kann. Allerdings gibt es kaum Daten, die den Einfluss von unterschiedlichen Graden einer Frühgeburtlichkeit und dem postnatalen Auftreten der ROP, die Notwendigkeit einer ROP-Behandlung auf die Augengeometrie im Erwachsenenalter untersuchen. Dies ist von besonderer Bedeutung, da eine veränderte Augengeometrie im Erwachsenenalter eventuell auch das Auftreten von bestimmten Augenerkrankungen, wie z.B. der Katarakt, einem Winkelblock oder der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) im Erwachsenenalter prädisponieren kann.

2.4 Technische Vermessung der Augengeometrie

2.4.1 Historie

Im Laufe des 19. Jahrhunderts wurde erstmalig die Brechkraft des menschlichen Auges beschrieben. Dabei wurden vor allem die Hornhaut, die Linse, die Medien und die Länge des Auges als die wichtigsten Brechungsparameter genannt [106]. Die Vereinheitlichung der optischen Daten des Auges wurde durch den schwedischen Augenarzt Gullstrand festgelegt, wofür er 1911 den Medizin-nobelpreis erhielt [107]. Im Jahr 1967 stellten Fyodorov et al. eine Vergenzformel auf, die die optische Brechkraft einer Intraokularlinse (IOL) abschätzen konnte. Allerdings war eine genaue Berechnung erst ab den 1970er Jahren mit der Einführung der Ultraschallmessung möglich. Die ersten durchgeführten Ultraschallmessungen wurden über eine Ultraschallsonde, die direkt auf die Hornhautoberfläche platziert wurde, gemessen. Diese Methode führte durch den direkten Kontakt mit der Hornhaut zu einer

Verformung der Hornhaut und somit auch zu einer Verformung der Vorderkammer. Die Echozeit des Ultraschallsignals wird in Sekunden gemessen und unter Auftragen gegen eine durchschnittliche Schallgeschwindigkeit in einer Distanz in Millimetern (mm) umgerechnet. Durch die unterschiedlichen Anwender können die Messwerte abweichen, da die Umrechnung der Ultraschallwellen durch eine veränderte Position oder die individuellen Proportionen des zu untersuchenden Auges variieren können [106]. Durch die invasive Messung muss zuvor das Auge mit speziellen Augentropfen betäubt werden. Die Betäubung hält in der Regel länger an als die eigentliche Untersuchung und kann zu einer vorübergehenden Reduktion der Sehschärfe führen. Durch den direkten Kontakt von der Ultraschallsonde mit der Hornhaut kann es zu oberflächlichen Verletzungen kommen, die ein Fremdkörpergefühl hervorrufen und zu verstärktem Tränenfluss führen können. Durch die beschriebene Problematik entwickelte man eine weniger invasive Methode für die Messung der Augengeometrie. Die Anwendung eines Immersionsultraschalls war die nächste Entwicklungsstufe. Im Gegensatz zur beschriebenen Ultraschall-Längenmessung des Auges kann bei der Immersionsultraschallmessung auf den direkten Hornhautkontakt verzichtet werden. Bei der Durchführung kann man durch die Anwendung eines flüssigkeitsgefüllten Zylinders oder eines Immersionsgels eine Schädigung der Hornhaut vermeiden. Außerdem können durch dieses Verfahren genauere, reproduzierbare Ergebnisse gemessen werden [106]. Die Beschreibung des Ultraschallverfahrens zeigt, dass nur erfahrenes Personal diese Methode durchführen sollte. Allerdings liegt der Vorteil darin, dass die direkte Ultraschallbiometrie auch bei ausgeprägter Hornhaut- oder Linsentrübung durchgeführt werden kann. Deswegen wird heutzutage die Ultraschallbiometrie vor allem bei einer fortgeschrittenen Linsentrübung oder bei Hornhautnarben angewendet. In diesem Zusammenhang wurden in einer prospektiven, randomisierten Studie von Hoffmann et al. die verschiedenen Untersuchungsmethoden an 288 Patienten verglichen. Dabei zeigte sich im Vergleich von Immersionsultraschall- und direkter Ultraschallbiometrie, dass vor allem der Messwert der Achsenlänge stark variierte. Bei der Studie wurden die Messungen vom selben Untersucher mit demselben Gerät durchgeführt, um eine Verzerrung zu vermeiden. Letztendlich lag die größte Fehlerquelle beim Kontaktverfahren durch die nicht genau zu kalkulierende Applanation der Kornea, wie beispielsweise eine Rigidität oder ein orthogrades Aufsetzen des Schallkopfes. Die Achsenlänge war im Durchschnitt bei der Kontaktmessung 0,15 mm kürzer. Der Wert der Achsenlänge ist

ausschlaggebend für die angewendete Formel zur Berechnung der jeweiligen Parameter [108]. Zusätzlich ist durch den direkten Kontakt der Ultraschallsonde mit der Hornhaut die Infektionsgefahr erhöht. Letztendlich kann man sagen, dass eine Immersionsultraschalluntersuchung der direkten Ultraschallbiometrie vorzuziehen ist.

2.4.2 Entwicklung der optischen Biometrie

Die oben genannten Ultraschallmessmethoden wurden ein halbes Jahrhundert für die okuläre Achsenlängenmessung angewendet. Durch die mit der Ultraschallmessung verbundenen Risiken entwickelte Professor Adolf Fercher Anfang der 1980er Jahre eine berührungslose biometrische Messung und war somit maßgeblich an der Entwicklung einer optischen Biometrie beteiligt. Die Verwendung einer partiellen Kohärenzinterferometrie konnte den bisherigen Goldstandard der Ultraschallbiometrie ablösen und die ersten interferometrischen Messungen der Augenlänge wurden möglich [106].

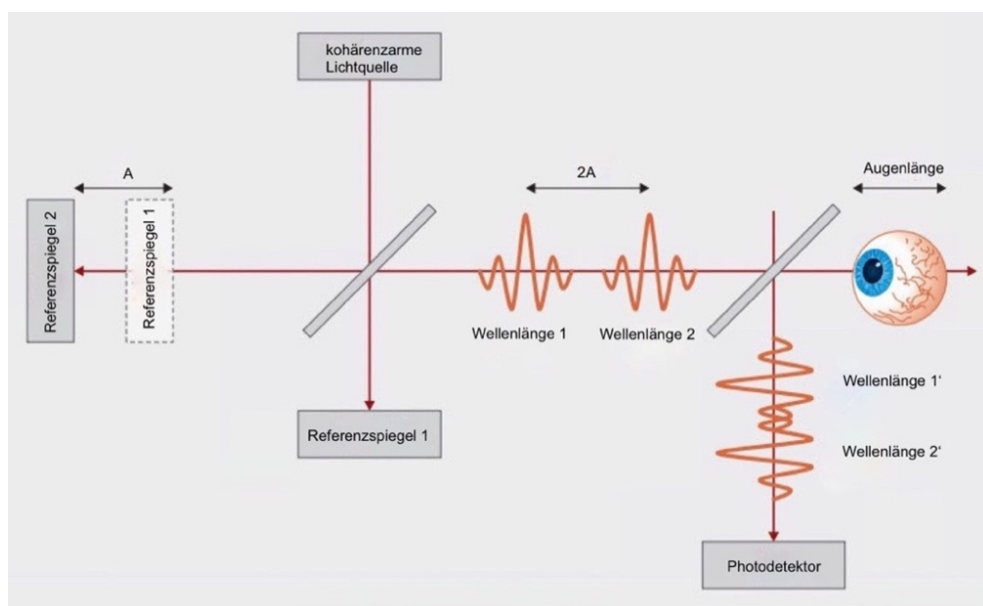


Abbildung 6: Aufbau einer Kohärenzinterferometrie [106]

Die Grafik wurde von Scholtz et al. in modifizierter Darstellung zur Verfügung gestellt.

Carl Zeiss Meditec kaufte das 1982 angemeldete Patent von Fercher ab und entwickelte die ersten biometrischen Geräte mit dieser Technologie. Das erste delegierbare Verfahren zur berührungslosen Vermessung der biometrischen Daten

des Auges konnte mit einer höheren Auflösung durchgeführt werden. Nicht nur die Achsenlänge, auch die Keratometrieergebnisse konnten in einem Gerät zum ersten Mal vermessen werden. Ebenfalls konnte der Fehler des durchschnittlichen Brechungsindex, der bei der Verwendung von Ultraschallmessungen verursacht wurde, bei einer optischen Biometrie mit einer Laserinterferenzbiometrie verringert werden. 2008 brachte Haag-Streit mit dem „LenStar“ ein weiteres Gerät auf den Markt, bei dem sogar eine Teilstreckenmessung erstmals möglich war [106]. Der LenStar gehört zur optischen Niederkohärenz-Reflektometrie mit einer 820 Nanometer (nm) Superlumineszenz-Dioden-Technologie [109]. Im klinischen Alltag wird die Untersuchung der optischen Biometrie meist zur Vermessung des Auges vor der Implantation einer Kunststofflinse verwendet, um die operative Korrektur von Refraktionsfehlern zu ermöglichen.

Die Entwicklung der optischen Biometrie machte erstmalig eine kontaktfreie Vermessung der okulären Geometrie, die lediglich auf die Fixation des zu Untersuchenden angewiesen war, durchführbar. Außerdem wurde durch dieses neue Instrument die Kataraktchirurgie fundamental revolutioniert, da eine IOL-Berechnung vor einem Linsenwechsel unverzichtbar ist [106].

Die kontinuierliche Verbesserung dieser Methode zeigt einen ständigen Wandel in der Augenheilkunde auf, ähnlich zu dem zuvor beschriebenen in der Neonatologie. Aufgrund des Fortschritts in der Messung der optischen Biometrie wurden die Untersuchungen der veränderten Augengeometrie von ehemals früh- und reifgeborenen Erwachsenen in unserer Studie mit der neuesten Technik einer Niederkohärenz-Reflektometrie, mit dem LenStar 900 von der Firma Haag Streit untersucht.

3 Material und Methoden

3.1 Studienart

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine beobachtende, retrospektive Single-Center Kohortenstudie mit prospektiver Augenuntersuchung an ehemaligen früh- und reifgeborenen Personen im Alter von 18 bis 52 Jahren an der Universitätsmedizin Mainz. Im Rahmen der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES) wurde bei allen Teilnehmern eine umfassende augenärztliche Untersuchung einschließlich einer Vermessung der Augengeometrie mittels LenStar 900 (Haag Streit, Köniz, Schweiz) durchgeführt.

3.2 Studiendesign

Mithilfe von Geburtenbüchern der Jahrgänge 1969 bis 2002 konnten potenzielle Probanden und deren Mütter entsprechend der Rekrutierungskriterien ermittelt werden. Die Kontaktaufnahme erfolgte postalisch oder per Telefon. Zusätzlich konnten weitere Daten, wie GA, Geburtsgewicht, Geburtsgröße, Geburtsvorgang, Grund der Frühgeburtlichkeit, pH-Wert und Verlegung in die Kinderklinik beziehungsweise auf Intensivstation aus den Geburtenbüchern erhoben werden. Aktuelle Adressen und Telefonnummern wurden über das klinische Informationssystem der Universitätsmedizin Mainz recherchiert. Falls eine Adresse nicht auffindbar war oder ein Anschreiben nach nicht möglicher Zustellbarkeit zurückgesendet wurde, wurde eine weitere Recherche über die Bürgerämter der Städte Mainz und Wiesbaden veranlasst. Im Anschreiben an die Mütter wurde um Weiterleitung der Unterlagen an die Kinder gebeten. Zusätzlich konnten die Kinder mit einem Einladungsschreiben oder einem telefonischen Kontakt rekrutiert werden.

Das Ziel der Studie war es die Einflüsse der prä-, peri-, und postnatalen Entwicklung bei ehemals Früh- und Reifgeborenen auf die Augenentwicklung und insbesondere auf die Augengeometrie im Erwachsenenalter zu untersuchen. Im Rahmen der ophthalmologischen Untersuchungen wurde bei allen rekrutierten Probanden zusätzlich ein ausführliches Anamnesegespräch, sowie eine Erhebung der Perinataldaten aus den Patientenakten durchgeführt.

Vor Beginn der Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Rheinland-Pfalz vor und jeder Proband willigte mündlich und schriftlich vor der Studienuntersuchung in die Teilnahme ein. Die Studie wurde in Übereinstimmung zur Deklaration von Helsinki durchgeführt.

3.2.1 Untersuchungszeitraum

Die Datenerhebung der GPES erfolgte im Zeitraum von 2019 bis 2021. Im Jahr 2020 kam es durch die Corona-Pandemie zu einer kurzzeitigen Unterbrechung der Untersuchungen, da die rechtlichen Vorgaben es nicht anders zugelassen haben. Nach den erfolgten Untersuchungen wurden alle Untersuchungsergebnisse, die Perinataldaten, sowie die vorab ausgefüllten Fragebögen ausgewertet und dokumentiert. Für die vorliegende Arbeit erfolgte die Datenauswertung Ende 2021.

3.2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden ausschließlich Erwachsene im Alter von 18 bis 52 Jahren eingeschlossen, die in der Universitätsmedizin Mainz geboren wurden. Zusätzlich mussten die Vorgaben des Selektionsalgorithmus erfüllt werden. Falls bei Probanden nur ein Auge von einer ROP betroffen war, wurde das andere Auge, welches keine ROP aufwies von den Analysen ausgeschlossen. Probanden, bei denen die Vermessung der Augengeometrie mittels LenStar 900 nicht möglich war, wurden von den Analysen der vorliegenden Arbeit ebenfalls ausgeschlossen.

3.3 Probandenselektion

Die Probanden der GPES wurden nach einem bestimmten Studieneinladungsalgorithmus zur Teilnahme nach Mainz eingeladen (siehe Abbildung 7). Hierfür wurde jedes dritte Frühgeborene mit einem GA von 33 bis 36 SSW und jedes weitere Frühgeborene mit einem $GA \leq 32$ SSW, dass im genannten Zeitraum geboren wurde, zur Untersuchung eingeladen. Für die Kontrollgruppe wurden jeweils sechs zufällig ausgewählte Reifgeborene, davon drei weibliche und drei männliche Probanden, aus dem jeweiligen Geburtsmonat mit einem

Geburtsgewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile eingeladen. Insgesamt wurden 40189 Geburten auf die Eignung für eine mögliche Studieneinladung geprüft, davon wurden 35742 Personen aufgrund des nicht zutreffenden Selektionsalgorithmus oder einer Totgeburt ausgeschlossen. Letztendlich wurden 4447 ehemalige Neugeborene für eine Kontaktaufnahme ausgewählt. Davon konnten 3509 Personen, aufgrund des Fehlens der aktuellen Kontaktadresse, nicht kontaktiert werden. Bei insgesamt 938 Personen konnte der Kontakt hergestellt werden. Davon lehnten 488 Personen eine Teilnahme ab. Insgesamt nahmen somit 450 ehemalige früh- und reifgeborene Probanden an der Studie teil. Bei 438 Probanden war eine Messung der okulären Geometrie möglich. Diese wurde in die folgenden Gruppen nach GA und dem postnatalen Auftreten einer ROP und einer ROP-Behandlung stratifiziert eingeteilt:

- 1. Gruppe (Reifgeborene): GA 37+0 und höher
- 2. Gruppe (moderat Frühgeborene ohne ROP): GA 33 bis 36 keine ROP
- 3. Gruppe (sehr Frühgeborene ohne ROP): GA 29 bis 32 keine ROP
- 4. Gruppe (extreme Frühgeborene ohne ROP): GA \leq 28 keine ROP
- 5. Gruppe (Frühgeborene mit ROP): mit ROP ohne Behandlung
- 6. Gruppe (Frühgeborene mit ROP + Behandlung): mit ROP mit Behandlung

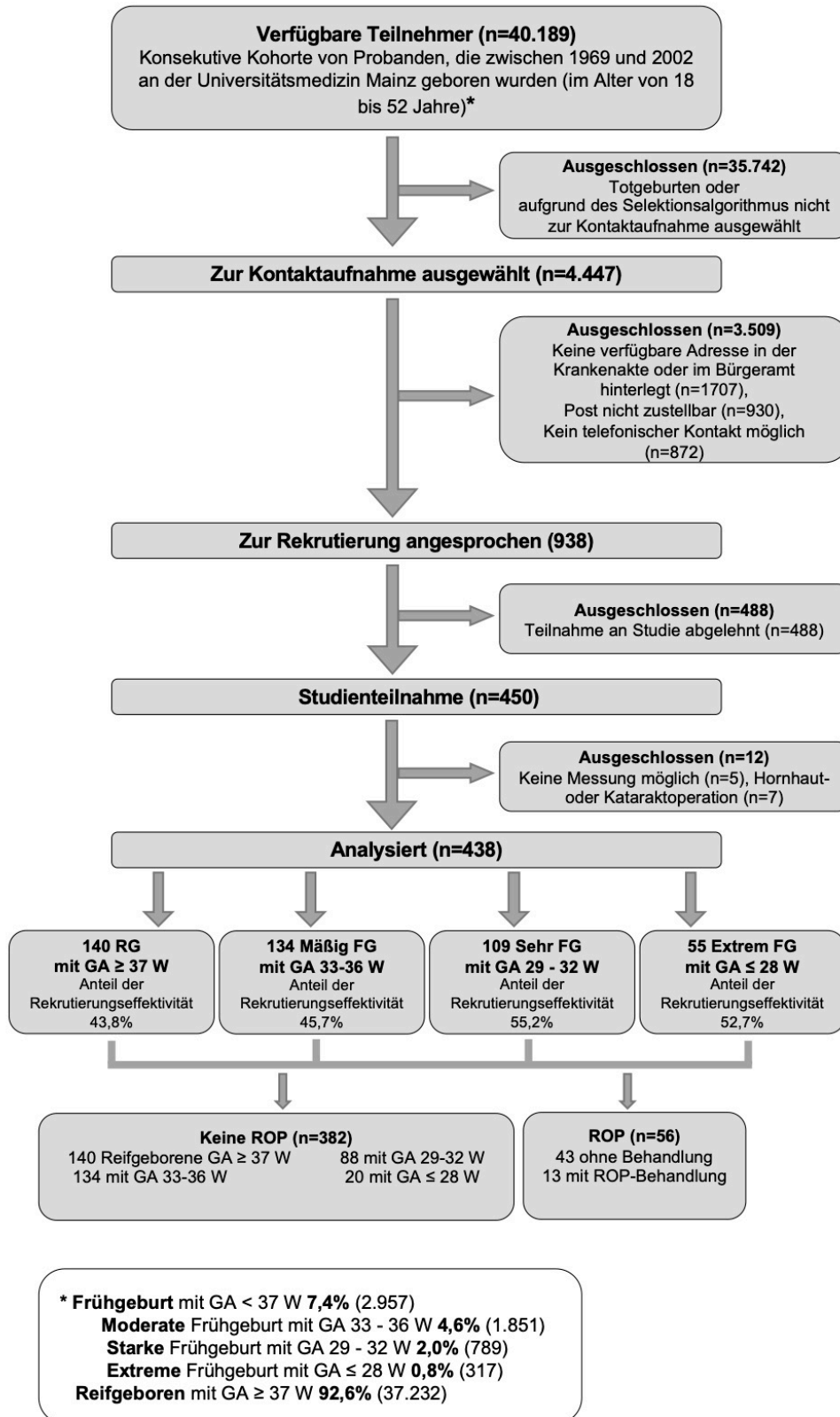


Abbildung 7: Flussdiagramm für Studiendesign und Studieneinladung

W – Wochen; FG – Frühgeborene; RG – Reifgeborene; GA – Gestationsalter;
ROP – Frühgeborenretinopathie; n – Teilnehmeranzahl

Bei sämtlichen Teilnehmenden wurde eine ausführliche augenärztliche Untersuchung durchgeführt. Nach vorheriger schriftlicher Einwilligung und Einverständnis durch den Probanden, erfolgte eine zusätzliche mündliche Aufklärung über die durchzuführenden Untersuchungen. Es folgte eine Augeninnendruckmessung mittels Non-Kontakt-Tonometrie (NT-2000TM der Firma NIDEK Co., Japan). Die Visus- und Refraktionsbestimmung erfolgte mit Hilfe eines Autorefraktors (Humphrey Automated Refractor/Keratometer (HARK 599)) von Carl Zeiss Meditec-AG, Jena, Deutschland). Die Bestimmung der okulären Geometrie wurde mittels LenStar 900 (Haag-Streit, Koenitz, Schweiz) durchgeführt. Dabei wurde der Hornhautradius, Weiß-zu-Weiß-Abstand als Surrogatmarker für den Hornhautdurchmesser (Messung des horizontalen Durchmessers eines bestangepassten Kreises zum äußeren Rand der Iris), Vorderkammertiefe, Linsendicke und Achsenlänge gemessen. Jeder Parameter wurde auf Ausreißer kontrolliert. Des Weiteren wurde von allen Probanden ein standardisierter Fragebogen ausgefüllt in dem Fragen zur Geburt, zur allgemeinen Entwicklung, zum aktuellen Gesundheitszustand, zum Seh- und Hörvermögen und zur psychischen Gesundheit erhoben wurden. Zusätzlich wurden perinatal dokumentierte Daten aus dem Archiv mituntersucht.

3.3.1 Perinatale Datenerhebung

Im Rahmen der GPES fand eine Erhebung der prä-, peri-, und postnatalen Behandlungsverläufe aus den Krankenakten der Universitätsmedizin Mainz statt. Es wurde das Auftreten einer IVH (mindestens Grad 3 oder parenchymale Blutung), einer bronchopulmonalen Dysplasie (moderat oder schwer) und einer NEC erhoben. Zusätzlich wurde das Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt und die Art der Schwangerschaft (Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft) aus den Akten herausgearbeitet. Ebenfalls wurde die Entbindungsart (Sectio oder vaginale Geburt) und der APGAR-Score des Neugeborenen erfasst. Zu den maternalen Faktoren zählten insbesondere eine Präeklampsie, Plazentainsuffizienz, die Entwicklung eines Gestationsdiabetes, HELLP-Syndrom, ein Nikotinabusus während der Schwangerschaft, sowie das Stillen nach der Geburt. Im folgenden Abschnitt wird genauer auf die Definitionen der einzelnen Parameter eingegangen.

Die Plazentainsuffizienz beschreibt allgemein eine mangelnde Funktion der Plazenta. Es wird eine akute und chronische Form unterschieden. Durch eine plötzlich

eintretende verminderte Blutversorgung kann eine akute Plazentainsuffizienz entstehen. Die chronische Form kann durch ein generell verlangsamtes Wachstum der Plazenta bedingt werden. Bei der Präeklampsie, die als weiterer perinataler Faktor betrachtet wurde, handelt es sich um ein schwangerschaftsbedingtes Einsetzen einer Hypertonie und Proteinurie. Eine Präeklampsie, die vor allem in der ersten Schwangerschaft auftritt, stellt eine Multisystemerkrankung dar und sistiert erst nach der Geburt. Der Anteil der Betroffenen liegt bei 2 % bis 8 % aller Erstlingsschwangerschaften. Der Verlauf ist häufig asymptomatisch, deswegen kann sich eine Präeklampsie teilweise erst in einem fortgeschrittenen Stadium mit Symptomen äußern [110].

Das ebenfalls aus den perinatalen Daten erhobene HELLP-Syndrom beschreibt, wie die Präeklampsie, eine hypertensive Störung der Mutter. Es beeinflusst eine frühzeitige Entbindung und vor allem die Mortalität und Morbidität der Mutter [111]. Der Name bildet ein Akronym für die jeweils betroffenen Laborparameter auf englisch.

Tabelle 2: Akronymklärung HELLP-Syndrom

H	H aemolysis (hämolytische Anämie)
E L	E levated L iver enzymes (erhöhte Leberenzyme)
L P	L ow P latelet count (Thrombozytopenie)

Die Diagnose eines HELLP-Syndroms ist oft schwierig und kann zu einer verzögerten Behandlung führen [111].

Ein weiterer erhobener perinataler Parameter war das mütterliche Rauchen. Abraham et al. wiesen in einer Meta-Analyse von insgesamt 300 Veröffentlichungen nach, dass Rauchen während einer Schwangerschaft, insbesondere mit einem reduzierten Kopfumfang und einer reduzierten Femurlänge nach dem ersten Trimenon, assoziiert ist. Letztendlich führen die verminderten fetalen Maße während der Schwangerschaft zu einem geringeren Geburtsgewicht [112].

Das Auftreten eines Gestationsdiabetes kann ebenfalls zu einer gesteigerten fetomaternalen Morbidität, sowie Langzeitkomplikation bei Kind und Mutter führen. Der Gestationsdiabetes wird definiert als eine Glukosetoleranzstörung mit Beginn während der Schwangerschaft. In der Regel wird bei jeder Schwangeren in der 24. bis 28. SSW

ein oraler Glukosetoleranztest zum Nachweis durchgeführt. Ein einzelner erhöhter Wert des Nüchternblutzuckers reicht dabei für die Diagnose aus [113]. Nicht nur ein Gestationsdiabetes, sondern auch Adipositas der Mutter stellen ein Risiko für ein hohes Geburtsgewicht und eine Frühgeburt dar [114]. Der fetale Einfluss hängt von der Schwere des Diabetes, der Art der Behandlung und der Diabeteskontrolle ab [115].

3.3.2 Kovariaten

Als Kovariaten wurden Parameter ausgewählt, die möglicherweise aufgrund von ihrem peri- und / oder postnatalen Auftreten zu einer Veränderung der okulären Geometrie beigetragen haben. Hierzu zählten unter anderem das Geschlecht (weiblich), das Alter (in Jahre), das GA (in SSW), das Geburtsgewicht (in Kilogramm) und die Geburtsgewichtszentile. Auch das Vorliegen einer ROP und die Behandlung einer ROP wurden als Kovariaten gezählt. Außerdem wurden das Vorliegen einer Plazentainsuffizienz, Präeklampsie und das Stillen in den Analysen berücksichtigt. Die Geburtsgewichtszentilen wurden nach Voigt et al. berechnet [116].

