

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

Einfluss von Frühgeburtlichkeit und assoziierten Faktoren auf das Auftreten von Refraktions-,  
Akkommodations- und Linsentrübungsänderungen im Erwachsenenalter

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

Vorgelegt von

Agnes Henrike Fauer  
aus Wien, Österreich

Mainz, 2023

Tag der Promotion:

11. Dezember 2023

Diese Arbeit ist meiner Familie gewidmet



## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Frühgeburtlichkeit allgemein.....	3
2.1.1 Definition Frühgeburtlichkeit.....	3
2.1.2 Geschichte der Frühgeburtlichkeit.....	3
2.1.3 Ursachen für Frühgeburtlichkeit.....	5
2.1.4 Veränderte Umweltbedingungen bei Frühgeborenen.....	6
2.1.5 Komplikationen bei Frühgeburtlichkeit.....	8
2.2 Beeinträchtigungen der okulären Entwicklung Frühgeborener.....	14
2.2.1 Aufbau des Auges.....	14
2.2.2 Grundlagen der Refraktion.....	17
2.2.3 Entwicklung der Augengeometrie.....	21
2.2.4 Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf den Aufbau des Auges.....	23
2.2.5 Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf Brechkraftfehler und Visus.....	28
2.2.6 Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die Akkommodation.....	33
2.2.7 Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf Makula und Fovea.....	34
2.2.8 Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die Papille und die peripapilläre Umgebung.....	35
2.3 Frühgeburtlichkeit und altersbedingte okuläre Pathologien.....	37
2.3.1 Altersbedingte Makuladegeneration.....	37
2.3.2 Glaukom.....	39
2.3.3 Katarakt.....	41
3 Material und Methoden.....	45
3.1 Studienart.....	45
3.2 Studiendesign.....	45

3.2.1	Zielparameter .....	46
3.2.2	Untersuchungszeitraum .....	46
3.2.3	Ein- und Ausschlusskriterien .....	46
3.2.4	Kategorisierung der Studienteilnehmenden.....	47
3.3	Datenerhebung im Rahmen der Gutenberg Prematurity Eye Study GPES.....	47
3.3.1	Patientenakten .....	47
3.3.2	Augenärztliche Untersuchung und Fragebogen.....	47
3.4	Autorefrakto-Keratometer .....	48
3.4.1	Vermessung der Refraktion.....	49
3.4.2	Vermessung der Akkommodation.....	50
3.4.3	Vermessung der Linsentrübung .....	50
3.5	Ermittlung des sozioökonomischen Status .....	51
3.6	Kofaktoren.....	53
3.7	Statistik .....	53
4	Ergebnisse .....	55
4.1	Charakteristika der Studienteilnehmenden .....	55
4.1.1	Geburtsparameter .....	57
4.1.2	Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen.....	58
4.1.3	Umgebungsfaktoren.....	59
4.2	Refraktion.....	60
4.2.1	Sphärisches Äquivalent.....	60
4.2.2	Astigmatismus.....	62
4.2.3	Anisometropie und Anisoastigmatismus.....	64
4.3	Akkommodation und Linsentrübung .....	68
4.4	Sensitivitätsanalysen.....	70
5	Diskussion .....	71
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	71
5.2	Stärken und Schwächen .....	71
5.2.1	Studiendesign .....	71
5.2.2	Refraktion.....	73
5.2.3	Akkommodation .....	74

5.2.4	Linsentrübung .....	74
5.3	Validität und Reproduzierbarkeit .....	74
5.4	Patientencharakteristika .....	75
5.5	Refraktion.....	76
5.5.1	Sphärisches Äquivalent und Parameter der Frühgeburtlichkeit .....	76
5.5.2	Anisometropie .....	78
5.5.3	Astigmatismus und Anisoastigmatismus.....	78
5.5.4	Klinische Implikation.....	79
5.6	Akkommodation und Linsentrübung .....	79
5.7	Ausblick.....	80
6	Zusammenfassung .....	81
7	Literaturverzeichnis.....	i
8	Danksagung .....	xv
9	Tabellarischer Lebenslauf.....	xvi

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	Akkommodationsbreite, in dpt
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
AR	refractive error, Brechkraftfehler
AR-MIN	minimaler Wert durch AR gemessen, in dpt
AR-MAX	maximaler Wert durch AR gemessen, in dpt
AP-ROP	aggressiv-posteriore Frühgeborenenretinopathie
BEAT-ROP	Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity Studie
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
CCT	central corneal thickness, zentrale Hornhautdicke
CDR	Cup-Disc-Ratio
CKD	chronische Niereninsuffizienz
COI.A	Verhältnis der Trübung im Pupillenzentrum mit einem Durchmesser von 3mm
COI.H	Größe der Trübung im Pupillenzentrum mit einem vertikalen Durchmesser von 3mm
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Continuous positive airway pressure, dauerhafter positiver Beatmungsdruck
CRYO-ROP	Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Studie
dpt	Dioptrien
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EOS	Erweiterte Oberschule
ETROP	Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Studie
FH	Fachhochschule
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GEE	general estimating equations, generalisierte Schätzungsgleichungen
GHS	Gutenberg Health Study



GPES	Gutenberg Prematurity Eye Study
IGF 1	Insulin like growth factor 1
IUGR	intrauterine growth restriction, intrauterine Wachstumsrestriktion
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
K <sub>1</sub>	Bildlinie 1
K <sub>2</sub>	Bildlinie 2
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KKV	Kreis kleinster Verwirrungen
KM	corneal curvature radius
LDL	Low-Density Lipoprotein
logMAR	logarithm of the minimum angle of resolution
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MOP	Myopia of Prematurity, Frühgeborenenmyopie
n	Anzahl
NdYAG-Laser	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NIKBUT	non-invasive break-up-time, nichtinvasive Tränenaufruchszeit
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OCT	optische Kohärenztomografie
OHTS	Ocular Hypertension Treatment Study
o. n. A.	ohne nähere Angabe
p	Signifikanzwert
PDI	psychomotor developmental index, psychomotorischer Entwicklungsindex
PGH	Produktionsgenossenschaften des Handwerks
POI	Verhältnis der Trübung zur gesamten Peripherie
POS	Polytechnische Oberschule
POWG	primäres Offenwinkelglaukom

PPROM	preterm premature rupture of the membranes, vorzeitige Ruptur fetaler Membranen
pRNFL	retinal nerve fiber layer, periphere retinale Nervenfaserschicht
Pupil size MIN	minimaler Pupillendurchmesser, in mm
Pupil size MAX	maximaler Pupillendurchmesser, in mm
PVH	periventrikuläre Hämorrhagie
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
RDS	respiratory distress syndrome, Atemnotsyndrom
RNFL	retinal nerve fiber layer, retinale Nervenfaserschicht
ROP	retinopathy of prematurity, Frühgeborenenretinopathie
RPE	retinales Pigmentepithel
Schätzer	Beta-Schätzung
SD-OCT	Spektral-Domän optische Kohärenztomographie
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome, SARS-assoziiertes Coronavirus 2
SES	sozioökonomischer Status
SGA	small for gestational age, ehemals Reifgeborene, deren Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile liegt
SS	Schwangerschaft
SOP	Standard operating procedure
SSW	Schwangerschaftswoche
TPOS	Ausgangsposition
TVL	Tunica vasculosis lentis
u.a.	unter anderem
VA	visual acuity, Sehschärfe
VEGF	vascular endothelial growth factor, Gruppe von Signalmolekülen
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation.
WPS	Wiesbaden Prematurity Study

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Schematische Darstellung der ROP-Zonen, modifiziert nach Grehn (83).....	12
Abbildung 2 - Fundusfotografie einer ehemals reifgeborenen Person.....	15
Abbildung 3 - Einfluss der Bulbuslänge auf Brechkraftfehler, modifiziert nach Grehn (83) ....	18
Abbildung 4 - Sturm'sches Konoid, modifiziert nach Kroll et al. (115) .....	19
Abbildung 5 - Autorefraktor NIDEK ARK-1s.....	48
Abbildung 6 - Fließschema der Teilnehmendenrekrutierung.....	56
Abbildung 7 - Boxplot zum Vergleich des sphärischen Äquivalents der einzelnen nach GA eingeteilten Gruppen .....	60
Abbildung 8 - Boxplot zum Vergleich von ROP-behandelten Teilnehmern mit Laser- vs. Kryotherapie.....	61
Abbildung 9 - Boxplot zum Vergleich des Astigmatismus aufgeteilt nach den einzelnen GA-Gruppen .....	63
Abbildung 10 - Boxplot des Anisoastigmatismus aufgeteilt nach den einzelnen GA-Gruppen .....	65
Abbildung 11 - Boxplot der Anisometropie aufgeteilt nach den einzelnen GA-Gruppen.....	65
Abbildung 12 - Boxplot der Akkommodation aufgeteilt nach den einzelnen GA-Gruppen .....	69
Abbildung 13 - Boxplot der Trübungsgröße in mm aufgeteilt nach den einzelnen GA-Gruppen .....	69

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Klinische Klassifikation der altersbedingten Makuladegeneration (AMD), modifiziert nach Ferris et al. (176) .....	38
Tabelle 2 - Berechnungsgrundlage für den SES-Index, modifiziert nach Lambert et al. (204) .....	52
Tabelle 3 - Geburtsparameter.....	57
Tabelle 4 - Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen .....	58
Tabelle 5 - Umgebungsfaktoren .....	59
Tabelle 6 - Sphärisches Äquivalent .....	61
Tabelle 7 - Astigmatismus .....	62
Tabelle 8 - Astigmatismus quantile Regressionsmodelle .....	63
Tabelle 9 - Anisometropie und Anisoastigmatismus .....	66
Tabelle 10 - Anisometropie und Anisoastigmatismus Assoziationsanalysen .....	67
Tabelle 11 - Akkommodation uni- und multivariates Modell .....	68

## 1 Einleitung

Frühgeburtlichkeit ist definiert als Geburt vor 37+0 Schwangerschaftswochen (SSW) (1). Hiervon sind jährlich weltweit etwa 15 Millionen Neugeborene betroffen, somit ist fast jedes 10. Neugeborene zu früh geboren (2). Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit können sowohl bei pathologischen Aberrationen der Mutter als auch des Kindes gefunden werden, wobei oft kein konkreter Auslöser für die vorzeitige Geburt benennbar ist (3).

Durch die stetigen Fortschritte in der medizinischen Versorgung überleben zunehmend unreifer geborene Kinder die peri- und postnatale Zeit einer vorzeitigen Geburt, weswegen sowohl behandelnde Ärzte als auch die Eltern vor neuen Herausforderungen stehen. Insbesondere bei extrem Frühgeborenen (Geburt mit einem Gestationsalter (GA) von  $\leq 28$  Wochen) resultieren hieraus medizinisch relevante Folgen: Das Neugeborene muss sich schlagartig an eine neue Umgebung anpassen, für deren Wechsel die Vorbereitungen in der fetalen Entwicklung des Körpers noch nicht abgeschlossen sind. Dies kann in unterschiedlichen Ausprägungsgraden sämtliche Organsysteme betreffen. Je unreifer das Neugeborene, desto gravierender fallen die Auswirkungen auf die direkt postnatale als auch auf die langfristige Entwicklung bis zum Erwachsenenalter aus. Extrem frühgeborene Säuglinge haben ein erhöhtes Risiko für das postnatale Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC), intraventrikuläre Hirnblutungen und bronchopulmonale Dysplasien (BPD) (4). Darüber hinaus zeigen zahlreiche Daten, dass Personen mit niedrigem Geburtsgewicht als Surrogatmarker für Frühgeburtlichkeit ein erhöhtes Risiko für zahlreiche altersassoziierte Erkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder das metabolische Syndrom bis hin zur koronaren Herzkrankheit aufweisen (5,6).

Die Augenentwicklung ist zum Zeitpunkt der Geburt bei Frühgeborenen noch nicht vollständig abgeschlossen, sodass die geänderten Umweltbedingungen hierauf einen Einfluss nehmen: Frühgeburtlichkeit ist mit dem Auftreten der Frühgeborenenretinopathie (ROP) assoziiert (7). In zahlreichen Studien wurde nachgewiesen, dass die ROP respektive ihre Therapie zusammen mit Frühgeburtlichkeit Risikofaktoren für eine reduzierte Sehschärfe, beeinträchtigt Stereosehen, gehäuftes Auftreten für Strabismus und Amblyopie in der Kindheit sind (8–11).

Darüber hinaus beeinflusst Frühgeburtlichkeit die Augengeometrie und Refraktion im Kindesalter (12–15). Frühgeborene Personen haben in der Kindheit eine steilere Hornhaut sowie eine kürzere Augapfellaenge und zeigen häufiger myope Brechkraftfehler (12,16–18). Besonders ehemals Frühgeborene mit fortgeschrittenen ROP Stadien und Therapienotwendigkeit weisen eine erhöhte Linsendicke in der Kindheit auf, was mit einer veränderten Linsenconsistenz assoziiert sein könnte (19–21). Es wird darüber spekuliert, ob dies ein Risikofaktor für Linsentrübungen und eine Kataraktentwicklung im späteren Leben sein kann. Während bei Frühgeborenen mit einer ROP in Stadium 4 und 5 eine erhöhte Prävalenz an Katarakten in der Kindheit beobachtet werden konnte (22), existieren bisher

kaum Daten zu den Effekten der Frühgeburtlichkeit und assoziierten Faktoren auf die Langzeitentwicklung der Linse bis zum Erwachsenenalter.

Außerdem konnte bei ehemals frühgeborenen Personen in der Kindheit eine geringere Akkommodationsrate nachgewiesen werden (23), was ebenfalls ein Hinweis auf eine veränderte Linsenentwicklung ist. Bisher gibt es allerdings ebenfalls noch keine Langzeitdaten zur Akkommodation bei Frühgeborenen im Erwachsenenalter.

Neuste Daten liefern erste Hinweise, dass frühgeborene Kinder auch noch im jungen Erwachsenenalter von 25-29 Jahren ein erhöhtes Risiko für myope Brechkraftfehler und eine höhere Anisometropie aufweisen (24,25). In der vor Kurzem erschienen Studie aus der bevölkerungsbasierten Kohorte der Gutenberg Gesundheitsstudie (GHS) fanden die Autoren erstmalig eine Assoziation zwischen niedrigem Geburtsgewicht (< 2500g) als Surrogatmarker für Frühgeburtlichkeit und einem erhöhten Risiko für myope Refraktionsfehler bei Erwachsenen im Alter zwischen 35-74 Jahren (16). Allerdings lässt diese Studie aufgrund der Datenerhebung keine Differenzierung zwischen Geburtsgewicht, Gestationsalter und Auftreten und eventueller Behandlung der postnatalen ROP zu. Deshalb sind die Auswirkungen der unterschiedlichen Grade der Frühgeburtlichkeit mit und ohne Auftreten und Behandlung der ROP im Erwachsenenalter auf die Brechkraftfehler, Akkommodation und Linsentrübung bisher unklar.

Ziel dieser Dissertation ist es daher mittels der bisher größten und ältesten erwachsenen Frühgeborenenkohorte die langfristigen Auswirkungen auf Brechkraftfehler, Akkommodation und Linsentrübung von ehemals moderat, stark und extrem Frühgeborenen mit und ohne ROP im Vergleich zu einer reifgeborenen Kontrollgruppe im Alter von 18 bis 52 Jahren zu analysieren.

## **2 Literaturdiskussion**

### **2.1 Frühgeburtlichkeit allgemein**

#### **2.1.1 Definition Frühgeburtlichkeit**

Als Frühgeburt wird ein lebendgeborenes Kind bezeichnet, das vor einem Gestationsalter (GA) von 37+0 Schwangerschaftswochen geboren wurde. Dies kann weiter durch einzelne Subkategorien eingeteilt werden, die sich ebenfalls an dem GA orientieren: Extreme Frühgeburtlichkeit mit einem GA von weniger als 28 SSW, stark Frühgeborene (GA zwischen 28 und weniger als 32 SSW) und moderate bzw. späte Frühgeborene mit einem GA zwischen 32 und unter 37 SSW (26). Diese Definition ist allerdings relativ neu: Noch in den fünfziger Jahren war ein Geburtsgewicht von unter 2500g der ausschlaggebende Faktor, um als Frühgeburt gewertet zu werden (27). Dieser Umstand reduziert unter anderem maßgeblich die Vergleichbarkeit zwischen vorangegangenen und aktuelleren Studien.

#### **2.1.2 Geschichte der Frühgeburtlichkeit**

In den letzten 100 bis 150 Jahren gelang in der Medizin durch vielfältige technische Fortschritte und neue medizinische Erkenntnisse ein beeindruckender Wandel in der Versorgung Frühgeborener – wo vor einhundert Jahren kaum Überlebenschancen bestanden, erreichen diese ehemals Frühgeborenen mittlerweile regulär das Erwachsenenalter. In der westlichen Gesellschaft genoss die Neonatologie und mit ihr das Thema Frühgeburtlichkeit erstmalig zu Ende des 19. Jahrhunderts große Aufmerksamkeit, als die Kindessterblichkeit von 230/1000 Geburten ein vormals nie dagewesenes Hoch erreichte bei gleichzeitig sinkenden Geburtenraten und die Angst vor einer Entvölkerung wuchs (28,29). Ärzte wie Bernheim, Schloßmann und Budin wirkten maßgeblich an der Verbesserung der Versorgung mit. Dies geschah etwa durch die Eröffnung der ersten Säuglingsheime ihrer Art in Dresden 1898 bzw. mit staatlicher Förderung in Zürich (Schweiz) im Jahr 1908 (30,31). Budin war es auch, der durch seine Veröffentlichung Wissen hinsichtlich einer verbesserten Fütterung und Hygiene Frühgeborener sowie der Temperaturregulation durch Inkubatoren verbreitete (32).

Eine Fortführung und Verbesserung des Säuglingsheims von Bernheim wurde in den USA 1922 von Hess errichtet – ein Zentrum für Frühgeborene erstmalig mit laufenden Inkubatoren mit Sauerstoffversorgung (33). Viele Faktoren und daraus resultierende Folgen waren jedoch noch unklar: Aus Sorge vor dem Einschleppen möglicher Infektionskrankheiten durch die Eltern blieb diesen der Zugang zu ihren Kindern in der Neonatologie lange Zeit verwehrt – auch wenn es hierfür keinerlei oder nur fragliche wissenschaftliche Belege gab. Diese erschwerte Mutter-Kind-Bindung durch die Trennung hatte zur Folge, dass im Inkubator behandelte Frühgeborene seltener durch ihre Mütter wieder zurückgenommen werden wollten (32). Auch wurden Frühgeborene mit Atemnotsyndrom aus Angst vor einer

vermeintlich erhöhten Aspirations- und daraus resultierender Pneumoniegefahr für etwa 2-3 Tage, angepasst an das Geburtsgewicht, zunächst postnatal nicht gefüttert (34,35). Die ersten Bestrebungen der Anwendungen von intravenöser Therapie wie intravenöser Flüssigkeitsgabe und Bluttransfusionen erfolgten nach dem Ende des 2. Weltkriegs (32). Wenige Jahre später hielt eine weitere Neuerung Einzug in die Versorgung der Frühgeborenenversorgung: Es erfolgte eine Adaptation durch eine externe Temperaturregulation, was zu einer verminderten Letalität in den ersten fünf Tagen postnatal führte (36). All diese Maßnahmen trugen zu einer Verbesserung der medizinischen Versorgung der Frühgeborenen und somit auch ihrer Überlebenschancen bei. Hierdurch traten jedoch nach und nach neue Erkrankungen auf, die als Folge der Frühgeburtlichkeit und teilweise auch deren Behandlung anzusehen waren (37,38), unter anderem etwa die retrolentale Fibroplasie, die vor allem bei einer hohen externen Sauerstoffzufuhr auftrat und später in der Nomenklatur den deskriptiven Namen Retionpathy of Prematurity (ROP) erhalten sollte (39). Als eine Folge daraus wurde versucht, die Sauerstoffzufuhr deutlich zu restringieren, was sich wiederum darauf auswirkte, dass nun verstärkt das Atemnotsyndrom sowie Zerebralpareesen auftraten und dies zu einer höheren Sterblichkeit führte (40,41).

Auch wenn Maßnahmen wie das initiale Nichtfüttern bei Kindern mit Atemnotsyndrom (engl. respiratory distress syndrome = RDS) bis in die 60er Jahre durchgeführt wurden, so konnte durch die intravenöse Gabe von Glukose und Bikarbonat die Mortalität erneut, unter anderem besonders bei Leichtgeborenen mit RDS, deutlich gesenkt werden (42). Danach gab es erste Hinweise, dass die enterale Aufnahme der Nährstoffe zu geringeren Mortalitätsraten als die Infusionstherapie führte (43). Auch wurden in späteren Jahren Beatmungsgeräte, ursprünglich nur für Erwachsene ausgelegt, so weiterentwickelt, dass auch Frühgeborene von ihnen profitieren konnten.

1970 wurden die ersten neonatologischen Intensivstationen, entstanden aus vormaligen Neugeborenenstationen, eröffnet (30). Auf diesen Stationen kamen weiterentwickelte Beatmungsgeräte wie CPAP-Beatmungsgeräte (engl.: continuous positive airway pressure), welche ursprünglich nur für Erwachsene ausgelegt waren, in der Versorgung von Kindern mit Atemnotsyndrom zum Einsatz (32). Ab 1980 wurden bereits Frühgeborene unter 1500g konsequent beatmet. Hierfür nutzte man speziell auf Neugeborene ausgelegte Beatmungsgeräte, deren Sauerstoffzufuhr nichtinvasiv überwacht werden konnte (44). Der Einsatz von Betamethason zur Induktion der Lungenreife im pränatalen Stadium vollzog sich in der Mitte der 80er Jahre ebenso wie die Anwendung der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) bei schwerkranken Kindern. Die indizierte Surfactantgabe bei Atemnotsyndrom folgte nur wenige Jahre später (45,46). All diese neuen Maßnahmen trugen maßgeblich zu einer reduzierten Mortalitäts- und Morbiditätsrate, letztere vor allem bei Surfactantgabe bei (47).

Die aktuellen Leitlinien von der WHO aus dem Jahr 2015 empfehlen als weitere situationsverbessernde Therapieansätze die pränatale Kortikosteroidgabe, die Tokolyse als



Wehenhemmung bei Frühgeburt, Magnesiumsulfatgabe zur Prävention neurologischer Folgeerkrankungen, Antibiotikaprofylaxe beispielsweise bei vorzeitigen Membranrupturen, eine optimale Art des Geburtsvorgangs für die Mutter, Wärmeversorgung, Känguru-Care, sowie den Einsatz von CPAP und Surfactant bei RDS und eine angemessene Sauerstoffversorgung (48).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im letzten Jahrhundert massive Veränderungen und Fortschritte in der Versorgung Frühgeborener stattgefunden haben, wodurch eine starke Reduktion der Säuglingssterblichkeit herbeigeführt werden konnte. In Deutschland konnte sie von knapp unter 250/1000 im Jahr 1872 auf 2019 3/1000 verstorbene Säuglinge jährlich gesenkt werden (49). Auch deren auslösende Faktoren haben über den Lauf der Jahre andere Formen angenommen. Nahmen Ende des 19. Jahrhunderts noch Infektionserkrankungen und Hygienemangel einen hohen Stellenwert ein, so hat sich der Fokus in den letzten Jahrzehnten immer mehr in Richtung des Faktors Frühgeburtlichkeit als Ursache für die Säuglingssterblichkeit und erhöhter perinataler Morbidität verschoben (3,50,51). Durch die verbesserten Überlebensraten extrem frühgeborener Kinder treten vermehrt die zahlreichen Erkrankungen zutage, die das Leben der Frühgeborenen nicht nur im Kindesalter beeinflussen, sondern deren Auswirkungen bis in das Erwachsenenalter hineinreichen (52,53).

### **2.1.3 Ursachen für Frühgeburtlichkeit**

Es gibt zahlreiche Gründe, warum ein termingerechtes Austragen von kindlicher oder mütterlicher Seite aus nicht möglich sein kann. Es ist eine Errungenschaft der Medizin, dass zunehmend mehr Kinder den vorzeitigen Abbruch des intrauterinen Reifungsprozesses überleben.

Frühgeborene können nach ihrem Geburtsmechanismus eingeteilt werden. Sie kommen entweder nach spontaner Geburt, nach vorzeitiger Ruptur der fetalen Membranen (engl. preterm premature rupture of the membranes = PPRM) oder aufgrund vonseiten maternaler oder fetaler Indikation frühzeitiger Weheneinleitung oder Sectio caesarea auf die Welt (3). Durch eine sachgerechte perinatale Versorgung wie adäquate Hygienemaßnahmen, Antibiotikaprofylaxe, Surfactantgabe und Sauerstofftherapie konnte die Frühgeborenensterblichkeitsrate massiv gesenkt werden, Maßnahmen, auf die man zu Beginn des 20. Jahrhunderts noch keinen Zugriff hatte. Meist ist für die Frühgeburtlichkeit kein konkreter Auslöser nennbar, vielmehr ist es oftmals ein Zusammenspiel diverser Faktoren. Hierzu zählen unter anderem Infektionen oder Inflammationen, Stress, Gefäßerkrankungen und daraus resultierende Ischämien oder Blutungen im uteroplazentären Bereich, uterine Überdehnung oder immunologische Prozesse (3,54).

Als bekannte Risikofaktoren gelten unter anderem eine vorangegangene Frühgeburt, periodontale Erkrankungen und ein niedriger mütterlicher Body Mass Index (BMI), ebenso

wie eine geringe Zervixlänge und eine erhöhte zervikal-vaginale fetale Fibronektinkonzentration (3). Daneben zählen hierzu auch demografische Unterschiede, der Verlauf der aktuellen Schwangerschaft und psychologische Muster (55). Als einer der wichtigsten Assoziationsparameter mit einer spontanen Frühgeburt und niedrigem Geburtsgewicht ist Stress.

Ebenso scheint die Abstammung bzw. die Ethnie der Parenteralgeneration einen nicht unerheblichen Einfluss zu haben. In zahlreichen Studien findet sich ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit des Kindes bei Frauen afrikanischer Abstammung, welches etwa doppelt so hoch ist wie das von Frauen kaukasischer Herkunft (3,55,56).

#### **2.1.4 Veränderte Umweltbedingungen bei Frühgeborenen**

Nach der Geburt müssen sich Frühgeborene deutlich zeitiger und schlechter vorbereitet als reifgeborene Kinder an die veränderten Umweltbedingungen anpassen. Die Organsysteme sind zu diesem Zeitpunkt oftmals noch nicht vollständig ausgereift und erschweren die Startbedingungen ins Leben. Kernpunkte, die für die Anpassung an die Umwelt relevant sind und Einfluss auf die Entwicklung bis ins Erwachsenenalter hinein haben können, sind unter anderem die Temperaturregulation, die Zytokinproduktion und der oxidative Stress.

Von verschiedenen Erkrankungen, auf welche im Verlauf dieses Unterkapitels näher eingegangen wird, ist bekannt, dass in Folge einer Anpassungsproblematik an die neuen Umweltbedingungen die Frühgeborenen von ihren ersten Lebenstagen bis ins Erwachsenenalter hinein beeinträchtigt sein können.

Frühgeborene haben eine schlechter funktionierende Regulation ihres Wärmehaushalts, was bei bestehender Hypothermie zu Beginn der Wärmezufuhr zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität im Sinne von Begleiterkrankungen wie einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) führt, wobei die Temperaturregulationsfähigkeit mit dem niedrigeren GA abzunehmen scheint (57,58). Auch auf die Entwicklung und das Wachstum der Augen, so Fielder et al., habe die Temperaturdifferenz zwischen intra- und extrauteriner Umgebung Auswirkungen, insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung einer Myopie, was in diesem Fall durch eine entwicklungs- sowie temperaturabhängige flachere Ausbildung der Hornhautkrümmung zustande kommen könnte (59).