3.4 Optische Biometrie mit dem LenStar 900

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden alle GPES-Teilnehmer mittels optischer Biometrie (LenStar 900 von der Firma Haag Streit (Köniz, Schweiz)) untersucht. Die verschiedenen Parameter wurden auf Ausreißer kontrolliert. In den folgenden Abschnitten werden die genauen technischen Eigenschaften des Gerätes und die Durchführung der optischen Biometriemessung erläutert.

3.4.1 Technische Parameter des LenStar 900

Der LenStar 900 besitzt zwei verschiedene Lichtquellen. Die erste Lichtquelle ist eine Superlumineszenzdiode, die bei einer Wellenlänge von 820 nm für die Messung der Augenlänge und die zentrale Fixation zuständig ist. Als zweite Lichtquelle wird eine Licht-emittierende Diode (LED) mit einer Wellenlänge von 950 nm verwendet, welche zur Durchführung der Keratometrie dient. Die LED-Lichtquelle wird seit dem Jahr 2000 nur noch mit einer weißen Lichtfarbe hergestellt. Für die jeweiligen Messgrößen gibt

es spezifische Messbereiche, die mit spezifischen Anzeigeauflösungen einhergehen. In einem Messbereich zwischen 300 und 800 Mikrometer (μm) mit einer Anzeigeauflösung von 1 μm kann man die zentrale Hornhautdicke messen. Im Vergleich dazu wird die Linsendicke in einem Messbereich von 0,5 bis 6,5 mm bei einer Anzeigeauflösung von 0,01 mm vermessen. Während die primäre Seite einen Strom von 310 Milliampere (mA) bei einer Spannung von 100 bis 240 Volt beziehungsweise von 50 bis 60 Hertz aufweist, liegt der Strom auf der sekundären Seite bei 1 Ampere und die Spannung bei 12 Volt ($\pm 5\%$). Ein integriertes, automatisches Positionierungssystem verbessert die Wiederholgenauigkeit der Messung und kann bei der Feinausrichtung dem Benutzer helfen. Die Biometrie wird deshalb für medizinisches Fachpersonal durchführbar [117].

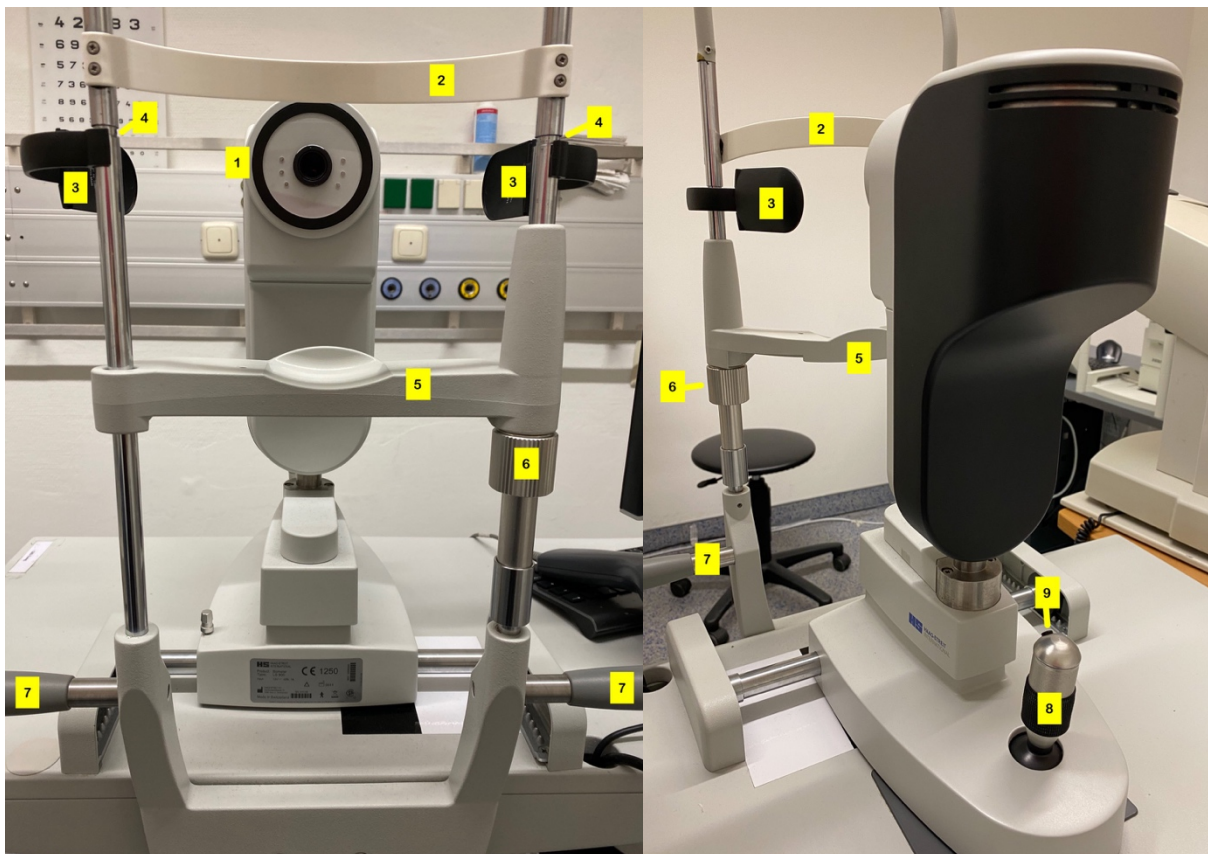


Abbildung 8: Übersicht LenStar 900

- | | |
|-------------------------|---|
| 1: Frontring | 2: Stirnband |
| 3: Augenabdeckung | 4: Hilfsmarkierung für die optimale Augenhöhe |
| 5: Kinnstütze | 6: Höhenverstellung für Kinnstütze |
| 7: Griffe für Patienten | 8: Lenkhebel |
| 9: Auslöser | |

3.4.2 Durchführung der optischen Biometrie mit dem LenStar 900

Vor Inbetriebnahme des Gerätes sollte eine Funktionsüberprüfung erfolgen, die im Verlauf im Intervall von circa einer Woche wiederholt werden sollte. Bei der Funktionsüberprüfung wird die Messung der optischen Biometrie mit Hilfe eines „Prüfauges“ durchgeführt. Im Rahmen dieses Vorganges erfolgt automatisiert ein Nullabgleich. Das Gerät wird über die zugehörige Software „EyeSuite“ an einem eigenen Bildschirm bedient und gesteuert.

Sämtliche Untersuchungen im Rahmen der GPES wurden in einem schwach beleuchteten Raum ohne Pupillenerweiterung der Probanden durchgeführt. Für eine optimale Untersuchung wurden die Probanden gebeten bei der Messung den Kopf gerade zu halten und einen zentralen roten Punkt zu fokussieren, um Messungenauigkeiten und Artefakte zu vermeiden. Die Distanz zwischen Gerät und Proband sollte dabei ungefähr 68 mm betragen. Für die Position des Probanden war es zusätzlich wichtig, dass das Kinn auf der Kinnstütze und die Stirn am Stirnband anlag. Durch das Festhalten an den seitlichen Griffen am Gerät wurde die Einhaltung der korrekten Körperposition unterstützt. Zusätzlich wurde der Proband aufgefordert während der Untersuchung nicht zu blinzeln. Die Messung erfolgte zunächst am rechten Auge, während das linke Auge, mit der am Gerät vorhandenen Augenabdeckung, abgedeckt war. Anschließend erfolgte eine Untersuchung des linken Auges, während das rechte Auge abgedeckt war. Insgesamt mussten pro Auge drei erfolgreiche Messungen durchgeführt werden. Sobald eine Untersuchung mit schlechterer Bildqualität oder inadäquaten Messwerten erfolgte, konnten pro Auge bis zu fünf Messungen wiederholt werden, bis insgesamt drei valide Ergebnisse ermittelt werden konnten. Der Mittelwert von diesen drei Ergebnissen wurde schließlich als Endergebnis dokumentiert. Zusätzlich wurde jeder Parameter auf Ausreißer untersucht.

Durch die Fixierung des roten Lichtes wurde unter anderem die optische Weglänge der Sehachse vermessen. Wie in Abbildung 8 zu sehen ist, wurde in diesem Messschritt nicht nur die Achsenlänge ermittelt, sondern auch die Linsendicke, die Hornhautdicke und die Vorderkammertiefe. Die Achsenlänge beschreibt dabei den Abstand zwischen Kornea und dem Beginn der Retina. Als orientierende Messachse wird die optische Achse, nicht die Sehachse, genutzt [117].

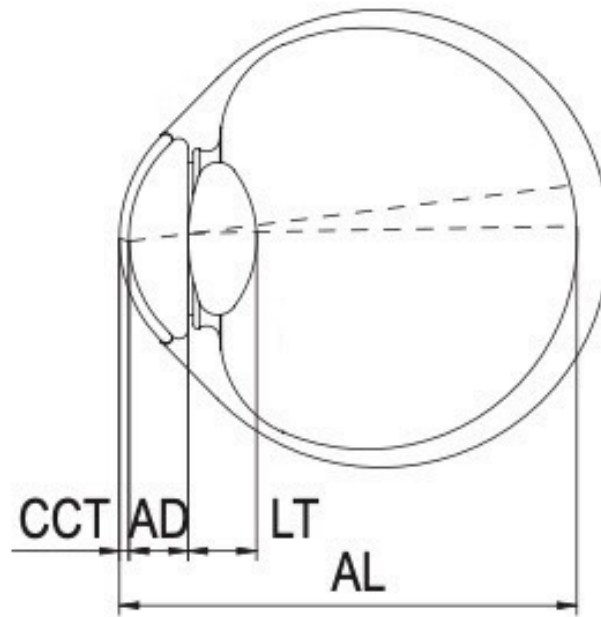


Abbildung 9: Optische Weglänge LenStar 900 [117]

CCT: zentrale Hornhautdicke

AD: Kammerwassertiefe (Kornearückseite bis Linsenvorderseite)

LT: Linsendicke

AL: Achsenlänge (Korneavorderseite bis innere Grenzmembran)

Die Grafik wurde von der Firma Haag Streit in modifizierter Darstellung zur Verfügung gestellt.

Die Keratometrie wurde im flachen und steilen Meridian durch Auswertung eines Musters von 32 projizierten Lichtreflexen berechnet (Abbildung 9). Bei diesem Messverfahren lagen jeweils 16 Messpunkte auf zwei Ringen pro Auge. Die Ringe wiesen einen Durchmesser, orientiert an einem Normauge, von 2,3 mm im äußeren Bereich und 1,65 mm im inneren Messpunkt auf. Das Äquivalent einer idealen Sphäre wurde für jeden Messpunkt einzeln berechnet. Die Radien der angezeigten Werte entsprachen einer Anordnung der Punkte in einem eingepassten Ellipsoid. Die Rotationsachse „g“ wurde von der Horizontalen bis zum flachen Radius vermessen, was einer Richtung gegen den Uhrzeigersinn entspricht [117].

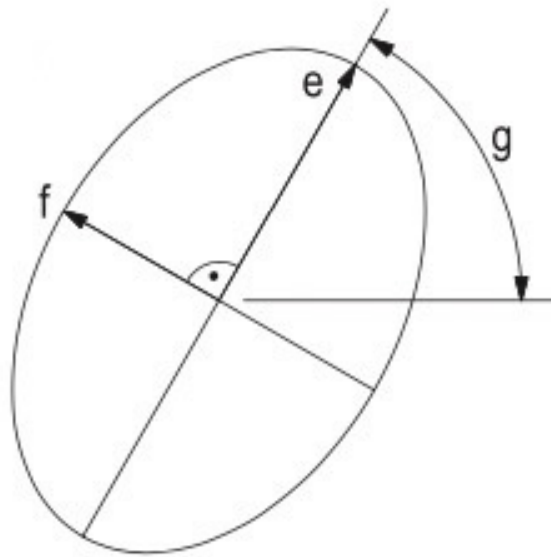


Abbildung 10: Keratometrie LenStar 900 [117]

e: Flacher Radius; *f*: Steiler Radius; *g*: Rotationsachse

Für die Vermessung des Hornhautdurchmessers wurde der Weiß-zu-Weiß-Abstand des Auges berechnet (Abbildung 10). Durch das Irisbild und die Augenradien, die durch die Keratometrie ermittelt wurden, kann der Weiß-zu-Weiß-Abstand bestimmt werden. Die angezeigten Werte orientieren sich dabei an dem Durchmesser eines idealen Kreises [117].

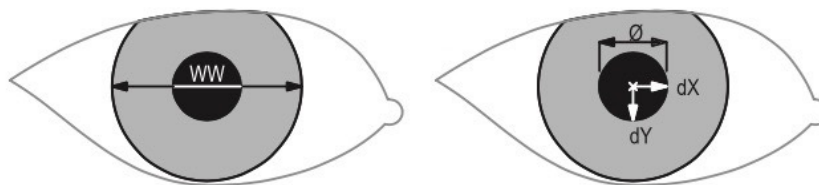


Abbildung 11: Weiß-zu-Weiß-Abstand LenStar 900 [117]

\emptyset : Pupillendurchmesser; WW: Weiß-zu-Weiß-Abstand; dY/dX : jeweiliger Augenradius des Irisbildes

Die einzelnen Parameter der optischen Biometrie wurden innerhalb eines Untersuchungsablaufs erhoben.

Für die Untersuchenden war es wichtig, dass die Pupille zentriert wurde. Durch Betätigung des Auslösers auf dem Lenkhebel, konnte die Pupille fokussiert werden. Durch eine erneute Bestätigung des Auslösers wurde die Messung gestartet und ein grüner Kreis baute sich auf, der innerhalb von ein paar Sekunden die Pupille ummantelte und schlussendlich die Messung durch ein grünes Licht beendete. Währenddessen durfte der Proband nicht blinzeln. Durch Richtungspfeile wurde dem Untersucher vorab deutlich, wann die Pupille zentral fokussiert war und ob eine Einstellungsänderung durchgeführt werden musste.

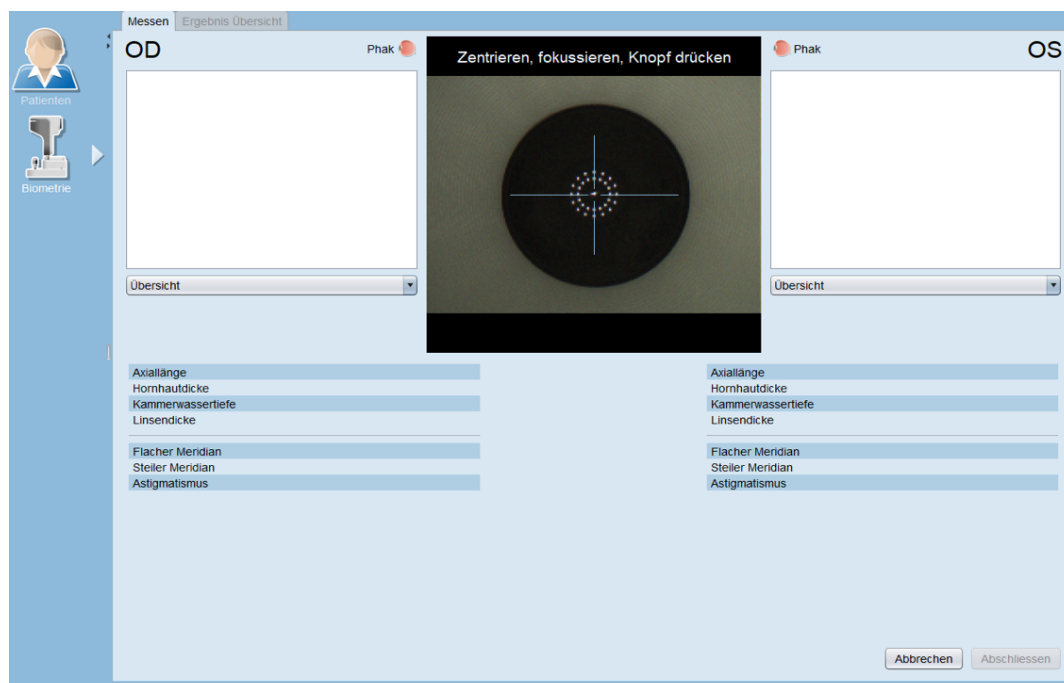


Abbildung 12: Eyesuite – Zentrierung/ Fokussierung der Pupille vor der Messung

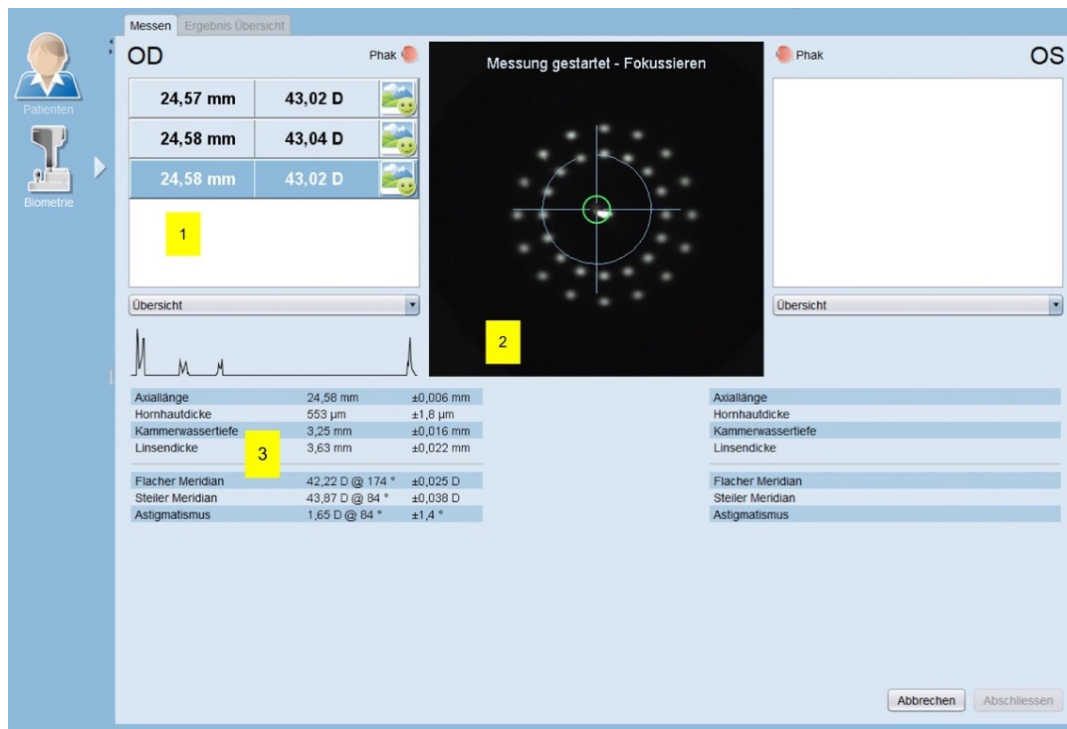


Abbildung 13: EyeSuite – Untersucheransicht während einer Messung

- 1: Einzelwerte der optischen Biometrie nach drei erfolgten Messungen mit positivem Feedback
- 2: Untersucheransicht der zentral liegenden Pupille nach Start der Messung mit grünem, sich aufbauenden Kreis um die Pupille
- 3: Zwischenergebnisse der berechneten Parameter aus den drei erfolgten Messungen

Nach Beendigung der Messung wird über das Programm von EyeSuite ein sofortiges Feedback zur Qualität der durchgeführten Messung mit einem grünen Smiley gegeben (siehe Ausschnitt 1 der Abbildung 12). Sofern die Messungen von ausreichender Validität waren, konnten in einem finalen Übersichtsbild die verschiedenen erhobenen Daten aus den Messungen berechnet und angezeigt werden (Abbildung 13).

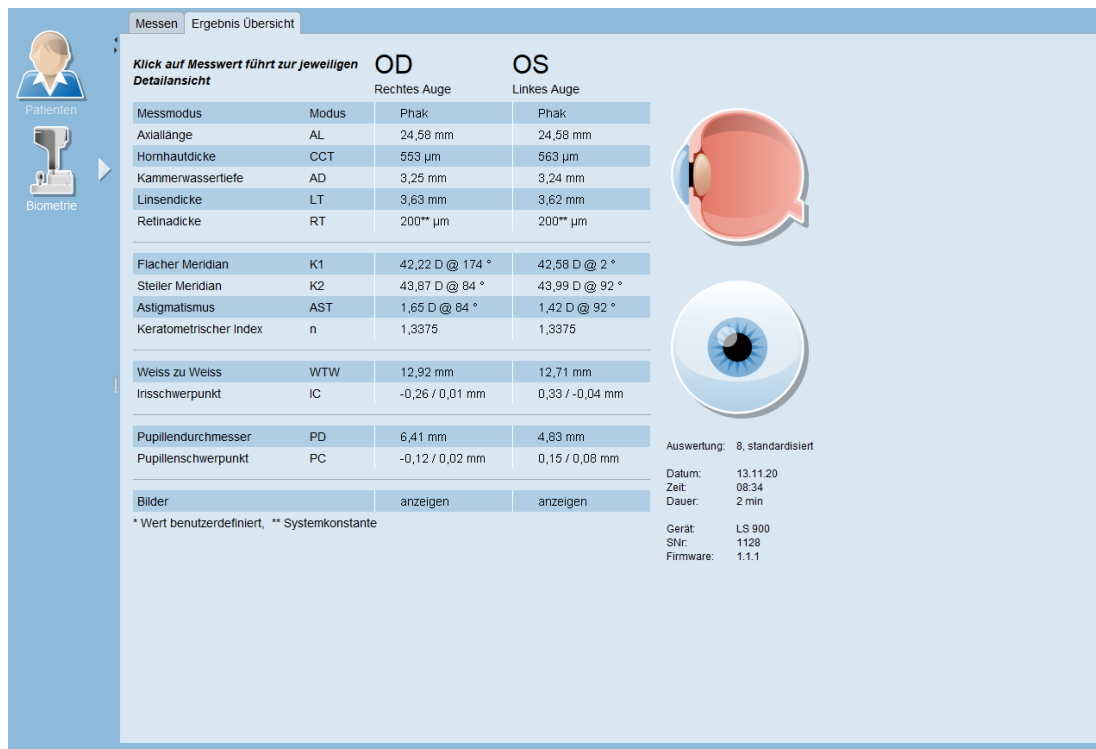


Abbildung 14: EyeSuite – Übersicht der Ergebnisse nach erfolgter Biometrie

3.5 Statistik

Bei der statistischen Analyse waren die folgenden Parameter der Augengeometrie als primäre Zielparameter definiert: Hornhautradius, Weiß-zu-Weiß-Abstand, Vorderkammertiefe, Linsendicke und die Achsenlänge. Im Rahmen der deskriptiven Beschreibung des Probandenkollektivs wurde für dichotome Parameter die relativen und absoluten Häufigkeiten berechnet. Normalverteilte Parameter wurden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt, wohingegen bei nicht normalverteilten, kontinuierlichen Parametern der Median und das Interquartil angegeben wurden. Zur Berechnung von Assoziationen wurde ein lineares Regressionsmodell mit allgemeinen Schätzgleichungen („generalized estimating equations“) verwendet, in dem eine Berücksichtigung von Korrelationen zwischen den Augen eines Probanden stattfand. In einem ersten Schritt wurde der univariate Zusammenhang der verschiedenen Parameter der Augengeometrie mit dem Geschlecht (weiblich), Alter (Jahre), GA (SSW), Geburtsgewicht (g), Geburtsgewichtszentile, ROP (ja), ROP-Behandlung (ja), Plazentainsuffizienz (ja), Präeklampsie (ja) und Stillen (ja), analysiert. Im Anschluss daran wurde ein

multivariables Modell mit den in der univariaten Analyse assoziierten Parametern erstellt. In einem weiteren Modell wurde das mögliche Auftreten einer ROP als weiterer Parameter hinzugefügt. Aufgrund der hohen Korrelation zwischen GA und Geburtsgewicht wurde das Geburtsgewicht bei der multivariablen Betrachtung ausgeschlossen.

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine explorative Studie handelt wurde keine Adjustierung für multiples Testen durchgeführt. Die Berechnung und Auswertung erfolgte mit der kommerziellen Software IBM SPSS 2.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

4 Ergebnisse

4.1 Probandencharakteristika

Insgesamt wurden 438 früh- und reifgeborene Probanden mit erfolgreicher Vermessung der Augengeometrie mittels LenStar 900 in die vorliegende Studie eingeschlossen und somit die Daten von 861 Augen analysiert. Davon waren 245 Probanden weiblich und das durchschnittliche Alter lag bei 28,6 +/- 8,7 Jahren. In Gruppe 1 (Reifgeborene) mit GA \geq 37 Wochen wurden insgesamt 280 Augen von 140 Probanden untersucht. In Gruppe 2 (GA zwischen 33-36 SSW ohne ROP) konnten 267 Augen von 134 Probanden erfolgreich vermessen werden. 175 Augen von 88 Teilnehmern wurden mit einem GA zwischen 29 bis 32 SSW ohne ROP untersucht (Gruppe 3). Die Messungen an extrem frühgeborenen Probanden ohne postnatales Auftreten einer ROP wurde bei 36 Augen von 20 Teilnehmern erfolgreich durchgeführt. Zusätzlich wurden 80 Augen von 43 Teilnehmern mit einem GA zwischen 24 bis 32 SSW mit ROP, aber ohne eine ROP-Behandlung erfasst (Gruppe 5). In Gruppe 6 fand eine Vermessung von 23 Augen von 13 Teilnehmern mit postnataler Behandlung einer ROP und einem GA \leq 32 Wochen statt. Die ROP-Behandlung erfolgte bei 6 Teilnehmern (11 Augen) mit einer postnatalen Laserkoagulation und bei 7 Probanden (12 Augen) mit einer postnatalen Kryokoagulation. Es wurden insgesamt 7 Teilnehmer der GPES aufgrund einer Hornhaut- oder Kataraktoperation in ihrer Anamnese ausgeschlossen. Außerdem mussten 5 weitere Probanden von der Studie ausgeschlossen werden, da die Durchführung einer optischen Biometrie aufgrund eines extrem geringen Visus und einer fehlerhaften Augenfixation in keinem der beiden Augen möglich war. Bei den Teilnehmern wurden 8 Augen ohne ROP ausgeschlossen, da das andere Auge der Probanden eine postnatale ROP aufwies. Bei 7 Teilnehmern war die Biometrie nur an einem Auge möglich.