Nicht nur auf den Wärmehaushalt, auch auf die Entzündungsmodulation hat die Frühgeburtlichkeit einen Einfluss. Auch Vorerkrankungen und Risikofaktoren der Mutter wie Übergewicht und Diabetes, aber auch Infektionen in der Schwangerschaft sowie eine Präeklampsie können prä- und perinatal Auswirkungen auf die Zytokinproduktion haben, postpartal wäre etwa eine iatrogene Hyperoxie als Einflussfaktor zu nennen (60–62). Die überaus vielfältigen Aufgaben dieser facettenreichen Botenstoffe umfassen unter anderem die Signalübertragung zwischen den einzelnen Zellen, der Steuerung von Proliferation und Differenzierung, aber auch die Aktivierung der Akute-Phase-Proteinen im Rahmen einer

Entzündung oder der Gerinnungskaskade. Über diesen Weg hat beispielsweise die Präeklampsie, aber auch Eklampsie laut Sade et al. Auswirkungen auf die langfristige Morbidität der Augen, insbesondere im Hinblick auf Erkrankungen vaskulärer Genese (63).

Zudem sind Neugeborene durch den Umgebungswechsel einem abrupten Anstieg der Sauerstoffkonzentration ausgesetzt, was mit einem daraus folgenden Anstieg des reaktiven O<sub>2</sub> (Sauerstoff) einhergeht, welches durch chemische und enzymatische Antioxidanzien kompensiert werden muss, die bei Frühgeborenen nur unzureichend zur Verfügung stehen (64,65).

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Entstehung von verschiedenen Erkrankungen ist oxidativer Stress. So besteht im Besonderen bei Frühgeborenen eine Enzymmangelsituation, die für die Bindung von freien Radikalen und reaktivem O<sub>2</sub> essenziell sind – hier spielt Glutathion intrazellulär eine Schlüsselrolle (64). Eine unzureichende Abbindung freier Radikale kann zu DNA-Schäden mit Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen und konsekutiver Bildung von Neoplasien führen. Für Frühgeborene sind hierdurch für Erkrankungen wie ROP, RDS, NEC, BPD und intra- oder periventrikuläre Hämorrhagien (IVH bzw. PVH) suszeptibler, da auch diese Erkrankungen zu den durch oxidativen Stress bedingten neonatalen Erkrankungen zählen (64). Zudem spielt der oxidative Stress auch bei zahlreichen Folgeerkrankungen wie Artherosklerose oder rheumatoider Arthritis und Auswirkungen auf Organsysteme wie eine Verzögerung der Geschlechtsreife, Nephritiden und neurologische Erkrankungen (beispielsweise amyloide Lateralsklerose, Parkinson, Alzheimer und Depressionen) eine Rolle (66).

Eine fehlende Radikalabbindung steht im Zusammenhang mit pulmonalen Krankheitsbildern wie Asthma und COPD (66). Da gerade bei Frühgeborenen die Lungenreife und das Antioxidanzien-system noch nicht abgeschlossen entwickelt sind, wird für diese postpartum oftmals zur klinischen Stabilisation eine Überdruckbeatmung mit O<sub>2</sub>-Beimischung durchgeführt. Hier erhöht die Gabe von hochkonzentriertem O<sub>2</sub> (90-100%) den oxidativen Stress auf die Neugeborenen signifikant im Vergleich zu niedrigeren Konzentrationen (30-60% O<sub>2</sub>-Sättigung), was mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (67). Zytokine können bezüglich einer Proinflammation den Umbau des Lungengewebes anstoßen, was in einer BPD resultieren kann. Bei Intoleranz enteraler Ernährung, insbesondere durch Frühgeborene, Leichtgeborene sowie Neugeborene mit gastrointestinaler Dysfunktion, bringt eine parenterale Ernährung vermehrt Oxidanzien in den Körper ein. Dies resultiert u.a. aus der Imbalance aus Pro- und Antioxidanzien mit Hang zu den oxidanten Nährstoffen, aber auch die Umgebung wie vermehrte Licht- und Sauerstoffexposition nimmt einen Einfluss auf den Oxidationsprozess (65).

Für einige Krankheitsbilder in der Ophthalmologie ist der oxidative Stress aufgrund seiner zentralen Rolle in der Pathogenese der retinalen Ischämie und Hypoxie relevant, beispielsweise bei der diabetischen Retinopathie oder der Frühgeborenenretinopathie (68). Gerade die Retina ist besonders anfällig für oxidativen Stress. Einerseits weist sie einen

hohen Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf, welche empfänglich für Lipidperoxidation sind (69). Andererseits hat sie einen sehr hohen O<sub>2</sub>-Umsatz und birgt den photosensitiven Cofaktor Rhodopsin (11-cis-Retinal + Opsin), durch den freie Radikale entstehen können (70).

### **2.1.5 Komplikationen bei Frühgeburtlichkeit**

Frühgeburtlichkeit bleibt für die Betroffenen oftmals nicht folgenlos, da aufgrund der zu frühen Geburt durch eine noch nicht abgeschlossene Entwicklung zahlreiche Risiken für das Neugeborene bestehen. Diese bestehen nicht nur im direkt postnatalen Zeitraum sondern weit darüber hinaus. In den folgenden Abschnitten sollen nun zuerst die peri- und postnatalen und im Anschluss daran die Langzeitfolgen besprochen werden.

#### **Bronchopulmonale Dysplasie**

Durch die bei stark oder extrem Frühgeborenen noch nicht abgeschlossene Lungenreife bei Geburt ist die respiratorische Funktion eingeschränkt. Extrem Frühgeborene befinden sich bei Geburt oftmals noch im Stadium der kanalikulären Phase, in der die Differenzierung der alveolären Epithelzellen in Alveolarzellen Typ I, über deren Membran der Sauerstoffaustausch erfolgt, und Typ II, die für die Surfactantproduktion verantwortlich sind, gerade erst beginnt. Bei stark Frühgeborenen ist die Blut-Luft-Schranke im sakkulären Stadium zwar vorhanden, jedoch noch sehr dick und, da noch im Wachstum begriffen und sich funktionell noch entwickelnd, die Gasaustauschfläche noch stark eingeschränkt. Darüber hinaus ist zu diesem Zeitpunkt die Vaskularisation noch nicht abgeschlossen. Zusätzlich sind die Alveolarzellen Typ II in diesem Stadium noch unreif, denn sie sind erst etwa ab einem GA von 30 Wochen in der Lage Surfactant zu produzieren. Ebenso ist das Cortisolsystem, welches einen zentralen Stellenwert in der Lungenreife und Absorption von Lungenflüssigkeit einnimmt, noch in der Ausbildung begriffen. Diese Stadien sind also folglich kaum selbstständig zu einer suffizienten Sauerstoffversorgung des Körpers in der Lage und benötigen in großer Mehrheit Unterstützung der Atmung, gerade auch, da eine Folge dieser Unreife ein Respiratory Distress Syndrome (RDS) sein kann (71,72). Bei einer zu frühen Geburt wird die Entwicklung der Lunge in diesen Stadien unterbrochen und wird darüber hinaus sogar tendenziell weiter beeinträchtigt durch prä- oder perinatale Ereignisse wie eine IUGR (engl. Intrauterine growth restriction, intrauterine Wachstumsrestriktion), Inflammationsgeschehen oder postnatalen Ereignissen wie initialer Reanimation, Sauerstofftherapie, mechanischer Ventilation oder Infektionsgeschehen, die allesamt Einfluss auf die vaskuläre und alveoläre Entwicklung nehmen (73). Auch wenn von der künstlichen Beatmung bisher viele Neugeborene profitiert haben, so haben extrem Früh- und Leichtgeborene immer noch das höchste Risiko für die Entwicklung einer BPD (71,73). Bei einer bronchopulmonalen Dysplasie handelt es sich um eine chronische Lungenerkrankung,

die gehäuft bei Frühgeborenen mit Sauerstofftherapie und mechanischer Beatmung auftritt (74). Die Definition für diese Erkrankung hat sich im Laufe der Jahre aufgrund von Faktoren wie beispielsweise der immer früheren Geburt und der Möglichkeit der pränatalen Kortikosteroidgabe mehrfach geändert; heutzutage wird das Benötigen von zusätzlicher Sauerstoffgabe bei einem postkonzeptionellen Alter von 36 Wochen, um eine Sauerstoffsättigung von 90% zu erreichen als Definition für das Bestehen einer BPD genutzt (72). Laut Spiegler et al. senkt Stillen mit Muttermilch ohne eine ergänzende Fütterung von Babynahrung das Risiko nicht nur für eine BPD, sondern auch für eine NEC und ROP (75).

### **Nekrotisierenden Enterokolitis**

Auch der Gastrointestinaltrakt ist von den Auswirkungen der Frühgeburtlichkeit betroffen. Dies zeigt sich am Beispiel der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC). Aufgrund dieser kann es wegen der Unreife zu variablen intestinalen Verletzungen – von Epitheldefekten bis hin zur Perforation – sowie einem Entzündungsgeschehen kommen. Dies geht häufig einher mit bakteriellen Infektionen, welche zu einer Gasproduktion führen und für die dadurch resultierende Pneumatosis intestinalis verantwortlich sind. Im Laufe der letzten Jahrzehnte fand auch hier eine Anpassung der Stagingkriterien der Erkrankung statt. Besonders ehemals Frühgeborene mit NEC weisen ein deutlich höheres Risiko für eine Peritonitis auf, bei welcher die Gefahr der Transition in eine Sepsis besteht. Einige weitere schwerwiegende Komplikationen umfassen mitunter ein Capillary Leak Syndrom oder eine Darmperforation. Bei einer notwendigen chirurgischen Versorgung dieser kann es im weiteren Verlauf bis hin zu Strikturen und Funktionseinschränkungen wie z.B. eine Malnutrition oder einem Kurzdarmsyndrom kommen. Als besonders relevante Faktoren der Prädisposition werden in diesem Krankheitsbild der Grad der Frühgeburtlichkeit sowie ein niedriges Geburtsgewicht angesehen. So liegt die Mortalitätsrate bei Frühgeborenen mit NEC und sehr niedrigem Geburtsgewicht (< 1500g) bei 10-30%, bei extrem niedrigem GGW (< 1000g) sogar bei 30-50% (76,77).

### **Intra- und periventrikuläre Hämorrhagien**

Von neurologischer Seite beschreiben u.a. Ward et al., dass man bei Frühgeburtlichkeit eine Häufung an intra- und periventrikulärer Hämorrhagie (IVH, PVH) sowie periventrikulärer Leukomalazie (PVL) vorfindet, wobei diese häufiger auftreten, je geringer das Stadium der Kindesentwicklung ist. Unter anderem aufgrund von Mikrozirkulations- oder Gerinnungsstörungen, wie sie bei Frühgeborenen aufgrund der Unreife vermehrt auftreten können, ist das Risiko für Blutungsereignisse in der germinalen Matrix aufgrund der dort extrem dünnwandigen Gefäße sowie dem feinen Kapillarnetz besonders hoch. Bei der germinalen Matrix handelt es sich um ein Geflecht aus kleinen Gefäßen und Stammzellen, von denen ausgehend die Neurone und Gliazellen des cerebralen Kortex sowie der

Basalganglien aufsteigen und welches als essenziell für die frühe kortikale Gehirnentwicklung gilt. Die typische anatomische Lokalisation befindet sich knapp über dem Nucleus caudatus (78). So resultiert die anatomische Nähe der typischen Lokalisation der germinalen Matrix knapp über dem Nucleus caudatus sowie periventrikulär bei den beschriebenen Mikrozirkulationsstörungen in einer IVH, wobei diese gehäuft in den ersten Tagen postnatal auftritt (79–81). Die intraventrikuläre Hämorrhagie beschreibt ein Blutungsereignis im Bereich der germinalen Matrix bis hin zu mit Sanguis gefüllten und dilatierten Ventrikeln, wobei in der Maximalform auch eine Ausbreitung bis ins Parenchym möglich ist (82). Folge davon kann bei ausgeprägtem Blutungsereignis (bei IVH Grad IV oder PVH Grad I) aufgrund eines venösen Rückstaus der terminalen Venen eine Nekrose der weißen Hirnsubstanz oder Beeinträchtigung der motorischen Bahnen darstellen, was in einer Intelligenzminderung bzw. einer spastischen Hemiplegie resultieren kann (78,82). Auch ein Hydrozephalus ist häufig Folge einer IVH (etwa  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{3}$  der Neugeborenen mit IVH), wobei etwa ein Drittel der Betroffenen eine Versorgung mit einer Shuntanlage benötigen, um einen suffizienten Liquorabfluss zu gewährleisten. Neben den gängigen OP-Risiken und Risiken, die eine Shuntanlage mit sich bringt, geht diese im Zusammenhang mit Säuglingen mit posthämorrhagischem Hydrozephalus mit einer erhöhten Mortalität und bei höhergradiger IVH (was besonders bei extrem Frühgeborenen auftritt) gesteigert mit einem schlechteren Outcome für die Entwicklung einher (78,83). Bei der periventrikulären Leukomalazie (PVL) hingegen ist eine arterielle Ischämie im Endstromgebiet ursächlich für die Nekrotisierung der weißen Substanz, oftmals in Form von symmetrischen Läsionen, durch die auch hier Schäden in Form einer spastischen Diplegie oder kognitiven Beeinträchtigung auftreten können. Die Leukomalazie kann sich fokal, aber auch diffus darstellen, wobei die diffuse periventrikuläre Schädigung der weißen Hirnsubstanz gehäuft bei extrem Frühgeborenen auftritt (78). Aber nicht nur die zerebralen, auch die retinalen Gefäße können durch eine Frühgeburtlichkeit beeinflusst werden.

### **Frühgeborenenretinopathie**

Auch auf die Entwicklung der Augen nimmt eine besonders vorzeitige Geburt Einfluss. Hieraus kann eine Beeinträchtigung der Sehentwicklung, der Refraktion und der Morphologie resultieren. Erstmals beschrieb Terry 1942 eine mit Frühgeburtlichkeit in Verbindung gebrachte retrolentale Fibroplasie (37), die später ihren noch heute gültigen Namen Frühgeborenenretinopathie (ROP) erhielt. Besonders Frühgeborene mit niedrigem Geburtsgewicht sind von einer postnatalen ROP betroffen, deren genaue Ursache bisher noch unklar ist. Begünstigt wird die Erkrankung durch einige Risikofaktoren wie eine systemische Erkrankung wie Anämie, Sepsis und niedrige Vitamin E-Spiegel (68). Eine Schlüsselrolle in der Entwicklung einer ROP spielt hier eine frühzeitig sehr hohe Umgebungs-Sauerstoffkonzentration (84). Im Verhältnis zum fetalen Sauerstofflevel ist selbst ohne zusätzliche Sauerstoffgabe die extrauterine Umgebung verhältnismäßig

hyperoxisch, man spricht hier von einer relativen Hyperoxie für das Gestationsalter. Die ROP ist ein Krankheitsbild, das bei Frühgeborenen von großer Bedeutung ist: Etwa jedes zehnte zu früh Geborene in einer Gruppe von < 1500g und mit einem GA von < 32 Wochen wies bereits bei der ersten augenärztlichen Untersuchung eine ROP auf (85). Eine behandlungsbedürftige Frühgeborenenretinopathie tritt nur selten auf, verdient aber aufgrund der zahlreichen Auswirkungsmöglichkeiten und Beeinträchtigungen umso mehr Beachtung.

Die Entwicklung der Vaskularisierung der Netzhaut erfolgt in zwei Schritten: Zuerst erfolgen im Zeitraum von ca. 14 bis 21 SSW die Vaskulogenese, in der sich die vier Gefäßarkaden zentrifugal vom Sehnerv ausgehend formen. Im zweiten Schritt erfolgt die Angiogenese, in der sich das Kapillarnetzwerk ausbildet. Die Vaskularisation des nasalen Retinaabschnitts ist mit etwa von 32 – 36 SSW, der temporale mit 39 – 41 SSW abgeschlossen (86).

Durch die plötzliche Hyperoxie sowie andere aggravierende Kofaktoren wie sinkende Insulin like growth factor 1-Spiegel (IGF1) kommt es zu einer verzögerten Gefäßausbildung mit einhergehender Vasokonstriktion sowie Vasoobliteration, wodurch zwar ein Schutz vor freien Sauerstoffradikalen besteht, die periphere Netzhaut allerdings nicht weiter mit Sauerstoff versorgt und hypoxisch wird. Dieser Vorgang wird als Phase 1 der ROP-Entwicklung beschrieben. In Phase 2, die etwa im Bereich von einem GA von 32 bis 34 Wochen startet, kommt es zu einer von den hypoxischen Netzhautanteilen induzierten Ausschüttung von einer Gruppe von Signalmolekülen, auch VEGF genannt (engl. vascular endothelial growth factor) sowie steigender IGF1-Spiegel. Dies führt zu einem unkontrollierten Gefäßwachstum von der Retina in den Glaskörper, der Richtung der hohen VEGF-Spiegel folgend.

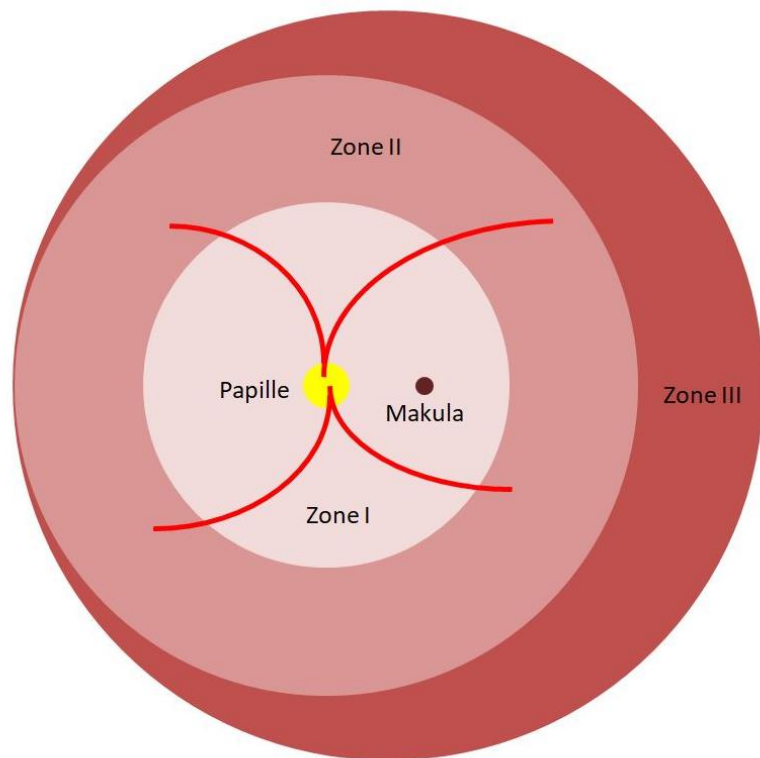
Besonders stark ausgeprägt ist der Effekt am Übergang der vaskulären zur avaskulären Zone. Durch die Gefäßkontraktion kann es in Folge zu einer partiellen oder kompletten Netzhautablösung kommen, die unbehandelt im ungünstigsten Fall bis hin zur Erblindung des betroffenen Auges führt. Das Krankheitsbild wird nach verschiedenen Kriterien klassifiziert: Das Stadium dieser Erkrankung wird nach der schwerstgradigen Manifestation festgelegt.

- Stadium 1: Demarkationslinie zwischen vaskularisierter und avaskulärer, grau erscheinender Netzhaut
- Stadium 2: Prominente Leiste an Übergangszone
- Stadium 3: Extraretinale fibrovaskuläre Proliferation ausgehend von der prominenten Leiste in den Glaskörper
- Stadium 4a: Traktionsablatio ohne Makulabeteiligung
- Stadium 4b: Traktionsablatio mit Makulabeteiligung
- Stadium 5: Totale Amotio

Die Lokalisation wird in Form von konzentrischen Zonen um den N. opticus angegeben (siehe **Fehler! erweisquelle konnte nicht gefunden werden.** (87)), und das Vorhandensein einer Plus-Disease, also einer pathologischen venösen Dilatation mit Tortuositas, Glaskörpertrübung oder Irishyperämie bzw. Irisrigidität, mit der zudem ein erhöhtes Progressionsrisiko einhergeht,

miteinbezogen. Sie alle werden in die Indikationsstellung einer Therapie der ROP mit

einbezogen (78,84,86,87). Die Behandlungsrichtlinien orientieren sich an den Ergebnissen der klinischen Studie Early Treatment of Retinopathy of Prematurity (ETROP), wobei hier eine Einteilung in Typ-1-ROP mit Empfehlung einer Therapie innerhalb der nächsten 72 Stunden und Typ-2-ROP mit engmaschigen Kontrollen erfolgt (88). Die Kriterien für die Typ-1-ROP sind auch in den Deutschen Leitlinien zur augenärztlichen Screening-Untersuchung bei Frühgeborenen zu finden (89). Diese sehen auf Basis der derzeitigen wissenschaftlichen Datenlage eine Therapieindikation der ROP für Zone II spätestens bei Erreichen von Stadium 3 mit Plus-Disease über 5 zusammenhängende Uhrzeiten bzw. 8 Uhrzeiten bei sektoriellem Befall, wobei sich eine Therapie ab bereits einer betroffenen Uhrzeit als sinnvoll erweisen kann. In Zone I stellt sich die Indikation bereits bei einer Plus-Disease stadiumsunabhängig oder bei Stadium 3 unabhängig einer Plus-Symptomatik. Eine Sonderform stellt die aggressiv-posteriore ROP (AP-ROP) dar, die durch ihre rasche Progression in manchen Fällen innerhalb weniger Tage oder sogar innerhalb von 24 Stunden Stadium 5 erreichen kann. Besonders für diese gilt explizit eine Empfehlung für eine zeitnahe Behandlung bei Vorliegen in Zone I oder posteriorer Zone II (84,87,88,90). Die Typ-2-ROP umfasst in Zone II Stadium 3 ohne Plus-Disease sowie für Zone I Stadium 1 oder 2 ohne Plus-Disease. Um das Risiko für ein Auftreten der Frühgeborenenretinopathie zu minimieren, gibt es Bestrebungen die Sauerstoffzufuhr sowie eine langzeitige Beatmung so gering wie möglich zu halten, was jedoch einer schmalen Gratwanderung gleicht.



**Abbildung 1 - Schematische Darstellung der ROP-Zonen, modifiziert nach Grehn (83)**



Therapeutisch stehen hier mehrere Optionen offen: Während das Verfahren der Kryotherapie mitunter eine mögliche Beeinträchtigung auf die geometrische Augenentwicklung darstellt (91), mittlerweile als veraltet gilt und kaum noch durchgeführt wird, stehen mit der Laserkoagulation sowie der in den letzten Jahren etablierten Anti-VEGF-Therapie zwei weitere Therapieoptionen zur Verfügung. Das zugrundeliegende Prinzip der beiden erstgenannten Verfahren besteht darin, die avaskulären Netzhautbereiche zu vernarben, um so die Menge an ausgeschüttetem VEGF zu verringern und hierdurch Neovaskularisationen und weiteren Proliferationen Einhalt zu gebieten. Studien wie die BEAT-ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity) zeigten unter anderem in Zone I wohl ein besseres Ansprechen auf Bevacizumab als auf die bis dato herkömmliche Laserkoagulation, allerdings ebenso mit Hinweisen auf eine höhere Rezidivrate der ROP nach Beendigung der Anti-VEGF-Therapie (92). Auch eine Metaanalyse von Wang et al. kam zu dem Ergebnis, dass Anti-VEGF-Inhibitoren der Effektivität der Laserkoagulation in nichts nachstehen und sich zudem als sicherer bei Typ-1-ROP und AP-ROP zeigen (93), wobei die Anti-VEGF-Therapie den Vorteil eines später geringer ausgeprägten Refraktionsfehlers, allerdings den Nachteil eines jeden intraokularen Eingriffs hat (87).

### **Langzeitfolgen**

Nicht nur peri- und postnatal, auch noch Jahre und Jahrzehnte später kann die Frühgeburtlichkeit Auswirkungen auf den Gesundheitszustand haben. Allgemein besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre, metabolische sowie endokrinologische Krankheitsbilder (5,6,52). Besonders im kardiovaskulären Bereich gibt es mannigfaltige Belege für den Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und arterieller Hypertonie, wobei besonders bei Frühgeborenen mit moderat erhöhtem Blutdruck im jungen Erwachsenenalter anfälliger für Hypertonie und damit einhergehenden kardiovaskulären und renalen Folgeerkrankungen sind (94,95). Ebenso zeigt sich in einer schwedischen Studie im direkten Vergleich von Reifgeborenen zu extrem und stark Frühgeborenen eine deutlich erhöhtes Risiko für eine Herzinsuffizienz (96). Aufgrund des Geburtszeitpunktes im Prozess der Nephrogenese kommt es abhängig vom GA zu einer verminderten Anzahl an leistungsfähigen Nephronen (97). Auch wenn es bisher kaum Daten bezüglich der langfristigen Konsequenzen der Frühgeburtlichkeit auf die Nierenfunktion gibt, ist es nicht auszuschließen, dass es langfristig zu einem raschen Leistungsabfall kommen kann, zumal bereits in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen niedrigem GGW als Surrogatmarker für Frühgeburtlichkeit und chronischer Niereninsuffizienz (CKD) gezeigt werden konnte (95,98,99). Zudem findet sich bei Erwachsenen mit ehemaliger BPD, gerade bei besonders schweren Fällen, eine Residualsymptomatik mit verbleibender Obstruktion der Atemwege (100). Bei moderat schwerer BPD wird aufgrund des erhöhten Risikos ein Screening für pulmonale Hypertonie und kardiale Dysfunktion empfohlen, da diese die Morbidität und Mortalität deutlich erhöhen

(73). Auch das Risiko für ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom ist bei ehemaligen frühgeborenen Erwachsenen erhöht (101), was insoweit relevant ist, als dass Schlaf sich einerseits auf das Lernvermögen und Verhalten auswirkt und andererseits ein Schlafapnoesyndrom mit einem vermehrten Auftreten von Bluthochdruck einhergeht. An metabolischen Aspekten sind auch Erkrankungen wie ein Diabetes mellitus Typ 2 aufgrund der erhöhten Glukosetoleranz zu berücksichtigen, die bereits im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter auftreten können (5,97,102). Ebenso wurde eine erhöhte Konzentration an Low-Density Lipoprotein (LDL) bei Frühgeborenen beobachtet, die einen weiteren Risikofaktor für eine Artherosklerose und kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt (97,103).

Im Vergleich zu gleichaltrigen Reifgeborenen besteht bei ehemals Frühgeborenen zudem eine erhöhte Inzidenz von psychiatrischen Auffälligkeiten, wobei hier gehäuft Verhaltensauffälligkeiten wie Introversion, Rückzug aus dem sozialen Umfeld sowie Neurotizismus auftreten (104), der als Risikofaktor für ein Auftreten einer Depression angesehen wird (105). Besonders extrem Frühgeborene weisen ein erhöhtes Risiko für Angststörungen, Unaufmerksamkeit und autistischen Veranlagungen wie Beziehungsschwierigkeiten und Schwierigkeiten mit Gleichaltrigen auf (97,106,107), was auch damit kongruent ist, dass ein erhöhtes Risiko für Mobbing besteht (108). Auch die bei Frühgeborenen beobachteten kognitiven Defizite zeigen bei Madzwamuse et al. eine Persistenz bis ins Erwachsenenalter hinein, was zu einer geringeren Einkommensfähigkeit im Erwachsenenalter beitragen kann (97,109). Insgesamt gibt es zahlreiche Untersuchungen zu den vielfältigen Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die einzelnen Organsysteme bis hin zu longitudinalen Untersuchungsdaten bis ins Erwachsenenalter, jedoch gab es bisher kaum Untersuchungen zu den langfristigen Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die Entwicklung der Augen besonders im Hinblick auf die Refraktion, Akkommodation und Linsentrübung im Erwachsenenalter, die im Rahmen dieser Dissertation untersucht wird.

## **2.2 Beeinträchtigungen der okulären Entwicklung Frühgeborener**

Um die Auswirkungen der Frühgeburtlichkeit auf die Augenentwicklung besser überblicken zu können, wird in dem folgenden Abschnitt auf Faktoren eingegangen, welche die grundlegende Anatomie und Entwicklung des Auges bei Reifgeborenen beeinflussen.