Die Rekrutierungseffektivität lag bei den Reifgeborenen insgesamt bei 43,8 %. Bei sehr frühgeborenen Kindern mit einem GA zwischen 29 und 32 SSW lag der Rekrutierungseffekt sogar bei 55,2 %. Insgesamt zeigt sich, dass je unreifer die Probanden geboren sind, desto niedriger ist das Geburtsgewicht. In Gruppe 6 (GA \leq 32 SSW mit ROP-Behandlung) zeigte sich die niedrigste Geburtsgewichtpercentile mit

21,3 ± 23,0. Das Auftreten einer ROP wurde zusätzlich in die verschiedenen Stadien (1-3) eingeteilt. In Gruppe 5 (GA ≤ 32 SSW ohne ROP-Behandlung) war mit 44 Teilnehmern das ROP-Stadium 2 am häufigsten vertreten, während in Gruppe 6 nur bei 4 Probanden eine ROP im Stadium 2 auftrat. Das höchste Vorliegen einer Präeklampsie, sowie von mütterlichem Rauchen wurde in der Gruppe der Teilnehmer mit postnataler ROP-Behandlung (Gruppe 6) beobachtet. Bei der Betrachtung der okulären Parameter zeigte sich, dass je unreifer die Probanden geboren waren, desto höher war die Standardabweichung der Brechkraftfehler. Kein wesentlicher Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich bei der Betrachtung der gemessenen Augeninnendruckwerten. Die Probandencharakteristika der Gruppe 1 bis 6 sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 3: Charakteristika der Studienstichprobe der GPES stratifiziert nach Studiengruppen

Gestationsalter	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
	GA ≥ 37	GA 33 - 36 ohne ROP	GA 29 - 32 ohne ROP	GA ≤ 28 ohne ROP	GA ≤ 32 mit ROP ohne Behandlung	GA ≤ 32 mit ROP mit Behandlung
Teilnehmer/Augen (n)	140 / 280	134 / 267	88 / 175	20 / 36	43 / 80	13 / 23
Geschlecht (Frauen) (%)	81 (57,9)	80 (59,7)	47 (53,4)	10 (50,0)	23 (45,0)	4 (30,8)
Alter (Jahre)	29,9 ± 9,2	29,4 ± 9,2	28,3 ± 8,1	24,7 ± 8,5	24,7 ± 5,6	27,2 ± 5,4
Geburtsgewicht (g)	3420 ±	2063 ± 468	1549 ± 329	926 ± 189	1041 ± 390	815 ± 262
Geburtsgewicht < 1500 g (ja)	0 (0%)	13 (9,7%)	37 (42,0%)	20 (100%)	37 (86%)	13 (100%)
Geburtsgewicht < 1000 g (ja)	0 (0%)	0 (0%)	5 (5,7%)	12 (60%)	21 (48,8%)	10 (76,9%)
Geburtsgewichtperzentile	48,6 ±	25,4 ± 24,3	44,0 ± 24,3	42,9 ±	35,6 ± 27,2	21,3 ± 23,0
Gestationsalter (Wochen)	39,3 ± 1,3	34,3 ± 0,9	30,7 ± 1,1	26,7 ± 1,5	27,8 ± 2,1	27,0 ± 2,3
(min - max)	(37 – 43)	(33 – 36)	(29 – 32)	(23 – 28)	(24 – 32)	(24 – 32)
ROP-Stadium (1/2/3)	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	30/44/6	0/4/19
Präeklampsie (ja)	11 (7,9%)	24 (17,9%)	10 (11,4%)	3 (15,0%)	9 (20,9%)	4 (30,8%)
Plazenta-Insuffizienz (ja)	2 (1,4%)	16 (11,9%)	2 (2,3%)	5 (25%)	2 (4,7%)	0 (0%)
HELLP-Syndrom (ja)	0 (0%)	6 (4,5%)	1 (1,1%)	0 (0%)	4 (9,3%)	0 (0%)
Mütterliches Rauchen (ja)	7 (5%)	7 (5,2%)	8 (9,1%)	1 (5,0%)	5 (11,6%)	2 (15,4%)
Gestationsdiabetes (ja)	1 (0,7%)	7 (5,2%)	1 (1,1%)	1 (5,0%)	1 (2,3%)	0 (0%)
Stillen (ja)	79 (56,4%)	73 (54,5%)	44 (50%)	9 (45,0%)	18 (41,9%)	6 (46,2%)
Okuläre Parameter						
Sphärisches Äquivalent (dpt)	-0,24 ±	-0,02 ± 3,15	0,16 ± 1,80	0,40 ±	0,50 ± 4,30	0,90 ± 2,40
Sphärisches Äquivalent (dpt)	-0,23 ±	-0,01 ± 3,10	0,17 ± 1,79	0,39 ±	0,49 ± 4,28	0,89 ± 4,38
Augeninnendruck (mmHg) OD	15,2 ± 2,8	14,7 ± 2,9	15,3 ± 3,3	16,6 ± 3,4	15,3 ± 4,3	16,8 ± 4,5
Augeninnendruck (mmHg) OS	15,1 ± 2,8	14,6 ± 2,8	15,2 ± 3,2	15,1 ± 3,0	15,2 ± 4,2	16,7 ± 4,3

n – Teilnehmeranzahl; g – Gramm; mm – Millimeter; dpt – Dioptrie; OD – rechtes Auge; OS – linkes Auge; min – Minimum; max – Maximum; mmHg – Millimeter-Quecksilbersäule; GA – Gestationsalter; ROP – Frühgeborenenretinopathie

4.2 Deskriptive okuläre Geometrie

In Tabelle 5 sind die Messergebnisse der okulären Biometrie für den Hornhautradius, den Hornhautdurchmesser, die Vorderkammertiefe, die Linsendicke und für die

Achsenlänge für das rechte und linke Auge getrennt dargestellt. Bei der Betrachtung der deskriptiven Parameter zeigte sich, dass je niedriger das GA, desto steiler stellte sich der Hornhautradius und desto kleiner der Hornhautdurchmesser dar. In Vergleich zu den anderen Gruppen ist die Vorderkammertiefe deskriptiv vor allem in Gruppe 6 mit einer ROP-Behandlung flacher und die Linse dicker. Zusätzlich wurde eine kürzere Achsenlänge vor allem bei den Gruppen mit einem geringeren GA als 33 SSW, sowie bei extrem Frühgeborenen mit und ohne ROP beobachtet.

Tabelle 4: Parameter der Augengeometrie der verschiedenen Gruppen der GPES

Gestationsalter	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 mit ROP ohne Behandlung	Gruppe 6 GA ≤ 32 mit ROP mit Behandlung
Teilnehmer / Augen (n)	140 / 280	134 / 267	88 / 175	20 / 36	43 / 80	13 / 23
Rechtes Auge						
Mittlerer Hornhautradius (mm)	7,89 ± 0,30	7,77 ± 0,28 [#]	7,71 ± 0,43 [#]	7,73 ± 0,20	7,63 ± 0,32 ^{**}	7,66 ± 0,26 [#]
Weiß-zu-Weiß-Abstand (mm)	12,23 ± 0,35	12,2 ± 0,4	12,1 ± 0,4 [#]	11,9 ± 0,3 ^{**}	11,8 ± 0,5 ^{**}	11,5 ± 0,4 ^{**}
Vorderkammertiefe (mm)	2,93 ± 0,32	3,01 ± 0,32 [#]	3,04 ± 0,30 [#]	2,88 ± 0,31	3,00 ± 0,44	2,36 ± 0,69
Linsendicke (mm)	3,78 ± 0,33	3,78 ± 0,33	3,76 ± 0,27	3,76 ± 0,24	3,61 ± 0,26 [#]	4,46 ± 0,45 [#]
Achsenlänge (mm)	23,7 ± 1,2	23,6 ± 1,1	23,3 ± 1,1 [#]	23,0 ± 0,9 [#]	23,3 ± 1,3 [#]	22,8 ± 1,7 [#]
Linkes Auge						
Mittlerer Hornhautradius (mm)	7,88 ± 0,32	7,77 ± 0,27 [#]	7,71 ± 0,31 [#]	7,72 ± 0,21	7,64 ± 0,30 ^{**}	7,47 ± 0,30 [#]
Weiß-zu-Weiß-Abstand (mm)	12,2 ± 0,6	12,2 ± 0,4	12,1 ± 0,5 [#]	11,9 ± 0,4 ^{**}	11,8 ± 0,5 ^{**}	11,5 ± 0,5 ^{**}
Vorderkammertiefe (mm)	2,94 ± 0,33	3,03 ± 0,32 [#]	3,04 ± 0,34 [#]	2,97 ± 0,27	3,00 ± 0,36	2,36 ± 0,46
Linsendicke (mm)	3,76 ± 0,34	3,77 ± 0,32	3,75 ± 0,32	3,61 ± 0,26	3,61 ± 0,26 [#]	4,27 ± 0,48 [#]
Achsenlänge (mm)	23,7 ± 1,2	23,6 ± 1,1	23,4 ± 1,1 [#]	23,3 ± 1,3 [#]	23,4 ± 1,2 [#]	22,4 ± 2,2 [#]

Lineare Regressionsanalyse zum Vergleich der verschiedenen frühgeborenen Gruppen mit der reifgeborenen Kontrollgruppe (Referenz).

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

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

g – Gramm; mm – Millimeter; n – Teilnehmeranzahl; GA – Gestationsalter; ROP – Frühgeborenenretinopathie

4.2.1 Hornhautradius

In Abbildung 15 sind die Boxplots für den Hornhautradius der verschiedenen GPES-Gruppen dargestellt. Es zeigt sich, dass über alle Gruppen hinweg der Hornhautradius steiler ist, je unreifer die Probanden geboren sind.

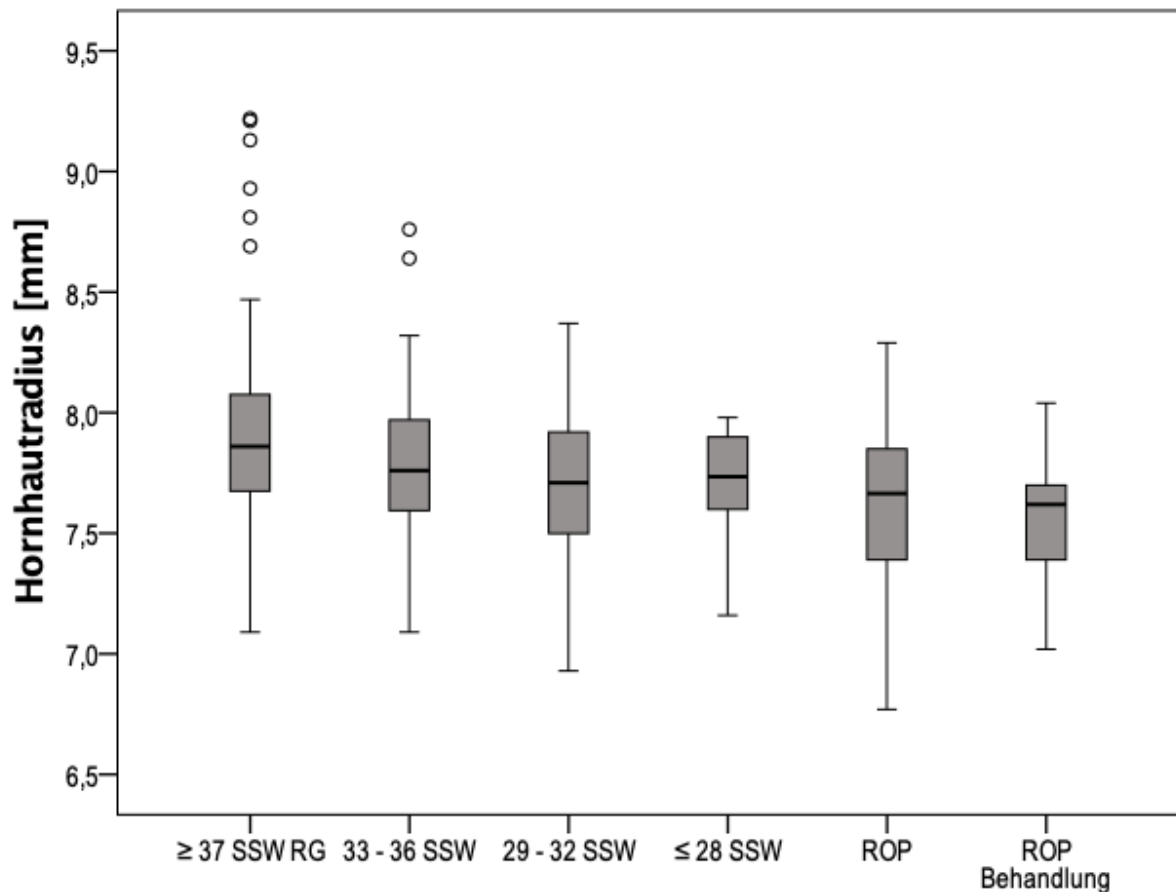


Abbildung 15: Hornhautradius in den verschiedenen GPES-Studiengruppen

RG – Reifgeborene; SSW – Schwangerschaftswoche; ROP – Frühgeborenenretinopathie;
mm – Millimeter

In Abbildung 16 ist der Zusammenhang zwischen Hornhautradius und GA in Wochen in einem Streudiagramm dargestellt. Es zeigt sich ein annähernd linearer Zusammenhang zwischen den beiden Parametern, dargestellt durch die LOESS (Locally Weighted Scatterplot Smothing) Kurve.

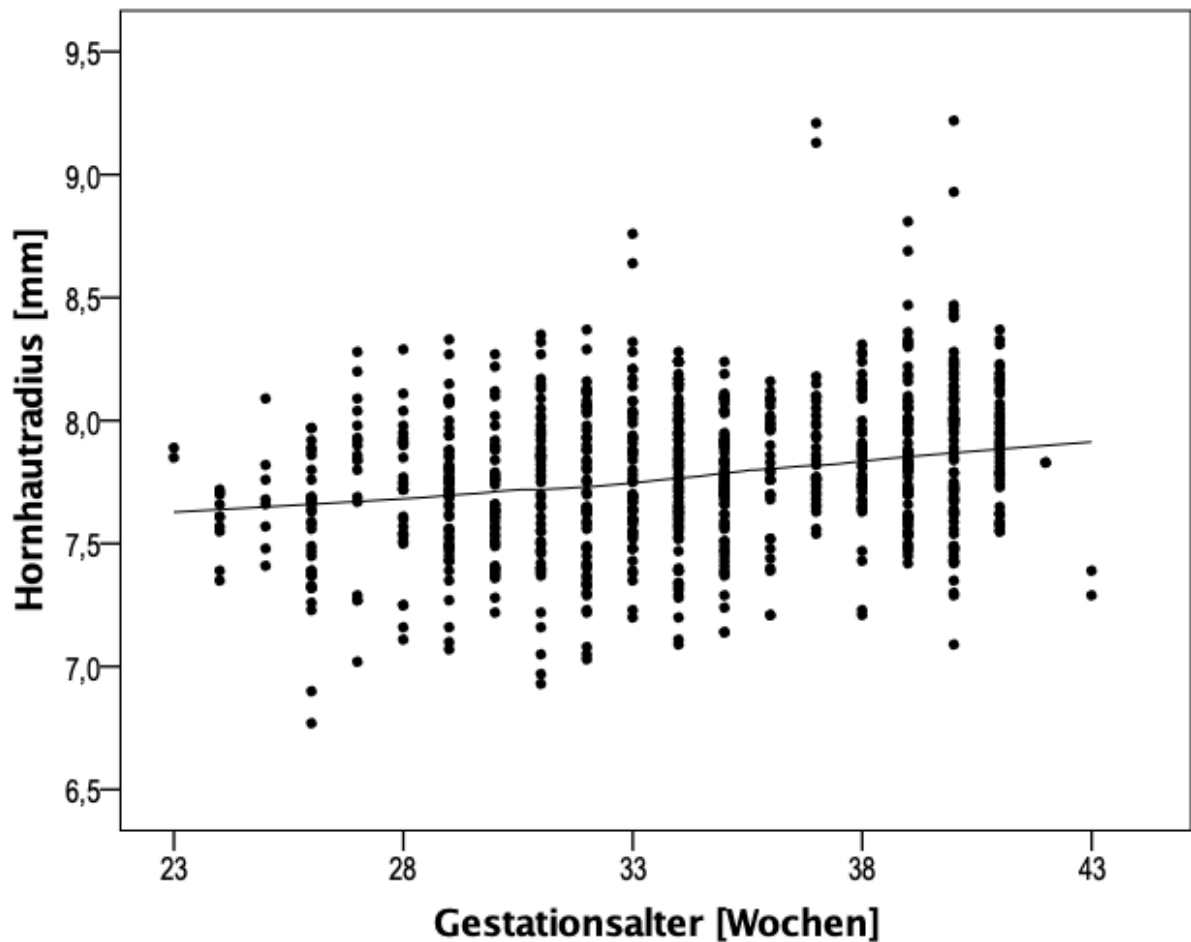


Abbildung 16: Hornhautradius in Bezug auf das Gestationsalter

mm – Millimeter

Die Linie in der Abbildung stellt die LOESS (Locally Weighted Scatterplot Smothing) Kurve dar.

In der folgenden Abbildung 17 ist der Zusammenhang zwischen dem Hornhautradius und der Geburtsgewichtszentile dargestellt. In dieser Abbildung zeigt sich ebenfalls ein fast vollständig linearer Zusammenhang zwischen Geburtsgewichtszentile und Hornhautradius.

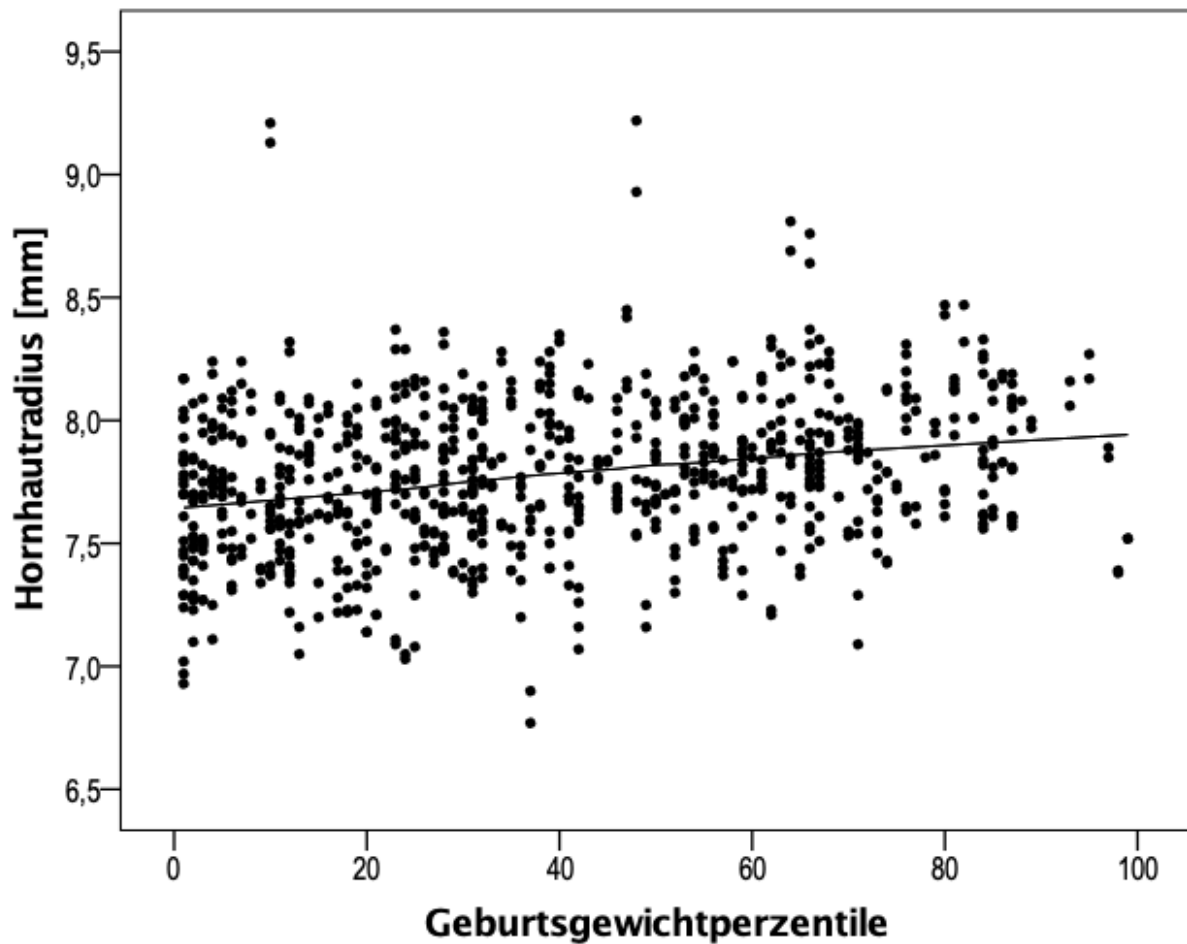


Abbildung 17: Hornhautradius in Bezug auf die Geburtsgewichtszentile

mm – Millimeter

Die Linie in der Abbildung stellt die LOESS (Locally Weighted Scatterplot Smothing) Kurve dar.

4.2.2 Weiß-zu-Weiß-Abstand

In Abbildung 18 sind die Boxplots für den Weiß-zu-Weiß-Abstand für die verschiedenen Gruppen der GPES dargestellt. Es wird deutlich, dass je früher die Teilnehmer geboren wurden, desto kleiner zeigt sich der Hornhautdurchmesser. In den beiden Gruppen mit einer postnatalen ROP findet sich ein besonders kleiner Weiß-zu-Weiß-Abstand.

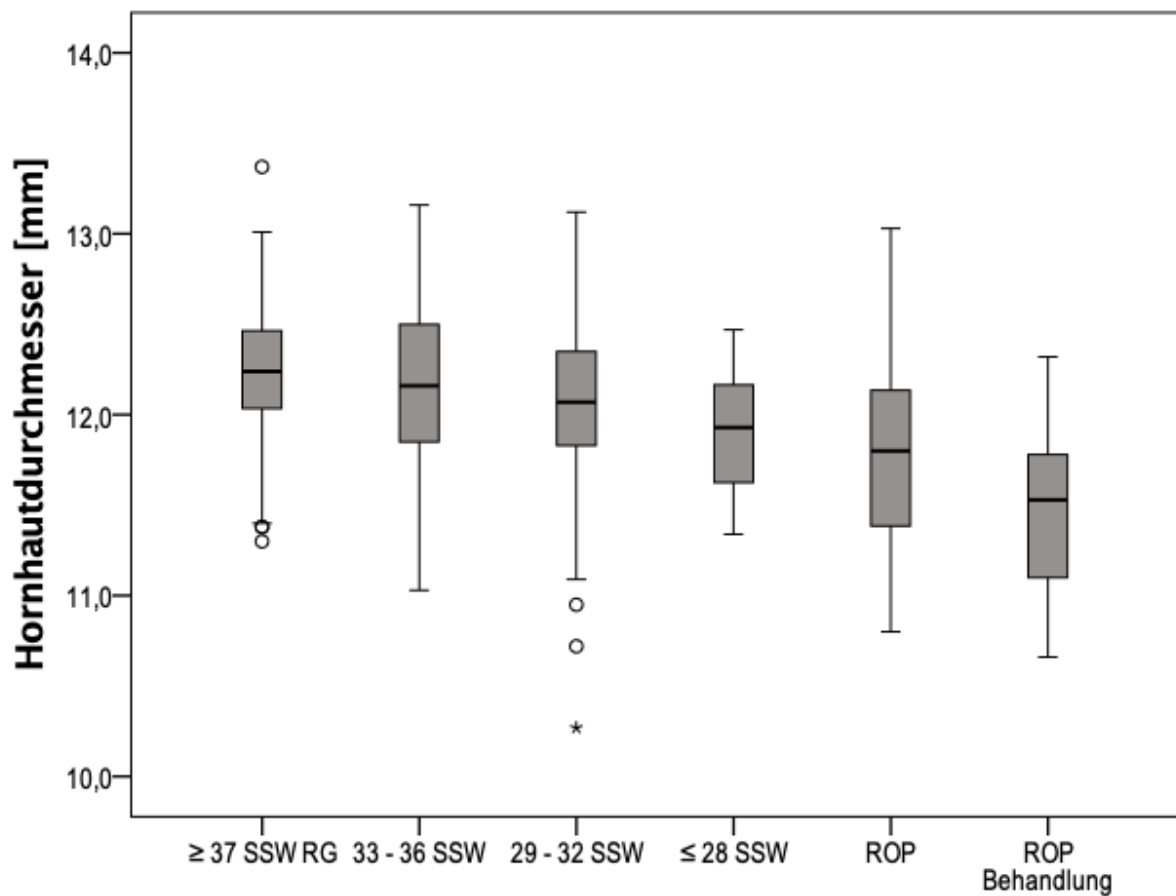


Abbildung 18: Hornhautdurchmesser in den verschiedenen GPES-Studiengruppen

RG – Reifgeborene; SSW – Schwangerschaftswoche; ROP – Frühgeborenenretinopathie;
mm – Millimeter

Im Streudiagramm der Abbildung 19 ist der Zusammenhang des GA mit dem Weiß-zu-Weiß-Abstand als Surrogatmarker für den Hornhautdurchmesser dargestellt. Es zeigt sich ein linearer Zusammenhang zwischen niedriger SSW und kleinerem Weiß-zu-Weiß-Abstand, der bei Teilnehmern mit Gestationsalter ≤ 32 SSW besonders stark ausgeprägt ist.

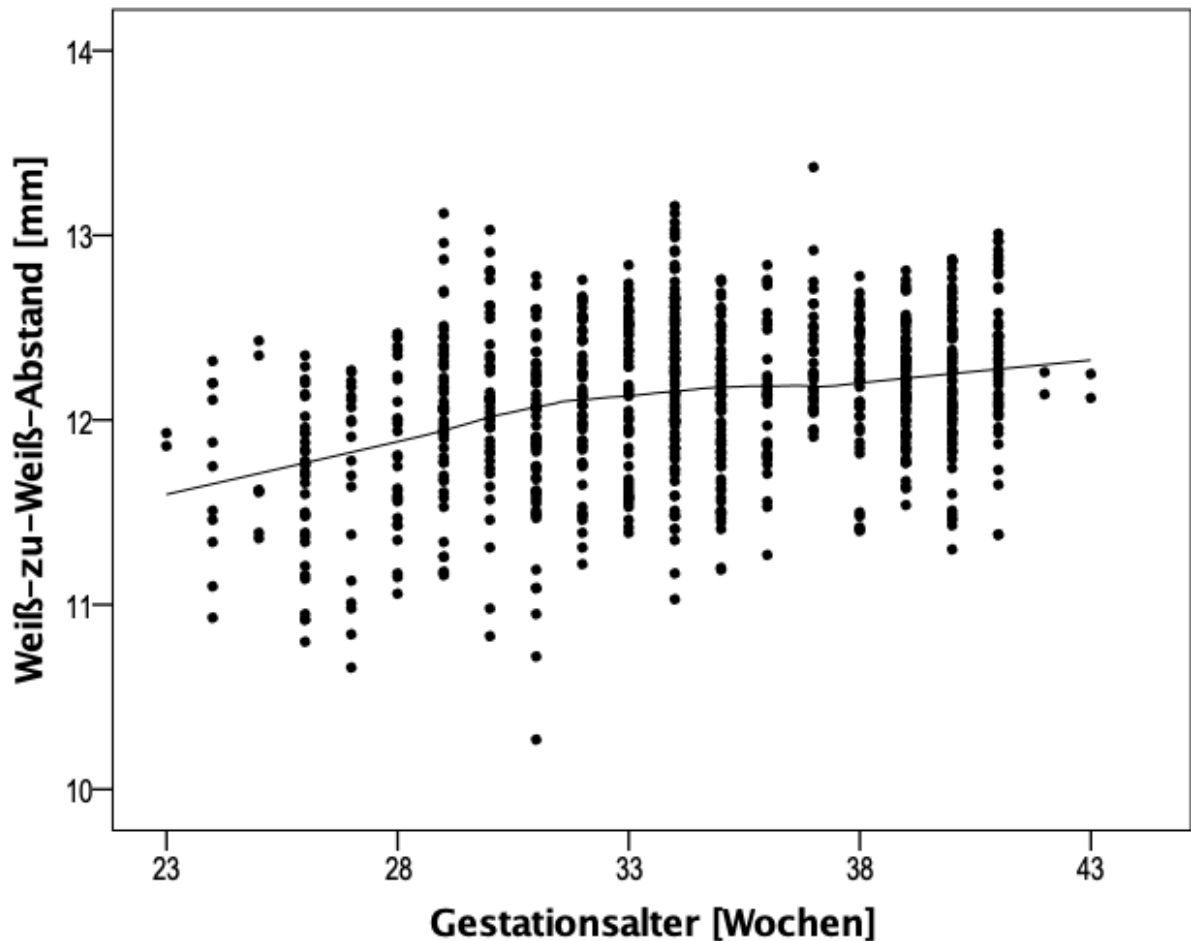


Abbildung 19: Weiß-zu-Weiß-Abstand in Bezug auf das Gestationsalter

mm – Millimeter

Die Linie in der Abbildung stellt die LOESS (Locally Weighted Scatterplot Smothing) Kurve dar.

Im unten abgebildeten Streudiagramm ist der Zusammenhang von einer niedrigen Geburtsgewichtszentile und dem Weiß-zu-Weiß-Abstand dargestellt. Es gibt lediglich einen schwachen Zusammenhang zwischen einer niedrigen Geburtsgewichtszentile und einem kleineren Weiß-zu-Weiß-Abstand, insbesondere ab einer Geburtsgewichtszentile ≤ 45 .

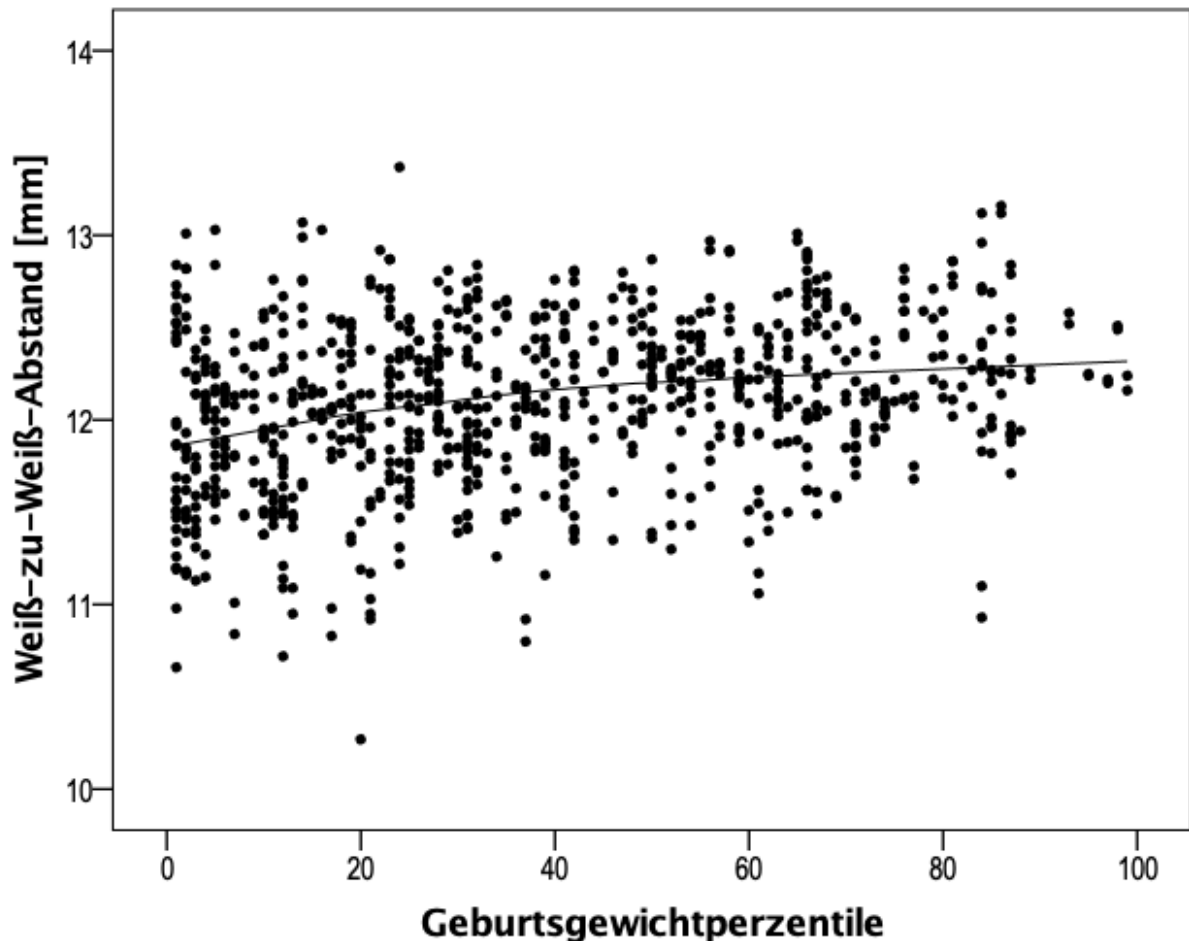


Abbildung 20: Weiß-zu-Weiß-Abstand in Bezug auf die Geburtsgewichtszentile

mm – Millimeter

Die Linie in der Abbildung stellt die LOESS (Locally Weighted Scatterplot Smothing) Kurve dar.

4.2.3 Vorderkammertiefe

Beim Vergleich der Vorderkammertiefe in Abbildung 21 zeigt sich, dass lediglich die ROP behandelte Gruppe eine deutlich kleinere Vorderkammertiefe aufweist im Vergleich zu den restlichen früh- und reifgeborenen Gruppen der GPES.

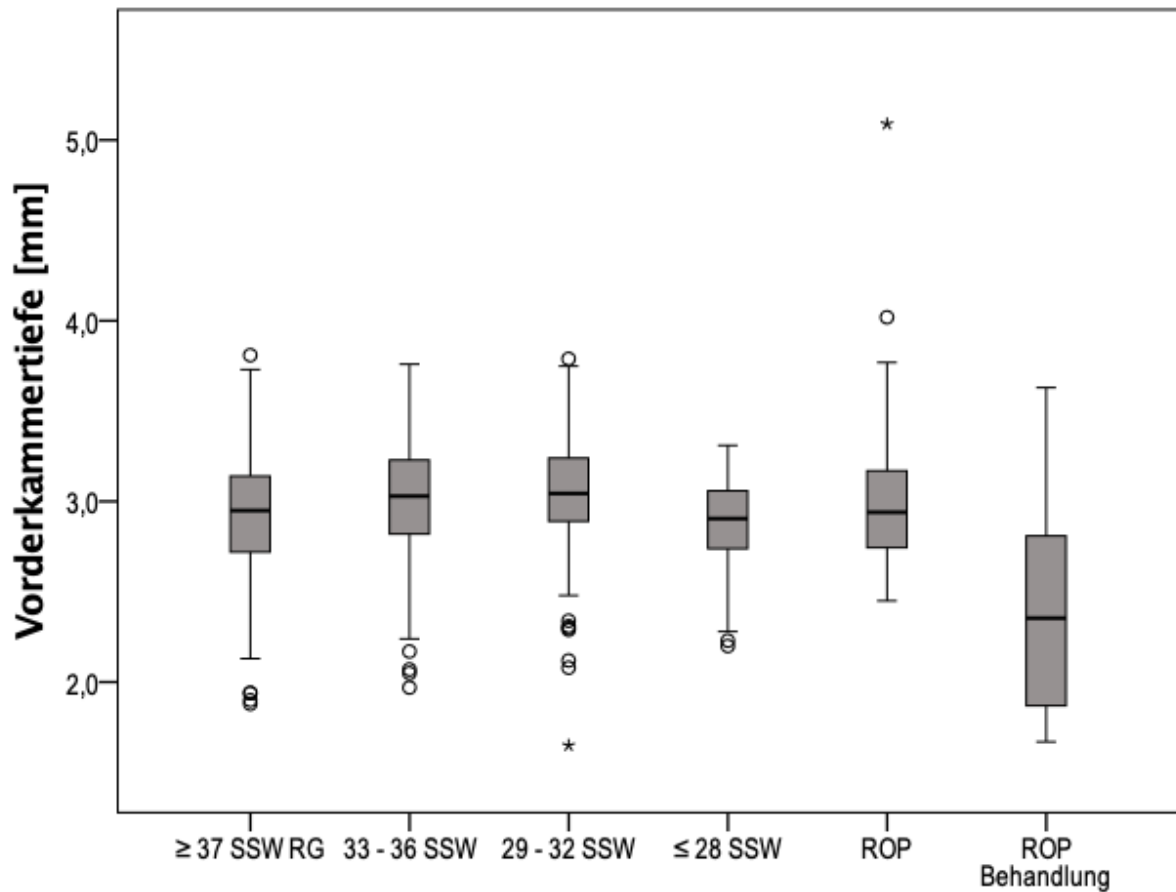


Abbildung 21: Vorderkammertiefe in den verschiedenen GPES-Studiengruppen

RG – Reifgeborene; SSW – Schwangerschaftswoche; ROP – Frühgeborenenretinopathie;
mm – Millimeter

Anhand der Abbildung 22 zur Vorderkammertiefe und SSW zeigt sich, dass lediglich bei den Teilnehmern mit einer SSW < 32 eine Tendenz zu einer kleineren Vorderkammertiefe besteht.

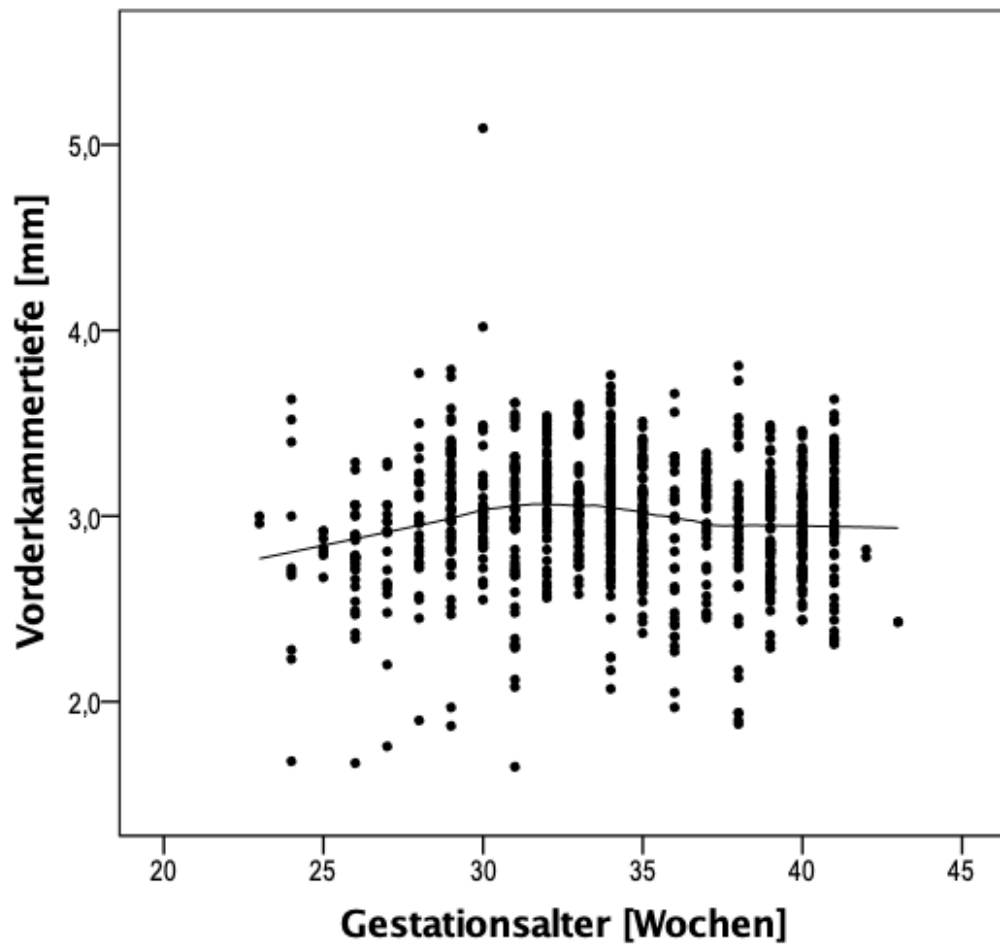


Abbildung 22: Vorderkammertiefe in Bezug auf das Gestationsalter

mm – Millimeter

Die Linie in der Abbildung stellt die LOESS (Locally Weighted Scatterplot Smothing) Kurve dar.

Im Streudiagramm zur Vorderkammertiefe in Bezug auf die Geburtsgewichtszentile zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den beiden Parametern (Abbildung 23).

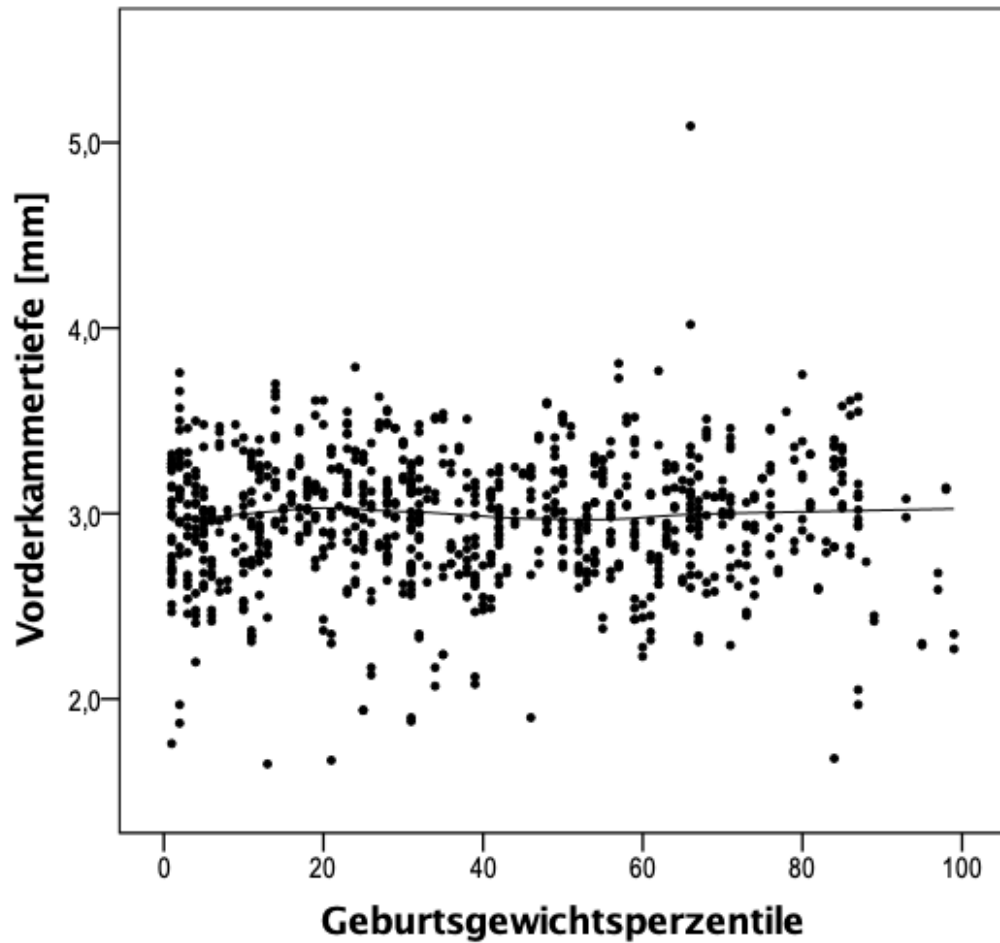


Abbildung 23: Vorderkammertiefe in Bezug auf die Geburtsgewichtszentile

mm – Millimeter

Die Linie in der Abbildung stellt die LOESS (Locally Weighted Scatterplot Smoothing) Kurve dar.

4.2.4 Linsendicke

In dem unten abgebildeten Diagramm zwischen Linsendicke und den verschiedenen GPES-Studiengruppen, zeigt sich lediglich bei den Teilnehmern in der ROP behandelten Gruppe eine deutlich dickere Linse im Vergleich zu den restlichen Gruppen (Abbildung 24).

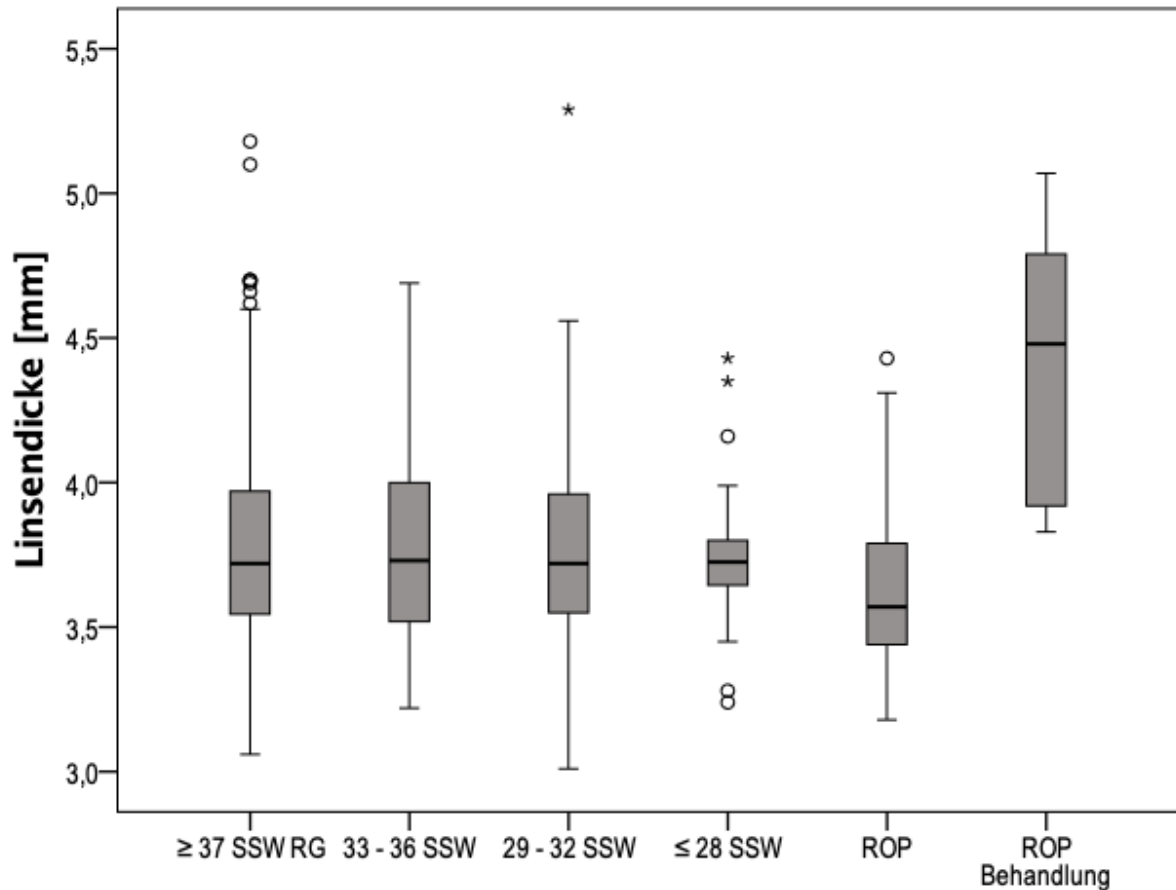


Abbildung 24: Linsendicke in den verschiedenen GPES-Studiengruppen

RG – Reifgeborene; SSW – Schwangerschaftswoche; ROP – Frühgeborenenretinopathie;
mm – Millimeter

Im Streudiagramm der Abbildung 25 zeigt sich kein Zusammenhang zwischen der Linsendicke und dem GA.

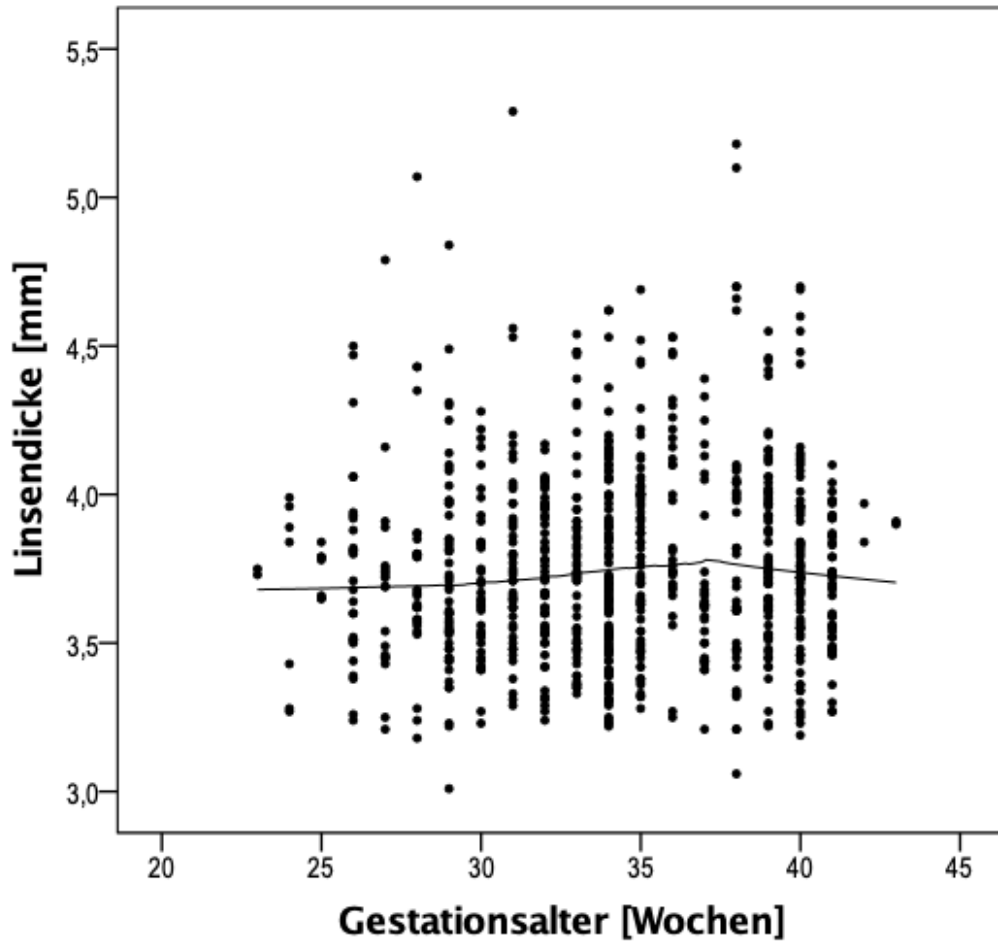


Abbildung 25: Linsendicke in Bezug auf das Gestationsalter

mm – Millimeter

Die Linie in der Abbildung stellt die LOESS (Locally Weighted Scatterplot Smothing) Kurve dar.