### **2.2.1 Aufbau des Auges**

Bei emmetropen Erwachsenen ist der Bulbus in axialer Richtung etwa 24 Millimeter (mm) lang, bei Neugeborenen etwa 17 mm (87). Unterteilen kann man das Auge funktionell in lichtbrechende und lichtwahrnehmende Medien. Zu den lichtbrechenden Medien zählen Hornhaut, Vorder- und Hinterkammer, Linse und Glaskörper (87,110). Den lichtwahrnehmenden Anteil macht die Netzhaut aus (110). Der Lichteinfall auf die Netzhaut

(Darstellung mittels Fundusfotografie siehe Abbildung 2) wird durch die Iris reguliert, die funktional als Blende im optischen System dient und kann einen Durchmesser von 1-8mm annehmen (87,111). Die Iris steht als Teil der Uvea (der Gefäßhaut) mit dem Ziliarkörper, der den M. ciliare enthält, und der Aderhaut, also der Choroidea, in Verbindung.

In der Augenheilkunde erfolgt die gängige Einteilung nach den morphologischen Gegebenheiten in den vorderen und hinteren Augenabschnitt. Dem anterioren Augenabschnitt werden Sklera, Konjunktiva (Bindehaut), Hornhaut, Iris, Ziliarkörper, Linse sowie Vorder- und Hinterkammer zugeordnet (87). Zum posterioren Augenabschnitt wiederum zählen Glaskörper, Choroidea, Retina sowie der Sehnervenkopf. Zu den Anhangsgebilden neben der Konjunktiva werden auch die Lider und Tränenorgane gezählt. Begrenzt wird der Bulbus nach hinten und seitlich von der Orbita, nach vorne von den Lidern und deren Lidplatten, den sogenannten Tarsi, die als Septum orbitale am orbitalen knöchernen Rand ansetzen. Die Beweglichkeit des Auges wird durch sechs äußere Augenmuskeln ermöglicht, welche von Fett- und Bindegewebe umgeben sind. Teile des Bindegewebes ziehen als feine Bindegewebsstränge von der Durascheide des Sehnervs aus nach ventral und bilden die Tenonkapsel aus, die limbusnah an der Sklera in den Bulbus übergeht, aber auch in Verbindung mit der Conjunctiva bulbi (dem bindehautbedeckten Bulbusanteil), dem Septum orbitale und dem Orbitaperiost in Verbindung steht (87).



**Abbildung 2 - Fundusfotografie einer ehemals reifgeborenen Person**

### **Aufbau des vorderen Augenabschnitts**

Der vordere Teil des Bulbus wird von der Bindehaut, auch Konjunktiva genannt, bedeckt, die für die Gleitfähigkeit des Auges essenziell ist.

Die Hornhaut, auch Cornea genannt, stellt aufgrund ihrer hohen Brechkraft von 43 dpt den stärksten Brechungsindex aller am optischen System beteiligten Strukturen und ist ein integraler Bestandteil des refraktiven Systems (87,110). Die möglichst ungehinderte Lichtdurchlässigkeit ist für das optische System von großer Bedeutung, was darin deutlich wird, dass diese Struktur physiologischerweise keine Blutgefäße enthält (112). Der benetzende Tränenfilm dient nicht nur der Versorgung der Cornea, sondern auch als Gleitmittel und somit der Intaktheit von Horn- und Bindehaut (112). Ihre durchschnittliche zentrale Dicke liegt bei etwa 550 µm, die periphere limbusnahe Dicke bei etwa 700 µm (87). Im Querschnitt sind fünf Schichten erkennbar: Das Hornhautepithel, die Bowman-Membran, das Hornhautstroma, die Descemetmembran sowie das Hornhautendothel.

Das Hornhautepithel besteht aus einem mehrschichtig unverhornten Plattenepithel und stellt die Grenze zwischen Außenwelt und Auge dar. Ihr wird eine schützende Funktion vor Keimen und Fremdkörpern zuteil. Durchzogen von freien Nervenendigungen, die dem N. ophthalmicus entstammen, gilt sie als eine der empfindlichsten Oberflächen des Körpers. Verankert sind die Zellen in der Basalmembran, welche einen Übergang zur Bowman-Membran darstellt (87,110,112). Stammzellen zur Epithelerneuerung finden sich im Bereich des Limbus (87,112).

Der Basalmembran des Hornhautepithels angrenzend ist die Lamina limitans externa, auch Bowman-Membran genannt, die eine wichtige Funktion in der Stabilität der Kornea hat (87).

Den größten Anteil der Hornhaut bildet das Hornhautstroma, in der Anatomie als Substantia propria bezeichnet (110). Diese besteht aus parallel zur Hornhautoberfläche laufenden kollagenen Fasern, die in regelmäßiger und enger Gitterstruktur zueinander stehen (87,110). Dieser Aufbau ist integral für die Lichtdurchlässigkeit der Kornea (110).

Der innere Anteil der Hornhaut wird von einschichtigem Hornhautendothel ausgekleidet (87,110). Zwischen Stroma und Hornhautendothel befindet sich die Descemet-Membran (lat. lamina limitans posterior), die einen hohen Anteil an elastischen Fasern beinhaltet. Sie dient als Barriere zwischen der flüssigkeitsgefüllten Vorderkammer und dem Hornhautstroma, welches aufgrund seiner Zusammensetzung Wasser anzieht (112), und leitet dieses wieder in die Vorderkammer zurück (87). Auch das Hornhautepithel führt diese Funktion aus, wenn auch in einem deutlich geringeren Ausmaß (112).

Die Vorderkammer beschreibt den Raum zwischen Hornhautendothel, Kammerwinkel, Iris- und Linsenvorderfläche, die Hinterkammer ist begrenzt durch die hintere Irisfläche und deren Übergang in den Ziliarkörper, die Linsenhinterfläche und den vorderen Anteil des Glaskörpers (87). Auch das darin enthaltene Kammerwasser trägt mit einem Brechungsindex von 1,336,

ebenso wie der Glaskörper zur Lichtbrechung bei, jedoch in vernachlässigbarem Rahmen gegenüber Hornhaut und Linse (113).

Iris und Ziliarkörper sind der Uvea zuzuordnen. Die Iris weist zentral eine kreisförmige Öffnung, die Pupille auf, welche ihre Größe bei verschiedenen Lichtverhältnissen anpassen kann und somit als Blende im optischen System fungiert. Nimmt die Pupillenfläche zu, so verringert sich die Tiefenschärfe und ein höherer Lichteinfall wird ermöglicht, bei kleiner werdender Pupille erhöht sich die Tiefenschärfe, aber nur wenig Licht trifft auf die Netzhaut. Der *M. sphincter pupillae*, parasymphatisch innerviert, bewirkt bei Kontraktion eine Engstellung, also eine Miosis der Pupille. Der *M. dilatator pupillae*, symphatisch innerviert, hingegen verursacht den gegensätzlichen Zustand, also eine weitgestellte Pupille, auch Mydriasis genannt. Die Iris selbst besteht aus zwei angrenzenden Blättern: Hornhautzugewandt befindet sich das Irisstroma, welches die maßgeblichen Pigmentanteile für die Augenfarbe enthält, sowie linsenseitig das Pigmentblatt mit darin enthaltenem lichtundurchlässigen Pigmentepithel. Im Bereich des Kammerwinkels geht die Iris nahtlos in den Ziliarkörper über. Diesem kommen gleich mehrere Bedeutungen zu: Die Pars plicata, also der vordere Anteil des Ziliarkörpers beherbergt die Ziliarfortsätze, über die der größte Anteil der Kammerwasserproduktion erfolgt. In der Pars plicata liegt zudem der *M. ciliare*, welcher für die Akkommodation eine entscheidende Rolle spielt. Eine Übertragung des Anspannungsgrades des *M. ciliare* ermöglichen die Zonulafasern, welche sowohl an der Pars plicata, hier an den Vertiefungen zwischen den einzelnen Ziliarfortsätzen, als auch der Pars plana den Aufhängeapparat der Linse darstellen. Die Pars plana als hinterer Anteil des Ziliarkörpers beschreibt ein ca. 4mm breites Band, welches in die Uvea übergeht.

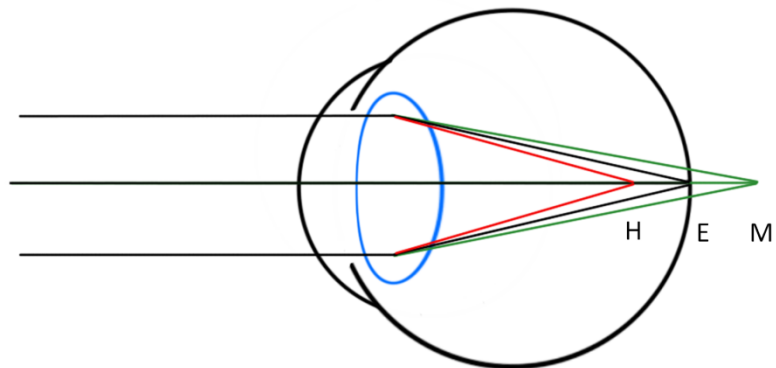
Die Linse schlussendlich befindet sich zwischen Pupille und Glaskörper, wobei dieser eine tellerartige Vertiefung aufweist, und ist an den Zonulafasern befestigt, die dem Ziliarkörper entspringen und am Linsenäquator ansetzen. Eine Kontraktion des *M. ciliare* bewirkt eine Entspannung der Zonulafasern, wodurch der Zug auf die Linse nachlässt. Dies ermöglicht der Linse eine Rückkehr in ihre stärker gekrümmte Form, in der eine erhöhte Brechkraft besteht. Dieser Vorgang wird als Akkommodation bezeichnet, welche mit einer Abflachung der Vorderkammer sowie einer Miosis bei Naheinstellung einhergeht. Die Brechkraft der Linse selbst liegt im optischen Apparat des Auges mit ihrem Brechungsindex zwischen dem der Hornhaut und dem von Kammerwasser und Glaskörper. Die Linse selbst wird nun nicht mehr durch Gefäße, sondern durch das sie umströmende Kammerwasser versorgt (87).

## 2.2.2 Grundlagen der Refraktion

Der Begriff „Refraktion“ beschreibt das Verhältnis der Brechkraft der Hornhaut und der Linse zur axialen Bulbuslänge (87). Eine normale Refraktion setzt sich aus einer Gesamtbrechkraft von etwa 63 dpt, wobei hiervon etwa 43 dpt auf die Hornhaut und etwa 20 dpt auf die Linse entfallen, sowie einer Bulbuslänge von ca. 24 mm zusammen. Ein als normalsichtig

betrachtetes emmetropes Auge fokussiert alle parallel einfallenden Strahlen in sagittaler Richtung auf der Fovea.

Eine Abweichung vom emmetropen Auge wird als Ametropie bezeichnet, wobei nicht konkretisiert wird, in welche Richtung die Abweichung zwischen der Brennweite und der Achslänge vorliegt. In Abbildung 3 wird das emmetrope Auge unter E der



Strahlengang in schwarz schematisch dargestellt.

**Abbildung 3 - Einfluss der Bulbuslänge auf Brechkraftfehler, modifiziert nach Grehn (83)**

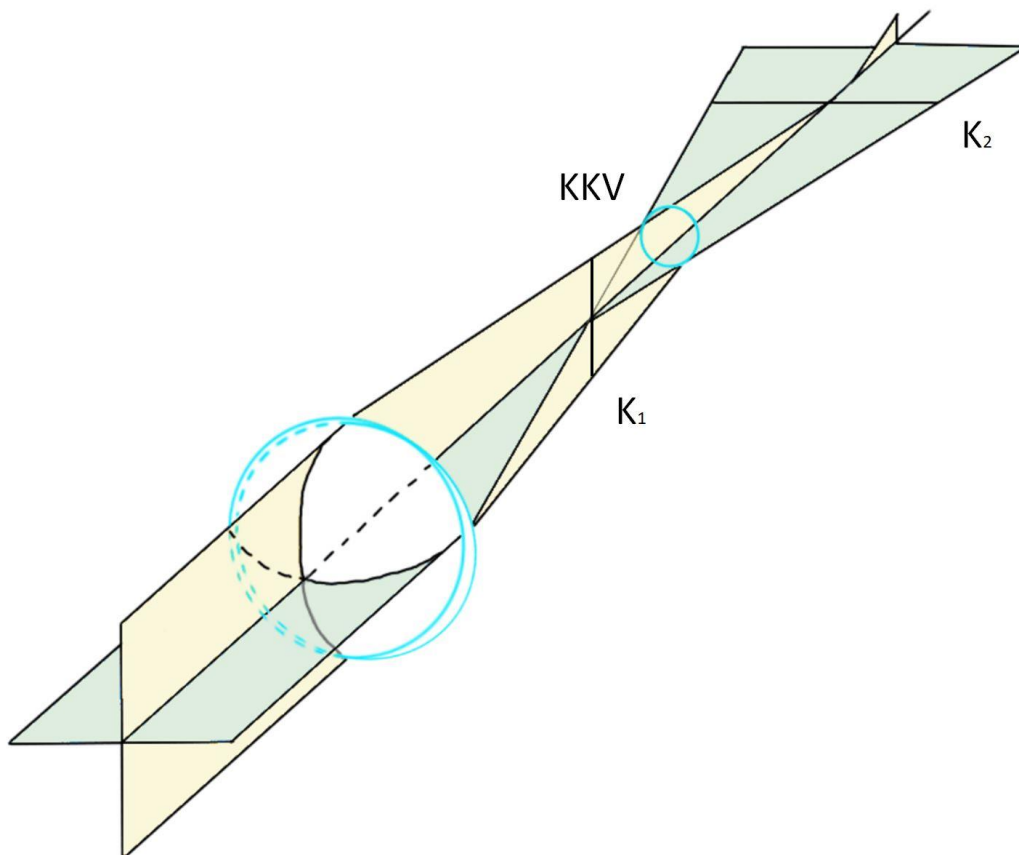
Bei einer Myopie (Abbildung 3 kurz M, grüner

H – Hypermetropie, E – Emmetropie, M - Myopie

Strahlengang) besteht das Missverhältnis zwischen Brennweite und Achsenlänge darin, dass der Bulbus zu lang für eine scharfe Abbildung ist. Zur Korrektur werden hierfür sphärische Zerstreuungslinsen, also Minusgläser angewandt.

Bei einer Hyperopie oder auch Hypermetropie (Abbildung 3 kurz H, roter Strahlengang) hingegen ist das Auge zu kurz, sodass der Brennpunkt hinter der Netzhaut liegt. Ausgleichend hierfür nutzt man sphärische Sammellinsen, angegeben in Plusgläsern. Diese Weitsichtigkeit kann in jungen Jahren durch eine Brechwertsteigerung der Linse kompensiert werden (87,114).

Auch eine Hornhautverkrümmung kann zu einem Abweichen der optimalen Abbildung auf der Fovea führen. Der Strahlengang ist schematisch in Abbildung 4 dargestellt und nach der Vorlage aus dem Lehrbuch ‚Augenärztliche Untersuchungsmethoden‘ von Kroll et al. modifiziert (115). Genauer gesagt handelt es sich beim Astigmatismus um eine Abweichung von der sphärischen Wölbung der Hornhaut, es gibt einen Meridian (also eine Ebene mit Krümmungsmittelpunkt) stärkster und einen schwächster Krümmung, welche die Hauptschnitte der imaginären Sammellinse darstellen. Das resultiert darin, dass das einfallende Licht nicht auf einen Punkt gebündelt wird, sondern vielmehr in zwei Bildlinien  $K_1$  und  $K_2$  (siehe Abbildung 4) abgebildet ist, die wie die Hauptschnitte senkrecht aufeinander



**Abbildung 4 - Sturm'sches Konoid, modifiziert nach Kroll et al. (115)**

KKV – Kreis kleinster Verwirrungen, K1 – Bildlinie 1, K2 – Bildlinie 2

stehen. Zwischen diesen Bildlinien gibt es einen Kreis kleinster Verwirrungen (in Abbildung 4 als KKV bezeichnet), welches ein ähnliches, aber unscharfes Bild darstellt (87,114,115). Von einem regulären Astigmatismus spricht man, wenn die Hauptschnitte um  $90^\circ$  aufeinander stehen. Ein irregulärer Astigmatismus hingegen beschreibt eine unregelmäßige Krümmung, beispielsweise nach Traumata oder bei Keratokonus. Zur Korrektur des regulären Astigmatismus stehen Zylindergläser zur Verfügung, bei denen die Wirkung der Gläser senkrecht zur Zylinderachse ist. Ein Astigmatismus mit der Regel, auch Astigmatismus rectus genannt, beschreibt eine höhere Brechkraft bei  $90^\circ$ , was durch ein Minuszylinderglas

bei 0° ausgleichbar ist. Der Astigmatismus gegen die Regel, der sogenannte Astigmatismus inversus beschreibt eine erhöhte Brechkraft in der Horizontalen bei 0° (116).

Der Begriff der Anisometropie wiederum bezeichnet einen Brechkraftunterschied zwischen beiden Augen. Ohne Korrektur kommt es an dieser Stelle nicht zu einer Wahrnehmung unterschiedlich großer Bilder (sog. Aniseikonie), da das größere Bild entsprechend größeren rezeptiven Feldern des größeren Bulbus zugeordnet und somit nicht größer wahrgenommen wird. Zu einer ungleichen Wahrnehmung der Bildgröße kommt es erst durch die Korrektur des Brechkraftfehlers, wobei Zerstreuungslinsen zu einem kleineren und Sammellinsen zu einem größeren Bild führen (116). Ein geringer Unterschied kann durchaus toleriert und jedes Auge voll korrigiert werden, ab einem Refraktionsunterschied von 3 bis 4 dpt, je nach Literatur, ist jedoch der Bildgrößenunterschied zu hoch und die Bilder können nicht mehr fusioniert werden und Doppelbilder werden wahrgenommen (87,116). Dies ist insbesondere bei Kindern relevant, als dass diese bei einer Anisometropie ohne Ausgleich des Brechkraftfehlers eine Refraktionsamblyopie entwickeln und somit durch eine unzureichende Entwicklung der Verknüpfungen und sensorischen Prozesse der Visus vermindert ist (116).

Ein Anisoastigmatismus hingegen beschreibt einen Unterschied in der Hornhautverkrümmung. Auch hier gelten vergleichbare Prinzipien wie bei der Anisometropie.

Auch die Akkommodation stellt einen wichtigen Aspekt der Refraktion dar. Während Gegenstände in der Entfernung (in der Augenheilkunde wird hier ein Abstand von mindestens 5 Metern vorausgesetzt) mit einem parallelen Strahlengang einhergehen, weist ein Strahlengang von Objekten der näheren Umgebung divergente Strahlen auf, die durch eine vermehrte Linsenwölbung wieder auf der Fovea abgebildet werden können, was den Prozess der Akkommodation beschreibt (87). Die Linse, bestehend aus den drei Abschnitten der Linsenkapsel, Rinde und Kern, ist an der Linsenkapsel über die Zonulafasern mit dem Ziliarkörper, genauer gesagt der Pars plicata, verbunden. Die Zonulafasern selbst stehen bei Entspannung des M. ciliare, welcher parasymphatisch durch den N. oculomotorius innerviert wird ähnlich einem Trampolin (87) unter Spannung, was auch durch die Elastizität der Linse bedingt ist (116). Dies ist die Ausgangslage ohne Akkommodationsreiz, bei der die Linsenbrechkraft bei etwa 19 dpt liegt. Kontrahiert nun der M. ciliare, nimmt die Spannung auf den Zonulafasern ab, was der Linse erlaubt ihrer Eigenelastizität zu folgen und eine stärker gekrümmte, kugeligere Form anzunehmen. Die Akkommodationsbreite beschreibt die Differenz der Linsenbrechkraft zwischen Nah- und Fernblick. Begleitet wird der Akkommodationsmechanismus von einer Miosis, die zu einer erhöhten Tiefenschärfe führt, auch als Naheinstellungsmiosis bekannt. Die Akkommodationsbreite verringert sich im Laufe der Jahre durch einen altersbedingten Elastizitätsverlust der Linse. Während sie bei Kindern noch einen Bereich von bis zu 14 dpt aufweisen, so fällt diese über die Jahre sukzessive auf etwa 2 dpt ab. Hier spricht man von einer Presbyopie, der sogenannten Alterssichtigkeit (87,116).



### **2.2.3 Entwicklung der Augengeometrie**

Im Folgenden wird zum besseren Verständnis ein Überblick über die fetale Embryologie der Augenentwicklung gegeben, um die Auswirkungen und Einflusszeitpunkte der Frühgeburtlichkeit auf die Augengeometrie besser nachvollziehen zu können.

Der Bulbus ist aus drei Schichten aufgebaut: Die innere Haut (Retina), mittlere Haut (Aderhaut, Ziliarkörper und Iris) sowie die äußere Haut (Sklera und Hornhaut). Zur embryologischen Entwicklung werden drei unterschiedliche Gewebe benötigt, nämlich das Oberflächenektoderm, aus dem später Linse und äußere Korneaschicht stammen, das mesektodermale Kopfmesenchym, welches zur Aderhaut und inneren Schicht der Cornea differenziert, und schlussendlich das Neuroektoderm des Vorderhirns, woraus sich letztendlich die Retina und der N. opticus entwickelt.

#### **Augenbläschen**

Gegen Ende der vierten Schwangerschaftswoche bilden sich am seitlichen Rand des Medullarohres im Bereich des Vorderhirns aus dem Neuroektoderm blasenförmige Ausstülpungen, die primären Augenblasen. Zwischen diesen beiden Augenblasen befindet sich die Chiasmplatte. Diese Augenblasen sind die Vorgänger der Netzhaut und des N. opticus, zu denen sie später ausdifferenzieren.

#### **Linsenplakode**

Durch Annäherung des Augenbläschens ans Oberflächenektoderm kommt es dort zu einer Verdichtung der Epithelplatte und somit zur Anlage der Linsenplakode. Zeitgleich stülpt sich das Augenbläschen um die Linsenplakode, während sich diese einsenkt und bläschenförmig wird, bevor sie sich abschnürt und von vorne in die Becheröffnung gelangt. Dies geschieht um die 5. Woche herum.

#### **Augenbecher**

Die Anfänge der Augenbecherausbildung fallen zeitlich in etwa mit der Linsenplakodenbildung zusammen. Das Augenbläschen beginnt sich einzudellen, sodass sich die fetale Netzhaut in das spätere Pigmentepithel einstülpt. Das dazwischenliegende Lumen wird als Sehventrikel bezeichnet, welcher allerdings im Lauf der Entwicklung sukzessive verschwindet, weshalb dann beide Wände einander anliegen. Die sekundäre Augenblase ist also nicht etwa zirkulär geschlossen, sondern hat aufgrund der Einstülpung eine unten liegende Rinne, die sogenannte Augenbecherspalte, die sich bis in den Augenbecherstiel fortsetzt, aus dem später der N. opticus hervorgeht. In der Augenbecherspalte selbst verlaufen die A. und V. hyaloidea, die in den frühen

Entwicklungsstadien sowohl den Glaskörper als auch die Linse versorgen. In etwa der 7. Woche schließen sich die Ränder der Augenbecherspalte, sodass die Gefäße dann innerhalb des Sehnervs verlaufen. Nach dem 7. Monat obliterieren die im Augenbecher liegenden Gefäßabschnitte, nur die proximalen Abschnitte verbleiben als A. centralis retinae und übernehmen die Versorgung von Retina und N. opticus. Das Linsenbläschen liegt nun hinter dem Rand des Augenbechers, der nun das Hinterblatt der Iris darstellt.

### **Gefäßanlagen**

Die Augenanlage selbst ist ab der 5. Woche mit mesodermalem Gewebe mit Blutgefäßen umgeben, welches sich in eine innere und eine äußere Schicht teilt, die sich im weiteren Verlauf zur Choroidea, mit zahlreichen Gefäßen und Pigmentzellen ausgestattet, und der faserreichen Sklera als Übergang in die Dura mater des N. opticus ausdifferenziert. Die Choroidea bildet am vorderen Rand des Augenbechers eine deutliche Verdickung zum Corpus ciliare aus, sie dringen hinter die Linse, umspinnen diese und verbinden sich mit den Hyaloidalgefäßen. Dieses Gefäßgeflecht um die Linse wird als Tunica vasculosa lentis bezeichnet. Zuweilen findet man im adulten Auge vor der Linse Reste der Pupillarmembran, vergleichbare Residuen kann man aber auch im Glaskörper als avaskulären Strang der ehemaligen A. hyaloidea, den sogenannten Cloquet-Kanal bzw. an der Linsenrückfläche mit fleckförmiger Trübung (Mittendorf-Fleck) finden.

### **Retina**

Die Retina setzt sich aus den zwei Wänden, auch Blätter genannt, des Augenbechers zusammen, der aus dem Neuroektoderm hervorgegangen ist. Das äußere Blatt wird zum Pigmentepithel, wobei die Pigmentation bereits in der 7. Woche beginnt. Das innere Blatt kann in den Pars caeca und Pars optica unterschieden werden. Der Pars caeca ist der Anteil, der sich im vorderen Fünftel des Auges über den Ziliarkörper und die Rückseite der Iris erstreckt. Der Pars optica hingegen stellt den lichtempfindlichen Teil der Retina dar. Die Grenze zwischen den beiden Schichten wird als Ora serrata bezeichnet.

### **Anlage von Vorderkammer, Iris und Ziliarkörper**

Zur Ausbildung der Vorderkammer dringt mesodermales Gewebe zwischen Ektoderm und Linse und gliedert sich auch hier in zwei Schichten, zwischen welchen sich ein Spalt ausbildet, welcher die vordere Augenkammer darstellt. Die vordere mesenchymale Schicht bildet das Hornhautstroma, das Hornhautendothel selbst ist neuroektodermalen Ursprungs der Pars caeca, auf die im Abschnitt Retina eingegangen wurde. Die hintere mesenchymale Schicht wird zur Iridopupillarmembran, welche ein dünnes Blatt der Iris mit prälentaler Lage darstellt, die sich mit Verlust der Vaskularisation der Linse zurückbildet. Dieser Prozess läuft

etwa im 8. Monat ab. Hieraus bilden sich die vordere Schicht der Iris und die äußere muskuläre Schicht des Ziliarkörpers. Pigment- und Ziliarepithel der Iris stammen ebenso wie der M. dilatator pupillae, der von äußeren Pigmentepithelschichten der Iris gebildet wird, aus dem Neuroektoderm, genauer gesagt aus der Pars caeca ab.

### **Glaskörper**

Der Glaskörper entstammt einigen Mesenchymzellen und entsteht dadurch, dass diese Zellen zwischen innerem Retinablatt und Linsenanlage einwandern. Durch sie werden sowohl die gallertartige Interzellulärsubstanz als auch feine Kollagenfasern, die den Raum durchziehen, synthetisiert.

### **Lidanlage**

Die Augenlider stammen aus ektodermalen Falten über der Augenanlage, welche zu Beginn noch miteinander verwachsen sind, sich im Zeitraum zwischen dem 6. und 7. Monat aber wieder voneinander trennen.

## **2.2.4 Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf den Aufbau des Auges**

Wie im folgenden Abschnitt dargestellt ist, hat Frühgeburtlichkeit einen signifikanten Einfluss auf die okuläre Geometrie, was wiederum die Entstehung gewisser ophthalmologischer Krankheitsbilder begünstigen kann. Es konnte zusätzlich gezeigt werden, dass sich Frühgeburtlichkeit sogar auf das äußere Auge im Hinblick auf den Lidwinkel und Tränenoberflächenbeschaffenheit auswirkt (118). Aber auch andere Abschnitte des Auges werden von Faktoren wie Frühgeburtlichkeit oder einer (behandelten) ROP beeinflusst.