Ebenfalls kein Zusammenhang zeigte sich in Abbildung 26 zur Geburtsgewichtszentile und der Linsendicke.

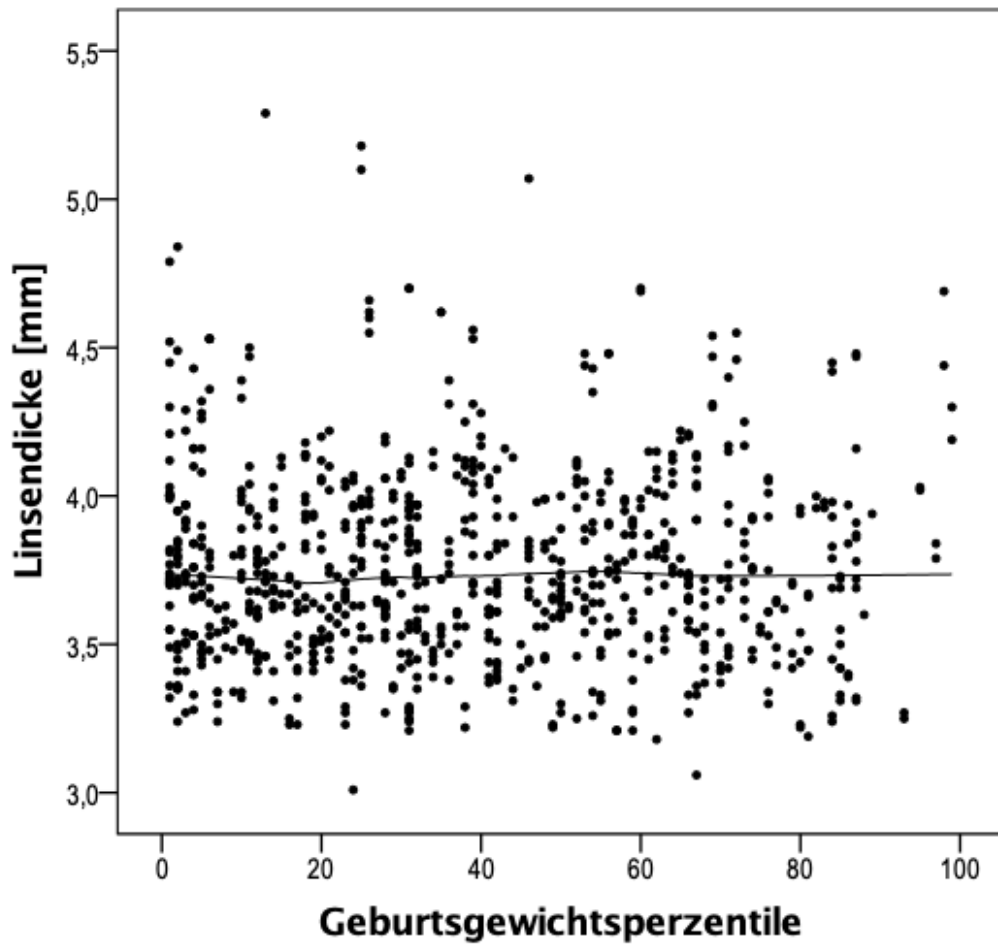


Abbildung 26: Linsendicke in Bezug auf die Geburtsgewichtszentile

mm – Millimeter

Die Linie in der Abbildung stellt die LOESS (Locally Weighted Scatterplot Smothing) Kurve dar.

4.2.5 Achsenlänge

In Abbildung 27 zeigt sich anhand der Gruppenvergleiche der GPES in Bezug auf die Achsenlänge, dass vor allem die Gruppen mit einer SSW ≤ 32 eine etwas kürzere Achsenlänge aufweist.

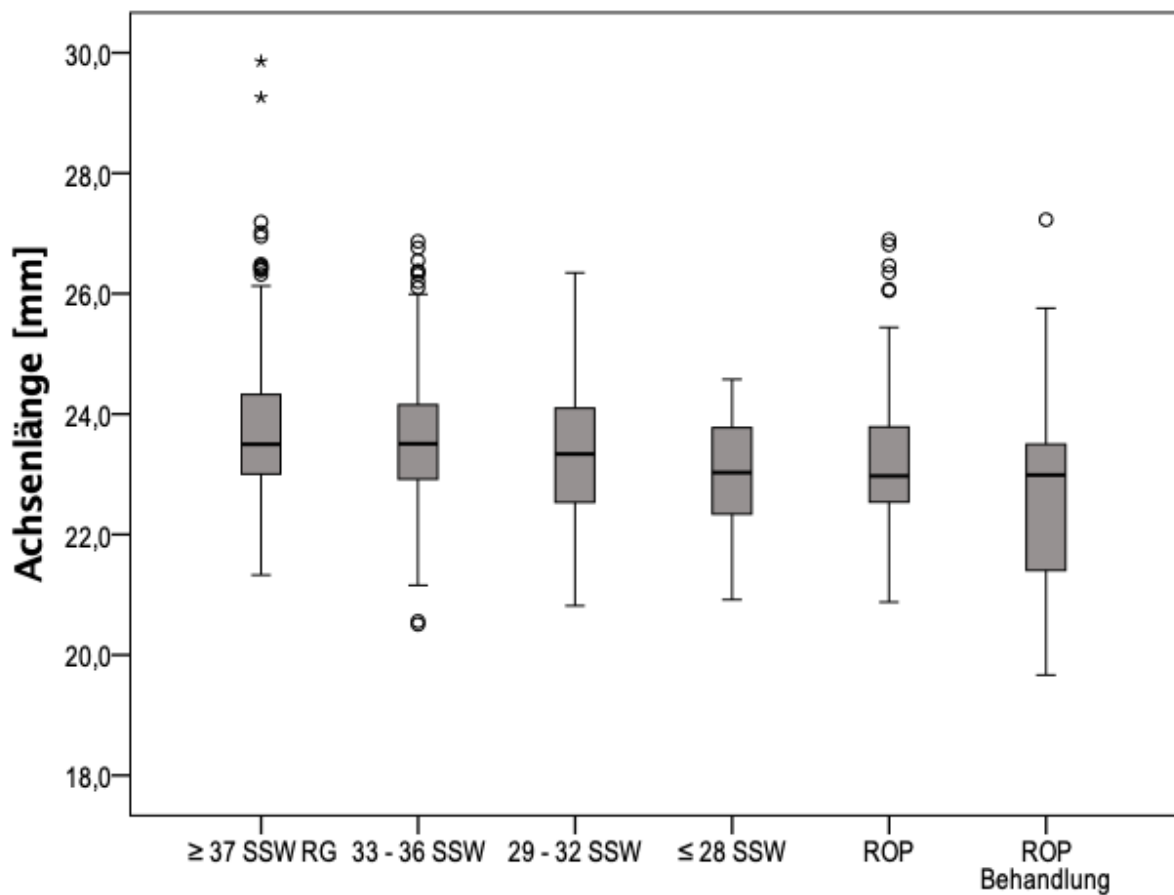


Abbildung 27: Achsenlänge in den verschiedenen GPES-Studiengruppen

RG – Reifgeborene; SSW – Schwangerschaftswoche; ROP – Frühgeborenenretinopathie;
mm – Millimeter

In Abbildung 28 zeigt sich ein schwacher linearer Zusammenhang zwischen einer kürzeren Achsenlänge und einer niedrigeren SSW bis zu einem GA von 33 Wochen.

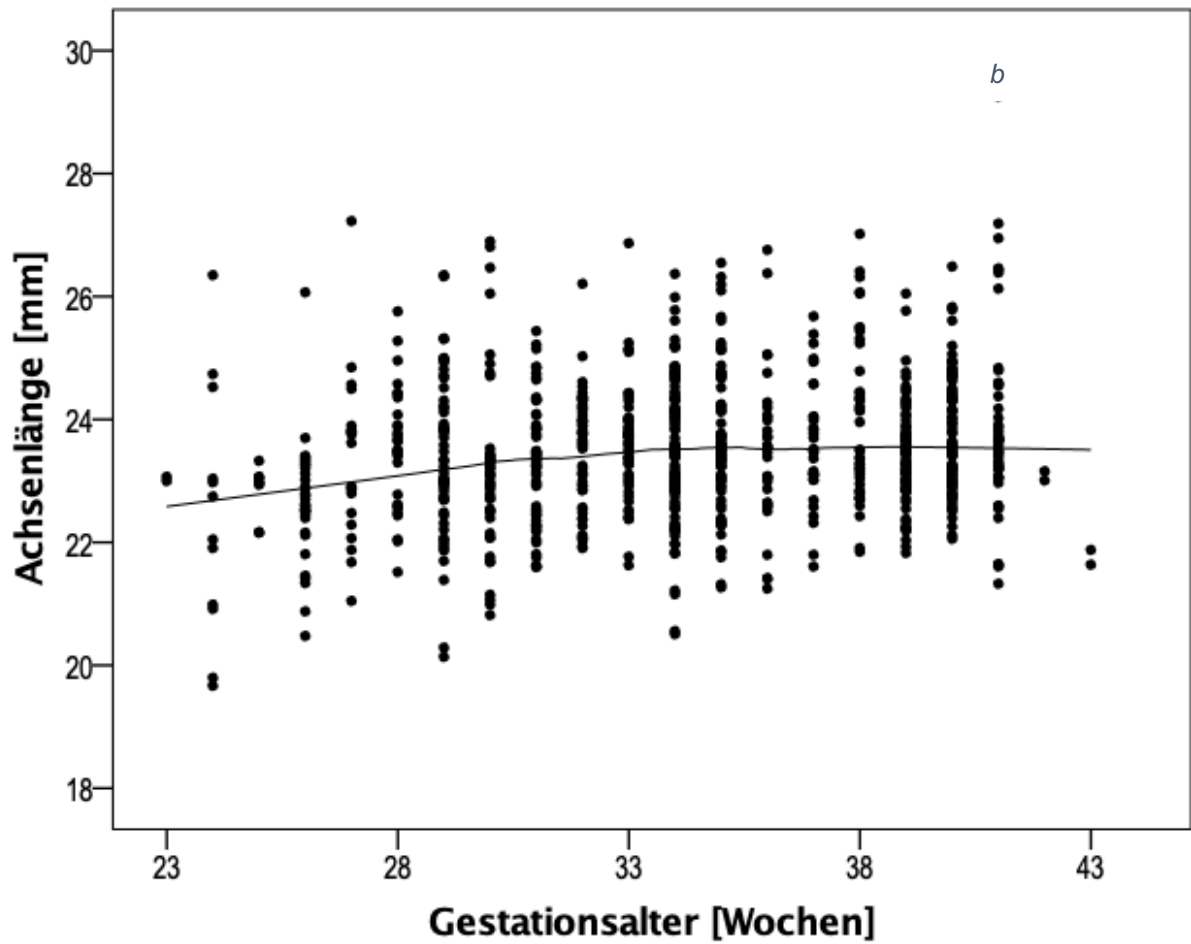


Abbildung 28: Achsenlänge in Bezug auf das Gestationsalter

mm – Millimeter

Die Linie in der Abbildung stellt die LOESS (Locally Weighted Scatterplot Smothing) Kurve dar.

Die Achsenlänge zeigt im unten abgebildeten Streudiagramm einen schwachen linearen Zusammenhang mit der Geburtsgewichtszentile (Abbildung 29).

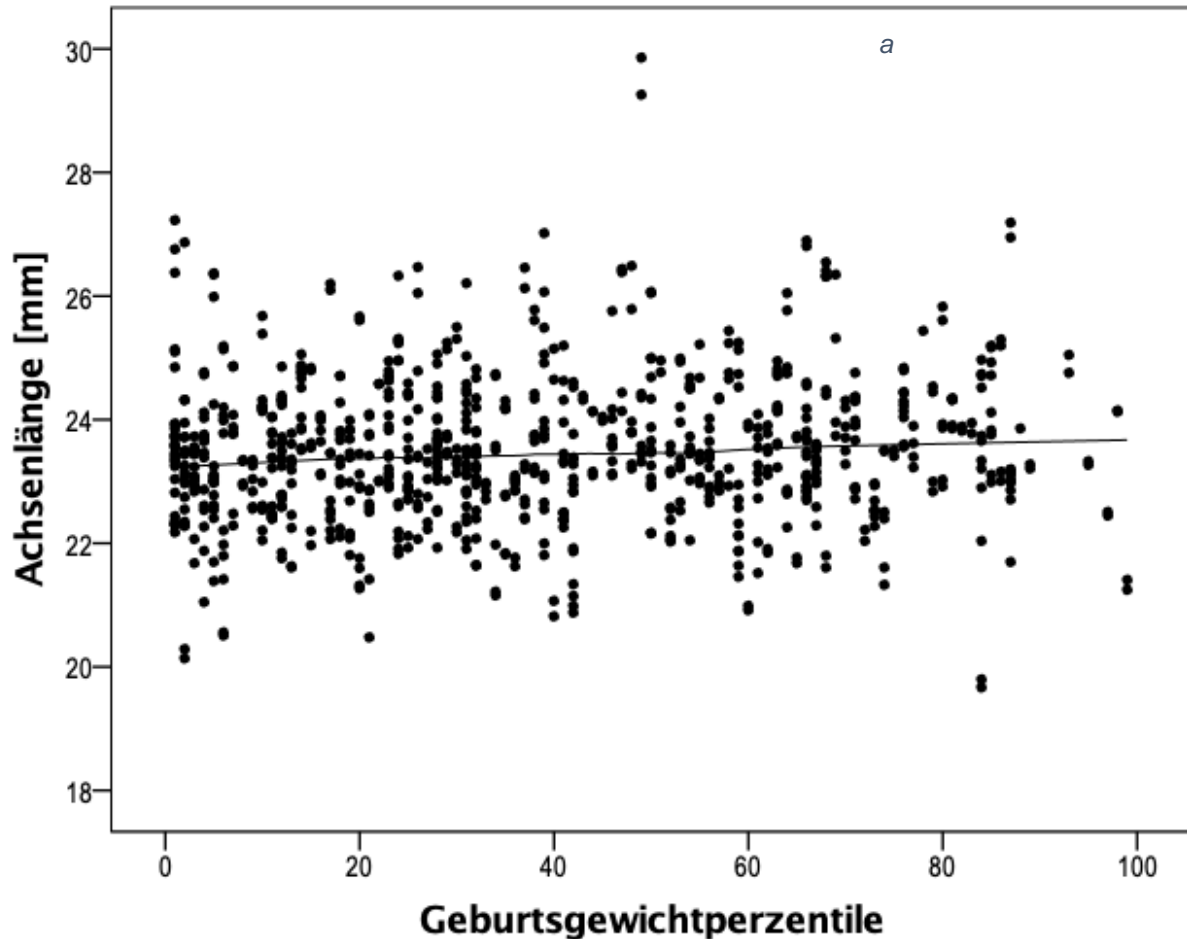


Abbildung 29: Achsenlänge in Bezug auf die Geburtsgewichtszentile

mm – Millimeter

Die Linie in der Abbildung stellt die LOESS (Locally Weighted Scatterplot Smothing) Kurve dar.

4.3 Assoziationsanalysen

4.3.1 Hornhautradius

Im Rahmen der Assoziationsanalysen für den mittleren Hornhautradius konnte zunächst in der univariaten Analyse ein Zusammenhang mit dem GA, dem Geburtsgewicht, der Geburtsgewichtszentile und dem Auftreten einer ROP gezeigt

werden. Kein statistisch signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen dem Hornhautradius und dem Auftreten einer Plazentainsuffizienz, der Präeklampsie, dem mütterlichen Stillen und dem Rauchen während der Schwangerschaft.

Im multivariablen Modell 1 zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Hornhautradius und dem GA (B= 0,017 [KI-95%: 0,011; 0,023] mm pro GA-Woche; p=<0,001) und der Geburtsgewichtperzentile (B= 0,003 [KI-95 %: 0,002; 0,004] mm pro Geburtsgewichtperzentile; p=<0,001). Wohingegen sich im Modell 1 kein Zusammenhang mit einer Präeklampsie zeigte. Im zweiten multivariablen Modell wurde zusätzlich der Zusammenhang zur ROP untersucht. Es zeigte sich im Gegensatz zur univariaten Analysen kein Zusammenhang im multivariablen Modell 2 für die ROP (B= -0,04 [KI-95 %: -0,13; 0,05] mm; p=0,38).

Tabelle 5: Assoziationsanalyse zwischen Hornhautradius und perinatalen Faktoren

	univariat		Modell 1		Modell 2	
	B [95% KI]	p	B [95% KI]	p	B [95% KI]	p
Mittlerer Hornhautradius (mm)						
Gestationsalter (Wochen)	0,017 (0,011; 0,023)	<0,001	0,017 (0,011; 0,023)	<0,001	0,016 (0,009; 0,022)	<0,001
Geburtsgewicht (kg)	0,102 (0,074; 0,129)	<0,001	-	-	-	-
Geburtsgewichtperzentile	0,003 (0,002; 0,004)	<0,001	0,003 (0,002; 0,004)	<0,001	0,003 (0,002; 0,004)	<0,001
ROP (ja)	-0,155 (-0,238; -0,071)	<0,001	-	-	-0,04 (-0,13; 0,05)	0,38
ROP-Behandlung (ja)	-0,183 (-0,334; -0,033)	0,017	-	-	-	-
Plazentainsuffizienz (ja)	-0,036 (-0,196; 0,124)	0,65	-	-	-	-
Präeklampsie (ja)	-0,116 (-0,191; -0,041)	0,003	-0,04 (-0,11; 0,04)	0,34	-0,035 (-0,110; 0,040)	0,36
Stillen (ja)	0,005 (-0,053; 0,062)	0,87	-	-	-	-
Raucherschwangerschaft (ja)	-0,079 (-0,196; 0,038)	0,18	-	-	-	-

B – Beta; KI – Konfidenzintervall; mm – Millimeter; kg – Kilogramm; ROP – Frühgeborenenretinopathie

4.3.2 Weiß-zu-Weiß-Abstand

Bei der Untersuchung der Einflussfaktoren auf den Weiß-zu-Weiß-Abstand als Surrogatmarker für den Hornhautdurchmesser zeigte sich in der univariaten Analyse ein Zusammenhang mit dem GA, dem Geburtsgewicht, der Geburtsgewichtperzentile, dem Auftreten einer ROP, der ROP-Behandlung und einer Präeklampsie. Im multivariablen Modell 1 zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem GA (B=0,031 [95 %-KI: 0,023; 0,040] mm pro GA-Woche; p=<0,001), der Geburtsgewichtperzentile (B=0,004 [95 %-KI: 0,003; 0,006] mm pro

Geburtsgewichtperzentile; $p < 0,001$), wohingegen das Auftreten einer Präeklampsie keinen signifikanten Zusammenhang zeigte. In der zweiten multivariablen Analyse wurde zusätzlich der Einfluss des postnatalen Auftretens einer ROP analysiert. In Modell 2 zeigte sich weiterhin ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Weiß-zu-Weiß-Abstand, dem GA und der Geburtsgewichtperzentile. Zusätzlich konnte im multivariablen Modell 2 ebenfalls ein Zusammenhang mit dem Auftreten einer ROP beobachtet werden ($B = -0,264$ [95 %-KI: $-0,411$; $-0,116$] mm; $p < 0,001$). Die Präeklampsie zeigte auch im multivariablen Modell 2 keinen Zusammenhang zum Weiß-zu-Weiß-Abstand.

Tabelle 6: Assoziationsanalyse zwischen Hornhautdurchmesser und perinatalen Faktoren

	univariat		Modell 1		Modell 2	
	B [95% KI]	p	B [95% KI]	p	B [95% KI]	p
Weiß-zu-Weiß-Abstand (mm)						
Gestationsalter (Wochen)	0,032 (0,023; 0,040)	<0,001	0,031 (0,023; 0,040)	<0,001	0,021 (0,011; 0,030)	<0,001
Geburtsgewicht (kg)	0,174 (0,137; 0,211)	<0,001	-	-	-	-
Geburtsgewichtperzentile	0,005 (0,003; 0,006)	<0,001	0,004 (0,003; 0,006)	<0,001	0,004 (0,002; 0,005)	<0,001
ROP (ja)	-0,414 (-0,555; -0,273)	<0,001	-	-	-0,264 (-0,411; -0,116)	<0,001
ROP-Behandlung (ja)	-0,626 (-0,873; -0,378)	<0,001	-	-	-	-
Plazentainsuffizienz (ja)	-0,105 (-0,379; 0,031)	0,21	-	-	-	-
Präeklampsie (ja)	-0,185 (-0,309; -0,061)	0,004	-0,07 (-0,19; 0,05)	0,25	-0,056 (-0,171; 0,058)	0,33
Stillen (ja)	0,063 (-0,020; 0,145)	0,14	-	-	-	-
Raucherschwangerschaft (ja)	-0,032 (-0,166; 0,102)	0,64	-	-	-	-

B – Beta; KI – Konfidenzintervall; mm – Millimeter; kg – Kilogramm; ROP – Frühgeborenenretinopathie

4.3.3 Vorderkammertiefe

In der univariaten Analyse zeigte sich lediglich ein Zusammenhang zwischen der Vorderkammertiefe und einer ROP-Behandlung ($B = -0,63$ [95 %-KI: $-0,98$; $-0,27$] mm; $p = 0,001$). Im Gegensatz dazu zeigte keiner der anderen Parameter einen statistisch signifikanten Zusammenhang (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Assoziationsanalyse der Vorderkammertiefe mit perinatalen Faktoren

	univariat	
	B [95% KI]	p
Vorderkammertiefe (mm)		
Gestationsalter (Wochen)	0,001 (-0,007; 0,009)	0,76
Geburtsgewicht (kg)	0,001 (-0,034; 0,036)	0,95
Geburtsgewichtperzentile	0,000 (-0,001; 0,002)	0,74
ROP (ja)	-0,11 (-0,25; 0,02)	0,10
ROP-Behandlung (ja)	-0,63 (-0,98; -0,27)	0,001
Plazentainsuffizienz (ja)	-0,04 (-0,15; 0,07)	0,46
Präeklampsie (ja)	-0,07 (-0,16; 0,02)	0,12
Stillen (ja)	0,06 (-0,006; 0,127)	0,08
Raucherschwangerschaft (ja)	0,02 (-0,10; 0,14)	0,71

B – Beta; KI – Konfidenzintervall; mm – Millimeter; kg – Kilogramm; ROP – Frühgeborenenretinopathie

4.3.4 Linsendicke

Anhand der univariaten Analyse zu den Einflussfaktoren auf die Linsendicke zeigte sich nur in der Gruppe mit einer ROP-Behandlung (B=0,64 [95 %-KI: 0,31; 0,97] mm; p=<0,001) und dem postnatalen Stillen (B=-0,10 [95 %-KI: -0,17; -0,04] mm pro GA-Woche; p=0,001) ein Zusammenhang, während die anderen Parameter keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zeigten.

Tabelle 8: Assoziationsanalyse der Linsendicke mit perinatalen Faktoren

	univariat	
	B [95% KI]	p
Linsendicke (mm)		
Gestationsalter (Wochen)	0,003 (-0,004; 0,009)	0,45
Geburtsgewicht (kg)	0,010 (-0,023; 0,042)	0,56
Geburtsgewichtperzentile	0,000 (-0,001; 0,001)	0,78
ROP (ja)	-0,04 (-0,16; 0,07)	0,47
ROP-Behandlung (ja)	0,64 (0,31; 0,97)	<0,001
Plazentainsuffizienz (ja)	-0,003 (-0,102; 0,097)	0,96
Präeklampsie (ja)	0,010 (-0,06; 0,07)	0,89
Stillen (ja)	-0,10 (-0,17; -0,04)	0,001
Raucherschwangerschaft (ja)	-0,05 (-0,18; 0,07)	0,39

B – Beta; KI – Konfidenzintervall; mm – Millimeter; kg – Kilogramm; ROP – Frühgeborenenretinopathie

4.3.5 Achsenlänge

In Tabelle 9 sind die Assoziationsanalysen für die Achsenlänge dargestellt. In der univariaten Analyse wurde ein Zusammenhang mit dem GA, dem Geburtsgewicht und dem Auftreten einer Präeklampsie beobachtet. Im Gegensatz dazu bestand für die anderen Faktoren kein Zusammenhang. Im multivariablen Modell 1 zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Achsenlänge und dem GA (B=0,042 [95 %-KI: 0,015; 0,068] mm pro GA-Woche; p=0,002), im Gegensatz dazu zeigte sich zwischen der Achsenlänge und der Geburtsgewichtperzentile (B=0,002 [95 %-KI: -0,002; 0,007] mm pro Geburtsgewichtperzentile; p=0,38) kein Zusammenhang. Das Auftreten einer Präeklampsie war im multivariablen Modell 1 (B=-0,34 [95 %-KI: -0,61; -0,07] mm; p=0,015) genau wie in der univariaten Betrachtung mit einer kürzeren Achsenlänge assoziiert. Im zweiten multivariablen Modell wurde zusätzlich zu den bereits assoziierten Faktoren aus Modell 1 der Zusammenhang einer ROP mit einer veränderten Achsenlänge untersucht. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Achsenlänge und dem Auftreten einer ROP (B=0,101 [95 %-KI: -0,308; 0,511] mm; p=0,63). Im Gegensatz dazu zeigte sowohl das GA (B=0,046 [95 %-KI: 0,016; 0,075] mm pro GA-Woche; p=0,002), als auch die Präeklampsie (B=-0,34 [95 %-KI: -0,62; -0,07] mm; p=0,015) einen statistisch signifikanten Zusammenhang.

Tabelle 9: Assoziationsanalyse der Achsenlänge mit perinatalen Faktoren

	univariat		Modell 1		Modell 2	
	B [95% KI]	p	B [95% KI]	p	B [95% KI]	p
Achsenlänge [mm]						
Gestationsalter (Wochen)	0,047 (0,021; 0,073)	<0,001	0,042 (0,015; 0,068)	0,002	0,046 (0,016; 0,075)	0,002
Geburtsgewicht (kg)	0,219 (0,100; 0,337)	<0,001	-	-	-	-
Geburtsgewichtperzentile	0,004 (0,000; 0,008)	0,07	0,002 (-0,002; 0,007)	0,38	0,002 (-0,003; 0,007)	0,39
ROP (ja)	-0,284 (-0,664; 0,096)	0,14	-	-	0,101 (-0,308; 0,511)	0,63
ROP-Behandlung (ja)	-0,735 (-1,725; 0,254)	0,15	-	-	-	-
Plazentainsuffizienz (ja)	-0,289 (-0,817; 0,240)	0,28	-	-	-	-
Präeklampsie (ja)	-0,420 (-0,672; -0,168)	<0,001	-0,34 (-0,61; -0,07)	0,015	-0,34 (-0,62; -0,07)	0,015
Stillen (ja)	0,002 (-0,218; 0,223)	0,98	-	-	-	-
Raucherschwangerschaft (ja)	-0,322 (-0,813; 0,169)	0,2	-	-	-	-

B – Beta; KI – Konfidenzintervall; mm – Millimeter; kg – Kilogramm; ROP – Frühgeborenenretinopathie

5 Diskussion

Kurzzusammenfassung

In der vorliegenden Dissertationsschrift wurde erstmalig der Langzeiteinfluss von verschiedenen perinatalen Parametern auf die Augengeometrie mehrere Jahrzehnte später im Erwachsenenalter untersucht. Es zeigte sich, dass je unreifer ein Kind geboren wurde, umso kleiner ist der Weiß-zu-Weiß-Abstand, umso steiler ist die Hornhaut, und umso kürzer ist die Achsenlänge. Ehemalige Neugeborene mit dem postnatalen Auftreten einer fortgeschrittenen ROP und anschließender ROP-Behandlung wiesen eine geringere Vorderkammertiefe und eine höhere Linsendicke auf.

Insgesamt deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass Frühgeburtlichkeit und die assoziierten Faktoren einen Einfluss auf die Augengeometrie bis ins Erwachsenenalter haben. Dies könnte von Bedeutung für die Entstehung verschiedener Augenerkrankungen im Erwachsenenalter sein, die mit einer veränderten Augengeometrie im Zusammenhang stehen.

5.1 Stärken und Schwächen

Eine Hauptlimitation der vorliegenden Arbeit ist das monozentrische und krankenhausbasierte Studiendesign. Die Ergebnisse lassen sich nicht auf die Gesamtpopulation übertragen. Weitere Limitierungen und mögliche Ursachen für einen Selektionsbias war die Ablehnung der Studienteilnahme durch einige potenzielle Probanden, sowie die teilweise fehlenden Kontaktdaten. Durch die kurzzeitige Unterbrechung der Untersuchungen aufgrund der Corona-Pandemie kam es zu vermehrten Probandenabsagen. Insbesondere das Absagen von Probanden mit möglichen Vorerkrankungen aufgrund von Frühgeburtlichkeit könnte ein Bias verursacht haben. Durch den medizinischen Fortschritt und durch verbesserte Behandlungsmöglichkeiten in der Neonatologie könnte die Vergleichbarkeit innerhalb der jeweiligen Kohorte aufgrund größerer Altersunterschiede beeinflusst worden sein. Eine weitere Limitation in Bezug auf die Vermessung der Augengeometrie war die begrenzte Durchführbarkeit bei Probanden mit geringerer Sehschärfe oder

Fixationsproblemen. Die Anzahl der Teilnehmer mit einer ROP-Behandlung ist gering, dies muss bei der Interpretation der Ergebnisse ebenfalls berücksichtigt werden.

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit ist die Größe des Patientenkollektivs. Es handelt sich hierbei um die weltweit größte augenärztliche Untersuchung an ehemals Früh- und Reifgeborenen im Erwachsenenalter. Es ist erstmals eine Stratifizierung der Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die Augengeometrie bei ehemals frühgeborenen Erwachsenen mit und ohne ROP mit unterschiedlichen Reifegraden möglich. Durch das Patientenkollektiv von vor allem frühgeborenen Teilnehmern ohne ROP konnte eine bessere Vergleichbarkeit unabhängig von dem Auftreten einer postnatalen ROP bei ehemaligen Frühgeborenen gewährleistet werden. Die umfassende perinatale Datenerhebung ermöglichte die Durchführung von multivariablen Regressionsmodellen mit Einbeziehung von zahlreichen perinatalen Parametern. Die Effekte einer perinatalen Hypo- und Hypertrophie konnten durch die umfangreiche Datenerhebungen und Untersuchungen ebenfalls analysiert werden. Frühgeburtlichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht sind eng miteinander verbunden. Deswegen werden in der vorliegenden Arbeit die Geburtsgewichtperzentilen der Probanden betrachtet, die das Geburtsgewicht im Verhältnis zur SSW setzen. Die durchgeführten Messungen waren standardisiert und wurden stets mit dem gleichen Gerät, dem LenStar 900 von Haag Streit, und der dazugehörigen Software (EyeSuite) durchgeführt. Die Untersucher waren für die jeweiligen Geburtsmerkmale der Probanden maskiert, um untersucherabhängige Variationen zu reduzieren. Die Kontrolle der Messungen erfolgte zunächst durch die Software selbst und zuletzt durch die betreuenden Instanzen.

5.2 Validität der optischen Biometrie

Die Messtechnologie des LenStar 900 bietet eine Achsenlängenmessung des gesamten Auges, eine Zwei-Zonen-Autokeratometrie, eine optische Topografie und gewährleistet somit eine hohe Reproduzierbarkeit.

Der Vergleich der Validität des LenStar 900 mit der älteren Applanationsultraschall-Biometrie zeigte eine exzellente Wiederholbarkeit. In der Studie von Bjelos Roncevic et al. wurden insgesamt 32 Augen von 22 Patienten von zwei unterschiedlichen Untersuchern vermessen. Im Vergleich der Messwerte der zwei Beobachter ergab sich

für die Messungen mit dem Applanationsultraschall ein Unterschied von etwa $0,33 \pm 0,74$ dpt zwischen den beiden Untersuchern. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei der Vermessung mittels LenStar 900 lediglich ein Unterschied von $0,01 \pm 0,15$ dpt. Diese Ergebnisse zeigen eine deutlich geringere untersucherabhängige Variation bei der axialen Längenmessung mit dem LenStar 900 als mit der Ultraschallbiometrie. Die ermittelte Achsenlänge war bei der Messung mittels Applanationstechnik insgesamt kürzer. Eine Ursache hierfür könnte die Impression der Ultraschallsonde auf die Hornhautvorderfläche während der Messung sein [118].

Im Rahmen einer bevölkerungsbasierten Studie von Rauscher et al. wurden 1917 Kinder im Alter von 3,5 bis 17,5 Jahren mit dem LenStar 900 untersucht. Ziel war es, die Durchführbarkeit und Wiederholbarkeit der Augenbiometrie zu untersuchen. Die Messungen zur Achsenlänge und zentralen Hornhautdicke hatten eine gute Durchführbarkeit bei den untersuchten Kindern, allerdings war die Messung der Linsendicke nur bei 50 % der jüngsten Probanden erfolgreich. Dies verbesserte sich auf etwa 80 % in der ältesten Altersgruppe. Rauscher et al. stellten bei der Untersuchung der Kinder zusätzlich eine ausgezeichnete Wiederholbarkeit fest. Die Wiederholbarkeitswerte betragen für die Achsenlänge 0,025 bis 0,035 mm, für die Vorderkammertiefe 0,024 bis 0,054 mm, für die Linsendicke 0,034 bis 0,067 mm und für die zentrale Hornhautdicke 0,003 bis 0,027 mm. Allgemein konnte eine bessere Wiederholbarkeit bei den älteren, teilnehmenden Kindern, insbesondere in Bezug auf die Hornhautdicke, Kammerwassertiefe und Linsendicke beobachtet werden, als bei den jüngeren Probanden [119]. Bei der Untersuchung von Erwachsenen im Alter von 41 bis 96 Jahren vor einer geplanten Kataraktoperation stellten Buckhurst und Kollegen fest, dass die optische Biometrie mit dem LenStar 900 bei 10 % der Probanden aufgrund eines dichten Kataraktes nicht möglich war [120]. Für die Validität des LenStar 900 im Erwachsenenalter untersuchten Rohrer et al. 80 Probanden im Alter von 20 bis 90 Jahren mit Katarakt, Pseudophakie, Aphakie und Silikonölandotamponade. Die Durchführung und Messungen des LenStar 900 war im Vergleich zu anderen biometrischen Messverfahren ein relativ genaues, aber vor allem schnelles Instrument [121].

Schlussendlich konnte in mehreren unabhängigen Studien gezeigt werden, dass die optische Biometriemessung mit dem LenStar 900 nicht nur eine hohe Validität, sondern auch eine hochgradige Wiederholbarkeit der Untersuchung bietet. Zwar ist

die Messung auf eine gute Mitarbeit der Probanden angewiesen, da alle Werte in einem Messvorgang ermittelt werden, jedoch dauert der Messvorgang beim LenStar 900 nur wenige Sekunden. Es wird dem Anwender ermöglicht innerhalb von 3 Minuten 5 Scans pro Auge durchzuführen. Die hochentwickelten Erfassungs- und Analysealgorithmen, sowie die Option jeden Parameter in den Rohdaten zu überprüfen, um eine korrekte Messung sicherzustellen, bieten eine hohe Transparenz und Präzision. Allgemein kann eine Variabilität mit $\leq 2\%$ des Durchschnittswertes mit dem LenStar 900 erreicht werden [109, 120, 122-124].

5.3 Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die Augengeometrie

5.3.1 Hornhautradius und Weiß-zu-Weiß-Abstand

In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Frühgeburtlichkeit und die damit assoziierten Faktoren direkt nach der Geburt und im ersten Lebensjahr mit einer steileren Hornhaut verbunden waren [70, 125]. Diese Beobachtung wurde bis in die frühe Kindheit beschrieben [71, 95, 96]. Im Gegensatz dazu berichteten andere Autoren, dass die zentrale Hornhautdicke bei Frühgeborenen bis zum vollen Geburtsalter abnehmen würde. Der Vergleich zu Reifgeborenen zeigte sogar eine dickere zentrale Hornhautmessung [96, 126-128]. Die Beobachtungen von vergangenen Studien zeigen, dass eine Untersuchung der Auswirkung von Frühgeburtlichkeit auf den Hornhautradius bzw. -durchmesser von klinischer Bedeutung ist.

In einer prospektiven Querschnittsstudie von Friling et al., bei der 99 Säuglinge mit einem Autokeratometer untersucht wurden, stellte sich heraus, dass der horizontale und vertikale Hornhautdurchmesser bei der Geburt im Vergleich zum erwachsenen Auge circa 10 mm größer war. Im Alter von 1 bis 3 Jahren erreicht der Hornhautdurchmesser dann die Größe eines erwachsenen Auges [129]. Gordon und Kollegen stellten in dem Zusammenhang fest, dass das Hornhautwachstum in den ersten sechs Lebensmonaten am schnellsten war. Allgemein ist die Hornhaut eines Neugeborenen steiler als die eines Erwachsenen und in der Regel in der Peripherie stärker gekrümmt [130]. Friling et al. konnten somit eine inverse Beziehung zwischen der horizontalen und vertikalen Hornhautkrümmung und der Differenz zwischen den

Werten und dem postkonzeptionellen Alter, sowie dem Geburtsgewicht feststellen. Bei Säuglingen mit einem niedrigen Geburtsgewicht und dem niedrigsten postkonzeptionellen Alter wurden die höchsten keratometrischen Werte ermittelt. Zudem konnte eine lineare Entwicklung zwischen der Abnahme der Dioptrienleistung der Hornhaut bei zunehmenden Geburtsgewicht und einem steigenden postkonzeptionellen Alter festgestellt werden [129]. Bei der Untersuchung von 35 Frühgeborenen stellten Kirwan und Kollegen fest, dass frühgeborene Säuglinge, die in der 31. SSW geboren wurden, eine dickere Hornhaut hatten, die allerdings bis zum Ende der Schwangerschaft progressiv und statistisch signifikant abnahm. Im Gegensatz dazu nahm der Hornhautdurchmesser bei den frühgeborenen Säuglingen bis zur Geburt zu. Kirwan et al. vermuteten, dass eine verbesserte Kontrolle der Hydratation der Grund für die abnehmende Dicke der Hornhaut nach der Geburt war, da die zentrale Hornhautdicke bis zum Alter von 2 bis 4 Jahren bei den Früh-, aber auch Reifgeborenen abnahm [96]. Portellinha et al. stellten in einer früheren Studie an 13 Augen von Frühgeborenen mit einem GA \leq 33 SSW fest, dass die Hornhautdicke bis zum errechneten Geburtstermin abnahm. Es ergaben sich zudem keine Korrelationen zwischen GA, Geburtsgewicht und der zentralen Hornhautdicke [128].

In einer großen Studie von Fieß und Kollegen wurden 485 ehemalige früh- und reifgeborene Kinder im Alter von 4 bis 10 Jahren mittels Scheimpflug-Bildgebung hinsichtlich der Augengeometrie analysiert. Die Autoren verglichen reifgeborene Kinder mit \geq 37 SSW mit ehemals frühgeborenen Kindern \leq 32 SSW. Die Frühgeborenen wurden in weitere Gruppen unterteilt: Teilnehmer mit SSW 29 bis 32 ohne ROP (Gruppe 2), SSW \leq 28 ohne ROP (Gruppe 3) und Teilnehmer mit postnatalem Auftreten einer ROP (Gruppe 4). Die Autoren konnten in Kongruenz zu den vorliegenden Daten zeigen, dass frühgeborene Kinder eine steilere Hornhaut und einen kleineren Weiß-zu-Weiß-Abstand aufwiesen. Da sich dieser Effekt jedoch vor allem bei den jüngeren Kindern zeigte, vermuteten die Autoren, dass diese Unterschiede mit zunehmendem Alter abnahmen [71]. Bei der Untersuchung des Zusammenhangs verschiedener Geburtsparameter mit der Biometrie bei insgesamt 1413 Kindern im Alter von 7 bis 9 Jahren, stellten Saw et al. fest, dass Kinder mit einem größeren Geburtsgewicht und einem größeren GA auch größere Hornhautkrümmungsradien zeigten [95].

Wenige Daten existieren zu den Auswirkungen in der Jugend. Anhand der Daten von 4801 Jugendlichen im Alter von 12 bis 15 Jahren, die im Rahmen des amerikanischen National Health and Nutrition Examination Surveys ophthalmologisch untersucht wurden, zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht als Surrogatmarker für Frühgeburtlichkeit und einer steileren Hornhaut bzw. einer höheren Hornhautbrechkraft. Auch nach Adjustierung für Geschlecht, Alter und ethnische Zugehörigkeit konnte ein Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der Hornhautbrechkraft ermittelt werden [9].

Lediglich eine bevölkerungsbasierte Studie untersuchte bislang die Langzeiteffekte von einem niedrigen Geburtsgewicht auf die Augengeometrie im mittleren Erwachsenenalter. Im Rahmen der GHS konnten die Messungen der Augengeometrie von 7120 Teilnehmern ausgewertet werden. Es wurde bei Erwachsenen mit einem durchschnittlichen Alter von $56,2 \pm 10,3$ Jahren ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht und einer steileren Hornhaut, sowie einem kleineren Weiß-zu-Weiß Abstand nachgewiesen. Diese Daten sind jedoch limitiert, da das Geburtsgewicht und die SSW selbstberichtet waren und das postnatale Auftreten einer ROP nicht erfasst wurde [59].

Deshalb existiert in der medizinischen Literatur weiterhin eine Lücke bezüglich der Langzeitauswirkungen, von vor allem extremer Frühgeburtlichkeit und dem postnatalen Auftreten einer ROP, auf die Augengeometrie und somit auf den Hornhautdurchmesser im Erwachsenenalter.

Mit der vorliegenden Arbeit konnten wir diese Lücke erstmalig schließen, indem erwachsene Probanden im Alter von 18 bis 52 Jahren untersucht wurden und eine exakte Erfassung der Perinatalgeschichte, sowie des Auftretens einer postnatalen ROP aus der Krankenakte analysiert werden konnte. Dies ermöglichte eine umfassende multivariable Analyse, um die entscheidenden Faktoren hinsichtlich der Beeinflussung der Augengeometrie analysieren zu können. In dieser multivariablen Analyse konnten wir zeigen, dass Frühgeburtlichkeit und eine niedrige Geburtsgewichtspersentile mit einer steileren Hornhaut, sowie einem kürzeren Weiß-zu-Weiß-Abstand assoziiert waren. Dies deutet darauf hin, dass eine vorzeitige Geburt, sowie eine Hypotrophie bei Geburt einen lebenslangen Effekt auf die Hornhautgeometrie ausüben. Das Auftreten der postnatalen ROP kann vor allem zu

einem kleineren Weiß-zu-Weiß-Abstand führen. Diese Ergebnisse könnten eine klinische Relevanz haben, da verschiedene Hornhauterkrankungen mit einem steileren Hornhautradius verknüpft sind.

5.3.2 Vorderkammertiefe

Eine veränderte Vorderkammer stellt ähnlich wie ein veränderter Hornhautradius ein mögliches Risiko für die Entstehung verschiedener Augenerkrankungen dar. Eine flache Vorderkammertiefe kann ein prädisponierender Faktor für das Auftreten eines akuten Winkelblocks bis hin zum Winkelblockglaukom darstellen, sowie das Risiko eines Refraktionsfehlers erhöhen [71].

Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer ROP und einer veränderten Vorderkammertiefe wurde von Hittner et al. bereits im Jahr 1979 untersucht. Bei der Untersuchung von 36 Frühgeborenen mit einer ROP stellten die Autoren fest, dass es einen Zusammenhang zwischen Vorderkammertiefe und dem Auftreten einer ROP gab [131]. Im Gegensatz dazu stellten Yeter et al. bei der Auswertung von 110 gesunden Kindern im Alter von 3 bis 6 Jahren fest, dass es trotz mäßiger Korrelation von Geburtsgewicht und Vorderkammervolumen, keinen Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Vorderkammertiefe gab [132].

In einer Studie an 485 früh- und reifgeborenen Kindern zwischen 4 und 10 Jahren zeigten Fieß und Kollegen, dass eine flachere Vorderkammer mit einer postnatalen Lasertherapie und einem niedrigeren Geburtsgewicht assoziiert waren [48]. Eine geringere Vorderkammertiefe wurde deskriptiv vor allem bei laserbehandelten Kindern beobachtet [71]. Bei der Untersuchung von 50 Kindern mit einem GA von 32+0 SSW bis 36+6 SSW im Alter von 5 bis 10 Jahren stellten Raffa et al. fest, dass in der Gruppe der Frühgeborenen eine geringere Vorderkammertiefe auftrat [133]. In den 1990er Jahren stellten Fledelius et al. bei einer Follow-up-Studie von 88 Kindern im Alter von 7 bis 10 Jahren ebenfalls einen Zusammenhang zwischen einer veränderten Vorderkammertiefe und einem niedrigen GA fest [134]. Nicht nur Fledelius et al., sondern auch Raffa et al. vermuteten, dass Frühgeburtlichkeit einen Einfluss auf die Entwicklung des vorderen Augensegments hat und es sogar zu einem relativen Stillstand des Wachstums kommen kann. Die Folge des Stillstands könnte sich in einer Abflachung der Vorderkammer äußern [133]. Auch Yang et al. stimmten mit dieser

Hypothese überein und stellten, bei der Untersuchung von 24 Frühgeborenen im Alter von 9 Jahren mit durchgeführter ROP-Laserbehandlung, eine geringere Vorderkammertiefe bei ehemaligen Frühgeborenen fest. Zusätzlich wurden signifikante Unterschiede zwischen ROP-Augen und altersgleichen Kontrollen festgestellt [135].

Im Rahmen der GHS beobachteten Fieß et al. keinen Zusammenhang zwischen der Vorderkammertiefe beim Vergleich von niedrigen Geburtsgewicht und einem normalen Geburtsgewicht nach Adjustierung von Alter und Geschlecht. Allerdings konnte bei Studienteilnehmern mit einem hohen Geburtsgewicht eine geringere Vorderkammertiefe ermittelt werden [59].

Anhand der vorliegenden Arbeit konnte erstmalig gezeigt werden, dass Frühgeborene mit postnataler ROP-Behandlung mittels Laser- oder Kryokoagulation eine flachere Vorderkammer im Erwachsenenalter aufweisen. Dies ist kongruent zu den bisher bekannten Studien bei Kindern. In der vorliegenden Studie zeigte sich kein univariater Zusammenhang zwischen dem GA, dem Geburtsgewicht, der Geburtsgewichtperzentile und einer veränderten Vorderkammertiefe. Dies legt die Vermutung nahe, dass weniger die Unreife und Hypotrophie einen Einfluss auf die Geometrie der Vorderkammer hat, sondern vielmehr ein fortgeschrittenes ROP-Stadium und die ROP-Behandlung selbst. In der deskriptiven Analyse zeigte sich, dass eine geringere Vorderkammertiefe vor allem in der behandelten ROP-Gruppe auftrat. Diese Ergebnisse traten sowohl nach Kryo- als auch nach Laserkoagulation ein. Der Effekt der Laser- und Kryotherapiebehandlung auf die Vorderkammertiefe könnte im späteren Leben zu einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit eines akuten Winkelblocks oder einer Katarakt führen. Dies zeigt die hohe klinische Relevanz der vorliegenden Arbeit, da es fetale Ursprünge gibt, die eine veränderte Morphologie der Vorderkammer im Erwachsenenalter bedingen können.

5.3.3 Linsendicke

In der medizinischen Literatur existieren vielfältige Theorien, welche die Ursache des gehäuften Auftretens von Kurzsichtigkeiten bei Frühgeborenen erklären. Fielder et al. vermuteten als Ursache einer Myopie bei Frühgeborenen eine Veränderung im vorderen Augensegment, wie beispielsweise durch Variationen der Linsendicke [136].

In der Untersuchung der Wiesbadener Frühgeborenenstudie an insgesamt 259 Reifgeborenen und 226 Frühgeborenen mit einem durchschnittlichen Alter von $7,2 \pm 2$ Jahren vermuteten die Autoren, dass eine abnorme Hornhautmorphologie und eine veränderte Linsendicke bei Frühgeborenen mit niedrigem GA und sehr niedrigem Geburtsgewicht mögliche Ursachen für vermehrte Refraktionsfehler waren [48]. Im Zusammenhang mit einer ROP konnten Yang et al. nachweisen, dass frühgeborene Kinder mit einer laserbehandelten ROP auch im Alter von 9 Jahren eine signifikant dickere Linse aufwiesen [135].

Im Rahmen der GHS wurde bei einer Untersuchung von 7120 Probanden im Alter von 40 bis 80 Jahren festgestellt, dass ein geringeres Geburtsgewicht bei phaken Probanden nicht mit einer veränderten Linsendicke assoziiert war [59].

Diese Daten sind kongruent zu der vorliegenden Arbeit, in welcher ebenfalls kein Zusammenhang zwischen einem niedrigen GA und einem niedrigen Geburtsgewicht mit der Linsendicke nachgewiesen werden konnte. Allerdings konnte durch die GPES gezeigt werden, dass eine ROP-Behandlung mit Laser- oder Kryokoagulation, sogar im Erwachsenenalter, mit einer dickeren Linse assoziiert werden kann. Eine veränderte Linsenmorphologie könnte einen Einfluss auf die Refraktion dieser Teilnehmer haben. Eine dicke Linse und ein enger Kammerwinkel sind grundlegende pathophysiologische Komponenten für die Entstehung eines Winkelblockglaukoms, welches eine mögliche Ursache für eine Erblindung im Erwachsenenalter darstellen kann. Die folgende Abbildung zeigt, dass die Pathogenese eines akuten Winkelblockglaukoms von verschiedenen Faktoren abhängig ist:

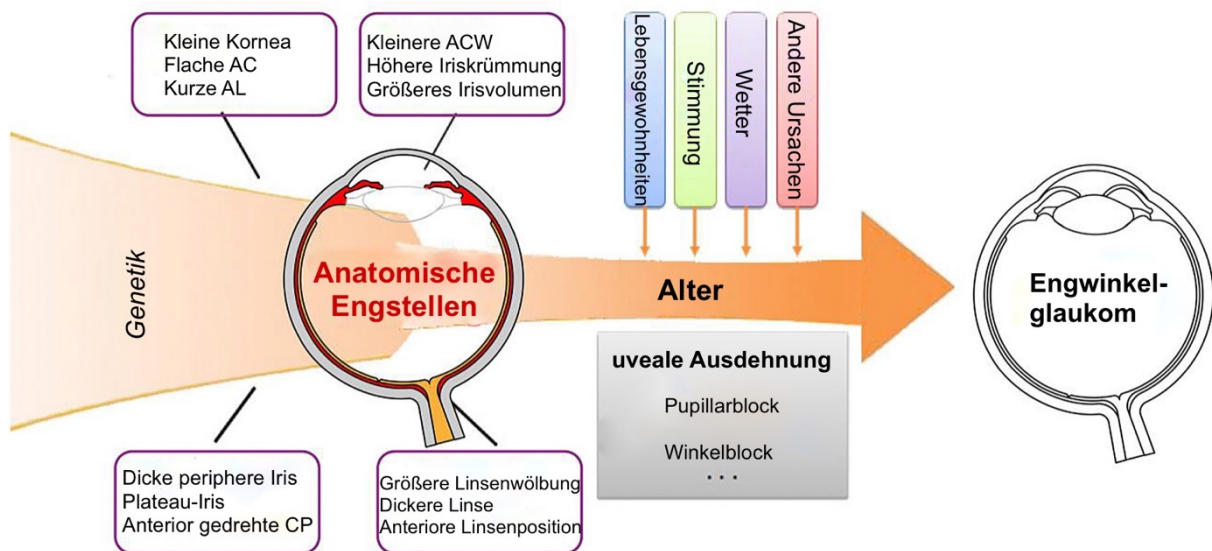


Abbildung 30: Pathogenese eines Winkelverschlussglaukoms [137]

AC - Vorderkammer; AL - Axiale Länge; ACW- Vorderkammerbreite; CP- Ziliarfortsatz
 Die Grafik wurde von Sun et al. in modifizierter Darstellung zur Verfügung gestellt

Eine höhere Linsendicke zählt neben einer flacheren Vorderkammer und einer kürzeren Achsenlänge zu den anatomischen Risikofaktoren eines akuten Winkelblockglaukoms. Es wird angenommen, dass die Position, aber vor allem die Dicke der menschlichen Linse eine grundlegende Rolle für die Pathogenese eines Winkelverschlusses spielt [137]. Folglich könnte die veränderte Linsendicke bei ROP behandelten Kindern zur Entstehung eines akuten Winkelblockglaukoms im späteren Leben führen.