### **Hornhaut**

Die Autoren der Wiesbaden Prematurity Study (WPS) untersuchten den vorderen Augenabschnitt bei 485 Teilnehmenden mit einem GA  $\leq$  32 Wochen sowie einem GA von  $\geq$  37 Wochen als Kontrollgruppe bei Kinder im Alter von 4 – 10 Jahren, aufgeteilt in eine Gruppe  $\leq$  7 sowie  $\geq$  8 Jahre (13). Es konnte eine Assoziation von Hornhautdurchmesser mit perinatalen Komplikationen gezeigt werden. Zudem trat ein geringerer Hornhautradius und Hornhautdurchmesser bei den ehemals Frühgeborenen im Vergleich zu den Reifgeborenen auf. Vergleichbares beobachteten auch andere Autoren wie Kirwan et al. und Choo (119,120): So kommen Kirwan et al. zu dem Schluss, dass die Gruppe ihrer 35 untersuchten Frühgeborenen mit einem GA von 31 SSW eine dickere Hornhaut und geringere Hornhautdurchmesser aufweisen (119). Die Autoren einer malaysischen Studie fanden bei einer Kohorte von 63 frühgeborenen Säuglingen mit einem GA von 32 – 36 Wochen einen

Zusammenhang zwischen Hornhautdurchmesser und GA sowie Kopfumfang (120). Auch in einer Analyse der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES) mit 438 ehemals Früh- und Reifgeborenen im Alter von 18 – 52 Jahren zeigte sich, dass je frühgeborener die Teilnehmenden waren desto steiler war der Hornhautradius und desto kleiner der Hornhautdurchmesser (12).

Ebenso wie die eben erwähnten zahlreichen Studien, die darauf verweisen, dass ein steilerer Hornhautradius mit Frühgeburtlichkeit assoziiert ist, gibt es andere, die die Auswirkungen einer ROP und deren Behandlung auf die Hornhautradien beschreiben. So kamen Snir et al. bei der Untersuchung von 33 Früh- und 33 Reifgeborenen zu dem Ergebnis, dass Kinder mit milder ROP zum Zeitpunkt des Erreichens von einem GA von 40 SSW höhere und steilere Hornhautparameter sowie eine moderate Hypermetropie aufwiesen im Vergleich zu reifgeborenen Teilnehmenden (121). Eine taiwanische Studie berichtet wiederum bei einem Kollektiv an Teilnehmenden aus 29 Kindern mit ROP und 67 Reifgeborenen von einer steileren Kornea bei gelaserten ROP-Studienteilnehmenden in einem Durchschnittsalter von  $9,3 \pm 2,4$  Jahren (122). Dass bereits vor Therapie bei hochgradiger ROP eine steilere Hornhaut bestand, zeigte eine indische Studie mit 122 Säuglingen, die innerhalb des 1. Lebensjahres die Auswirkungen von nicht therapiebedürftiger und therapiebedürftiger ROP auf die Hornhautmorphometrie im Vergleich zu einer reifgeborenen Kontrollgruppe analysierte (17).

Nicht nur der Hornhautdurchmesser und -radius, auch die Hornhautkrümmung kann durch eine zu frühe Geburt beeinflusst werden. Ein Beispiel hierfür ist die Studie von Cook et al.: 136 Säuglinge wurden longitudinal über einen Zeitraum von einem GA von 32 Wochen bis zu einem Zeitpunkt 20 Wochen später untersucht (123). Das Resultat waren Hinweise darauf, dass frühgeborene Säuglinge mitunter eine stärkere Hornhautkrümmung zeigen. Besonders ausgeprägt ist dies in dieser Studie in Abhängigkeit vom Schweregrad der ROP. Die beobachtete Hypermetropie bei Frühgeborenen war zudem geringer ausgeprägt als es bei Reifgeborenen zu erwarten gewesen wäre. Dies wird von den Autoren auf die Veränderung der Hornhautkrümmung, aber auch der geringeren Vorderkammertiefe zurückgeführt. Auf diesen Aspekt wird im folgenden Abschnitt genauer eingegangen. Ergänzend dazu konnten Sun et al. wiederum im Rahmen einer Zwillingsstudie, dieses Mal mit 1498 Teilnehmenden im Alter von 5 bis 80 Jahren zeigen, dass eine vermehrte Hornhautkrümmung mit niedrigerem Geburtsgewicht assoziiert ist (15). Im Gegensatz dazu beschreiben andere Autoren ein Angleichen der steileren Hornhautkrümmung über den Zeitraum des Säuglingsalters (124).

Bei der zentralen Hornhautdicke (engl. central corneal thickness = CCT) wiederum wird in der Literatur eine Reduktion der Hornhautdicke im Laufe der ersten Lebenswochen beobachtet, beispielsweise eine Studie von Choo et al. (120). Untersucht wurde eine Kohorte von 63 frühgeborenen Säuglingen mit einem GA von 32 – 36 Wochen. Hier konnten sie eine Abnahme der zentralen Hornhautdicke im Verlauf der ersten Lebenswochen beschreiben,

ebenso wie eine leicht negative Korrelation zwischen CCT und Geburtsgewicht. Auch Kirwan, O'Keefe und Fitzsimon berichten von einer generell erhöhten Hornhautdicke, inklusive vermehrter CCT, welche bis zum errechneten Geburtstermin zunehmend geringer wurde (119). Die Autoren der GHS zeigten wiederum bei 7120 Erwachsenen zwischen 40 und 80 Jahren mit niedrigem Geburtsgewicht (< 2500g) eine Assoziation mit einer dünneren CCT sowie einer steileren Hornhautkrümmung (125) im Vergleich zu Teilnehmenden mit normalem Geburtsgewicht (2500g bis 4000g). Leider konnte aufgrund der Datenerhebung die Auswirkungen der Schwangerschaftswoche sowie einer ROP und deren Behandlung in diesem Studienkollektiv nicht genauer analysiert werden. Dies wurde von einer Studie bei 1726 chinesischen Frühgeborenen mitunter genauer untersucht, die bei einem GA von 34 Wochen sowie über den Verlauf der nächsten 54 Wochen mehrfach die CCT erhob (126). Auch hier zeigte sich eine sinkende CCT mit einem Plateau bei etwa 18 Wochen nach Geburt. Ein Zusammenhang zur ROP konnte zu keinem Zeitpunkt beschrieben werden.

Grundsätzlich könnte eine veränderte CCT ein Risikofaktor für Hornhauterkrankungen wie z.B. den Keratokonus sein und darüber hinaus für altersassoziierte Erkrankungen prädisponieren. Gordon et al. berichteten in der Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) mit 1636 Teilnehmenden, dass eine dünnere Hornhaut ein starker Prädiktor für ein primäres Offenwinkelglaukom darstellt (127). So wiesen Teilnehmende mit einer Hornhautdicke von < 555 µm ein um das Dreifache erhöhtes Risiko gegenüber Teilnehmenden mit einer Hornhautdicke von > 588 µm auf.

### **Vorderkammer**

Bei möglicher veränderter Hornhautgeometrie ist auch eine Veränderung der Parameter der Vorderkammer denkbar. Eine saudische Fallkontrollstudie mit je 50 moderat FG (32+0 bis 36+6) und 50 Reifgeborenen als Kontrollgruppe im Alter von 5-10 Jahren berichtete über eine signifikant flachere Vorderkammer bei ehemals Frühgeborenen im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe (128). Vergleichbare Resultate erzielten auch Ecsedy et al.: Sie zeigten in einer prospektiven Fallkontrollstudie mit 50 Augen von 27 frühgeborenen Teilnehmenden mit und ohne ROP zwischen 7 und 14 Jahren sowie einer für das Alter stratifizierten Kontrollgruppe sowohl bei Frühgeborenen ohne als auch mit milder ROP eine marginal flachere Vorderkammer mittels Scheimpflug-Bildgebung (14). Die ROP-Laserbehandlung als einen der wichtigsten Faktoren für die morphologisch verringerte Vorderkammertiefe konnte von Fieß et al. nachgewiesen werden (13). Auch eine Kryotherapie bei ROP steht im Zusammenhang mit einer Veränderung der Vorderkammergeometrie (21). Damit kongruent sind auch die Ergebnisse der GPES: Dort wurde beschrieben, dass ROP-therapierte Augen eine geringere Vorderkammertiefe haben, jedoch zeigte sich kein Zusammenhang zwischen GA oder Geburtsgewicht und Vorderkammertiefe (12). Eine britische Studie berichtete, dass besonders in Abhängigkeit vom Schweregrad der ROP eine geringere Vorderkammertiefe auftrat (123). Die

vergleichsweise geringer ausgeprägte Hypermetropie bei den Frühgeborenen wird auf die Veränderung von Vorderkammertiefe und Hornhautkrümmung zurückgeführt.

Nicht nur die Vorderkammertiefe, auch der Kammerwinkel kann durch Frühgeburtlichkeit beeinflusst werden. Zu der Erkenntnis, dass bei frühgeborenen Säuglingen mit ROP sich mitunter ein engerer Vorderkammerwinkel und eine weiter anterior inserierende Iris als bei Reifgeborenen zeigte, gelangten Chang et al. (122). Die Autoren der GPES wiederum beschrieben, dass fortgeschrittene, behandelte ROP-Stadien mit Laser- oder Kryokoagulation mit einem kleineren Kammerwinkel im nasalen sowie dem temporalen Abschnitt auch im Erwachsenenalter im Zusammenhang stehen (91). Dies ist von besonderer Bedeutung, da ein engerer Kammerwinkel betroffene Personen für das Auftreten eines Winkelblockglaukoms im höheren Lebensalter prädisponieren könnte. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei unbehandelter ROP ebenso wie bei niedrigem GA ohne ROP keine Veränderungen des Kammerwinkels.

### **Linsendicke**

Auch lentale Veränderungen konnten in den Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit gebracht werden. So konnten Ecsedy et al. bei den Frühgeborenen eine signifikant dickere Linse mittels Scheimpflug-Bildgebung nachweisen (14). Fledelius et al. erklärten die vermehrte Linsendicke bei leichtgeborenen Adoleszenten dadurch, dass es durch einen kleineren tragenden Aufhängungsring zu einer zonulären Schlaffheit des Linsenhalteapparates kommen kann und dies Auswirkungen auf die Morphologie der Linse hat (129). Fieß et al. zeigten wiederum im Rahmen der GPES, dass in ihrem Kollektiv an Teilnehmenden ausschließlich ROP-therapierte Augen eine erhöhte Linsendicke aufwiesen (12). Kein Zusammenhang wiederum konnte zwischen GA oder Geburtsgewicht und Linsendicke hergestellt werden. In der GHS konnte kein Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und Linsendicke gezeigt werden (125). Es muss allerdings erwähnt werden, dass die Daten der letztgenannten Studie aufgrund des von Teilnehmenden angegebenen Geburtsgewichts sowie fehlender Information zu Parametern wie ROP oder GA limitiert sind.

Zu dem Einfluss der ehemals gängigen Therapien von Laser- und Kryokoagulation bei ROP auf die Linsendicke gibt es bei Kindern einige Berichte, etwa von Chang et al. (122). Sie beobachteten eine dickere Linse bei Teilnehmenden mit gelasierter ROP. Auch die britische Studie von Kent et al. stimmt mit den Ergebnissen überein. Untersucht wurden 85 Kinder im Alter von 40 Monaten, die nach Vorhandensein und Stadium sowie Therapiemodalität der ROP in verschiedene Gruppen eingeteilt wurden. Der Effekt der Beeinflussung der Linsendicke konnte hierin in Abhängigkeit von der Therapieart aufgezeigt werden (21).

## **Choroidea**

Es gibt neuere Berichte die darauf hinweisen, dass Frühgeburtlichkeit ebenfalls einen Einfluss auf die Aderhautdicke hat. Die Copenhagen Child Cohort 2000 Eye Study untersuchte 1406 Kinder zwischen 11 und 12 Jahren. Die Autoren stellten einen Zusammenhang zwischen verminderter Choroideadicke und niedrigem Geburtsgewicht bzw. geringer Geburtsgröße sowie niedrigem Geburtsgewicht her (130). Die makuläre Choroideadicke hingegen wurde unter anderem von Anderson et al. untersucht. Die Autoren analysierten diese bei 24 Teilnehmenden mit ROP ohne Behandlung im Kindes- und jungen Erwachsenenalter ( $15,2 \pm 2,8$  Jahre) im Vergleich zu 33 Teilnehmenden mit einem Durchschnittsalter von  $17,3 \pm 3,2$  Jahren in der Kontrollgruppe (131). Hier zeigte sich im Vergleich zu den ehemals Reifgeborenen eine signifikant dünnere subfoveale und temporale makuläre Choroideadicke bei Frühgeborenen mit ROP ohne Behandlung.

Auch die peripapilläre Choroideadicke wurde untersucht, auch wenn es bisher nur wenige Daten dazu gibt. Eine der Studien wurde bei ehemals Frühgeborenen und Reifgeborenen mit einer Spectral-Domän optischen Kohärenztomographie (SD-OCT) bei 503 Kindern zwischen 4 und 10 Jahren durchgeführt, die entsprechend dem GA in 4 Gruppen unterteilt wurden, davon eine Kontrollgruppe, eine mit einem GA von 29 – 32 Wochen und eine mit GA von  $\leq 28$  Wochen jeweils ohne ROP, und eine Gruppe mit GA  $\leq 32$  Wochen und ROP (132). Bei leichtgeborenen Kindern konnte im superioren und nasalen Sektor choroidale Ausdünnungen gezeigt werden, jedoch war für keine der ehemals Früh- oder Reifgeborenenengruppen unabhängig vom ROP-Status eine signifikante Änderung der peripapillären Choroideadicke feststellbar. Eine andere kürzlich erschienene Studie von Fieß et al. fand wiederum in einer Erwachsenenkohorte von 18 bis 52 Jahren zwar keine Langzeitfolgen von Frühgeburtlichkeit, jedoch konnten sie bei ehemals Reifgeborenen, deren Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile liegt (engl. small for gestational age; SGA) einen Zusammenhang mit einer peripapillären Aderhaut-Ausdünnung herstellen (133). Auch lieferte die Studie Hinweise für einen Zusammenhang zwischen mütterlichem Rauchen während der Schwangerschaft und nachteiliger Effekte auf die Entwicklung der makulären Choroidea, was auf die toxischen Auswirkungen des Tabakkonsums in der Schwangerschaft hinweisen könnte. Die Datenlage zu den Auswirkungen der Choroideausdünnung am hinteren Pol auf den Visus ist auch hier eher dürftig und weist voneinander abweichende Ergebnisse auf. Während einige Autoren keinen Zusammenhang zwischen Choroideaausdünnung und Visus fanden, berichteten andere Gegenteiliges (134).

## **Bulbuslänge**

Um die okuläre Geometrie abzuschließen wird als letzter Punkt die Studienlage zum Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf die Bulbuslänge besprochen. Mehrere Quellen berichten von einer verkürzten Bulbuslänge, die im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit oder niedrigem

Geburtsgewicht als Surrogatmarker für Frühgeburtlichkeit auftritt (14,15,123,125). Auch ein Einfluss der Laserkoagulation wurde in einer indischen Studie beobachtet (17). In einer Untersuchung der GPES zeigte sich eine Assoziation zwischen verminderter Achsenlänge sowie niedrigem GA bei Geburt unabhängig von dem Auftreten der postnatalen ROP. Des Weiteren bestand ein Zusammenhang mit einer maternalen Präeklampsie. Anzumerken ist, dass diese Studie als eine der ersten bei Erwachsenen GA und GGW-Perzentile statt ausschließlich das niedrige Geburtsgewicht betrachtet (12). Andere Studien wiederum berichten von einem Angleichen der Axiallänge im Kindesalter im direkten Vergleich zweier Altersgruppen (13).

All diese Auswirkungen auf den Aufbau des Auges sind insoweit wichtig, als dass eine veränderte Anatomie ehemals Frühgeborene für Brechkraftfehler und assoziierte altersbedingte Augenerkrankungen, wie beispielsweise ein akuter Winkelblock oder eine frühzeitige Katarakt prädisponieren kann (12,91).

## **2.2.5 Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf Brechkraftfehler und Visus**

### **Refraktion**

Gordon & Donzis beschreiben in ihrer Studie die normale Entwicklung der Augen im ersten Lebensabschnitt (135). Sie untersuchten 79 Probanden und davon 148 normale Augen vom Frühgeborenen bis ins Alter von 36 Jahren. Vor dem errechneten Termin zeigte sich eine Tendenz zur Myopie, was sich aber nach dem errechneten Termin in Richtung Hypermetropie verschob, was bis ins 6. beziehungsweise 7. Lebensjahr bestand, von wo aus sich der Brechkraftfehler an eine Emmetropie bis zu einer moderaten Myopie hin entwickelte. Ähnliches berichten Cook et al., die Autoren beleuchteten aber zudem die Auswirkungen einer therapeutischen Laserkoagulation bei ROP (123). In ihrer Studie wurden 136 Säuglinge longitudinal über einen Zeitraum von einem GA von 32 Wochen an über die 20 darauffolgenden Wochen untersucht, davon entwickelten 69 Säuglinge eine ROP, von denen bei 12 Säuglingen eine therapeutische Laserbehandlung durchgeführt wurde. In diesem Zeitraum zeigte sich bei den meisten Säuglingen eine Verschiebung aus dem zu Beginn der Studie myopen über den emmetropen hin in den gegen Studienende hypermetropen Refraktionsbereich. Bei behandelten ROP-Augen jedoch zeigte sich eine nur geringe Brechkraftänderung, was laut Autoren auf die Unterschiede in Vorderkammertiefe und Hornhautkrümmung zurückzuführen ist. Anzumerken ist, dass Veränderungen der okulären Geometrie in dieser Studie den stärksten Effekt bei Augen aufzeigten, die mit einer Laserkoagulation behandelt wurden.

Fielder & Quinn wiederum verwiesen darauf, dass mit Frühgeburtlichkeit drei verschiedene Ursachen für eine Myopie zusammenhängen können: Einmal eine durch schwere ROP induzierte Myopie, besonders im Hinblick auf eine hochgradige und ggf. mit Laser- oder Kryokoagulation behandelte ROP (18). Die zweite Ursache für Myopie ist physiologisch



bedingt bei Beginn der Geburt und lediglich temporär. Als dritte Ursache die Myopie ohne ROP bei Frühgeborenen, auch als Frühgeborenenmyopie (engl. Myopia of Prematurity, MOP) bezeichnet, deren Kennzeichen ein verzögertes Wachstum des vorderen Augenabschnitts darstellt. Schon Fledelius fielen in einer Kohorte an Frühgeborenen besonders viele Myope auf, bei denen die Myopie bis in das 18. Lebensjahr persistierte (136), auch wenn er es aufgrund der geringen Datenmenge zu dem Zeitpunkt nicht bekannt war inwieweit ein Zusammenhang zwischen der MOP mit einer möglichen ROP bestand, wie er in einer späteren Publikation zugab (137). Es gibt verschiedene Erklärungsansätze bezüglich der Ätiologie der MOP. Eine Hypothese ist, dass die niedrigere postnatale Umgebungstemperatur nach vorzeitiger Geburt im Vergleich zur höheren intrauterinen fetalen Umgebungstemperatur zu einer verminderten Hornhautabflachung führt (59), wobei dies laut Fielder & Quinn keine umfassende Erklärung für die MOP darstellt, zumal diese Umstände auf sämtliche Frühgeborenen zutreffen, die MOP aber keine zwingende Folge darstellt (18). Choi et al. wiederum bringen die Myopie in Zusammenhang mit den durch Frühgeburtlichkeit bedingten Veränderungen der Augenometrie (138).

O'Connor et al. beschreiben im Rahmen einer prospektiven amerikanischen Studie bei 254 Teilnehmenden zwischen 10 und 12 Jahren mit einem Geburtsgewicht von < 1701g eine Zunahme der Myopieprävalenz ebenso wie eine signifikante Beeinträchtigung des Visus im Vergleich zur Kontrollgruppe (139). Einen Ausblick auf den nächsten Altersabschnitt gibt eine größere Follow-up Studie: Ein neuseeländisches Studienteam zeigte in einer prospektiven Studie, dass im Verlauf vom Kindesalter mit 7 bis 8 Jahren bis ins junge Erwachsenenalter von 27 bis 29 Jahren bei den Teilnehmenden mit geringem Geburtsgewicht die reduzierte Sehschärfe unverändert blieb, jedoch die Myopie weiter zunahm (25). Dieser Trend scheint sich in die weiteren Lebensabschnitte fortzusetzen: Auch ehemals leichtgeborene Erwachsene (< 2500g) zwischen 35 und 74 Jahren wiesen signifikant häufiger eine Myopie sowie eine geringere Sehschärfe im Vergleich zu Personen mit normalem Geburtsgewicht (2500g bis 4000g) auf (16). Interessanterweise zeigten in dieser Studie wiederum Erwachsene mit ehemals hohem Geburtsgewicht einen Zusammenhang zu einem hyperopen Brechkraftfehler.

Andere Quellen wiederum berichten von einem stabilen Refraktionsfehler bis ins Alter von 10 Jahren (140). Dies zeigt sich wiederum kongruent mit einer Studie aus Deutschland, in der ein Angleichen des Refraktionsfehlers im Alter von 8 Jahren beobachtet werden konnte (13).

Es gibt allerdings auch Literatur, in der kein Zusammenhang zwischen einer zu frühen Geburt und einer Myopie hergestellt werden konnte, wie in einer singapurischen Studie mit 1413 teilnehmenden Kindern im Alter von 7 bis 9 Jahren (141). Die Autoren merken allerdings in ihrer Diskussion an, dass nur eine geringe Anzahl der rekrutierten Teilnehmenden frühgeboren waren oder eine ROP in der Vorgeschichte aufwiesen. Raffa et al. wiederum fanden in einer saudischen Fallkontrollstudie mit je 50 ehemals moderat Frühgeborenen (SSW 32+0 bis 36+6) und 50 ehemals Reifgeborenen im Alter von 5 bis 10

Jahren keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen im Hinblick auf die Refraktion (128). Dieses Ergebnis könnte mitunter dem höheren durchschnittlichen Gestationsalter der Teilnehmenden sowie der geringen Stichprobengröße geschuldet sein.

Der Einfluss der Frühgeborenenretinopathie und deren Therapieoptionen auf den Brechkraftfehler werden im folgenden Abschnitt besprochen. So fanden Fieß et al. in der WPS einen verhältnismäßig hohen Myopieanteil mit  $> 3$  dpt in ihrer ROP-Gruppe (13). Andere Studien wiederum berichteten bei Kindern mit milder ROP mit einem GA von 40 Wochen mitunter von einer moderaten Hyperopie (121). Im Hinblick auf die Therapieoptionen bei stattgehabter ROP zeigte sich bei Kent et al. im durchschnittlichen Alter von 40 Monaten insbesondere bei behandelten ROP-Kindern ein erhöhtes Risiko für eine Myopie, wobei die Ergebnisse bei Kindern mit erfolgter Kryotherapie herausragen (21), was auch Larsson et al. beschrieben (142). In ihrer Studie wurden 10 Jahre alte ehemals Früh- und Reifgeborene in Zykloplegie auf Refraktionsfehler untersucht. Die Gruppe der ehemals Frühgeborenen wartete mit einer höheren Prävalenz für eine Hypermetropie  $> 3$  dpt, eine Myopie  $< -1$  dpt sowie einem Astigmatismus und einer Anisometropie von  $\geq 1$  dpt auf. Das höchste Risiko für Brechkraftfehler bestand hier für kryokoagulierte Kinder mit einer Prävalenz von 64% im Studienkollektiv. Zur Laserkoagulation wiederum beobachtete eine indische Studie über den Verlauf des 1. Lebensjahres hinweg bei Frühgeborenen bei grundsätzlich vergleichbaren Ausgangswerten, besonders bei mit Laserkoagulation behandelter ROP einen starken Anstieg der Myopie (17). Es gibt bereits mehrere Studien, welche die Auswirkungen der neueren Anti-VEFG-Therapiemethode untersuchen: Ein Bericht von Harder et al. zeigt den Einfluss des intravitrealen Anti-VEGF-Hemmers Bevacizumab auf den Brechkraftfehler im Vergleich zur Laserkoagulation als Therapie der ROP (143). In ihrem Studienkollektiv konnten sie nach dem 1-Jahres Follow-up einen geringeren myopen Brechkraftfehler nachweisen als in der gelaserten Gruppe, wobei der Effekt sowohl bei moderater als auch hoher Myopie auftrat. Die Langzeiteffekte dieses Therapieansatzes gilt es weiterhin zu beobachten.

### **Astigmatismus und Brechkraftfehler höherer Ordnung**

Für den Astigmatismus verhält sich die Datenlage etwas anders als für die Myopie. Zwar berichteten Holmström et al. in einer dreieinhalbjährigen Follow-up Studie von 248 Frühgeborenen von einer Assoziation zwischen Astigmatismus und niedrigem Geburtsgewicht im Kindesalter (144). Im späteren Kindesalter zeigt sich jedoch ein anderer Verlauf: Ein deutsches Studienteam zeigte, dass sich der Unterschied im Astigmatismus zwischen Früh- und Reifgeborenen bis zu einem Alter von 8 Jahren anglich (13). Dies ist kongruent mit den Ergebnissen der GHS (16). Hier konnte bei Erwachsenen im Alter von 35 bis 74 Jahren kein Zusammenhang zwischen Astigmatismus und niedrigem Geburtsgewicht

beschreiben werden. Dieses Ergebnis führen die Autoren auf mögliche Veränderungen des Astigmatismus bei Erwachsenen zurück.

In der WPS fand man allerdings eine Assoziation zwischen Astigmatismus und niedrigem Geburtsgewicht sowie einer postnatalen Laserbehandlung aufgrund einer ROP (13). Besonders eine schwergradige ROP brachte ein großes Risiko für einen ausgeprägten Astigmatismus mit sich, was auch andere Quellen belegen, in denen der Grad des Astigmatismus mit dem ROP-Grad anstieg, sowohl im GA von 40 Wochen als auch 3,5 Jahre nach Geburt (21,144).

Fieß et al. berichteten in einem Kollektiv von 226 Früh- und 259 Reifgeborenen, dass in der Gruppe der ehemals extrem Frühgeborenen (GA  $\leq$  28 Wochen) im Alter von 4 bis 10 Jahren ein vermehrtes Auftreten kornealer Aberrationen niedriger und höherer Ordnung unabhängig von dem Auftreten einer postnatalen ROP und deren Behandlung vorlag (145). Ergänzend dazu ist eine Studie von Ecsedy et al. zu betrachten. Hier beobachteten die Autoren Frühgeborene mit einem GA von  $\leq$  32 Wochen im Alter von 7 bis 14 Jahren im Hinblick auf potenzielle korneale Aberrationen (14). Die Autoren der Studie berichteten ebenfalls bei den Frühgeborenen über eine Zunahme an kornealen Aberrationen höherer Ordnung im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe.

## **Visus**

Die ersten Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die Sehschärfe sind bereits im Kindes- und Jugendalter zu beobachten. So zeigten etwa O'Connor et al. bei 254 Kindern im Alter von 10 bis 12 Jahren einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten Sehschärfe und einem geringen Geburtsgewicht (139). Bei 106 ehemals Frühgeborenen von 4 bis 10 Jahren konnte zudem gezeigt werden, dass eine reduzierte Sehschärfe mit einem niedrigen PDI (Psychomotor Developmental Index) assoziiert ist, was als Indiz dafür gesehen werden kann, dass ehemals Frühgeborene, besonders jene mit niedrigem PDI-Score ein erhöhtes Risiko für eine verminderte Sehschärfe aufweisen. Ebenso war eine verminderte Sehschärfe mit einem geringeren Kopfumfang assoziiert (146).