5.3.4 Achsenlänge

Bereits in den 1980er Jahren konnte erstmalig nachgewiesen werden, dass frühgeborene Kinder eine veränderte Achsenlänge im Vergleich zu reifgeborenen Kindern aufwiesen [138]. In neueren Studien konnte gezeigt werden, dass sich die Achsenlänge schon kurz nach der Geburt zwischen früh- und reifgeborenen Probanden unterschieden [12, 139-141].

Sanders et al. untersuchten 59 Frühgeborene bei der Geburt, sowie im termingerechten Alter von 6, 12, und 48 Monaten. Im Vergleich zu 40 Reifgeborenen, die im Alter von 6 und 12 Monaten untersucht wurden, stellten Sanders und Kollegen

fest, dass frühere Emmetropisierungsprozesse aufgrund von Umweltveränderungen zu einem abnormen Augenwachstum führen konnten [142]. In einer Metaanalyse von Groot et al. wurden 6575 Augen in 27 Studien, die zwischen 1964 und 2018 veröffentlicht wurden, ausgewertet. Dabei stellten die Autoren fest, dass die Achsenlänge, von durchschnittlich 5,1 mm auf 16,2 mm von der 12. bis zur 37. SSW schnell zunimmt. Die Wachstumsrate der Achsenlänge ist mutmaßlich in utero am größten. Zusätzlich stellten Groot et al. in ihrer Metaanalyse fest, dass die Wachstumskurve der Achsenlänge um die 30. SSW zu sinken beginnt und das Wachstum vor der Geburt nicht linear verläuft [141]. Diese Annahme bestätigten Harayama et al. bei einer Studie mit 252 Feten, die einen gleichmäßigen und linearen Anstieg der Achsenlänge von der 12. bis zur 30. SSW feststellten, der sich allerdings nach der 31. SSW verlangsamte [143]. Der Rückgang der Wachstumsrate wurde, bis das Auge vollständig ausgewachsen war, noch deutlicher. In diesem Zusammenhang stellten Trivedi et al. fest, dass die Zunahme der Achsenlänge in den ersten 6 Monaten bei 0,62 mm pro Monat und im Zeitraum von 6 bis 18 Monaten bei lediglich 0,19 mm pro Monat lagen. Die Wachstumsrate betrug im Alter von 18 Monaten bis 18 Jahren nur noch 0,01 mm pro Monat [140]. Zha et al. stellten bei 76 Frühgeborenen ohne ROP im Vergleich zu Reifgeborenen in der 40. SSW einen signifikanten Unterschied bei Kindern fest, die mit einem GA von 33 SSW geboren wurden. Im Vergleich zu den Reifgeborenen hatten die untersuchten Frühgeborenen eine kürzere Achsenlänge [12]. In einer Datenanalyse von 66 Neugeborenen im Alter von 0 bis 3 Tagen bestätigten Rozema et al. diese Annahme, da dargestellt werden konnten, dass das GA der einzige assoziierte Faktor mit einer veränderten Achsenlänge war [139].

In der Wiesbaden Prematurity Study konnte gezeigt werden, dass Frühgeburtlichkeit auch bei Kindern im Alter von 4 bis 10 Jahren einen Effekt auf die Achsenlänge hatte. Den stärksten Zusammenhang fanden die Autoren zwischen dem Geburtsgewicht als Surrogatmarker für Frühgeburtlichkeit und der Achsenlänge in der multivariablen Analyse. In Bezug auf die Achsenlänge konnten die Autoren darstellen, dass die Frühgeborenen nach den ersten 7 Lebensjahren zu den Reifgeborenen aufschlossen. Diese Annahme könnte erklären, dass es keinen Unterschied in der Achsenlänge zwischen Frühgeborenen und Reifgeborenen im Alter ≥ 8 Jahren gibt. Durch diese Erkenntnis stellten die Autoren die Hypothese auf, dass die unvollständige postnatale Entwicklung, die bei Frühgeborenen zu einer kürzeren Achsenlängen führte, bis zum

Alter von 8 Jahren abnahm [71, 144]. Diese Erkenntnis lag mit früheren Untersuchungen in dieser Altersklasse im Einklang. Hirano et al. konnten in einer Längsschnittstudie über 12 Monate ebenfalls von einer geringeren Achsenlänge bei Frühgeborenen berichten [138]. Ecsedy et al. bestätigten bei der Untersuchung von 27 ehemaligen Frühgeborenen im Alter von 7 bis 14 Jahren ebenfalls diese Erkenntnis [145]. Gegensätzlich zu diesen Ergebnissen fanden Yang et al. keinen Unterschied bei der Achsenlänge zwischen Säuglingen mit Diodenlaser-behandelter ROP im Alter von 9 Jahren und einer Kontrollgruppe [144].

Im Rahmen der GHS wurde anhand einer bevölkerungsbasierten Erwachsenenkohorte ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht und einer kürzeren Achsenlänge beobachtet. Die Probanden mit einem besonders hohen Geburtsgewicht zeigten nach Adjustierung für Alter und Geschlecht eine vergleichbare Achsenlänge mit der Gruppe mit normalem Geburtsgewicht [59].

Ähnlich wie bei den Studien im Kindesalter konnte auch in der vorliegenden Arbeit eine kürzere Achsenlänge mit einem niedrigen GA assoziiert werden. Das postnatale Auftreten einer ROP zeigte, anders als in früheren Studien angenommen, keinen Zusammenhang mit einer veränderten Achsenlänge. In der univariaten Analyse zeigte sich ein Zusammenhang von einer veränderten Achsenlänge mit dem GA, Geburtsgewicht, Geburtsgewichtperzentile und einer Präeklampsie. In der multivariablen Analyse zeigten nur noch das GA und das Auftreten einer Präeklampsie einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Achsenlänge. Unsere Daten zeigen somit erstmals, dass verschiedene perinatale Parameter einen lebenslangen Einfluss auf die Augengeometrie haben und dass die Achsenlänge umso kürzer war, je früher die Probanden geboren wurden. Diese Erkenntnisse sind von klinischer Bedeutung, da eine veränderte Achsenlänge zu verschiedenen Augenerkrankungen führen kann. Die Prävalenz und Inzidenz einer AMD, aber auch einer diabetischen Retinopathie steht im Zusammenhang mit einer kürzeren Achsenlänge [146-148]. Zudem kann eine verlängerte Achsenlänge die Inzidenz und Prävalenz eines Offenwinkelglaukoms bedingen [59].

5.3.5 Frühgeborenenretinopathie

Nicht nur im Säuglings- und Kindesalter, sondern auch im Erwachsenenalter kann eine ROP und ihre Behandlung eine veränderte Augengeometrie bedingen und somit das Risiko von Augenerkrankungen erhöhen.

Die Studien an Säuglingen mit einer ROP zeigen deutlich, dass bereits im Kindesalter ein erheblicher Einfluss auf die Augengeometrie und Refraktionsentwicklung besteht. Es kann zu anatomischen Folgeerscheinungen, wie einer steileren Hornhaut, einer flacheren Vorderkammer, einer kürzeren Achsenlänge oder einer dickeren Linse kommen [149-151].

In einer Studie von Kardaras et al. wurden die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf das okuläre Wachstum genauer untersucht. Es wurden insgesamt 100 Säuglinge mit einem GA zwischen 24 und 35 SSW mit einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von $1251,45 + 317,19$ g in die Studie aufgenommen. Die Untersuchungen zeigten, dass eine ROP schlussendlich zu einer verzögerten Augenentwicklung und somit zu einer kürzeren Achsenlänge und einer dickeren Hornhaut führen konnte [149]. Dies wurde von Özdemir et al. in einer Studie an 894 Säuglingen mit einem durchschnittlichen GA von $30,9 \pm 2,8$ Wochen bestätigt. Die Autoren stellten fest, dass je schwerer die ROP war, umso geringer war die Achsenlänge bei den untersuchten Probanden. Allerdings war eine kürzere Achsenlänge nicht in jeder Altersgruppe statistisch signifikant. Vor allem in der Gruppe von Säuglingen mit 34 bis 37 SSW, war die Achsenlänge signifikant kürzer, was darauf hindeuten könnte, dass eine Veränderung des Augapfels in diesem Zeitraum durch eine ROP stark beeinträchtigt werden kann [152]. Der Einfluss einer postnatalen ROP, sowie einer ROP-Behandlung wurde bei der Untersuchung von 122 Säuglingen auf die Entwicklung einer steileren Hornhaut und einem kürzeren Weiß-zu-Weiß-Abstand in der Kindheit bestätigt [153].

Bei der Untersuchung von 65 Patienten im Alter von 6 Monaten, 3 Jahren und 6 Jahren mit und ohne ROP stellten Choi et al. fest, dass die ehemaligen Frühgeborenen im Alter von 6 Jahren eine dickere Linse und eine höhere Achsenlänge aufwiesen. Diese Parameter korrelierten zudem mit dem Grad einer Myopie [103]. Im Kindesalter von 9 Jahren berichteten Yang et al. in einer prospektiven Querschnittsstudie an 24 ehemaligen Frühgeborenen, dass die Augen der laserbehandelten ROP-Kinder eine

dickere Linse, eine steilere vertikale Hornhautkrümmung und eine geringere Vorderkammertiefe hatten. Anders als Choi et al. konnten die Autoren keinen Unterschied zwischen der Achsenlänge bei ROP behandelten Augen der Frühgeborenen und der altersgleichen Kontrollgruppe feststellen [144].

Bei der Untersuchung von 71 ehemaligen, volljährigen Frühgeborenen mit einer ROP von Garcia-Valenzuela et al. sollten die refraktiven Komponenten, die für eine Myopie verantwortlich waren, bestimmt werden. Bei den untersuchten ROP-Augen fiel auf, dass mit dem Auftreten einer ROP eine erhöhte Linsendicke vorlag. Die veränderte Linsendicke ging bei den untersuchten ROP-Augen mit einer geringeren Vorderkammertiefe einher. Die Ergebnisse zeigten eine durch die ROP hervorgerufene veränderte Vorderabschnittsentwicklung, die zu einer Myopie führen könnte [154].

In unserer Studie konnten wir das Auftreten einer ROP vor allem im Zusammenhang mit einem veränderten Hornhautdurchmesser im Erwachsenenalter zwischen 18 und 52 Jahren beobachten. Nicht nur das Auftreten einer ROP, sondern auch eine Behandlung dieser hatte einen Einfluss auf die Linsendicke und führte zu einer flacheren Vorderkammer.

Diese Effekte zeigen, dass eine ROP nicht nur eine Erkrankung des frühen Kindesalters darstellt, sondern auch einen erheblichen Einfluss auf die Entwicklung des Auges und die damit einhergehenden Veränderungen aufweist, die bis ins Erwachsenenalter bestehen.

5.3.6 Augenmorphologie und Myopie

Der Zusammenhang zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht und einem höheren Risiko für das Auftreten einer ophthalmologischen Erkrankung konnte in früheren Studien gezeigt werden [155-157]. Insbesondere, dass ein niedriges Geburtsgewicht eine niedrigere Sehschärfe und verschiedene Brechungsfehler bedingen kann [157-162]. In verschiedenen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer ROP und veränderten Keratometriewerten festgestellt werden. Eine abweichende Hornhautbrechkraft stellt insbesondere eine Bedeutung für die Entwicklung einer Myopie bei Frühgeborenen dar [131, 163]. Ebenfalls konnte man

nachweisen, dass vor allem die Behandlung einer ROP zu einem gehäuften myopen Refraktionsfehler in der Kindheit führen kann [144, 154].

In einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie von insgesamt 50 Augen von 27 Frühgeborenen im Alter von 7 bis 14 Jahren stellten Ecsedy et al. fest, dass Frühgeborene mit und ohne ROP ein höheres Maß an Hornhautaberrationen höherer Ordnung aufwiesen [145]. In der Wiesbadener Frühgeborenenstudie konnte dieses Erkenntnis bei der Untersuchung von Kindern im Alter zwischen 4 bis 10 Jahren in Bezug auf die ROP nicht bestätigt werden. Die Auswirkungen einer postnatalen ROP auf die Hornhautaberrationen wurde mithilfe eines statistischen Modells, bei dem die Auswirkungen von GA und ROP getrennt beurteilt werden konnten, genauer untersucht. Fieß et al. stellten dabei fest, dass ein niedriges GA ≤ 28 Wochen ein Faktor für erhöhte Hornhautaberration höherer und niedriger Ordnung darstellte. Im Gegensatz dazu schien der Einfluss einer ROP unabhängig vom GA keinen Einfluss auf das Auftreten von Hornhautaberration zu haben [48].

In einer Studie vor mehr als drei Jahrzehnten stellte Fledelius et al. bei einer Follow-up-Studie mit 88 Kindern im Alter von 7 bis 10 Jahren fest, dass Frühgeborene mit oder ohne ROP häufiger eine Myopie aufwiesen als Reifgeborene und diese überproportional häufig bei betroffenen Personen bis zum 18. Lebensjahr bestand [134]. In diesem Zusammenhang wurde der Begriff der Frühgeborenenmyopie geprägt, um die Abgrenzung von der am häufigsten anzutreffenden Form der Myopie in der Allgemeinbevölkerung zu schaffen. Bei einer Frühgeborenenmyopie tritt eine relativ stark gekrümmte Hornhaut, eine flache Vorderkammer, eine dicke Linse und eine kürzere Achsenlänge auf [105]. O'Connor et al. konnten in ihrer Studie herausstellen, dass die ehemaligen Frühgeborenen im Jugendalter ein verändertes Augenwachstum im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen, was schlussendlich zur hohen Inzidenz von Myopie in dieser Population führte [105]. Diese Störung betrifft vor allem den vorderen Augenabschnitt, da es eher auf ein gestopptes, als ein nachträglich gestörtes Augenwachstum zurückzuführen ist [136, 160]. Dieses Erkenntnis steht im Gegensatz zur Myopie, die nicht mit Frühgeburtlichkeit assoziiert ist, da diese auf eine Zunahme der Achsenlänge zurückzuführen ist [105].

Darüber hinaus existieren weitere Erklärungsansätze, welche das gehäufte Auftreten von Kurzsichtigkeit bei frühgeborenen Kindern erklären. Es werden als mögliche

Ursachen die veränderte postnatale extrauterine Temperatur im Vergleich zum intrauterinen Milieu, die vorzeitige Lichtexposition, eine visuelle Deprivation, sowie eine Netzhautdysfunktion angeführt [136]. In dem Zusammenhang berichteten Fielder et al., dass bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen die Myopie mit einer flacheren Vorderkammer, aber auch mit einer sphärischen Linse einherging [136]. Quinn et al. untersuchten Säuglinge mit einem Geburtsgewicht < 1251 g. Dabei wurden in 3 verschiedenen Nachuntersuchungen im zeitlichen Abstand von 3, 12 und 24 Monaten festgestellt, dass je niedriger das Geburtsgewicht und je höher der Schweregrad der ROP, desto stärker waren die Prädiktoren für eine Myopie. Außerdem konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass eine Anisometropie, Astigmatismus und das Vorhandensein von einem hinteren Polstar mit einer höheren Inzidenz einer Myopie verbunden war [164]. Neben dem frühen Auftreten einer Myopie zählt auch die Dauer der Myopieprogression zu den wichtigsten Prädiktoren einer Myopie im späteren Leben [165, 166]. In einer Studie, bei der 827 Probanden im Alter von 3 Monaten bis 5,5 Jahren teilnahmen, untersuchten Quinn et al. vor allem die Auswirkung einer ROP auf Refraktionsfehler. Es konnte festgestellt werden, dass der Schweregrad einer ROP mit dem Refraktionsfehler korrelierte und die größten Veränderungen vom 3. Lebensmonat bis zum 1. Lebensjahr anhielten. Im Verlauf kam es zu einer Abnahme der Hyperopie und einer Zunahme einer Myopie [167]. In verschiedenen Veröffentlichungen konnte zudem gezeigt werden, dass vor allem der Zustand eines fortgeschrittenen Stadiums einer ROP und die schlussendlich durchgeführte Behandlung mit einer Laser- oder einer Kryotherapie, einen erheblichen Einfluss auf die Ausbildung einer Myopie im Kindesalter haben [154, 164, 167, 168].

In der vorliegenden Dissertation wurde das Auftreten einer Myopie nicht genauer betrachtet, allerdings konnte verdeutlicht werden, dass im Erwachsenenalter durch Frühgeburtlichkeit eine veränderte Augenmorphologie auftreten kann. Vor allem die Auswirkungen auf die Hornhaut werden deutlich und zeigen, dass der Frühgeborenenstatus eine erhebliche Auswirkung auf die Hornhautentwicklung und somit auf die Morphologie des Auges hat.

6 Zusammenfassung

Frühgeburtlichkeit und die damit assoziierte ROP haben einen Einfluss auf die Entwicklung der Augenorgane im Kindesalter, sowie der Augenmorphologie. Allerdings wurden bisher die Langzeitauswirkungen nicht ausreichend untersucht und sind weitestgehend unklar, insbesondere die Differenzierung zwischen den Effekten aus den verschiedenen Reifegeraden. Das Ziel der vorliegenden Dissertation ist die erstmalige Untersuchung, ob eine veränderte Anatomie des vorderen Augensegments und die Achsenlänge mit Frühgeburtlichkeit und verschiedenen perinatalen Faktoren im Erwachsenenalter assoziiert werden kann.

In der medizinischen Literatur wurde bereits über einen Zusammenhang von Frühgeburtlichkeit mit einer steileren Hornhaut im Säuglingsalter und im Kindesalter berichtet [70, 71, 125]. Auch das Auftreten einer ROP und eine ROP-Behandlung können entscheidende Faktoren für eine steilere Hornhaut sein [98, 144, 150, 169]. Bei dem Vergleich zwischen Reif- und Frühgeborenen in Bezug auf die Hornhautform wurde vermutet, dass die Unterschiede im Kindesalter schrittweise abnehmen [71]. Bisher sind jedoch keine Daten über die langfristigen Auswirkungen im Erwachsenenalter bekannt.

Die GPES ist eine retrospektive Kohortenstudie mit prospektiver augenärztlicher Untersuchung, bei der Probanden im Alter zwischen 18 und 52 Jahren (Alter $28,6 \pm 8,7$ Jahre, 245 Frauen) untersucht wurden. Bei 438 Probanden wurde erfolgreich eine optische Biometrie mit dem LenStar 900 durchgeführt. Es wurden die Zusammenhänge von der Augengeometrie mit dem GA, dem Geburtsgewicht, der Geburtsgewichtpercentile, dem Auftreten einer ROP, eine ROP-Behandlung und weiteren perinatalen Faktoren mittels univariater und multivariabler linearer Regressionsanalysen untersucht. Als Hauptzielparameter der Augengeometrie wurden dabei die Hornhautkrümmung, der Hornhautdurchmesser, die Vorderkammertiefe, die Linsendicke und die Achsenlänge definiert. Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht konnte ein steilerer Hornhautradius mit einem niedrigen GA und einer niedrigen Geburtsgewichtpercentile assoziiert werden. Ein kleinerer Weiß-zu-Weiß-Abstand war mit einer niedrigen Geburtsgewichtpercentile, einem niedrigen GA und dem Auftreten einer postnatalen ROP verbunden. Eine verringerte

Achsenlänge zeigte sich ebenfalls im Zusammenhang mit einem niedrigen GA, aber auch mit dem Auftreten einer Präeklampsie. Die untersuchten Augen mit einer ROP-Behandlung zeigten eine geringere Vorderkammertiefe und eine erhöhte Linsendicke, die bei Augen mit ROP ohne Behandlung nicht beobachtet werden konnten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen darauf hin, dass die Hornhautmorphologie durch das GA und die Geburtsgewichtperzentile beeinflusst werden können, während die Vorderkammertiefe und die Linsendicke durch die Behandlung einer ROP beeinflusst werden. Der Einfluss eines niedrigen GA war bereits bei extrem frühgeborenen Kindern mit und ohne ROP bekannt [71, 138, 145]. Allerdings gibt es in der aktuellen Datenlage nur eine Untersuchung des Einflusses von einem niedrigen Geburtsgewicht mit der Achsenlänge im Erwachsenenalter, nicht aber zusätzlich für das GA und das Auftreten einer ROP. Unsere Untersuchungen weisen eine erhebliche Erweiterung der früheren Daten auf.

Eine veränderte Augengeometrie steht in Verbindung mit dem Auftreten von Refraktionsfehlern und mit Augenerkrankung wie AMD, diabetische Retinopathie und Glaukom [146-148, 170]. Diese Faktoren stellen die Hauptursachen in Industrieländern für eine Sehbehinderung und sogar einer Erblindung dar. Durch unsere Erkenntnisse in Bezug auf die veränderte Augengeometrie sind die vorliegenden Ergebnisse von hoher klinischer Bedeutung. Die vorliegende Studie unterstreicht, dass perinatale Faktoren zu lebenslangen Folgeerscheinungen der Augenform führen können.

7 Literaturverzeichnis

1. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379(9832):2151-61.
2. WHO - World Health Organization. Preterm birth [Internet]. 2018 [zitiert am 20.03.2021]. URL:[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth#:~:text=Preterm%20is%20defined%20as%20babies,\(32%20to%2037%20weeks\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth#:~:text=Preterm%20is%20defined%20as%20babies,(32%20to%2037%20weeks)).
3. Weichert A, Weichert TM, Bergmann RL, Henrich W, Kalache KD, Richter R, et al. Factors for Preterm Births in Germany - An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015; 75(8):819-26.
4. 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.
5. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ*. 1994; 308(6934):942-5.
6. Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ*. 1999; 319(7222):1403-7.
7. Larsson EK, Rydberg AC, Holmstrom GE. A population-based study on the visual outcome in 10-year-old preterm and full-term children. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123(6):825-32.
8. Ojaimi E, Robaei D, Rochtchina E, Rose KA, Morgan IG, Mitchell P. Impact of birth parameters on eye size in a population-based study of 6-year-old Australian children. *Am J Ophthalmol*. 2005; 140(3):535-7.
9. Fiess A, Schuster AK, Pfeiffer N, Nickels S. Association of birth weight with corneal power in early adolescence: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2008. *PLoS One*. 2017; 12(10):e0186723.

10. Balasubramanian S, Borrelli E, Lonngi M, Velez F, Sarraf D, Sadda SR, et al. Visual Function and Optical Coherence Tomography Angiography Features in Children Born Preterm. *Retina*. 2019; 39(11):2233-9.
11. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007; 261(5):412-7.
12. 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.
13. Sun C, Ponsonby AL, Brown SA, Kearns LS, Mackinnon JR, Barbour JM, et al. Associations of birth weight with ocular biometry, refraction, and glaucomatous endophenotypes: the Australian Twins Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2010; 150(6):909-16.
14. Fiess A, Schuster AK, Nickels S, Elflein HM, Schulz A, Beutel ME, et al. Association of low birth weight with myopic refractive error and lower visual acuity in adulthood: results from the population-based Gutenberg Health Study (GHS). *Br J Ophthalmol*. 2019; 103(1):99-105.
15. Fiess A, Elbaz H, Korb CA, Nickels S, Schulz A, Munzel T, et al. Low Birth Weight Is Linked to Age-Related Macular Degeneration: Results From the Population-Based Gutenberg Health Study (GHS). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019; 60(14):4943-50.
16. Hoyme UB. *Therapieshandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe: Prävention der Frühgeburt [E-Book]*. Berlin/Heidelberg: Springer; 2007.
17. Euro-Peristat Projekt. Euro-Peristat Projekt mit SCPE und Eurocat. *Europäischer Bericht zur perinatalen Gesundheit. The health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010*. [Internet]. 2010 [zitiert am May]. URL:<https://www.europeristat.com/images/doc/Peristat%202013%20V2.pdf>
18. Strübing S. *Todesursachen bei Frühgeborenen: Erhebungen auf d. Frühgeburtenstation der Mainzer Universitäts-Kinderklinik 1962-1970 [Dissertation]*. Mainz: Fachbereich Medizin der Johannes Gutenberg-Universität; 1978.
19. Klinkhammer G. *Neonatologie: Eine „Handvoll Mensch“*. Dtsch Arztebl 2008.
20. Goldberg S, DeVitto B. Parenting children born preterm. In: Bornstein MH, *Handbook of Parenting*. Mahwah (NJ, USA): Lawrence Erlbaum Associates Publishers; 2002: 329-54.
21. Robertson AF. Reflections on errors in neonatology: I. The "Hands-Off" years, 1920 to 1950. *J Perinatol*. 2003; 23(1):48-55.