Tolsa et al. wiederum berichten bei 28 frühgeborenen Säuglingen, davon 14 mit IUGR (intrauterine Wachstumsrestriktion, engl. intrauterine growth restriction) in einem GA von 40 Wochen von einem signifikant geringeren intrakranialen Volumen sowie von einem Zusammenhang zwischen ebendiesem und einem verminderten Kopfumfang, was eine Verbindung mit einem geringeren Reifescore als bei Reifgeborenen zum errechneten Termin aufwies (147). Zudem sind einer australischen Übersichtsarbeit zufolge ehemals Frühgeborene sowohl im Kindes- aber auch bis ins Erwachsenenalter hinein einem erhöhten Risiko für eine verminderte neurologische Entwicklung sowie einem reduzierten Visus ausgesetzt (148). Die Autoren merken aber an, dass auch andere für den vollständigen Seheindruck essenzielle Bestandteile wie das Gesichtsfeld oder das Kontrastsehen

beeinträchtigt sein könnten. Auch bei der ROP gibt es Hinweise auf eine längerfristige Beeinträchtigung der Sehschärfe: So zeigen Ergebnisse aus dem Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity, dass von 254 ehemals Frühgeborenen in einem Alter von 15 Jahren mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1251g und einer schwergradigen ROP diese als eine der wesentlichen Bestimmungsgrößen im Hinblick auf ein ungünstiges Visusergebnis gilt, hier definiert als ein Fernvisus von 20/200, was einem Visus von 0,10 im Dezimalsystem entspricht (149). Auch im Rahmen der WPS konnte ein reduzierter Visus in der ROP-Gruppe nachgewiesen werden (13). In Japan wiederum untersuchten Tachikawa et al. kürzlich den Brechkraftfehler und die Sehschärfe bei 161 Kindern im Alter von 3 Jahren mit extrem geringem Geburtsgewicht, welche in 5 Gruppen in Abhängigkeit von einer vorhandenen ROP, auch ohne Therapie, oder Zone der Laserkoagulation eingeteilt wurde (150). Im Vergleich zur Gruppe ohne oder mit rückläufiger ROP sowie einer Laserkoagulation in Zone II zeigten die Gruppen mit Laserkoagulation in Zone I sowie Zone I mit linsenerhaltender Vitrektomie einen signifikant höheren myopen Brechkraftfehler im sphärischen Äquivalent sowie einen signifikanten reduzierten bestkorrigierten Visus.

Die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die Sehschärfe bei erwachsenen Teilnehmenden wurden von Darlow et al. im Rahmen einer größeren Follow-up Studie analysiert (25). Untersucht wurden 229 Teilnehmende im Alter von 27 bis 29 Jahren mit einem Geburtsgewicht von < 1500g, von denen 45 in der Vorgeschichte eine ROP aufwiesen sowie 100 ehemals Reifgeborene. Das neuseeländische Studienteam kam zu dem Ergebnis, dass im Vergleich zur Gruppe ohne ROP sowie der Kontrollgruppe die Teilnehmende mit niedrigem Geburtsgewicht und ROP eine reduzierte Sehschärfe sowie eine hohe Myopie von < - 5dpt aufwiesen. Darüber hinaus fiel auf, dass besonders die jungen Erwachsenen der ROP-Gruppe mit geringem Geburtsgewicht seltener Auto fahren und größere Schwierigkeiten bei täglichen Aktivitäten aufgrund ihres Sehvermögens angaben. In einer bevölkerungsbasierten Studie zur Inzidenz der ROP in Stockholm, Schweden untersuchten Pétursdóttir et al. 59 ehemals Frühgeborene mit einem GGW  $\leq$  1500g und 44 Reifgeborene als Kontrollgruppe im Alter von 25 bis 29 Jahren (151). Es konnte ein signifikant geringerer Fern- und Nahvisus bei den Frühgeborenen im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden. Die Ergebnisse blieben im Hinblick auf den Fernvisus auch dann unverändert, als Teilnehmende mit vorausgegangener ROP und neurologischen Defiziten ausgeschlossen wurden. Als Risikofaktor für einen reduzierten Nahvisus sowie ein eingeschränktes Gesichtsfeld konnte wiederum in einer multivariablen Analyse eine behandelte ROP festgestellt werden. Diese beiden Studien geben Hinweise auf mögliche Langzeitfolgen und Einschränkungen, decken jedoch aufgrund des Alters der Teilnehmenden mit jeweils 25 bis 29 Jahren die Bevölkerung der älteren Jahrgänge nicht mit ab.

Bisher existiert nur wenig Literatur, die auf die Langzeiteffekte von Frühgeburtlichkeit und das Auftreten einer ROP sowie deren Behandlung im Hinblick auf Brechkraftfehler im

Erwachsenenalter umfasst, und diese konzentriert sich primär auf die Auswirkungen von schweren ROP-Stadien und deren Behandlung (25,151–155). So konnte mitunter eine gesteigerte Prävalenz der Myopie und Anisometropie bei ehemals frühgeborenen Erwachsenen nachgewiesen werden (24,25). Auch in einer vor kurzem erschienenen Studie der Gutenberg Health Study zeigten die Autoren einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht von < 2500g als Surrogatmarker für Frühgeburtlichkeit und einem erhöhten Risiko für myope Brechkraftfehler bei Erwachsenen im Alter von 35 bis 74 Jahren (16). Diese Studie ließ jedoch keine Aussage über den Einfluss von Faktoren wie Geburtsgewicht, Gestationsalter sowie postnatalem ROP-Auftreten und dessen Behandlung zu. Zu den Langzeitauswirkungen unterschiedlicher Frühgeburtlichkeitsgrade sowie einer möglichen vorhandenen ROP mit und ohne Behandlung im Erwachsenenalter ist noch wenig bekannt, was im Rahmen dieser Dissertation thematisiert wird.

### **2.2.6 Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die Akkommodation**

Die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die Akkommodation sind bisher nur lückenhaft und primär im Kleinkind- und jungen Erwachsenenalter untersucht. Im Rahmen unserer Studie untersuchten wir die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die Akkommodationsfähigkeit in einem großen Kollektiv bei ehemals frühgeborenen Erwachsenen. Der folgende Abschnitt soll einen kurzen Überblick über die aktuelle Studienlage bieten.

In einer Studie von Larsson et al. mit einem Kollektiv von 213 Früh- und 217 Reifgeborenen im Alter von 10 Jahren konnte bei ehemals Frühgeborenen eine verminderte Akkommodationsamplitude beobachtet werden (23). Kinder mit neurologischen Komplikationen wiesen zudem im Vergleich zu jenen ohne neurologische Auffälligkeiten eine verminderte Akkommodationsbreite auf. Die Autoren fanden dies zudem als einzigen Risikofaktor für eine verminderte Akkommodationsamplitude in der Gruppe der Frühgeborenen. Keine Assoziation ließ sich hier mit dem Nahvisus beobachten. Auch eine Korrelation zwischen verminderter Akkommodationsamplitude und dem Grad der Frühgeburtlichkeit beziehungsweise dem Grad der ROP konnte nicht nachgewiesen werden. Lindqvist et al. fanden wiederum in ihrer norwegischen adoleszenten Kohorte im Alter von 12 bis 16 Jahren von 51 Früh- und 75 Reifgeborenen keinen Unterschied zwischen den Ergebnissen der Kontrollgruppe und denen der leichtgeborenen Teilnehmenden (156). Das GA der Teilnehmenden wurde in dieser Studie jedoch nicht erhoben, was eine weitere Vergleichbarkeit erschwert. In einer österreichischen Studie konnte zudem beobachtet werden, dass Kinder im Alter von 6 bis 14 Jahren mit Lese- und Schreibproblemen sowohl eine reduzierte Akkommodation als auch Konvergenz aufzeigen (157).

Die Auswirkungen auf junge Erwachsene im Alter von 25 bis 29 Jahren untersuchte mitunter eine schwedische Studie von Pétursdóttir et al. mit 59 Frühgeborenen mit einem

Geburtsgewicht von  $\leq 1500$  g sowie 44 Reifgeborenen (158). Von den ehemals Frühgeborenen hatten 25 eine ROP in der Vorgeschichte, davon 13 mit behandelter ROP in der Postnatalperiode. Es stellte sich heraus, dass die durchschnittliche Akkommodationsamplitude in der Gruppe ehemals Frühgeborener im Vergleich zur Reifgeborenenengruppe vermindert war, sowohl an deren Augen mit besserem als auch schlechterem Visus. Zudem war die Wahrscheinlichkeit in der Frühgeborenenengruppe deutlich höher eine Akkommodationsamplitude (laut Hofstetter-Gleichung) unterhalb des Minimums zu haben. Die Hofstetter-Gleichung wurde zur Ermittlung der minimalen, durchschnittlichen und maximalen Akkommodationsamplitude verwendet. Zwischen der Akkommodationsamplitude und dem Gestationsalter oder Geburtsgewicht konnten Pétursdóttir et al. keinen Zusammenhang herstellen. Auch wurde eine höhere Prävalenz an Strabismus und vermindertem Stereosehen im Rahmen dieser Studie festgestellt. Da eine reduzierte Akkommodationsbreite mit neurologischen Erkrankungen wie Zerebralpareesen (159) und anderen Komplikationen (160) einhergeht, wurden neurologische Komplikationen wie intraventrikuläre Hämorrhagie Grad 3 oder 4 oder neurologische Folgeerscheinungen wie beispielsweise eine Epilepsie im Alter von 2 ½ Jahren erfasst und im Rahmen der statistischen Analysen im Anschluss exkludiert. Hierdurch blieb das Ergebnis in Bezug auf die Akkommodationsbreite unverändert.

### **2.2.7 Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf Makula und Fovea**

Ecsedy et al. untersuchten im Rahmen einer ungarischen prospektiven Fall-Kontroll-Studie mittels OCT die makulären Strukturen der Teilnehmenden im Alter von 7 – 14 Jahren (161). Es zeigte sich, dass die foveale und zentrale retinale Dicke in den ROP-Gruppen im Vergleich zur Reifgeborenenengruppe signifikant erhöht war. Die Frühgeburtlichkeit spielte nur eine geringgradig signifikante Rolle. Die Autoren führen ihre Funde auf eine möglicherweise fehlende Zellmigration der inneren Zellen aus der Fovea centralis heraus zurück. Die Sehschärfe schien davon in mit einem Visus von 1,0 auf jedem Auge eines Frühgeborenen unbeeinträchtigt zu sein. Eine verminderte foveale avaskuläre Zone ist bei ehemals Frühgeborenen in einer Untersuchung mittels Fluoreszein-Angiografie festgestellt worden, wobei die Ergebnisse darauf hinweisen, dass dies vornehmlich bei Kindern mit einem GA < 30 Wochen auftritt (162). Normalerweise ist diese Zone stark vaskularisiert, bevor sie im Laufe der Entwicklung durch apoptotische Einflüsse zurückgeht (161).

Auch eine hohe Myopie kann eine Ursache für eine geringere Netzhautdicke sein, wie Huynh et al. beschreiben (163). Dies liegt an der erhöhten Axiallänge, wie sie bei Myopie auftritt, den sogenannten Stretch-Effekts (161).

## **2.2.8 Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die Papille und die peripapilläre Umgebung**

### **Papillengröße, Papillenexkavation und Cup-to-disc-ratio**

Als Papille bezeichnet man die Stelle, an der die Nervenfasern als N. opticus gebündelt das Auge verlassen und Richtung Gehirn ziehen. Dies ist die einzige Stelle der Netzhaut, an der keine Fotorezeptoren vorhanden sind. Aus dieser anatomischen Gegebenheit resultiert der blinde Fleck im Gesichtsfeld. Die Papillenexkavation wird auch als Aushöhlung der Papille bezeichnet. Sie beschreibt den meist zentral liegenden Abschnitt der Papille, in dem sich keine Nervenfasern befinden, vergleichbar mit dem freien Raum in der Mitte eines gehaltenen Bündels an Mikado-Stäbchen. Eine Papillenexkavation kommt physiologisch vor, bleibt aber beim gesunden Auge für gewöhnlich unverändert. Eine Zunahme der Exkavation ist ein dringender Hinweis auf eine okuläre Erkrankung mit Nervenfaserverlust, besser bekannt als Glaukom. Um das Ausmaß der Exkavation besser vergleichbar zu gestalten bedient man sich einer Quotientengleichung, der Cup-Disc-Ratio (CDR). Sie beschreibt das Verhältnis von Papillenexkavation zu Papillengröße.

In einer Studie von Hellström et al. wurde bei jeweils 39 ehemals früh- (GA < 32 Wochen) und reifgeborenen Kindern im Alter von 3 – 9 Jahren festgestellt, dass zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied im Sehnervenkopf, der Exkavation oder dem peripapillären Bereich bestand (164). Dafür konnte aber eine erhöhte Tortuositas der retinalen Gefäße sowie eine verminderte Anzahl an vaskulären Aufzweigungen beobachtet werden. Dass extreme Frühgeburtlichkeit (GA ≤ 28 Wochen) im Alter von 5 bis 9 Jahren mit einer kleineren Papille und geringerem Randsaum sowie ebenfalls einem auffälligen Gefäßverlauf im Vergleich zu Reifgeborenen in Zusammenhang steht, konnten die Autoren in einer etwas späteren Studie nachweisen (165). Der auffällige Gefäßverlauf zeigte sich unabhängig von einer ROP in der Vorgeschichte. Untersucht wurden hier 50 extrem Frühgeborene mit einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 1055g.

Eine französische Studie hingegen beobachtete keinerlei signifikante Korrelation zwischen CDR und GA oder Geburtsgewicht. Hierfür wurden Fundusfotografien von 109 Frühgeborenen mit einem durchschnittlichen GA von 28,5 Wochen und durchschnittlichem Geburtsgewicht von 1122g im Neugeborenenalter ausgewertet (166). Eine mögliche Erklärung für die Ergebnisse liefert die Studie von Park, Hampp und Demer: Sie beobachteten über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren 92 Teilnehmenden im Alter von 0 – 10 Jahren und verglichen die Ergebnisse zwischen der Gruppe der Früh- und Reifgeborenen sowie der durchschnittlich schwer und Leichtgeborenen (167). Im Rahmen dieser longitudinalen Studie zeigte sich eine progressive Papillenexkavation sowohl bei Früh- als auch, wenn auch schwächer ausgeprägt, bei Leichtgeborenen mit < 2500 g GGW. Besonders in der frühen Kindheit bestanden nur minimale Unterschiede in der CDR, mit zunehmendem Lebensalter jedoch wurde der Progress deutlicher, bei Frühgeborenen, wie eben schon erwähnt, stärker als bei Leichtgeborenen.

Als eine der ersten Studien untersuchte die GPES die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit und damit assoziierter Faktoren auf die Papillenmorphologie im Erwachsenenalter zur Beobachtung der Langzeiteffekte (168). Untersucht wurden im Rahmen dieser retrospektiven Kohortenstudie mit prospektiver augenärztlicher Untersuchung 393 ehemals früh- und reifgeborene Teilnehmende im Alter von 18 – 52 Jahren. Hier wurde bei extrem Frühgeborenen mit einem GA  $\leq$  28 Wochen eine vermehrte vertikale CDR nachgewiesen. Zudem wiesen Teilnehmer mit ROP ohne Behandlung ebenfalls eine vergrößerte vertikale CDR auf, wohingegen Teilnehmende mit einer behandelten ROP eine verminderte vertikale CDR sowie wahrscheinlicher eine verdrehte Papille im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen. Diese Erkenntnisse geben wichtige Einblicke in die langfristigen Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die Papillenmorphologie, welche die Betroffenen mitunter für degenerative Papillenerkrankungen oder ein fälschlicherweise diagnostiziertes Glaukom prädisponieren können.

### **Periphere retinale Nervenfaserschicht (pRNFL)**

Die periphere retinale Nervenfaserschicht (pRNFL) beschreibt die Dicke der Nervenfaserschicht peripapillär in einem normierten Abstand zum Papillenzentrum und ermöglicht Aussagen über die Qualität des zentralen Nervenfaserspolsters.

Rothmann et al. fanden bei stark Frühgeborenen mit einem GA  $<$  32 Wochen im Alter von 37 – 42 Wochen postmenstruellem Alter eine dünnere RNFL, die mit Veränderungen der zerebralen Strukturen und Verzögerungen in der Entwicklung im Vergleich zu Reifgeborenen einhergingen (169). In Kongruenz hierzu sind auch die Ergebnisse von Fieß et al.: Sie zeigten im Rahmen der WPS bei 503 Kindern im Alter von 4 – 10 Jahren, dass in ihrem Kollektiv die Hauptfaktoren für eine verminderte RNFL sowohl ein niedriges Geburtsgewicht als auch ein geringes GA waren (170). Des Weiteren wurde eine Assoziation zwischen einer verminderten RNFL und einem beeinträchtigten Sehvermögen beobachtet. Auch Park und Oh konnten eine verminderte RNFL-Dicke bei ehemals Frühgeborenen im Alter von 4 – 14 Jahren nachweisen (171). Bei Teilnehmenden mit ehemals mit Laserkoagulation therapierten ROP-Augen zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen ROP-Stadium und RNFL-Dicke, wie auch andere Autoren in einer Altersgruppe von durchschnittlich 8 (ehemals Frühgeborene) bzw. 10 Jahren (ehemals Reifgeborene) beobachteten (172). In einer anderen Studie wiederum konnte bei Teilnehmenden im Alter von 4 – 10 Jahren kein Zusammenhang zwischen der pRNFL oder der fovealen Netzhautdicke mit der neurologischen Entwicklung hergestellt werden (146). Im Hinblick auf die Datenlage bei Erwachsenen besteht weiterer Forschungsbedarf. Eine der ersten Studien hierzu erfolgte im Rahmen der GPES (173). Diese untersuchte ehemals Früh- und Reifgeborene Erwachsene im Alter von 18 bis 52 Jahren. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Korrelation zwischen der Ausprägung der pRNFL-Ausdünnung und der Ausprägung des Frühgeburtlichkeitsgrades besteht. Auch scheint eine schwergradige ROP mit Therapie eine



erhöhte pRNFL-Dicke aufzuweisen. Dies alles gibt Hinweise darauf, dass Frühgeburtlichkeit und zugehörige perinatale Faktoren darüber hinaus auch Auswirkungen auf die Papillenmorphologie haben.

## **2.3 Frühgeburtlichkeit und altersbedingte okuläre Pathologien**

Auch wenn der Großteil der okulären Erkrankungen, welche Lebensqualität und Erwerbsfähigkeit einschränken, sich erst im Laufe des Lebens entwickeln, lässt sich ein Zusammenhang zwischen den anfänglichen Entwicklungsstadien und der letztendlichen Krankheitsmanifestation vermuten. Folglich ist es von klinischer Bedeutung und wissenschaftlicher Relevanz, die Normvarianten von den Frühformen okulärer Erkrankungen unterscheiden zu können, insbesondere bei einer so anspruchsvoll zu untersuchenden Population wie den Frühgeborenen. Während die meisten Studien auf das Säuglings- und Kindesalter beziehen, gibt es nur vereinzelte Untersuchungen zu den langfristigen Auswirkungen über mehrere Lebensjahrzehnte hinweg.

### **2.3.1 Altersbedingte Makuladegeneration**

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine die makuläre Zone betreffende degenerative Erkrankung. Sie tritt vorwiegend im Alter von über 60 Jahren auf und beruht auf einer Stoffwechselstörung der Fotorezeptoren sowie des retinalen Pigmentepithels (RPE). Hierdurch kommt es zu Ablagerungen von Lipofuszingranula und hyalinem Material im Bereich zwischen dem RPE und der Bruch-Membran, welche als Drusen bezeichnet werden und funduskopisch sichtbar sind (174). Die AMD stellt die häufigste nicht reversible Erblindungsursache in Industrienationen dar (84,175).

Klinisch lässt sich dieses Krankheitsbild in eine trockene sowie eine feuchte AMD einteilen. Dabei stellt die trockene AMD, auch als nicht exsudative AMD bezeichnet, die weitaus häufigere der beiden Ausprägungen dar (84). Die feuchte, auch exsudative AMD genannt, beschreibt einen rascheren Progress einhergehend mit chorioidalen Neovaskularisationen und einer RPE-Abhebung, mitunter auch mit einer retinalen angiomatösen Proliferation oder einer polypoidalen chorioidalen Vaskulopathie, die zu einem schnelleren Verlust der Sehkraft führt (174). Eine weitere, ebenso klinisch geläufige Klassifikation stellte 2013 ein Komitee von Ferris et al. auf (176), welche in Tabelle 1 zu sehen ist.

**Tabelle 1 - Klinische Klassifikation der altersbedingten Makuladegeneration (AMD), modifiziert nach Ferris et al. (176)**

<b>Klassifikation des AMD-Stadiums</b>	<b>Definition unter Miteinbeziehung von Läsionen, die in einem Gebiet innerhalb von 2 Papillendurchmessern perifoveal auftreten</b>
Keine augenscheinlichen Altersveränderungen	Keine Drusen und Keine Pigmentanomalien im Sinne einer AMD
Normale Altersveränderungen	Druplelets (kleine Drusen) $\leq 63 \mu\text{m}$ und Keine Pigmentanomalien im Sinne einer AMD
Frühe AMD	Mittelgroße Drusen $> 63 \mu\text{m}$ und $\leq 125 \mu\text{m}$ und Keine Pigmentanomalien im Sinne einer AMD
Intermediäre AMD	Große Drusen $> 125 \mu\text{m}$ und/oder Jegliche Pigmentanomalien im Sinne einer AMD
Späte AMD	AMD mit Neovaskularisationen der Choroidea und/oder Jegliche geografische Atrophie

Die AMD ist eine schleichende Erkrankung, die, so bereits Veränderungen bestehen, irreversibel ist. Einzig die Therapie der chorioidalen Neovaskularisationen mit Anti-VEGF-Inhibitoren zeigt häufig eine Verbesserung der Symptome sowie einen Rückgang der Flüssigkeitsansammlungen, verzögert jedoch nur den Umbauprozess. Eine Heilung dieses Krankheitsbildes steht in unmittelbarer Zukunft nicht in Aussicht.

Umso entscheidender ist es, die potenziellen Risikofaktoren zu kennen und zu erkennen, um somit gezielt Maßnahmen wie beispielsweise eine Nikotinkarenz anzuordnen zu können (174). Um zu erkennen welche Rolle eine zu frühe Geburt im Hinblick auf die AMD spielt, lohnt sich an dieser Stelle ein Blick in die Literatur. Auch wenn es hinsichtlich dieser Thematik nur wenig Literatur gibt und üblicherweise die Teilnehmenden nach Geburtsgewicht gruppiert wurde, was als Surrogatmarker für Frühgeburtlichkeit angenommen wurde, so sind die Teilnehmendenzahlen in den genannten Studien erfreulich hoch.

In einer britischen Studie mit 392 Erwachsenen etwa zeigte sich entgegen der Annahme eines Zusammenhangs zwischen geringem Geburtsgewicht und AMD dieser Zusammenhang im Gegenteil bei hohem Geburtsgewicht (177). Eine Aufschlüsselung nach AMD-Stadium wurde nicht vorgenommen. Auch Liew et al. fanden bei Teilnehmenden kaukasischer Abstammung eine Assoziation von hohem Geburtsgewicht und früher AMD, jedoch keinen bei geringem Geburtsgewicht (178). Aufgrund der geringen Teilnehmendenzahl afroamerikanischer Abstammung konnten diesbezüglich keine aussagekräftigen Ergebnisse ermittelt werden.

Im Rahmen einer deutschen populationsbasierten Studie mit insgesamt 6492 eingeschlossenen Teilnehmenden im Erwachsenenalter zeigte eine u-förmige

Verteilungskurve für das Risiko einer AMD in Abhängigkeit des Geburtsgewichts: In der Gruppe mit einem geringen Geburtsgewicht von < 2500g zeigte sich die höchste AMD-Prävalenz und bei Teilnehmenden mit einem hohen GGW von > 4000g zeigte sich ebenfalls eine vermehrte AMD-Prävalenz im Vergleich zur normalen Geburtsgewichtsgruppe (2500 – 4000g) (179). Einen fehlenden Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und AMD anderer Studien leiten die Autoren aus den möglicherweise zu geringen Teilnehmendenzahlen her. Hierzu sind weitere Untersuchungen nötig, um die Zusammenhänge zur AMD als potenziell visusbeeinträchtigende Krankheit besser zu verstehen.

### **2.3.2 Glaukom**

Der Begriff des Glaukoms, im Volksmund auch als grüner Star bezeichnet, umfasst eine Vielzahl aus Erkrankungen, denen ein chronisches Fortschreiten der Sehnervenschädigung mit Verlust der retinalen Ganglienzellen, einer Ausdünnung der retinalen Nervenfaserschicht sowie einer zunehmenden Papillenexkavation gemeinsam ist (87,180). Im westeuropäischen Raum ist ein Glaukom die zweithäufigste Erblindungsursache nach der altersbedingten Makuladegeneration, weltweit liegt diese Erkrankung an erster Stelle als Ursache für eine irreversible Erblindung (87,175). Davon abzugrenzen ist die okuläre Hypertension, bei der zwar ein statistisch erhöhter Augeninnendruck besteht, allerdings keinerlei Schäden an Papille oder Gesichtsfeld aufgetreten sind (87). Als entscheidender Risikofaktor für das Glaukom ist mitunter ein hohes Lebensalter zu werten. Der Metaanalyse von Tham et al. zufolge liegt die Glaukomprävalenz im Altersbereich von 40 – 80 Jahren in Europa bei beinahe 3% und weltweit bei etwa 3,5% (181). Es zeichnet sich ein ansteigender Trend in der Inzidenz ab. Pathophysiologisch führen etwa ein individuell zu hoher Augeninnendruck und ein verminderter Perfusionsdruck zu einer durch Minderdurchblutung verursachten Unterversorgung der Papille, was mitunter zu einer Unterversorgung und somit letztendlich eines Verlustes der retinalen Ganglienzellen sowie zu einem Umbau der Lamina cribrosa führt (182).

Für diese Erkrankung sind einige Risikofaktoren bekannt: Neben einem individuell zu hohen Augeninnendruck sind besonders Faktoren wie eine positive Familienanamnese, hohes Alter, Myopie, Zugehörigkeit zu bestimmten Ethnien sowie einer unterdurchschnittliche Hornhautdicke zu berücksichtigen (87,181,183).

Die verschiedenen Glaukomformen lassen mehrere Einteilungsformen zu. Einerseits lassen sie sich in primäre und sekundäre Glaukome unterteilen. Die sekundären Formen sind mannigfaltig und liegen anderen Erkrankungen des Auges zugrunde. Andererseits wiederum ist eine Klassifikation in Abhängigkeit der strukturellen Änderungen im vorderen Augenabschnitt möglich (180). Der Abfluss des Kammerwassers erfolgt im Kammerwinkel, also am Übergang zwischen Hornhaut und Iriswurzel, primär durch Trabekelmaschenwerk

und Schlemmkanal (der uveoskerale Abfluss spielt hier eine untergeordnete Rolle). Die häufigste Form des Glaukoms, das primäre Offenwinkelglaukom (POWG), tritt, wie der Name schon sagt, bei einem offenen Kammerwinkel auf. Diese Erkrankung tritt gehäuft im höheren Lebensalter auf. Ein eindeutiger Mechanismus, der zum (mitunter „nur“ individuell) erhöhten Augeninnendruck beim POWG führt, ist bisher noch nicht abschließend geklärt (180). Die Tücke dieses Krankheitsbildes liegt in der schleichenden Progression des Krankheitsverlaufes. Mit einem fortschreitenden Verlust der retinalen Ganglienzellen kommt es aufgrund des Verlaufes der Nervenzellen zu bogenförmigen Gesichtsfelddefekten, auch als Skotome bezeichnet. Durch das Ausfüllen der Skotome bleibt diese Reduktion des Gesichtsfeldes von Patienten oft lange Zeit unbemerkt und stellt mitunter ein hohes Risiko im Straßenverkehr dar. Bei einem akuten Winkelblock, auch als Glaukomanfall bezeichnet, verlegt die Iris den Kammerwinkel und somit den Abfluss, wodurch es zu einem rapiden und hohen Anstieg des intraokularen Drucks kommt, mitunter auf Druckwerte von über 50 mmHg (Millimeter Quecksilbersäule), die in der klinischen Untersuchung als steinharder Bulbus tastbar ist. Dieser Notfall in der Augenheilkunde geht typischerweise mit Symptomen wie dumpfen Schmerzen im Auge, gegebenenfalls mit Ausstrahlung in die ipsilaterale Gesichtshälfte, Übelkeit und Erbrechen, Farbringen oder neu aufgetretener Sehverschlechterung, bedingt durch ein neu aufgetretenes Hornhautepithelödem, sowie mitunter Herzrhythmusstörungen bei Vagusreizung einher (87). Resultiert dies in einer Schädigung am Sehnerv bzw. Gesichtsfeld, spricht man von einem Winkelblockglaukom.