22. Robertson AF. Reflections on errors in neonatology: II. The "Heroic" years, 1950 to 1970. *J Perinatol.* 2003; 23(2):154-61.
23. Robertson AF. Reflections on errors in neonatology III. The "experienced" years, 1970 to 2000. *J Perinatol.* 2003; 23(3):240-9.
24. Author. Mutter-Kind-Bindung: Über die Folgen einer frühen Trennung. München: Deutscher Taschenbuch-Verlag; 1987.
25. Maier RF, Obladen M. Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung [E-Book]. Berlin/Heidelberg: Springer; 2011.
26. Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2):Cd001149.
27. 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.
28. Jena SR, Bains HS, Pandita A, Verma A, Gupta V, Kallem VR, et al. Surfactant therapy in premature babies: SurE or InSurE. *Pediatr Pulmonol.* 2019; 54(11):1747-52.
29. Bühner C, Felderhoff-Müser U, Gembruch U, Hecher K, Kainer F, Kehl S, et al. Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit [Internet]. 2020 [zitiert am 23.11.2020]. URL:https://www.awmf.org/uploads/tx_szeleitlinien/024-019I_S2k_Fr%C3%BChgeburt_Grenze_Lebensf%C3%A4higkeit_2021-01.pdf
30. IQTIG - Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 - Geburtshilfe Qualitätsindikatoren [Internet]. 2017 [zitiert am 09.03.2021]. URL:https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2017_QIDB_V01_2018-04-06.pdf
31. Egarter C, Reisenberger K. Früher vorzeitiger Blasensprung. In: Schneider H, Husslein P, Schneider KM, Die Geburtshilfe. Berlin/Heidelberg: Springer; 2004: 480-8.
32. Krohne TU. Frühgeborenenretinopathie. *Der Ophthalmologe.* 2018; 115(6):454-5.
33. Newton JN, Briggs AD, Murray CJ, Dicker D, Foreman KJ, Wang H, et al. Changes in health in England, with analysis by English regions and areas of deprivation, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015; 386(10010):2257-74.

34. Brambilla P, Bedogni G, Pietrobelli A, Cianfarani S, Agostoni C. Predictors of blood pressure at 7-13 years: The "new millennium baby" study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016; 26(8):706-12.
35. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth, adult income, and risk of stroke. *Stroke.* 2000; 31(4):869-74.
36. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke.* 2006; 37(6):1583-633.
37. Hypponen E, Leon DA, Kenward MG, Lithell H. Prenatal growth and risk of occlusive and haemorrhagic stroke in Swedish men and women born 1915-29: historical cohort study. *BMJ.* 2001; 323(7320):1033-4.
38. Lawlor DA, Ronalds G, Clark H, Smith GD, Leon DA. Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born in the 1950s: findings from the Aberdeen Children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation.* 2005; 112(10):1414-8.
39. Martyn CN, Barker DJ, Osmond C. Mothers' pelvic size, fetal growth, and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK. *Lancet.* 1996; 348(9037):1264-8.
40. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ.* 1997; 315(7105):396-400.
41. Osmond C, Kajantie E, Forsen TJ, Eriksson JG, Barker DJ. Infant growth and stroke in adult life: the Helsinki birth cohort study. *Stroke.* 2007; 38(2):264-70.
42. Hermansen CL, Lorah KN. Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician.* 2007; 76(7):987-94.
43. Kröner C, Koletzko B. *Basiswissen Pädiatrie [E-Book].* Berlin/Heidelberg: Springer; 2010.

44. 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.
45. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res.* 2010; 67(1):1-8.
46. Mupsiloniller MJ, Paul T, Seeliger S. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. *J Neonatal Perinatal Med.* 2016; 9(3):233-42.
47. Fiess A, Kolb-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.
48. Fiess A, Schuster AK, Kolb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, Muether PS, et al. Corneal Aberrations in Former Preterm Infants: Results From The Wiesbaden Prematurity Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58(14):6374-8.
49. Van Cruchten S, Vrolyk V, Perron Lepage MF, Baudon M, Voute H, Schoofs S, et al. Pre- and Postnatal Development of the Eye: A Species Comparison. *Birth Defects Res.* 2017; 109(19):1540-67.
50. Moore K, Persaud TVN, Torchia MG, Viebahn C. *Embryologie: Entwicklungsstadien - Frühentwicklung - Organogenese - Klinik [E-Book].* München: Urban & Fischer, Elsevier 2013.
51. Wright KW. *Textbook of Ophthalmology.* Philadelphia, United States: Lippincott Williams and Wilkins; 1997: 67.
52. 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.
53. Kanski JJ. *Klinische Ophthalmologie: Lehrbuch und Atlas.* München: Urban & Fischer, Elsevier; 2003: 96.
54. Provis JM. Development of the primate retinal vasculature. *Prog Retin Eye Res.* 2001; 20(6):799-821.
55. Grehn F. *Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Auges [E-Book].* Berlin/Heidelberg: Springer; 2012.
56. Del Aguila-Carrasco AJ, Kruger PB, Lara F, Lopez-Gil N. Aberrations and accommodation. *Clin Exp Optom.* 2020; 103(1):95-103.

57. Knaus KR, Hipsley A, Blemker SS. The action of ciliary muscle contraction on accommodation of the lens explored with a 3D model. *Biomech Model Mechanobiol.* 2021; 20(3):879-94.
58. Baird PN, Saw SM, Lanca C, Guggenheim JA, Smith Iii EL, Zhou X, et al. Myopia. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(1):99.
59. 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.
60. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. A joint statement of the American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. *Pediatrics.* 1997; 100(2 Pt 1):273.
61. Staubach F, Lagrèze WA. Frühgeborenenretinopathie. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2002; 150(3):302-8.
62. Lucey JF, Dangman B. A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics.* 1984; 73(1):82-96.
63. Group BIUKC, Group BIAC, Group BINZC, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med.* 2013; 368(22):2094-104.
64. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology.* 2014; 105(1):55-63.
65. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Moddemann D, Poets C, Rabi Y, et al. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309(20):2111-20.
66. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, Dos Santos PG, da Costa MC, Procianny RS. The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010; 248(6):893-900.
67. 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.
68. Oberacher-Velten I, Segerer H, Helbig H. [Ophthalmological screening for retinopathy of prematurity]. *Ophthalmologe.* 2012; 109(12):1182-8.

69. Fledelius HC. Ophthalmic changes from age of 10 to 18 years. A longitudinal study of sequels to low birth weight. III. Ultrasound oculometry and keratometry of anterior eye segment. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1982; 60(3):393-402.
70. Snir M, Friling R, Weinberger D, Sherf I, Axer-Siegel R. Refraction and keratometry in 40 week old premature (corrected age) and term infants. *The British journal of ophthalmology*. 2004; 88(7):900-4.
71. 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.
72. Maier RF, Hummler H, Kellner U, Krohne TU, Lawrenz B, Lorenz B, et al. AWMF-Leitlinie: Augenärztliche Screening-Untersuchung bei Frühgeborenen [Internet]. 2020 [zitiert am 13.04.2021]. URL:https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-010I_S2k_Augenaerztliche_Screening-Untersuchung_Frühgeborene_2020-07.pdf
73. Dogra MR, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). *Indian J Pediatr*. 2017; 84(12):930-6.
74. Moreno TA, O'Connell RV, Chiu SJ, Farsiu S, Cabrera MT, Maldonado RS, et al. Choroid development and feasibility of choroidal imaging in the preterm and term infants utilizing SD-OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(6):4140-7.
75. International Committee for the Classification of Retinopathy of P. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123(7):991-9.
76. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics*. 2005; 116(1):15-23.
77. Ells AL, Wesolosky JD, Ingram AD, Mitchell PC, Platt AS. Low-dose ranibizumab as primary treatment of posterior type I retinopathy of prematurity. *Can J Ophthalmol*. 2017; 52(5):468-74.
78. Holmstrom G, Hellstrom A, Jakobsson P, Lundgren P, Tornqvist K, Wallin A. Evaluation of new guidelines for ROP screening in Sweden using SWEDROP - a national quality register. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93(3):265-8.
79. Holmstrom GE, Hellstrom A, Jakobsson PG, Lundgren P, Tornqvist K, Wallin A. Swedish national register for retinopathy of prematurity (SWEDROP) and the evaluation of screening in Sweden. *Arch Ophthalmol*. 2012; 130(11):1418-24.

80. Jefferies AL, Canadian Paediatric Society F, Newborn C. Retinopathy of prematurity: An update on screening and management. *Paediatr Child Health*. 2016; 21(2):101-8.
81. Larsen PP, Bründer MC, Petrak M, Jehle V, Lagrèze WA, Holz FG, et al. Frühgeborenenretinopathie-Screening: Trends über die vergangenen 5 Jahre an zwei deutschen Universitätskliniken. *Der Ophthalmologe*. 2018; 115(6):469-75.
82. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative G. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: natural history ROP: ocular outcome at 5(1/2) years in premature infants with birth weights less than 1251 g. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(5):595-9.
83. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B, et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1993; 100(2):230-7.
84. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 1990; 108(2):195-204.
85. Good WV, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative G. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004; 102:233-48; discussion 48-50.
86. Stahl A. [Review of clinical trials in retinopathy of prematurity : Current state and future perspectives]. *Ophthalmologe*. 2018; 115(6):456-63.
87. Krohne TU, Aisenbrey S, Holz FG. [Current therapeutic options in retinopathy of prematurity]. *Ophthalmologe*. 2012; 109(12):1189-97.
88. Dogra MR, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). *The Indian Journal of Pediatrics*. 2017; 84(12):930-6.
89. Bashinsky AL. Retinopathy of Prematurity. *N C Med J*. 2017; 78(2):124-8.
90. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR. Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: A 5-Year Retrospective Analysis. *Ophthalmology*. 2015; 122(5):1008-15.
91. 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.

92. Stahl A, Sukgen EA, Wu WC, Lepore D, Nakanishi H, Mazela J, et al. Effect of Intravitreal Aflibercept vs Laser Photocoagulation on Treatment Success of Retinopathy of Prematurity: The FIREFLY Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022; 328(4):348-59.
93. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 1(1):Cd009734.
94. Stahl A, Lagreze WA, Agostini HT. [Pathogenesis of retinopathy of prematurity]. *Ophthalmologie*. 2012; 109(12):1174-81.
95. Saw SM, Tong L, Chia KS, Koh D, Lee YS, Katz J, et al. The relation between birth size and the results of refractive error and biometry measurements in children. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88(4):538-42.
96. Kirwan C, O'Keefe M, Fitzsimon S. Central corneal thickness and corneal diameter in premature infants. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005; 83(6):751-3.
97. Cook A, White S, Batterbury M, Clark D. Ocular growth and refractive error development in premature infants without retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44(3):953-60.
98. Chen TC, Tsai TH, Shih YF, Yeh PT, Yang CH, Hu FC, et al. Long-term evaluation of refractive status and optical components in eyes of children born prematurely. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(12):6140-8.
99. Fiess A, Nickels S, Schulz A, Munzel T, Wild PS, Beutel ME, et al. The relationship of ocular geometry with refractive error in normal and low birth weight adults. *J Optom*. 2021; 14(1):50-7.
100. Fledelius HC. Pre-term delivery and the growth of the eye. An oculometric study of eye size around term-time. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1992; (204):10-5.
101. Fielder AR, Levene MI, Russell-Eggitt IM, Weale RA. Temperature--a factor in ocular development? *Dev Med Child Neurol*. 1986; 28(3):279-84.
102. Hodos W, Revzin AM, Kuenzel WJ. Thermal gradients in the chick eye: a contributing factor in experimental myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987; 28(11):1859-66.
103. Choi MY, Park IK, Yu YS. Long term refractive outcome in eyes of preterm infants with and without retinopathy of prematurity: comparison of keratometric value, axial length, anterior chamber depth, and lens thickness. *Br J Ophthalmol*. 2000; 84(2):138-43.

104. Dirani M, Islam FM, Baird PN. The role of birth weight in myopia--the genes in myopia twin study. *Ophthalmic Res.* 2009; 41(3):154-9.
105. 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.
106. Scholtz SK, Langenbucher A. [Calculating the Human Eye - The Evolution of Biometry for Cataract Surgery]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2020; 237(8):933-7.
107. Morais FB. Vision and the Nobel Prize. *Arq Bras Oftalmol.* 2018; 81(2):161-5.
108. Hoffmann PC, Hutz WW, Eckhardt HB, Heuring AH. [Intraocular lens calculation and ultrasound biometry: immersion and contact procedures]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1998; 213(3):161-5.
109. Guler E, Kulak AE, Totan Y, Yuvarlak A, Hepser IF. Comparison of a new optical biometry with an optical low-coherence reflectometry for ocular biometry. *Cont Lens Anterior Eye.* 2016; 39(5):336-41.
110. Williams D, Craft N. [Preeclampsia]. *Praxis (Bern 1994).* 2013; 102(2):107-10.
111. Wallace K, Harris S, Addison A, Bean C. HELLP Syndrome: Pathophysiology and Current Therapies. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018; 19(10):816-26.
112. Abraham M, Alramadhan S, Iniguez C, Duijts L, Jaddoe VW, Den Dekker HT, et al. A systematic review of maternal smoking during pregnancy and fetal measurements with meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 12(2):e0170946.
113. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Winhofer-Stockl Y, Bancher-Todesca D, Berger A, Repa A, et al. [Gestational diabetes mellitus (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2019; 131(Suppl 1):91-102.
114. Kong L, Nilsson IAK, Gissler M, Lavebratt C. Associations of Maternal Diabetes and Body Mass Index With Offspring Birth Weight and Prematurity. *JAMA Pediatr.* 2019; 173(4):371-8.
115. Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, Kappen C, Miller RK. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2015; 105(1):53-72.
116. 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.

117. Streit H. Haag Streit. Manual instructions for use Lenstar 900 German [Internet]. 2021 [zitiert am 13.03.2021]. URL:https://www.haag-streit.com/fileadmin/Haag-Streit_Diagnostics/biometry/lenstar/Manuals_IFUs/Manual_instructions_for_use_Lenstar_900__German_.pdf
118. Bjelos Roncevic M, Basic M, Cima I, Kuzmanovic Elabjer B, Bosnar D, Miletic D. Comparison of optical low-coherence reflectometry and applanation ultrasound biometry on intraocular lens power calculation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249(1):69-75.
119. Rauscher FG, Hiemisch A, Kiess W, Michael R. Feasibility and repeatability of ocular biometry measured with Lenstar LS 900 in a large group of children and adolescents. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2021; 41(3):512-22.
120. Buckhurst PJ, Wolffsohn JS, Shah S, Naroo SA, Davies LN, Berrow EJ. A new optical low coherence reflectometry device for ocular biometry in cataract patients. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93(7):949-53.
121. Rohrer K, Frueh BE, Walti R, Clemetson IA, Tappeiner C, Goldblum D. Comparison and evaluation of ocular biometry using a new noncontact optical low-coherence reflectometer. *Ophthalmology*. 2009; 116(11):2087-92.
122. Bjelos Roncevic M, Basic M, Cima I, Kuzmanovic Elabjer B, Bosnar D, Miletic D. Intraobserver and interobserver repeatability of ocular components measurement in cataract eyes using a new optical low coherence reflectometer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249(1):83-7.
123. Wang L, Hill WE, Koch DD. Evaluation of intraocular lens power prediction methods using the American Society of Cataract and Refractive Surgeons Post-Keratometric Intraocular Lens Power Calculator. *J Cataract Refract Surg*. 2010; 36(9):1466-73.
124. Wang L, Tang M, Huang D, Weikert MP, Koch DD. Comparison of Newer Intraocular Lens Power Calculation Methods for Eyes after Corneal Refractive Surgery. *Ophthalmology*. 2015; 122(12):2443-9.
125. Friling R, Weinberger D, Kremer I, Avisar R, Sirota L, Snir M. Keratometry measurements in preterm and full term newborn infants. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88(1):8-10.
126. Autzen T, Bjornstrom L. Central corneal thickness in premature babies. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1991; 69(2):251-2.

127. al-Umran KU, Pandolfi MF. Corneal diameter in premature infants. *Br J Ophthalmol*. 1992; 76(5):292-3.
128. Portellinha W, Belfort R, Jr. Central and peripheral corneal thickness in newborns. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1991; 69(2):247-50.
129. Friling R, Weinberger D, Kremer I, Avisar R, Sirota L, Snir M. Keratometry measurements in preterm and full term newborn infants. *British Journal of Ophthalmology*. 2004; 88(1):8-10.
130. Gordon RA, Donzis PB. Refractive development of the human eye. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103(6):785-9.
131. Hittner HM, Rhodes LM, McPherson AR. Anterior segment abnormalities in cicatricial retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1979; 86(5):803-16.
132. Yeter V, Ariturk N, H BI, Sullu Y, Gungor I. Effects of Birth Weight on Anterior Segment Measurements in Full-Term Children Without Low Birth Weight by Dual-Scheimpflug Analyzer. *Am J Ophthalmol*. 2015; 160(4):832-40 e1.
133. Raffa LH, Abudaowd O, Bugshan N, Fagih SN, Hamdi T. The impact of moderate-to-late prematurity on ocular structures and visual function in Saudi children. *Niger J Clin Pract*. 2021; 24(10):1551-7.
134. Fledelius HC. Pre-term delivery and subsequent ocular development. A 7-10 year follow-up of children screened 1982-84 for ROP. 3) Refraction. Myopia of prematurity. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996; 74(3):297-300.
135. Yang CS, Wang AG, Shih YF, Hsu WM. Astigmatism and biometric optic components of diode laser-treated threshold retinopathy of prematurity at 9 years of age. *Eye (Lond)*. 2013; 27(3):374-81.
136. Fielder AR, Quinn GE. Myopia of prematurity: nature, nurture, or disease? *Br J Ophthalmol*. 1997; 81(1):2-3.
137. Sun X, Dai Y, Chen Y, Yu DY, Cringle SJ, Chen J, et al. Primary angle closure glaucoma: What we know and what we don't know. *Prog Retin Eye Res*. 2017; 57:26-45.
138. Hirano S, Yamamoto Y, Takayama H, Sugata Y, Matsuo K. [Ultrasonic observation of eyes in premature babies. Part 6: Growth curves of ocular axial length and its components (author's transl)]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1979; 83(9):1679-93.
139. Rozema JJ, Herscovici Z, Snir M, Axer-Siegel R. Analysing the ocular biometry of new-born infants. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2018; 38(2):119-28.

140. Trivedi RH, Wilson ME. Biometry data from caucasian and african-american cataractous pediatric eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(10):4671-8.
141. Groot ALW, Lissenberg-Witte BI, van Rijn LJ, Hartong DT. Meta-analysis of ocular axial length in newborns and infants up to 3 years of age. *Surv Ophthalmol.* 2022; 67(2):342-52.
142. Saunders KJ, McCulloch DL, Shepherd AJ, Wilkinson AG. Emmetropisation following preterm birth. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86(9):1035-40.
143. Harayama K, Amemiya T, Nishimura H. Development of the eyeball during fetal life. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1981; 18(4):37-40.
144. Yang CS, Wang AG, Shih YF, Hsu WM. Long-term biometric optic components of diode laser-treated threshold retinopathy of prematurity at 9 years of age. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91(4):e276-82.
145. 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.
146. Fisher DE, Klein BE, Wong TY, Rotter JI, Li X, Shrager S, et al. Incidence of Age-Related Macular Degeneration in a Multi-Ethnic United States Population: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology.* 2016; 123(6):1297-308.
147. Fu Y, Geng D, Liu H, Che H. Myopia and/or longer axial length are protective against diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94(4):346-52.
148. Pan CW, Ikram MK, Cheung CY, Choi HW, Cheung CM, Jonas JB, et al. Refractive errors and age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2013; 120(10):2058-65.
149. Kardaras D, Papageorgiou E, Gaitana K, Grivea I, Dimitriou VA, Androudi S, et al. The Association Between Retinopathy of Prematurity and Ocular Growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019; 60(1):98-106.
150. Kent D, Pennie F, Laws D, White S, Clark D. The influence of retinopathy of prematurity on ocular growth. *Eye (Lond).* 2000; 14 (Pt 1):23-9.
151. Fledelius HC. Ophthalmic changes from age of 10 to 18 years. A longitudinal study of sequels to low birth weight. I. Refraction. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1980; 58(6):889-98.

152. Ozdemir O, Ozen Tunay Z, Erginturk Acar D. Growth of biometric components and development of refractive errors in premature infants with or without retinopathy of prematurity. *Turk J Med Sci.* 2016; 46(2):468-73.
153. Kaur S, Dogra M, Sukhija J, Samanta R, Singh SR, Grover S, et al. Preterm refraction and ocular biometry in children with and without retinopathy of prematurity in the first year of life. *J AAPOS.* 2021; 25(5):271 e1- e6.
154. Garcia-Valenzuela E, Kaufman LM. High myopia associated with retinopathy of prematurity is primarily lenticular. *J AAPOS.* 2005; 9(2):121-8.
155. Crofts BJ, King R, Johnson A. The contribution of low birth weight to severe vision loss in a geographically defined population. *Br J Ophthalmol.* 1998; 82(1):9-13.
156. Darlow BA, Clemett RS, Horwood LJ, Mogridge N. Prospective study of New Zealand infants with birth weight less than 1500 g and screened for retinopathy of prematurity: visual outcome at age 7-8 years. *Br J Ophthalmol.* 1997; 81(11):935-40.
157. Holmstrom M, el Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological long-term follow up of preterm infants: a population based, prospective study of the refraction and its development. *Br J Ophthalmol.* 1998; 82(11):1265-71.
158. Fledelius HC. Ophthalmic changes from age of 10 to 18 years. A longitudinal study of sequels to low birth weight. II. Visual acuity. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1981; 59(1):64-70.
159. Fledelius HC. Inhibited growth and development as permanent features of low birth weight. A longitudinal study of eye size, height, head circumference, interpupillary distance and exophthalmometry, as measured at age of 10 and 18 years. *Acta Paediatr Scand.* 1982; 71(4):645-50.
160. Fledelius HC. Pre-term delivery and subsequent ocular development. A 7-10 year follow-up of children screened 1982-84 for ROP. 4) Oculometric - and other metric considerations. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996; 74(3):301-5.
161. Laws D, Shaw DE, Robinson J, Jones HS, Ng YK, Fielder AR. Retinopathy of prematurity: a prospective study. Review at six months. *Eye (Lond).* 1992; 6 (Pt 5):477-83.
162. Sebris SL, Dobson V, Hartmann EE. Assessment and prediction of visual acuity in 3- to 4-year-old children born prior to term. *Hum Neurobiol.* 1984; 3(2):87-92.
163. Gallo JE, Fagerholm P. Low-grade myopia in children with regressed retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1993; 71(4):519-23.

164. Quinn GE, Dobson V, Repka MX, Reynolds J, Kivlin J, Davis B, et al. Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1992; 99(3):329-40.
165. Chua SY, Sabanayagam C, Cheung YB, Chia A, Valenzuela RK, Tan D, et al. Age of onset of myopia predicts risk of high myopia in later childhood in myopic Singapore children. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2016; 36(4):388-94.
166. Wu PC, Huang HM, Yu HJ, Fang PC, Chen CT. Epidemiology of Myopia. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016; 5(6):386-93.
167. Quinn GE, Dobson V, Kivlin J, Kaufman LM, Repka MX, Reynolds JD, et al. Prevalence of myopia between 3 months and 5 1/2 years in preterm infants with and without retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1998; 105(7):1292-300.
168. Connolly BP, Ng EY, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology*. 2002; 109(5):936-41.
169. Wu WC, Lin RI, Shih CP, Wang NK, Chen YP, Chao AN, et al. Visual acuity, optical components, and macular abnormalities in patients with a history of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2012; 119(9):1907-16.
170. Marcus MW, de Vries MM, Junoy Montolio FG, Jansonius NM. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2011; 118(10):1989-94 e2.

8 Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater, der bei Fragen immer erreichbar und vor allem bei der schriftlichen Ausarbeitung eine große Hilfe war. In dem Rahmen bedanke ich mich ebenfalls bei meinem Betreuer, der nicht nur ein Motivator, Unterstützer und Kaffeeversorger war, sondern auch jederzeit ein offenes Ohr für Fragen und Wünsche hatte.

Natürlich bedanke ich mich vor allem bei den teilnehmenden Probanden, für ihre Zeit und für ihr Interesse an unserer Studie. Erst durch ihre Teilnahme konnten unsere Ergebnisse möglich gemacht werden.

Meiner Familie gebührt ein besonders großer Dank, da sie mir den Weg überhaupt erst ermöglicht haben. Ihre durchgehende Unterstützung, nicht nur im Rahmen meiner Dissertation, hat mir immer sehr viel Kraft gegeben. Vor allem meine Eltern haben mich immer ermutigt meinen Weg nicht aus den Augen zu verlieren. Für die Geduld, die ihr mit mir hattet, danke ich euch sehr.

9 Tabellarischer Lebenslauf

Wissenschaftlicher Werdegang

03/19 - 12/21: Mitarbeit in der Arbeitsgruppe zur Erforschung der Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit und Augenveränderungen im Erwachsenenalter im Rahmen der „Gutenberg Prematurity Eye Study“ unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. Alexander K. Schuster und PD Dr. med. Achim Fieß, Universitätsklinikum Mainz (Direktor Prof. N. Pfeiffer)

Publikationen:

Fiess A, Nauen H, Mildenerger E, Zepp F, Urschitz MS, Pfeiffer N, et al. Ocular geometry in adults born extreme, very and moderately preterm with and without retinopathy of prematurity: results from Gutenberg Prematurity Eye Study. Br J Ophthalmol. 2022.