Der Abfluss des Kammerwassers kann auch sekundär behindert werden, etwa durch eine Pigmentdispersion, in der abgelöstes Pigment der Irisrückfläche den Kammerwinkel verlegt, eine Pseudoexfoliation, bei der sich feinfibrilläres Material im Kammerwinkel ablagert, aber auch durch das Einsprossen neuer Gefäße und damit einhergehender fibrovaskulärer Membranen, wie es beim Neovaskularisationsglaukom der Fall ist. Dieser Mechanismus ist oftmals durch retinale Ischämien, etwa bei einem Zentralarterienverschluss, und einem damit verbundenen Vasoproliferationsreiz bedingt, ähnlich wie es auch im Rahmen einer Frühgeborenenretinopathie zum Einsprossen neuer Gefäße mitsamt fibrovaskulärer Membranen in den Glaskörper kommen kann.

Inwiefern Frühgeburtlichkeit beziehungsweise ein geringes Geburtsgewicht Auswirkung auf die Ausbildung eines Glaukoms hat wurde in der aktuellen medizinischen Literatur bisher kaum untersucht. Jedoch weisen ehemals Frühgeborene, wie bereits im vorausgehenden Abschnitt beschrieben, Veränderungen der Papillen- und peripapillären Region und darüber hinaus Risikofaktoren auf, die einen Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Glaukoms nehmen könnten, wie beispielsweise die bereits beschriebene dünnere CCT bei ehemals Frühgeborenen bis ins Erwachsenenalter hinein, die Untersuchungen der OHTS zufolge ein Risikofaktor für eine Konversion in ein primäres Offenwinkelglaukom darstellt (125,127,167,168,170). Im Rahmen der ETROP-Studie wiederum wiesen die Autoren einen Zusammenhang zwischen fortgeschrittenen ROP Stadien und einer Glaukomentwicklung

innerhalb der ersten 6 Lebensjahre nach (184). Hiervon hatten 7 von 12 Augen eine flache Vorderkammer, sowie 8 von 12 Augen eine Netzhautablösung einschließlich der Fovea. Dies zeigt an, dass dies kein klassisches kongenitales Glaukom oder POWG ist, sondern eher ein Winkelblockglaukom oder ein Sekundärglaukom nach Amotio darstellt. Auch das vermehrte Myopierisiko, welches mit Frühgeburtlichkeit und der Therapie einer ROP bis ins Erwachsenenalter einhergeht, gilt es bei der Bewertung der Risikofaktoren für eine Glaukomentwicklung zu bedenken (16,21,25,142). Ebenfalls eine Auswirkung auf die Glaukomentwicklung scheint die Therapie einer frühkindlichen Katarakt im Rahmen einer ROP nach sich zu ziehen (185).

### **2.3.3 Katarakt**

Als Katarakt bezeichnet man jegliche Eintrübung der körpereigenen Linse. Dies ist typischerweise ein altersbedingter Prozess, mit dem die Trübung im Lauf des Lebens immer weiter zunimmt. Die *Cataracta secundaria*, also der sogenannte Nachstar, der sich nach einem Tausch der körpereigenen Linse mit einer Kunstlinse bilden kann, wird an dieser Stelle nicht weitergehend erörtert. In manchen Fällen tritt eine Katarakt allerdings schon im Kindesalter auf. Eine aktuelle Übersichtsarbeit von Khokhar et al. gibt einen guten Überblick über bis in den Mai 2021 veröffentlichte Studien im Zusammenhang mit Katarakt bei ROP, wobei das Gros der Studien vom Neugeborenen- bis ins Kleinkindalter durchgeführt wurden (186).

Frühgeborene sind aufgrund zahlreicher Faktoren wie intrauteriner Infektionsgeschehen, die in einer Sepsis resultieren können, und metabolischer Störungen wie einer metabolischen Azidose besonders gefährdet eine frühkindliche Katarakt zu entwickeln (187). Diese Vorgänge können zu osmotischen Veränderungen führen, welche wiederum eine Kataraktausbildung begünstigen. Diese können temporärer Natur sein und über den Verlauf weniger Monate regressieren, aber auch in selteneren Fällen in einer kompletten Eintrübung der Linse enden (187–190). So wurden fokale Linsentrübungen bei etwa 2,7% der Säuglinge mit geringem Geburtsgewicht vermerkt, wohingegen subkapsuläre Trübungen, seien sie posteriorer oder totaler Natur, mit einer Netzhautablösung assoziiert waren (189,190). Auch stellen Katarakte eine bekannte Komplikation in höhergradigen Stadien der ROP dar (188).

Besonders bei Kindern mit behandelter ROP wird immer wieder von einer frühkindlichen Katarakt berichtet (191). Zu berücksichtigen sind hierbei die unterschiedlichen Therapieansätze einer ROP, da diese ebenfalls Auswirkungen auf die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Katarakt haben können. Die Kryokoagulation etwa war bis vor wenigen Jahrzehnten die Standardtherapie für eine fortgeschrittene ROP bis man feststellte, dass die Laserkoagulation aufgrund des geringeren Schadens an der Blut-Retina-Schranke verminderte Entzündungsreize hervorruft (186). Im Rahmen der Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP)-Studie fanden die Autoren in der prospektiven

Studie im Alter von 1 bis 5 ½ Jahren jedoch keinen Zusammenhang zwischen einer erfolgten Kryotherapie und einer therapiebedürftigen Katarakt (192).

Man schwenkte zunehmend auf eine Laserkoagulation um, da dieses Verfahren in zahlreichen Studien hinsichtlich des Outcomes bei geringeren Komplikationsraten, vor allem hinsichtlich von Netzhautablösungen, überlegen war, aber auch eine bessere Verträglichkeit beobachtet werden konnte (186,193,194). In einer Studie der Berliner Charité wurden 65 Säuglinge mit ROP bei entsprechender Indikation entweder kryo- oder laserkoaguliert (195). Hier zeigte sich neben der Überlegenheit der Laserkoagulation gegenüber der Kryokoagulation zusätzlich in der Nachuntersuchung bis zu drei Jahre später ein besseres anatomisches und funktionales Ergebnis sowie kein Anhalt auf eine Linsen trübung, deutlich seltener Gefäßverziehungen oder eine Makulaverlagerung. Für die Laserkoagulation wurden mitunter Argon- und Diodenlaser aufgeführt (22,92,188,195). Hierzu muss gesagt werden, dass diese Untersuchungen bei Hochrisikogruppen vorgenommen wurden und somit nicht auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar sind.

Risikofaktoren für eine post-Laser-Katarakt sind bisher nicht abschließend geklärt. Es werden mitunter unbeabsichtigte Laserherde in Iris und Ziliarkörper, eine konfluente Laserkoagulation sowie eine prominente Tunica vasculosis lentis (TVL) gehandelt (186,195). Diese TVL, so der Ansatz, ist bis zu einem gewissen Ausprägungsgrad bei Frühgeborenen zu finden. Trifft nun ein Lasereffekt auf die Linse, absorbiert das enthaltene Hämoglobin der TVL einen Teil der Laserenergie, was in einer erhöhten Permeabilität der vorderen Linsenkapsel resultiert. Durch das nun veränderte Gleichgewicht der einwirkenden osmotischen Kräfte ist die Entstehung einer Katarakt begünstigt. Besonders im Rahmen einer AP-ROP wird eine erhöhte Anzahl, Energie und Dauer der Laserherde benötigt, was in einer höheren Gesamtenergie resultiert. Jedoch haben andere Studien wiederum keine Unterschiede bei Katarakten bei ROP auch ohne signifikante TVL gezeigt (22). Es darf davon ausgegangen werden, dass zudem weitere Faktoren Einfluss darauf nehmen. Neben der TVL ist auch die thermale Komponente des Lasers im Gespräch (186). Die gesamt aufgewendete Laserenergie setzt sich neben Anzahl, Energie und Dauer auch aus der Art des Lasers zusammen. Auch hier spielt eine persistierende TVL eine Rolle, deren Hämoglobin sowie die Linsenproteine die Energie zum Teil absorbieren. Autoren der ETROP-Studie jedoch konnten keinen Zusammenhang zwischen der verwendeten Energie beim Lasern und einer Katarakt feststellen (188). Hier gilt es weitere Nachforschungen anzustellen. Zusammenfassend lässt sich hierzu sagen, dass eine geringere Gesamtenergie sowie die Anwendung eines NdYAG-Lasers (Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser) oder eines Diodenlasers anstelle eines Argonlasers mit der korrekten Technik die Inzidenz senken könnte (186,195).

Die anti-VEGF-Therapie bei ROP geht mit einem besseren Gesichtsfeld, einem verbesserten vaskulären Nachwachsen der Gefäße und einer raschen Remission des Krankheitsbildes einher, bringt jedoch eine vergleichsweise hohe Rezidivrate mit sich (92). Hier entsteht die

Katarakt am häufigsten durch eine mechanische Einwirkung auf die Linse (186). Aufgrund der bei Frühgeborenen veränderten Geometrie des vorderen Augenabschnitts (siehe hierzu Abschnitt 2.2.4) steht der Behandelnde vor einer Herausforderung, die bedacht werden muss, da sonst ein erhöhtes Risiko für eine mechanische Linsenverletzung besteht. Darüber hinaus sollte berücksichtigt werden, dass sich die Sklera mitunter als etwas instabiler als bei Gleichaltrigen oder Erwachsenen darstellt und durch eine Verformung an der Injektionsstelle, die in diesem Fall etwa 1,75 mm vom Limbus entfernt angegeben wird, aufgrund der Zonulaspannung zu einer Schädigung der Hinterkapsel führen kann. Um dem entgegenzuwirken, wurde ein Protokoll für eine sicherere Anti-VEGF-Gabe bei Kindern mit ROP erstellt (196). Ezisi et al. beobachteten in einer retrospektiven Studie aller Kinder mit diagnostizierter ROP von Jänner 2001 bis Dezember 2014 bei 22 Kindern mit behandelter ROP von insgesamt 2258 Kindern mit diagnostizierter ROP, was einer Inzidenz von 0,97% entspricht, eine behandlungsbedürftige Kataraktentwicklung in einer Altersspanne von 2 Monaten bis hin zu 12 Jahren. Hierbei konnte kein Zusammenhang zwischen Auftreten der behandlungsbedürftigen Katarakt und Art des Therapieansatzes beobachtet werden (191).

Ein bemerkenswertes Ergebnis zeigt eine Studie aus Sheffield von Hall et al. (197). Diese untersuchte 392 Männer und Frauen im Alter von 66 bis 75 Jahren, deren Geburtsgewicht bekannt war. Hiervon wurden spezifisch das obere und untere Fünftel der Geburtsgewichtsverteilung sowie aus dem Zwischenbereich zufällig ausgewählte Teilnehmende ausgewählt. Entgegen der Erwartungen der Verfassenden der Studie fand sich keine Assoziation zwischen Größe und altersbedingter Katarakt, im Gegenteil zeigte sich sogar bei erhöhtem Geburtsgewicht ein erhöhtes Risiko für eine Kernkatarakt. Eine Rindenkatarakt wiederum war zwar mit Hinweisen auf intrauterines Wachstum assoziiert, welches allerdings nicht statistisch signifikant war. Anzumerken ist, dass die externe Validität dadurch eingeschränkt ist, dass in diesen Jahren die meisten Geburten im häuslichen Umfeld stattfanden.

Es muss noch erwähnt werden, dass in einer systematischen Analyse 2021 110 Veröffentlichungen zu nicht genetisch bedingten Risikofaktoren für eine infantile Katarakt untersucht wurden (198). Das Resultat hieraus: Aus allen potenziellen Risikofaktoren wurde die Photokoagulation bei ROP am häufigsten untersucht. Die Autoren kritisieren, dass im Rahmen von Fallberichten und Fallserien ein Mangel an Beweisen für den Zusammenhang zwischen einer kindlichen Katarakt und einer Laserkoagulation bei ROP vorliegt und fordern hierfür Studien mit strengerem Design. Dies ist einer der Punkte, derer sich die vorliegende Dissertation annimmt. Es ist von Relevanz die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit und damit einhergehender Therapieoptionen auf Brechkraftfehler bis ins Erwachsenenalter hinein zu verfolgen um die langfristigen Folgen besser abschätzen zu können. Bei ehemals Frühgeborenen mit therapierter ROP beispielsweise könnten frühzeitige Refraktions- und Visusbestimmung im Rahmen regelmäßiger Screening-Untersuchungen angewendet

werden, um die Entwicklung einer Amblyopie abzuwenden und eine möglichst hohe Lebensqualität zu ermöglichen.



### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Studienart**

Die Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES) ist eine monozentrische, retrospektive Kohortenstudie mit prospektiver ophthalmologischer Untersuchung am Universitätsklinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz bei erwachsenen Teilnehmenden im Alter von 18 bis 52 Jahren. Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine Untersuchung des Einflusses von Frühgeburtlichkeit und assoziierter Faktoren auf das Auftreten von Refraktions-, Akkommodations- und Linsentrübungsänderungen anhand des Kollektivs der GPES.

#### **3.2 Studiendesign**

Als Teilnehmende kamen alle zwischen 1969 bis 2002 in der Universitätsmedizin Mainz Geborene in Frage. Mithilfe eines zuvor festgelegten Algorithmus (vgl. Abbildung 6) wurden aus den entsprechenden Geburtenbüchern ehemals Früh- und Reifgeborene ausgewählt, welche daraufhin postalisch und telefonisch kontaktiert wurden. In dem Fall, dass die Kontaktdaten nicht hinterlegt oder veraltet waren, wurde auf die von der Universitätsmedizin bereitgestellte Patientendatenbank zugegriffen und die entsprechenden Informationen aktualisiert. Bei nicht auffindbaren oder falschen Adressen erfolgte eine erweiterte Suche nach den korrekten Kontaktdaten über die Bürgerbüros der Städte Mainz und Wiesbaden. Sowohl die Teilnehmenden selbst als auch deren Mütter erhielten ein Anschreiben, wobei Letztere zudem dazu aufgefordert wurden, die Unterlagen ihren Kindern zukommen zu lassen. Durch diese Kontaktwege, wie auch über E-Mail, konnten die potenziellen Teilnehmenden erreicht werden.

Zur Rekrutierung der Studienteilnehmenden wurden jedes ehemalige Frühgeborene mit einem GA  $\leq$  32 Wochen und jedes zweite zufällig ausgewählte Frühgeborene mit einem GA zwischen 33 und 36 Wochen eingeladen (siehe Abbildung 6). Für jeden Monat von 1969 bis 2002 wurden je drei männliche und drei weibliche Reifgeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile als Kontrollgruppe eingeladen.

Im Rahmen der Studie wurden die Teilnehmenden zuerst mündlich über die Untersuchungen und die Datenverarbeitung bzw. den Datenschutz aufgeklärt. Anschließend wurde von allen Teilnehmenden eine Einverständniserklärung zur Studienteilnahme unterzeichnet. Im Anschluss wurden eine ophthalmologische Untersuchung sowie eine Blutentnahme durchgeführt. Zudem erfolgte die Erhebung des aktuellen Blutdrucks und der Pulsfrequenz sowie der anthropomorphen Daten wie Größe, Gewicht und verschiedener Körperumfangswerte. Die mitgebrachten, bereits ausgefüllten Fragebögen wurden auf Vollständigkeit kontrolliert und in die Datenbank übertragen. Im Rahmen der GPES wurden

ebenfalls die Patientenakten der Studienteilnehmenden insbesondere mit Fokus auf den peri- und postnatalen Verlauf in der Universitätsklinik Mainz erhoben, wobei es sich hierbei um folgende Parameter handelt: GA (Wochen), Geburtsgewicht (kg), Vorhandensein einer ROP, Stadium der ROP, ROP-Therapie, Plazentainsuffizienz, Präeklampsie und Stillen. Für die vorliegende Studie im Rahmen der Dissertation wurden die Geburtsgewichtszentilen nach Voigt et al. (199) berechnet. Studienprotokoll und Studienunterlagen wurden durch das lokale Ethikkomitee der Ärztekammer Rheinland-Pfalz, Deutschland (Referenznummer: 2019-14161; Originalabstimmung: 29.05.2019, letztes Update: 02.04.2020) genehmigt. Die Daten der vorliegenden Dissertation wurden bereits veröffentlicht (200).

### **3.2.1 Zielparameter**

In unserer Analyse untersuchen wir den Einfluss, den der Grad der Frühgeburtlichkeit definiert anhand des GA, das Vorhandensein einer ROP sowie deren Therapiestatus sowie weitere assoziierte Perinatalparameter auf den Refraktionszustand des Erwachsenen ausüben. Hierfür wurden folgende Zielparameter definiert: sphärisches Äquivalent, Astigmatismus, Akkommodationsbreite und Linsentrübung. Im Rahmen dieser Analyse fand ein Vergleich zwischen den verschiedenen Frühgeborenenengruppen stratifiziert für die ROP und deren Behandlung sowie der Kontrollgruppe statt.

### **3.2.2 Untersuchungszeitraum**

Von 2019 bis 2021 wurden 450 Erwachsene im Alter von 18 bis 52 Jahren im Rahmen der GPES untersucht und füllten zum selbigen Zeitpunkt die dazugehörigen Fragebögen selbstständig aus. Aufgrund der behördlichen Anordnung im Rahmen der SARS-CoV-2-bedingten Pandemie mussten die Untersuchungen zwischenzeitlich pausiert werden.

### **3.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

In die GPES wurden Teilnehmende eingeschlossen, die zum einen am Universitätsklinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz geboren wurden und zum anderen zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 18 und 52 Jahre alt waren. Darüber hinaus wurden nur Personen eingeschlossen bei denen eine erfolgreiche Messung des Brechkraftfehlers möglich war.

Von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden Personen mit vorangehender Katarakt-Operation (n=2) oder refraktivchirurgischen Hornhauteingriffen (n=12) sowie Teilnehmende mit kompletter Netzhautablösung (n=1).

### **3.2.4 Kategorisierung der Studienteilnehmenden**

Zur deskriptiven Datenanalyse wurden Teilnehmende wie folgt eingeteilt:

- Gruppe 1: Reifgeborene Teilnehmende mit einem GA  $\geq 37+0$  SSW
- Gruppe 2: Ehemals frühgeborene Teilnehmende mit einem GA zwischen 33 und 36 Wochen ohne ROP
- Gruppe 3: Ehemals Frühgeborene mit einem GA zwischen 29 und 32 Wochen ohne ROP
- Gruppe 4: Ehemals Frühgeborene mit einem GA  $\leq 28$  Wochen ohne ROP
- Gruppe 5: Ehemals Frühgeborene mit einem GA  $\leq 32$  mit postnataler ROP ohne ROP-Therapie
- Gruppe 6: Ehemals Frühgeborene mit einem GA  $\leq 32$  mit postnataler ROP mit ROP-Therapie

Für den Fall, dass nur ein Auge eines Teilnehmenden eine ROP aufwies, wurde das andere nicht-ROP Auge aus der Analyse ausgeschlossen.

## **3.3 Datenerhebung im Rahmen der Gutenberg Prematurity Eye Study GPES**

### **3.3.1 Patientenakten**

Zusätzlich zur Erhebung der Untersuchungsdaten wurden im Rahmen der GPES retrospektiv die Patientenakten der Teilnehmenden sowie deren Mütter ausgewertet. Zum einen wurden Perinatalparameter wie GA, GGW, Vorhandensein und Stadium der ROP sowie deren Therapie erhoben. Zusätzlich wurde dokumentiert ob eine mütterliche Präeklampsie vorlag und das Neugeborene postnatal gestillt wurde. Als perinatale Ereignisse wurden die NEC, BPD und IVH erhoben. Die Berechnung der Geburtsgewichtszentilen erfolgte nach Voigt et al. (199).

### **3.3.2 Augenärztliche Untersuchung und Fragebogen**

Bei allen Teilnehmenden wurde eine detaillierte und umfangreiche Untersuchung inklusive einer Anamnese und der Untersuchung des Brechkraftfehlers durchgeführt. Brechkraftfehler, Akkommodation, bestkorrigierter Fernvisus und Linsentrübung wurden mittels Autorefraktometer (ARK-1s, NIDEK, Oculus, Wetzlar, Deutschland) gemessen. Über das Non-Contact-Tonometer (NT-2000™ der Firma NIDEK Co., Japan) wurde der Augeninnendruck ermittelt. Mittels LenStar LS 900 (Haag-Streit, Bern, Schweiz) fand eine biometrische Vermessung des Auges statt. Der Visus wurde von Dezimal zu logMAR (logarithm of the minimum angle of resolution) entsprechend der Fachliteratur umgerechnet (201). Den ausführlichen Fragebogen erhielten die Teilnehmenden bereits im Voraus, der

ausgefüllt zum Untersuchungstermin bereitgehalten werden sollte. Thematisch behandelten die gestellten Fragen eine Informationserhebung zur Person selbst, zu den eigenen und familiär aufgetretenen Augenerkrankungen. Alle Augenuntersuchungen wurden standardisiert und entsprechend SOP durchgeführt.

### 3.4 Autorefrakto-Keratometer

Mittels des Autorefrakto-Keratometers (ARK-1s, NIDEK, Oculus, Wetzlar, Deutschland) erfolgte die Erhebung des bestkorrigierten Visus, die Akkommodationsbreite sowie die Vermessung der Linsendichte.

Als Keratometrie bezeichnet man allgemein die Vermessung der Hornhautparameter. Dies erfolgt beispielsweise mithilfe einer Placido-Scheibe, welche aus sich abwechselnden schwarz-weißen Ringen besteht, die bei Blick durch das zentrale Loch bei etwaigen Unregelmäßigkeiten wie einem Astigmatismus als verzerrte Reflexe zu betrachten sind (87). Ein Keratometer wiederum erhebt das Ausmaß einer Hornhautverkrümmung quantitativ. So wird die Krümmung der Hornhautvorderfläche abhängig von der Brechkraft ausgemessen. Dies erfolgt über eine Projektion zweier Punkte parazentral auf die Hornhaut, welche in die Konvexspiegelformel miteinbezogen sind und mithilfe derer die Krümmung der Hornhautvorderfläche berechnet wird (202). So sind Kombinationsgeräte wie das Autorefrakto-Keratometer in der Lage sowohl die sphärische Refraktion als auch den



Abbildung 5 - Autorefraktor NIDEK ARK-1s

Astigmatismus mit Achslage anzugeben (87). Zudem sind sie mitunter in der Lage sowohl Hornhautradialen als auch den lokalen dpt-Wert an individuellen Stellen zu erheben.

Der Untersuchungsablauf gestaltete sich wie folgt: Nachdem die untersuchte Person ihren Kopf korrekt positioniert hatte, erfolgte zunächst die Untersuchung des rechten und anschließend des linken Auges. Hierbei wurden die Refraktions- und Akkommodationswerte sowie das Ausmaß der Trübung gemessen. Das zuletzt ausgeführte Programm – standardmäßig das Programm ‚Retro Illumination‘ – wurde über den Exit-Knopf verlassen, die Zusammenfassung der Werte auf dem Menübildschirm überprüft und schlussendlich ausgedruckt, um die Werte so dem Datenerhebungsbogen hinzuzufügen.

### **3.4.1 Vermessung der Refraktion**

Zur ersten Vermessung des Brechkraftfehlers und des Radius der Hornhautkrümmung startete das Gerät automatisch den entsprechenden ‚AR (refractive error) /KM (corneal curvature radius) measurement mode‘. Hierfür erhielt der Teilnehmende die Anweisung, in das Gerät entspannt auf den Heißluftballon zu schauen. Daraufhin wurde mithilfe des Joysticks der korrekte Fokuspunkt eingestellt, wobei hierfür das Gerät mit Richtungshinweisen zur optimalen Positionierung unterstützte. Bei korrekter Positionierung erfolgte eine automatische Vermessung der Refraktion. Als Quellen für eine ungenügende Vermessung und somit eine Fehlermeldung müssen hier insbesondere Blinzeln während der Untersuchung, in den Messbereich hängende Wimpern oder Augenlider, eine ungenügende Ausrichtung des Geräts und eine damit einhergehende Fokussierung oder eine zu enge Pupille genannt werden.

Im nächsten Schritt wurde der untersuchten Person für den subjektiven Abgleich im Gerät ein standardisierter Sehtest bestehend aus zwei Zahlen zu Beginn gefolgt von drei Großbuchstaben gezeigt, bei dem pro Zeile mindestens drei aus fünf Optotypen richtig erkannt werden mussten, um die nächsthöhere Zeile angezeigt zu bekommen. Auf Basis der zuvor mittels AR erhobenen Werte wurde dieser Test durchgeführt. Die über AR ermittelten korrigierten vorgehaltenen Werte konnten bei Bedarf an die untersuchte Person angepasst werden, indem mehr oder weniger Addition in die Sphäre gegeben wurde. Für die Untersuchung wurde erneut das Auge des Teilnehmenden fokussiert und die Person gebeten, die gezeigte Tafel vorzulesen. Standardgemäß wurde die VA (engl. visual acuity)-Tafel bei 0.25 dargestellt und abhängig von der gegebenen Antwort eine höhere oder niedrigere Zeile gezeigt. Wurden bei einer Zeile nicht die oben genannten Kriterien erfüllt, stellte der Untersucher die zuletzt richtig vorgelesene Zeile ein, um daraufhin den Sehtest zu beenden. Jedes Auge wurde separat getestet. Der erhobene Visus wurde als ‚corrected VA value‘ und die zum Ausgleich genutzten Linsen als ‚subjective refractive error‘ gespeichert. Das Programm wurde daraufhin verlassen (203).

### 3.4.2 Vermessung der Akkommodation

Diese Untersuchung erfolgte im Anschluss an die Bestimmung des bestkorrigierten Visus. Auch hier wurde jedes Auge getrennt untersucht. Den Teilnehmenden wurden eine einzelne Reihe Optotypen in für den jeweiligen Teilnehmenden lesbarer Größe gezeigt. Er erhielt die Erklärung, dass die Zeile sich optisch nähern würde und er bitte den mittleren Buchstaben als Fixierpunkt versuchen solle, so lange wie möglich scharf zu sehen. Hierbei misst der Autorefraktor den Brechkraftfehler des Auges.

Hierfür wurde das Programm ‚Accommodation‘ gestartet und das Auge durch Einstellen des Gerätes mittels des Joysticks fokussiert. Vor dem Beginn der Messung wurde der untersuchten Person die 0.63 VA Tafel gezeigt und darauf hingewiesen, dass er sich diese durchgehend anschauen soll.

Nach der Einweisung der Teilnehmenden wird die Messung mittels eines Knopfes auf dem Joystick gestartet, bei der sowohl durchgehend die Brechkraft (AR) als auch die Pupillengröße erhoben wird, während sich die Tafel auf den Teilnehmenden zubewegt. Sobald das untersuchte Auge die maximale Untersuchungsdauer von 30 Sekunden einen fortlaufenden Akkommodationsprozess innerhalb von 6 Sekunden oder weniger zeigte oder aber innerhalb von sechs Sekunden nicht mehr auf die gezeigte Position (TPOS – Ausgangsposition) akkommodieren konnte, wurde die Messung beendet, ein Signalton erklang und die Ergebnisse wurden graphisch dargestellt.

Die hier erhobenen Werte lauten

- ACC (Akkommodationsbreite, in dpt)
- AR-MIN (minimaler Wert durch AR gemessen, in dpt)
- AR-MAX (maximaler Wert durch AR gemessen, in dpt)
- Pupil size MIN (minimaler Pupillendurchmesser, in mm)
- Pupil size MAX (maximaler Pupillendurchmesser, in mm)

Zu den grundsätzlichen Fehlerquellen für diese Untersuchung zählen mitunter Blinzeln oder auch Ausrichtungsfehler (203).

### 3.4.3 Vermessung der Linsentrübung

Hierfür wurde im Rahmen der GPES das Autorefrakto-Keratometer NIDEK ARK-1s (OCULUS/ NIDEK, OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) genutzt. Mittels des Programms ‚Retro Illumination (Observation)‘ kann eine Trübung der optischen Medien quantifiziert werden.

Nach dem Start des Programms wurden die Teilnehmenden für die Untersuchung gebeten, auf den gezeigten Heißluftballon, der einen Blick in die Ferne suggerieren soll, zu fokussieren. Die Untersuchenden stellten den Joystick in der Zwischenzeit so ein, dass die Trübung im Fokus liegt und der Reflex vom einstrahlenden Licht nicht mehr zu sehen ist, um

dann schließlich das vorhandene Bild zu erfassen und aufzunehmen. Dieses wurde umgehend vom Autorefrakto-Keratometer nach COI.H (Größe der Trübung im Pupillenzentrum mit einem vertikalen Durchmesser von 3 mm, in mm angegeben), COI.A (Verhältnis der Trübung im Pupillenzentrum mit einem Durchmesser von 3 mm, in Prozent angegeben) und POI (Verhältnis der Trübung zur gesamten Peripherie, in Prozent angegeben) ausgewertet. Sollte die Pupille für das Gerät nicht auffindbar oder dezentriert sein oder der Durchmesser bei  $< 3$  mm liegen, erschien eine Fehlermeldung.

Auch für diese Untersuchung gibt es Fehlerquellen, auf die geachtet werden muss, da sonst die erhobenen Werte nur stark eingeschränkt verwertbar sind. Zu diesen gehört, dass die Trübung sich außerhalb der eingestellten Brennpunktebene (Fokus) befinden kann, aber auch, dass das Untersuchungslicht einen Reflex vom Hornhautscheitelpunkt zurückwirft und somit die Abbildung verfälscht. Auch kann, abhängig von der Position der Trübung, ein korrektes Erfassen der Pupillenöffnung fehlerhaft sein, sodass das Gerät den 3mm Radius vom eigentlichen Zentrum der Pupille nach außerhalb verschiebt, was keine valide Aussage zum Verhältnis der zentralen zur peripheren Trübung zulässt (COI.A und POI, s.o.) (203).

### **3.5 Ermittlung des sozioökonomischen Status**

Die Berechnung des sozioökonomischen Status (SES) erfolgte auf Basis der Veröffentlichung von Lampert et al. (204), deren Berechnungsgrundlage in Tabelle 2 aufgeführt ist. Mit dem Begriff des sozioökonomischen Status wird die Stellung des Einzelnen in einem Gesellschaftssystem beschrieben, das durch soziale Ungerechtigkeit gezeichnet ist (205,206). Der SES-Index wird als Punktsummenscore berechnet, wobei die Faktoren von Bildung, Berufsstatus und Einkommen mit entsprechend zugewiesenen Punktwerten miteinbezogen werden, welche wiederum mit gleicher Gewichtung in die Berechnung einfließen. Sein Wertebereich kann zwischen 3,0 und 21,0 liegen. Der Score ermöglicht eine Kategorisierung in mehrere Statusgruppen, kann aber auch in Analysen als metrische Variable oder auch in differenzierte Abgrenzungen eingebunden werden.

Im Rahmen des dem Untersuchungstermin vorausgehenden Fragebogens wurden mithilfe validierter Fragen die schulische und berufliche Qualifikation, der Berufsstatus des Befragten sowie das Netto-Äquivalenzeinkommen erhoben. Anhand dessen erfolgte die Ermittlung des SES-Index unter Zuhilfenahme der beigefügten Tabelle. Bei Teilnehmenden ohne direkte Angabe, bei denen im Nettoäquivalenzeinkommen nur der Bereich angegeben wurde, wurde der Bereichsmittelwert veranschlagt.

Tabelle 2 - Berechnungsgrundlage für den SES-Index, modifiziert nach Lambert et al. (204)

Punkte	Schulische und berufliche Qualifikation	Berufsstatus des Befragten oder des Haushaltsvorstandes	Netto-Äquivalenzeinkommen
1,0 – 1,9	Kein schulischer und kein beruflicher Abschluss (1a: 1,0) Hauptschulabschluss und kein beruflicher Abschluss (1b: 1,7)	Landwirt: 10 ha und mehr (1,0)	≤ 655 EUR (1,0)
		Landwirt o. n. A. (1,0)	656 – 815 EUR (1,5)
		Landwirt: Unter 10 ha (1,1)	
		Ungelernte Arbeiter (1,3)	
		Angelernte Arbeiter (1,8)	
		Arbeiter o. n. A. (1,9)	
2,0 – 2,9	Realschulabschluss oder POS-Abschluss und kein beruflicher Abschluss (2b: 2,8)	Vorarbeiter, Kolonnenführer (2,0)	816 – 935 EUR (2,0)
		Gelernte oder Facharbeiter (2,1)	936 – 1065 EUR (2,5)
		Meister, Polier, Brigadier (2,4)	
		Angestellte mit ausführender Tätigkeit (2,4)	
		Sonstiges o. n. A. (2,9)	
		Beamte im einfachen Dienst (2,9)	
3,0 – 3,9	Kein schulischer Abschluss oder Hauptschulabschluss und Ausbildung/Lehre/Fachschule (1c: 3,0) Realschulabschluss, POS und Ausbildung/Lehre/Fachschule (2a: 3,6) FH-Reife, Abitur, EOS und kein beruflicher Abschluss (2c-gen: 3,7)	Selbstständige: keine Mitarbeiter (3,5)	1066 – 1185 EUR (3,0)
		Angestellte mit qualifizierter Tätigkeit (3,6)	186 – 1290 EUR (3,5)
		Selbstständige: 1 bis 4 Mitarbeiter (3,6)	
		Angestellte o. n. A. (3,7)	
		Selbstständig im Handel, Gewerbe etc. (3,9)	
4,0 – 4,9	FH-Reife, Abitur, EOS und Ausbildung/Lehre/Fachschule (2c-voc: 4,8)	Selbstständige oder Freiberufler o. n. A. (4,0)	1291 – 1395 EUR (4,0)
		Beamte im mittleren Dienst (4,1)	1396 – 1545 EUR (4,5)
		Angestellte mit verantwortlicher Tätigkeit (4,2)	
		Selbstständige: 5 oder mehr Mitarbeiter (4,2)	
		Selbstständige: PGH	



		Mitglied (4,2)	
		Angestellte mit umfassender Führungstätigkeit (4,7)	
5,0 – 5,9	Kategorie nicht besetzt	Beamte o. n. A. (5,0)	1546 – 1665 EUR (5,0)
		Beamte im gehobenen Dienst (5,2)	1666 – 1895 EUR (5,5)
		Freiberufler: Keine Mitarbeiter (5,8)	
6,0 – 7,0	FH-Reife, Abitur, EOS und Bachelor, Diplom FH (3a: 6,1)	Akademiker im freien Beruf (6,2)	1896 – 2165 EUR (6,0)
		Beamte im höheren Dienst (6,4)	2166 – 2665 EUR (6,5)
	FH-Reife, Abitur, EOS und Master/Magister/Diplom, Promotion (3b: 7,0)	Freiberufler: 1 bis 4 Mitarbeiter (6,8)	≥ 2666 EUR (7,0)
		Freiberufler: 5 oder mehr Mitarbeiter (7,0)	

POS – Polytechnische Oberschule, EOS – Erweiterte Oberschule, FH – Fachhochschule, PGH – Produktionsgenossenschaften des Handwerks, o. n. A. – ohne nähere Angabe.

### 3.6 Kofaktoren

Faktoren, die möglicherweise Einfluss auf das Outcome haben könnten wie Geschlecht (weiblich), Alter (Jahre), Gestationsalter (Wochen), Geburtsgewicht (kg), Geburtsgewichtspersentile, ROP (ja), Plazentainsuffizienz (ja), Präeklampsie (ja), mütterliches Rauchen (ja), Stillen (ja) und perinatale Komplikationen (ja) wurden als Kofaktoren in die multivariable Analyse aufgenommen. Perinatale Komplikationen wurden nach der Deutschen Abfrage für Qualitätskontrolle für die neonatalen Kliniken wie folgt definiert: IVH (mindestens Grad 3 oder parenchymale Hämorrhagien), NEC und moderate oder schwere BPD, welche als Komplikationsereignis zusammengefasst wurden. Eine strukturierte Einschätzung des SES lief über den multidimensionalen Index für Studien als Teil der nationalen Gesundheitsberichtserstattung in Deutschland (204). Der Index enthält Informationen unter anderem über den Bildungsabschluss, beruflichem Ansehen und Einkommen. Des Weiteren wurden die Teilnehmenden gefragt, wie viele Stunden sie im Durchschnitt mit Lesen und Zeit im Freien verbringen.

### 3.7 Statistik

Morphologische Parameter (sphärisches Äquivalent, Astigmatismus, Akkommodation und Linsentrübung) wurden deskriptiv für die Gruppen der ehemals Frühgeborenen sowie der Kontrollgruppen dargestellt. Für dichotome Parameter wurden absolute und relative Werte berechnet, Mittelwert und Standardabweichung für annähernd normalverteilte Parameter, und Median- und Interquartilabstand für nicht normalverteilte Werte. Lineare

Regressionsmodelle, die die generalisierten Schätzungsgleichungen (engl. general estimating equations = GEE) nutzen um der Korrelation zwischen korrespondierenden Augen Rechnung zu tragen, wurden angewendet um die Assoziation zu beschreiben. Für die univariaten Analysen des sphärischen Äquivalents (dpt), Astigmatismus (dpt), Anisometropie (dpt), Anisoastigmatismus (dpt) und Akkommodation (dpt) wurde die Beziehung zu Geschlecht (weiblich), Alter (Jahre), GA (Wochen), GGW (kg), Geburtsgewichtspersentile, ROP (ja), ROP-Therapie (ja), Plazentainsuffizienz (ja), Präeklampsie (ja), maternales Rauchen in der Schwangerschaft (ja), perinatale Komplikationen (ja) und Stillen (ja) untersucht. Im multivariablen linearen Regressionsmodell in Modell 1 in Tabelle 8, Tabelle 10 und Tabelle 11 wurden mit Ausnahme von Geburtsgewicht, dem Auftreten einer ROP und ROP-Therapie alle anderen univariaten assoziierten Parameter inkludiert. Deren Ausschluss erfolgte, da für diese Faktoren eine hohe Korrelation mit dem GA besteht. In einem zweiten Modell, zu sehen in den gleichen Tabellen wie Modell 1, wurden die univariaten assoziierten Parameter und postnatales ROP-Auftreten sowie ROP-Behandlung im Fall einer Assoziation in der univariaten Analyse eingeschlossen. Auch eine Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt. In diese wurde der sozioökonomische Status sowie die Anzahl der Lesestunden pro Tag miteinbezogen. Die Datenerhebung ist explorativer Natur ohne die Einbeziehung mehrfacher Testreihen. Die statistischen Berechnungen wurden mithilfe kommerzieller Software durchgeführt (IBM SPSS 20.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakteristika der Studienteilnehmenden

In die durchgeführten Analysen wurden 578 Augen von 294 Frühgeborenen und 278 Augen von 139 Reifgeborenen eingeschlossen (Alter 28,4 +/- 8,6 Jahre, 242 weiblich). Insgesamt wurden in der Kontrollgruppe 278 Augen von 139 Teilnehmenden mit einem GA  $\geq$  37 SSW (Gruppe 1) eingeschlossen, in Gruppe 2 264 Augen von 132 Teilnehmenden mit einem GA zwischen 33 – 36 SSW ohne ROP. Gruppe 3 beinhaltete 174 Augen von 87 Teilnehmenden mit einem GA von 29 – 32 SSW ohne ROP und wiederum 36 Augen von 18 Teilnehmenden mit einem GA von  $\leq$  28 SSW ohne ROP wurden in Gruppe 4 eingeschlossen, Gruppe 5 beinhaltete 78 Augen von 44 Teilnehmenden mit einem GA zwischen 24 – 32 SSW mit ROP ohne Therapie während sich Gruppe 6 aus 26 Augen von 13 Teilnehmenden mit einem GA zwischen 24 – 32 SSW und postnataler Behandlung der ROP zusammensetzte. In Gruppe 6 wurden 6 Teilnehmende (12 Augen) mit Laserkoagulation und 7 Teilnehmende (14 Augen) mit Kryokoagulation behandelt. Die Rekrutierungsquote für jede Gruppe ist in Abbildung 6 dargestellt.

Um in die Analysen eingeschlossen zu werden bedurfte es einer erfolgreich durchgeführten Messung des Brechkraftfehlers. Hiervon ausgenommen wurden 8 Augen ohne ROP, bei denen auf dem Partnerauge eine postnatale ROP aufgetreten war. Insgesamt wurden 17 Teilnehmende aufgrund von ungültigen oder nicht durchführbaren Messungen (n=2), totaler Netzhautablösung (n=1), refraktiver Hornhautchirurgie (n=12) oder Katarakteingriffen (n=2) ausgeschlossen.

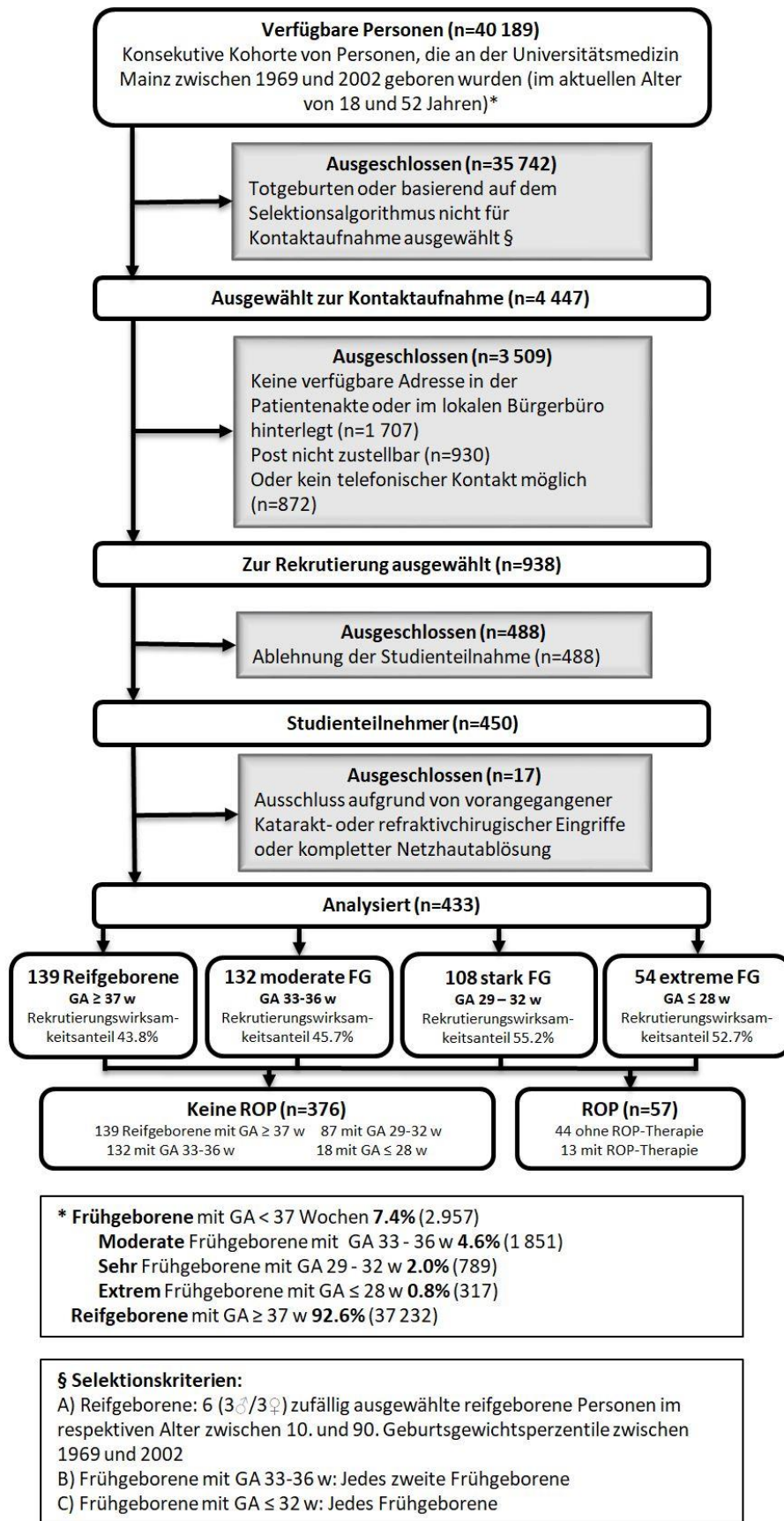


Abbildung 6 - Fließschema der Teilnehmendenrekrutierung

### 4.1.1 Geburtssparameter

In Tabelle 3 sind die Geburtssparameter der Teilnehmenden aufgeführt. Von den 139 Teilnehmenden waren 81 weiblich (58,3%). Hier zeigt sich, dass je unreifer die Teilnehmenden geboren waren umso niedriger war das Geburtsgewicht.

**Tabelle 3 - Geburtssparameter**

<b>Gestationsalter</b>	<b>Gruppe 1 GA ≥ 37</b>	<b>Gruppe 2 GA 33 – 36 keine ROP</b>	<b>Gruppe 3 GA 29 – 32 keine ROP</b>	<b>Gruppe 4 GA ≤ 28 keine ROP</b>	<b>Gruppe 5 GA ≤ 32 ROP ohne Therapie</b>	<b>Gruppe 6 GA ≤ 32 ROP mit Therapie</b>
Teilnehmende (n) / Augen (n)	<b>139/278</b>	<b>132/264</b>	<b>87/174</b>	<b>18/36</b>	<b>44/78</b>	<b>13/26</b>
Geschlecht (Frauen) (%)	81 (58,3)	79 (59,8)	47 (54,0)	9 (50,0)	22 (50,0)	4 (30,8)
Alter (Jahre)	29,9 ± 9,2	29,5 ± 9,2	27,8 ± 8,0	23,4 ± 7,4	24,0 ± 4,0	27,1 ± 5,4
Geburtsgewicht (g)	3420 ± 393	2064 ± 471	1569 ± 333	918 ± 197	1044 ± 394	815 ± 262
Geburtsgewicht < 1500 g (ja)	0 (0%)	13 (9,8%)	35 (40,2%)	18 (100%)	38 (86,4%)	13 (100%)
Geburtsgewicht < 1000 g (ja)	0 (0%)	0 (0%)	5 (5,7%)	11 (61,1%)	22 (50,0%)	10 (76,9%)
Geburtsgewichtspersentile	48,7 ± 21,4	25,3 ± 24,4	45,2 ± 24,5	42,9 ± 25,0	37,8 ± 28,6	22,2 ± 22,8
Gestationsalter (SSW)	39,3 ± 1,3	34,3 ± 1,0	30,7 ± 1,1	26,6 ± 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	26/46/6	0/4/22

GA – Gestationsalter; g – Gramm; ROP – Frühgeborenenretinopathie; n – Anzahl; min – Minimales Gestationsalter; max – Maximales Gestationsalter

#### 4.1.2 Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen

In Tabelle 4 sind die Parameter zu den Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen dargestellt. Anhand der Daten ist deutlich erkennbar, dass bei geringerem GA ein erhöhtes Risiko für perinatale Komplikationen wie z.B. eine intraventrikuläre Hämorrhagie und eine bronchopulmonale Dysplasie besteht. Dies trifft vor allem auf Frühgeborene mit postnatalem Auftreten einer ROP zu. Darüber hinaus zeigt sich insbesondere bei Teilnehmenden der Gruppe 5 und 6 eine erhöhte Rate an mütterlichem Rauchen sowie einer mütterliche Präeklampsie in der Neonatalzeit.

**Tabelle 4 - Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen**

Gestationsalter	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
	GA ≥ 37	GA 33 – 36 keine ROP	GA 29 – 32 keine ROP	GA ≤ 28 keine ROP	GA ≤ 32 ROP ohne Therapie	GA ≤ 32 ROP mit Therapie
Teilnehmende (n) / Augen (n)	<b>139/278</b>	<b>132/264</b>	<b>87/174</b>	<b>18/36</b>	<b>44/78</b>	<b>13/26</b>
Perinatale Komplikationen (ja)*	1 (0,7%)	4 (3,0%)	6 (6,9%)	3 (16,7%)	16 (36,4%)	9 (69,2%)
Intraventrikuläre Hämorrhagien (ja)#	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,1%)	0 (0%)	2 (4,5%)	1 (7,7%)
Bronchopulmonale Dysplasie (ja)+	1 (0,7%)	1 (0,8%)	4 (4,6%)	1 (5,6%)	13 (29,5%)	6 (46,2%)
Nekrotisierende Enterokolitis (ja)	0 (0%)	3 (2,3%)	1 (1,1%)	2 (11,1%)	3 (6,8%)	5 (38,5%)
Präeklampsie (ja)	11 (7,9%)	23 (17,4%)	9 (10,3%)	3 (16,7%)	9 (20,5%)	4 (30,8%)
Plazentainsuffizienz (ja)	2 (1,4%)	16 (12,1%)	2 (2,3%)	1 (5,6%)	2 (4,5%)	0 (0%)
HELLP-Syndrom	0 (0%)	6 (4,5%)	1 (1,1%)	0 (0%)	4 (9,1%)	0 (0%)
Maternales Rauchen (ja)##	7 (5,0%)	7 (5,3%)	8 (9,2%)	1 (5,6%)	5 (11,4%)	2 (15,4%)
Gestationsdiabetes (ja)	1 (0,7%)	6 (4,5%)	1 (1,1%)	1 (5,6%)	1 (2,3%)	0 (0%)
Stillen (ja)	78 (56,1%)	71 (53,8%)	45 (51,7%)	9 (50,0%)	19 (43,2%)	6 (46,2%)

GA – Gestationsalter; ROP – Frühgeborenenretinopathie; n – Anzahl; \* Perinatale Komplikationen wurden definiert als Auftreten von intraventrikulären Hämorrhagien # (mindestens Grad 3 oder parenchymale Blutungen), Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis und/ oder moderate bis schwere bronchopulmonale Dysplasie +; ## Maternales Rauchen in der Schwangerschaft

### 4.1.3 Umgebungsfaktoren

Die Analyseergebnisse des Scores des sozioökonomischen Status, Lesen und Outdooraktivität in der Kindheit werden in Tabelle 5 - Umgebungsfaktoren Tabelle 5 präsentiert. Hier fällt auf, dass extrem Frühgeborene Teilnehmenden einen niedrigeren sozioökonomischen Status aufweisen.

**Tabelle 5 - Umgebungsfaktoren**

<b>Gestationsalter</b>	<b>Gruppe 1 GA ≥ 37</b>	<b>Gruppe 2 GA 33 – 36 keine ROP</b>	<b>Gruppe 3 GA 29 – 32 keine ROP</b>	<b>Gruppe 4 GA ≤ 28 keine ROP</b>	<b>Gruppe 5 GA ≤ 32 ROP ohne Therapie</b>	<b>Gruppe 6 GA ≤ 32 ROP mit Therapie</b>
Teilnehmende (n) / Augen (n)	<b>139/278</b>	<b>132/264</b>	<b>87/174</b>	<b>18/36</b>	<b>44/78</b>	<b>13/26</b>
Sozioökonomischer Status (Score)	13,4 ± 3,7	12,5 ± 3,8	12,7 ± 3,3	11,9 ± 3,3	10,6 ± 3,1	10,8 ± 1,9
Lesen in der Kindheit (h / d)	1,8 ± 1,6	1,7 ± 1,4	1,7 ± 1,2	2,0 ± 1,4	1,9 ± 1,6	1,4 ± 1,6
Outdooraktivität Kindheit (h / d)	3,5 ± 1,4	3,7 ± 1,5	3,9 ± 1,5	3,5 ± 1,6	4,1 ± 1,9	3,4 ± 0,5

GA – Gestationsalter; ROP – Frühgeborenenretinopathie; n – Anzahl; h / d – Stunden pro Tag

## 4.2 Refraktion

Die Erhebung der refraktiven Parameter umfasst in unserer Untersuchung sowohl das sphärische Äquivalent, den Astigmatismus, die Linsentrübung sowie die Erhebung der Akkommodationsbreite.

### 4.2.1 Sphärisches Äquivalent

In Tabelle 6 ist das sphärische Äquivalent der unterschiedlichen Studiengruppen dargestellt. Die grafische Darstellung findet sich in Abbildung 7. Gruppe 6 (therapierte ROP) wies deutlich mehr myope Brechkraftfehler als die Kontrollgruppe auf ( $p < 0,001$ ), während in den anderen Frühgeborenenengruppen keinerlei Differenzen im sphärischen Äquivalent im Vergleich zur Kontrollgruppe auftraten. Die Prävalenz eines myopen Brechkraftfehlers von  $> 6$  dpt wurde bei 4% (11/278), 2,7% (7/264), 1,2% (2/174), 5,6% (2/36), 10,5% (8/78) und 26,9% (7/26) in den entsprechenden Gruppen beobachtet.

Wie zudem in Abbildung 8 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** anschaulich zu sehen ist zeigte sich ein Trend vermehrt myopen Refraktionsfehlern bei Teilnehmenden mit Zustand nach Kryokoagulation ( $n=7$ ) als bei Teilnehmenden mit Zustand nach Laserkoagulation ( $n=6$ ) ( $-6,67 \pm 9,04$  dpt vs.  $-0,57 \pm 4,76$  dpt;  $p=0,053$ ).

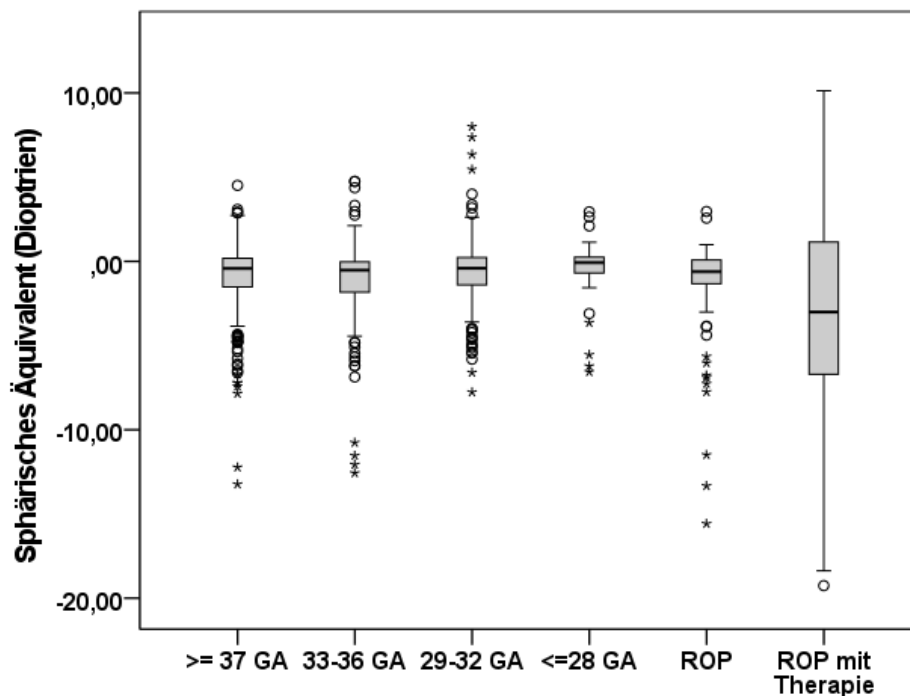


Abbildung 7 - Boxplot zum Vergleich des sphärischen Äquivalents der einzelnen nach GA eingeteilten Gruppen

GA – Gestationsalter, ROP – Frühgeborenenretinopathie



**Tabelle 6 - Sphärisches Äquivalent**

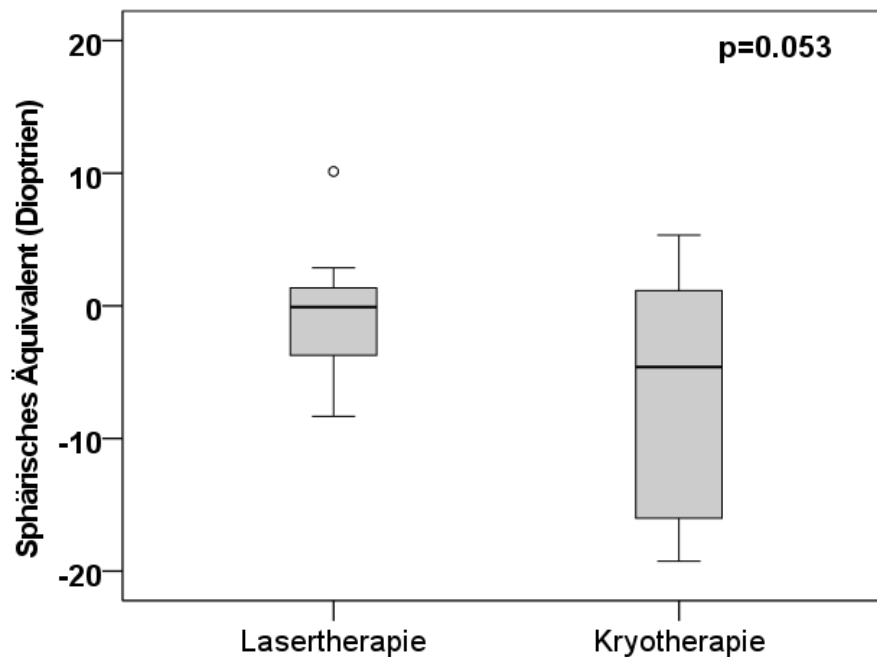
Gestationsalter	Gruppe 1 GA ≥ 37	Gruppe 2 GA 33 - 36 keine ROP	Gruppe 3 GA 29 - 32 keine ROP	Gruppe 4 GA ≤ 28 keine ROP	Gruppe 5 GA ≤ 32 ROP ohne Therapie	Gruppe 6 GA ≤ 32 ROP mit Therapie
Teilnehmende (n) / Augen (n)	139/278	132/264	87/174	18/36	44/78	13/26
Getragene Brille (ja)	56 (40,3%)	62 (46,9%)	49 (56,3%)	7 (40,9%)	18 (40,9%)	13 (100%)
<b>Sphärisches Äquivalent (dpt) OD</b>	-0,98 ± 2,19	-1,11 ± 2,20	-0,63 ± 2,20	-0,69 ± 2,27	-1,29 ± 2,98	-5,63 ± 6,88 <sup>#</sup>
<b>Sphärisches Äquivalent (dpt) OS</b>	-0,97 ± 2,09	-1,18 ± 2,18	-0,63 ± 2,17	-0,41 ± 1,96	-1,74 ± 3,41	-2,24 ± 8,64 <sup>**</sup>
SE < -6 dpt OD + OS (Augen(%))	11 (4,0%)	7 (2,7%)	2 (1,2%)	2 (5,6%)	8 (10,5%)	7 (26,9%)
SE -6 - < -3 dpt OD + OS (Augen(%))	27 (9,7%)	36 (13,6%)	20 (11,6%)	3 (8,3%)	5 (6,6%)	6 (23,1%)
SE -3 - < -0,5 dpt OD + OS (Augen(%))	90 (32,4%)	90 (34,1%)	60 (34,7%)	6 (16,7%)	28 (36,8%)	2 (7,7%)
SE -0,5 - < 0,5 dpt OD + OS (Augen(%))	112 (40,3%)	111 (42,0%)	61 (35,3%)	19 (52,8%)	25 (32,9%)	3 (11,5%)
SE 0,5 - < 3,0 dpt OD + OS (Augen(%))	36 (12,9%)	16 (6,1%)	23 (13,3%)	6 (16,7%)	10 (13,2%)	5 (19,2%)
SE 3,0 - < 6,0 dpt OD + OS (Augen(%))	2 (0,7%)	4 (1,5%)	4 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (7,7%)
SE ≥ 6,0 dpt OD + OS (Augen(%))	0 (0%)	0 (0%)	3 (1,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,8%)

GA – Gestationsalter; ROP – Frühgeborenenretinopathie; n – Anzahl; dpt – Dioptrien; OD – rechtes Auge; OS – linkes Auge

Für Parameter mit Normalverteilung wurde eine lineare Regressionsanalyse und für nicht normalverteilte Parameter wurden Man-Whitney-U-Tests durchgeführt, um die verschiedenen Gruppen mit der Kontrollgruppe (Referenz) zu vergleichen.

<sup>#</sup> statistischer Unterschied (p < 0,05) im Vergleich zur aus Reifgeborenen bestehenden Kontrollgruppe

<sup>\*\*</sup> statistischer Unterschied (p < 0,001) im Vergleich zur aus Reifgeborenen bestehenden Kontrollgruppe



**Abbildung 8 - Boxplot zum Vergleich von ROP-behandelten Teilnehmern mit Laser- vs. Kryotherapie**

### 4.2.2 Astigmatismus

Der Astigmatismus war in der ROP-behandelten Gruppe ( $p < 0,001$ ) signifikant erhöht, wohingegen im Vergleich der Kontrollgruppe mit den anderen Frühgeborenen-Gruppen kein Unterschied erkennbar war, wie auch in Tabelle 7 bzw. **Abbildung 9** zu erkennen ist.

In der univariaten quantilen Regressionsanalyse zeigte die Gruppe der ROP-Behandelten ( $p = 0,02$ ) und die perinatalen Komplikationen ( $p = 0,05$ ) einen Zusammenhang mit Astigmatismus. In Tabelle 8 zeigt sich zusätzlich, dass im multivariablen Modell 1 (hierbei handelt es sich um ein multivariablen Modell mit Einbeziehung der univariablen assoziierten Parameter mit Adjustierung für Alter und Geschlecht) und Modell 2 (multivariablen Modell mit Einbeziehung der assoziierten Parameter von Modell 1 und zusätzlicher Einbeziehung des Auftretens der ROP und ROP mit Therapie, wenn diese im univariaten Modell signifikant assoziiert waren) wiederum keine signifikante Assoziation zwischen den eben genannten Faktoren und Astigmatismus zu beobachten war.

**Tabelle 7 - Astigmatismus**

	<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>	<b>Gruppe 3</b>	<b>Gruppe 4</b>	<b>Gruppe 5</b>	<b>Gruppe 6</b>
<b>Gestationsalter</b>	<b>GA <math>\geq</math> 37</b>	<b>GA 33 - 36</b>	<b>GA 29 - 32</b>	<b>GA <math>\leq</math> 28</b>	<b>GA <math>\leq</math> 32</b>	<b>GA <math>\leq</math> 32</b>
		<b>keine ROP</b>	<b>keine ROP</b>	<b>keine ROP</b>	<b>ROP ohne Therapie</b>	<b>ROP mit Therapie</b>
Teilnehmende (n) / Augen (n)	139/278	132/264	87/174	18/36	44/78	13/26
<b>Astigmatismus (dpt) OD</b>	-0,76 $\pm$ 0,75	-0,76 $\pm$ 0,69	-0,86 $\pm$ 0,82	-0,69 $\pm$ 0,40	-1,08 $\pm$ 1,10	-2,90 $\pm$ 2,10**
<b>Astigmatismus (dpt) OS</b>	-0,72 $\pm$ 0,66	-0,83 $\pm$ 0,74	-0,87 $\pm$ 0,83	-0,87 $\pm$ 1,01	-1,04 $\pm$ 1,24	-1,56 $\pm$ 1,08#
< 0,5 dpt OD + OS (Augen (%))	131 (47,1%)	109 (41,3%)	70 (40,5%)	14 (38,9%)	29 (38,2%)	3 (11,5%)
0,5 - < 1,0 dpt OD + OS (Augen	84 (30,2%)	89 (33,7%)	52 (30,1%)	13 (36,1%)	23 (30,3%)	2 (7,7%)
1,0 - < 1,5 dpt OD + OS (Augen	29 (10,4%)	33 (12,5%)	26 (15,0%)	7 (19,4%)	8 (10,5%)	3 (11,5%)
1,5 - < 2 dpt OD + OS (Augen (%))	17 (6,1%)	14 (5,3%)	8 (4,6%)	1 (2,8%)	2 (2,6%)	7 (26,9%)
2 - < 4,0 dpt OD + OS (Augen (%))	16 (5,8%)	17 (6,4%)	14 (8,1%)	0 (0%)	12 (15,8%)	7 (26,9%)
$\geq$ 4,0 dpt OD + OS (Augen (%))	1 (0,4%)	2 (0,8%)	3 (1,7%)	1 (2,8%)	2 (2,6%)	4 (15,4%)

GA – Gestationsalter; ROP – Frühgeborenenretinopathie; dpt - Dioptrien; n – Anzahl; OD – rechtes Auge; OS – linkes Auge; Der Astigmatismus wird als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

Für Parameter mit Normalverteilung wurde eine lineare Regressionsanalyse und für nicht normalverteilte Parameter wurden Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt, um die verschiedenen Gruppen mit der Kontrollgruppe (Referenz) zu vergleichen.

# statistischer Unterschied ( $p < 0,05$ ) im Vergleich zur aus Reifgeborenen bestehenden Kontrollgruppe

\*\* statistischer Unterschied ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zur aus Reifgeborenen bestehenden Kontrollgruppe

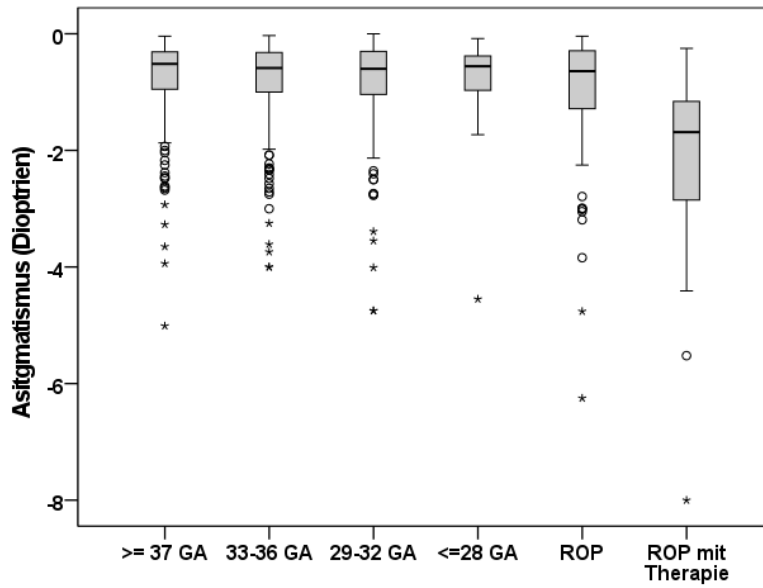


Abbildung 9 - Boxplot zum Vergleich des Astigmatismus aufgeteilt nach den einzelnen GA-Gruppen

GA – Gestationsalter, ROP – Frühgeborenenretinopathie

Tabelle 8 - Astigmatismus quantile Regressionsmodelle

Astigmatismus (dpt)	univariabel		Modell 1		Modell 2	
	Schätzer [95% KI]	p	Schätzer [95% KI]	p	Schätzer [95% KI]	p
Gestationsalter (SSW)	-0,01 (-0,03; 0,003)	0,11	-	-	-	-
Geburtsgewicht (kg)	-0,04 (-0,11; 0,02)	0,21	*	*	*	*
Geburtsgewichtspersentile	0,00 (0,00; 0,00)	0,96	-	-	-	-
ROP (ja)	0,42 (-0,06; 0,90)	0,09	-	-	-	-
ROP mit Therapie (ja)	1,55 (0,26; 2,84)	0,019	-	-	1,29 (-0,08; 2,66)	0,067
Perinatale Komplikationen (ja)	0,62 (0,001; 1,24)	0,050	0,55 (-0,11; 1,20)	0,10	0,26 (-0,18; 0,71)	0,24
Rauchen in SS (ja)	0,15 (-0,021; 2,77)	0,42	-	-	-	-
Präeklampsie (ja)	0,08 (-0,14; 0,30)	0,48	-	-	-	-
Stillen (ja)	-0,06 (-0,17; 0,05)	0,30	-	-	-	-
Plazentainsuffizienz (ja)	-0,07 (-0,28; 0,14)	0,51	-	-	-	-

dpt – Dioptrien; Schätzer – Beta-Schätzung; KI – Konfidenzintervall; p – Signifikanzwert; SSW – Schwangerschaftswoche; kg – Kilogramm; ROP - Frühgeborenenretinopathie

Für Astigmatismus wurden quantile Regressionsmodelle durchgeführt.

Univariabes Modell

Modell 1: Multivariabes Modell mit Einbeziehung der univariablen assoziierten Parameter mit Anpassung für Alter und Geschlecht.

Modell 2: Multivariabes Modell mit Einbeziehung der assoziierten Parameter von Modell 1 und zusätzlicher Einbeziehung des Auftretens von ROP und ROP mit Therapie, wenn diese im univariaten Modell signifikant assoziiert waren.

\*Geburtsgewicht wurde aufgrund der hohen Korrelation von Gestationsalter und Geburtsgewicht nichts in das multivariable Modell aufgenommen

### 4.2.3 Anisometropie und Anisoastigmatismus

Im Vergleich zur Kontrollgruppe war die Anisometropie signifikant in Gruppe 3 (GA 29 – 32 ohne ROP,  $p < 0,05$ ), Gruppe 5 (GA  $\leq 32$  mit postnataler ROP ohne Therapie,  $p < 0,05$ ) und Gruppe 6 (GA  $\leq 32$  mit postnataler ROP und Therapie,  $p < 0,001$ ) erhöht, siehe hierzu auch Tabelle 9. Wir beobachteten eine Prävalenz der Anisometropie von  $\geq 2$  dpt in den respektiven Gruppen in 2,9% (4/139), 2,3% (3/132), 3,5% (3/174), 11,1% (2/18), 9,5% (4/44) und 38,5% (5/13) der Fälle.

Eine Anisometropie war in der univariaten quantilen Regessionsanalyse mit dem Gestationsalter ( $p=0,008$ ), Geburtsgewicht ( $p=0,002$ ), ROP-Therapie ( $p=0,04$ ) und Stillen ( $p=0,02$ ) assoziiert. In der multivariablen quantilen Regessionsanalyse nach der Adjustierung für Alter und Geschlecht verblieb nur noch eine Assoziation mit dem GA (Schätzer=-0,01, (95%-KI: -0,02; -0,00)  $p=0,009$ ), nicht aber für das Stillen. Im multivariablen Modell 2 in Tabelle 10 zeigte das GA eine Assoziation (Schätzer=0,01 (95%-KI: -0,02; -0,00)  $p=0,04$ ), die ROP-Behandlung ebenso wie das Stillen jedoch blieben ohne signifikante Assoziation.

Der Anisoastigmatismus war in Gruppe 2 (GA 33 – 36 ohne ROP,  $p < 0,05$ ), Gruppe 3 (GA 29 – 32 ohne ROP,  $p < 0,05$ ) und Gruppe 6, bestehend aus ROP-behandelten Teilnehmenden ( $p < 0,005$ ) im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe erhöht, wohingegen keine Unterschiede für andere Gruppen beobachtet wurden, wie auch in Tabelle 9 sowie Abbildung 11 zu sehen ist.

In der univariaten quantilen Regessionsanalyse war der Anisoastigmatismus mit dem GA ( $p=0,02$ ), Geburtsgewicht ( $p=0,015$ ) und Plazentainsuffizienz ( $p=0,025$ ) assoziiert. In der multivariablen Analyse von Modell 1 bestand weiter eine Assoziation mit dem GA (Schätzer=-0,01 (95%-KI: -0,015; -0,004),  $p < 0,001$ ), jedoch nicht mit der Plazentainsuffizienz, wie in Tabelle 10 und Abbildung 10 zu sehen ist.

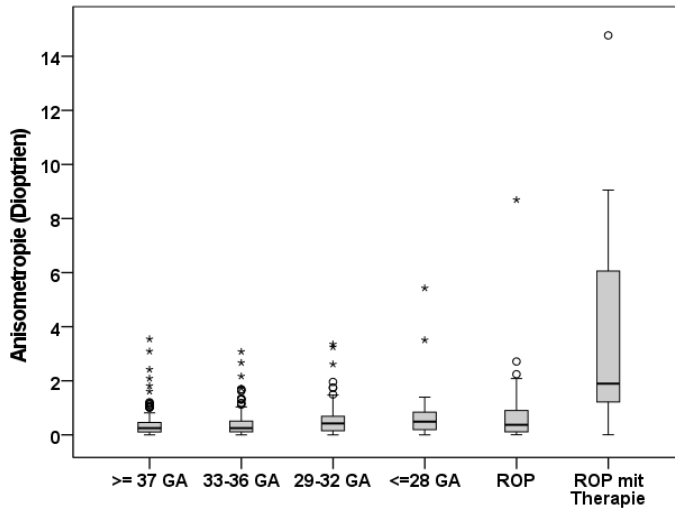


Abbildung 11 - Boxplot der Anisometropie aufgeteilt nach den einzelnen GA-Gruppen

GA – Gestationsalter; ROP – Frühgeborenenretinopathie

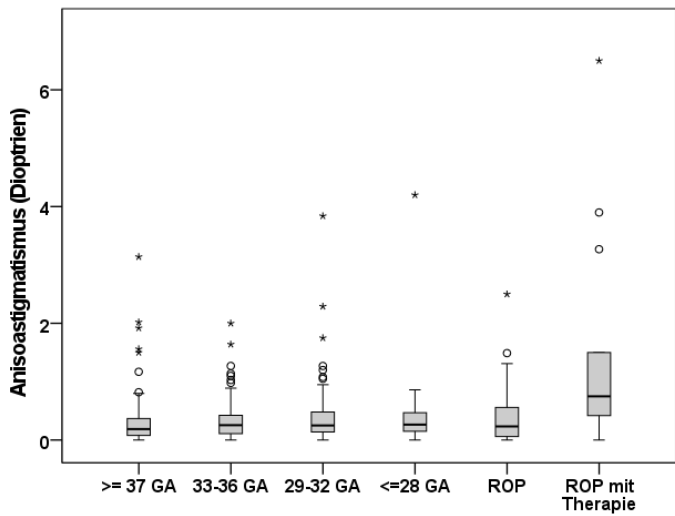


Abbildung 10 - Boxplot des Anisoastigmatismus aufgeteilt nach den einzelnen GA-Gruppen

GA – Gestationsalter; ROP – Frühgeborenenretinopathie

**Tabelle 9 - Anisometropie und Anisoastigmatismus**

	<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>	<b>Gruppe 3</b>	<b>Gruppe 4</b>	<b>Gruppe 5</b>	<b>Gruppe 6</b>
<b>Gestationsalter</b>	<b>GA ≥ 37</b>	<b>GA 33 - 36</b>	<b>GA 29 - 32</b>	<b>GA ≤ 28</b>	<b>GA ≤ 32</b>	<b>GA ≤ 32</b>
		<b>keine ROP</b>	<b>keine ROP</b>	<b>keine ROP</b>	<b>ROP ohne Therapie</b>	<b>ROP mit Therapie</b>
Teilnehmende (n) / Augen (n)	<b>139/278</b>	<b>132/264</b>	<b>87/174</b>	<b>18/36</b>	<b>44/78</b>	<b>13/26</b>
Anisometropie (dpt)	0,42 ± 0,53	0,43 ± 0,52	0,60 ± 0,65 <sup>#</sup>	0,92 ± 1,39	0,76 ± 1,40 <sup>#</sup>	4,69 ± 5,90 <sup>**</sup>
Anisometropie < 0,5 dpt	105 (75,5%)	97 (73,5%)	47 (54,7%)	9 (50,0%)	24 (57,1%)	3 (23,1%)
Anisometropie 0,5 - <1,0 dpt	19 (13,7%)	19 (14,4%)	24 (27,9%)	5 (27,8%)	10 (23,8%)	0 (0,0%)
Anisometropie 1,0 - <1,5 dpt	9 (6,5%)	9 (6,8%)	8 (9,3%)	2 (11,1%)	4 (9,5%)	1 (7,7%)
Anisometropie 1,5 - <2,0 dpt	2 (1,4%)	4 (3,0%)	4 (4,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (30,8%)
Anisometropie ≥ 2,0 dpt	4 (2,9%)	3 (2,3%)	3 (3,5%)	2 (11,1%)	4 (9,5%)	5 (38,5%)
Anisoastigmatismus (dpt)	0,30 ± 0,41	0,33 ± 0,32 <sup>#</sup>	0,42 ± 0,54 <sup>#</sup>	0,52 ± 0,94	0,38 ± 0,49	1,58 ± 1,90 <sup>#</sup>
Anisoastigmatismus < 0,5 dpt	129 (92,8%)	114 (86,4%)	76 (88,4%)	16 (88,9%)	36 (85,7%)	11 (84,6%)
Anisoastigmatismus 0,5 - <1,0 dpt	8 (5,8%)	13 (9,8%)	6 (7,0%)	1 (5,6%)	3 (7,1%)	2 (15,4%)
Anisoastigmatismus 1,0 - <1,5 dpt	0 (0,0%)	4 (3,0%)	3 (3,5%)	0 (0,0%)	3 (7,1%)	0 (0,0%)
Anisoastigmatismus 1,5 - <2,0 dpt	2 (1,4%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Anisoastigmatismus ≥ 2,0 dpt	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

GA – Gestationsalter; n – Anzahl; ROP – Frühgeborenenretinopathie; dpt – Dioptrien;

Für Parameter mit Normalverteilung wurde eine lineare Regressionsanalyse und für nicht normalverteilte Parameter wurden Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt, um die verschiedenen Gruppen mit der Kontrollgruppe (Referenz) zu vergleichen.

<sup>#</sup> statistischer Unterschied (p < 0,05) im Vergleich zur aus Reifgeborenen bestehenden Kontrollgruppe

<sup>\*\*</sup> statistischer Unterschied (p < 0,001) im Vergleich zu der aus Reifgeborenen bestehenden Kontrollgruppe

**Tabelle 10 - Anisometropie und Anisoastigmatismus Assoziationsanalysen**

Anisometropie (dpt)	univariabel		Modell 1		Modell 2	
	Schätzer [95% KI]	p	Schätzer [95% KI]	p	Schätzer [95% KI]	p
Gestationsalter (SSW)	-0,01 (-0,02; -0,003)	0,008	-0,01 (-0,02; -0,003)	0,009	-0,01 (-0,02; -0,00)	0,038
Geburtsgewicht (kg)	-0,07 (-0,11; -0,02)	0,002	*	*	*	*
Geburtsgewichtsperzentile	-0,002 (-0,003; 0,00)	0,071	-	-	-	-
ROP (ja)	1,20 (-0,54; 0,11)	0,20	-	-	-	-
ROP mit Therapie (ja)	4,17 (0,052; 3,17)	0,043	-	-	1,53 (-0,003; 3,06)	0,051
Perinatale Komplikationen (ja)	0,20 (-0,11; 0,51)	0,21	-	-	-	-
Rauchen in Schwangerschaft (ja)	-0,015 (-0,02; 0,07)	0,71	-	-	-	-
Präeklampsie (ja)	0,15 (-0,002; 0,30)	0,055	-	-	-	-
Stillen (ja)	-0,11 (-0,19; -0,019)	0,017	-0,07 (-0,16; 0,02)	0,12	-0,05 (-0,14; 0,04)	0,27
Plazentainsuffizienz (ja)	0,12 (-0,37; 0,14)	0,37	-	-	-	-
Anisoastigmatismus (dpt)	Schätzer [95% KI]	p	Schätzer [95% KI]	p	Schätzer [95% KI]	p
Gestationsalter (SSW)	-0,008 (-0,01; -0,001)	0,022	-0,01 (-0,015; -0,004)	<0,001		
Geburtsgewicht (kg)	-0,032 (-0,057; -0,007)	0,015	*	*		
Geburtsgewichtsperzentile	-0,00 (-0,00; 0,00)	0,28	-	-		
ROP (ja)	0,02 (-0,12; 0,16)	0,77	-	-		
ROP mit Therapie (ja)	0,52 (-0,40; 1,44)	0,27	-	-		
Perinatale Komplikationen (ja)	0,09 (-0,13; 0,31)	0,41	-	-		
Rauchen in Schwangerschaft (ja)	0,00 (-0,06; 0,06)	1,0	-	-		
Präeklampsie (ja)	0,03 (-0,02; 0,08)	0,28	-	-		
Stillen (ja)	-0,02 (-0,08; 0,04)	0,51	-	-		
Plazentainsuffizienz (ja)	0,08 (0,01; 0,15)	0,025	0,06 (-0,03; 0,15)	0,16		

KI – Konfidenzintervall, Schätzer – Beta-Schätzung, ROP – Frühgeborenenretinopathie

Für Anisometropie und Anisoastigmatismus wurden quantile Regressionsmodelle durchgeführt.

Univariates Modell

Modell 1: Multivariablen Modell mit Einbeziehung der univariablen assoziierten Parameter mit Anpassung für Alter und Geschlecht.

Modell 2: Multivariablen Modell mit Einbeziehung der assoziierten Parameter von Modell 1 und zusätzlicher Einbeziehung des Auftretens von ROP und ROP mit Therapie, wenn diese im univariaten Modell signifikant assoziiert waren.

### 4.3 Akkommodation und Linsenr bung

Die Akkommodationsamplitude war in ROP-therapierten Augen ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich reduziert, während die anderen Frühgeborenenengruppen keinen Unterschied zur Kontrollgruppe aufwiesen. In der univariaten quantilen Regressionsanalyse war die Akkommodation mit einer ROP-Behandlung ( $p < 0,001$ ) assoziiert, auch nach Adjustierung für Geschlecht und Alter (Beta-Sch tzer= -1,76 (95%-KI: -2,47; -1,05)  $p < 0,001$ ). Dies ist in Tabelle 11 numerisch sowie in Abbildung 12 mittels Boxplot grafisch dargestellt.

Zusätzlich waren bei ROP-behandelten Augen eine signifikante Steigerung im Bereich der Linsenr bungsgr  e innerhalb der zentralen 3 mm-Zone und dem Linsenr bungsverh ltnis innerhalb der zentralen 3 mm-Zone im Vergleich zur Kontrollgruppe zu beobachten (jeweils mit  $p < 0,001$ ). Zu anderen Frühgeborenenengruppen wurde im Vergleich zur Reifgeborenenengruppe kein Unterschied beobachtet. Dies ist grafisch in Abbildung 13 dargestellt.

**Tabelle 11 - Akkommodation uni- und multivariates Modell**

Akkommodation (dpt)	univariabel		Modell 1		Modell 2	
	B [95% CI]	p	B [95% CI]	p	B [95% CI]	p
Gestationsalter (SSW)	-0,002 (-0,06; 0,06)	0,95	-	-	-	-
Geburtsgewicht (kg)	0,005 (-0,28; 0,27)	0,97	*	*	*	*
Geburtsgewichtspersentile	-0,005 (-0,01; 0,01)	0,39	-	-	-	-
ROP (ja)	-0,39 (-1,12; 0,34)	0,30	-	-	-	-
ROP mit Therapie (ja)	-1,97 (-2,58; -1,36)	<0,001	-	-	-1,76 (-2,47; -1,05)	<0,001
Perinatale Komplikationen (ja)	-0,69 (-1,87; 0,49)	0,25	-	-	-	-
Rauchen in SS (ja)	0,35 (-0,88; 1,58)	0,58	-	-	-	-
Präeklampsie (ja)	-0,51 (-1,47; 0,45)	0,30	-	-	-	-
Stillen (ja)	0,69 (0,19; 1,18)	0,006	0,54 (0,21; 0,88)	0,001	0,47 (0,13; 0,81)	0,007
Plazentainsuffizienz (ja)	0,74 (-0,56; 2,04)	0,26	-	-	-	-

KI – Konfidenzintervall, Schätzer – Beta-Schätzung, ROP – Frühgeborenenretinopathie, SS – Schwangerschaft

Für die Akkommodation wurden quantile Regressionsmodelle durchgeführt.

Univariates Modell

Modell 1: Multivariables Modell mit Einbeziehung der univariablen assoziierten Parameter mit Anpassung für Alter und Geschlecht.

Modell 2: Multivariables Modell mit Einbeziehung der assoziierten Parameter von Modell 1 und zusätzlicher Einbeziehung des Auftretens von ROP und ROP mit Therapie, wenn diese im univariaten Modell signifikant assoziiert waren.

\*Geburtsgewicht wurde aufgrund der hohen Korrelation von Gestationsalter und Geburtsgewicht nichts in das multivariable Modell aufgenommen



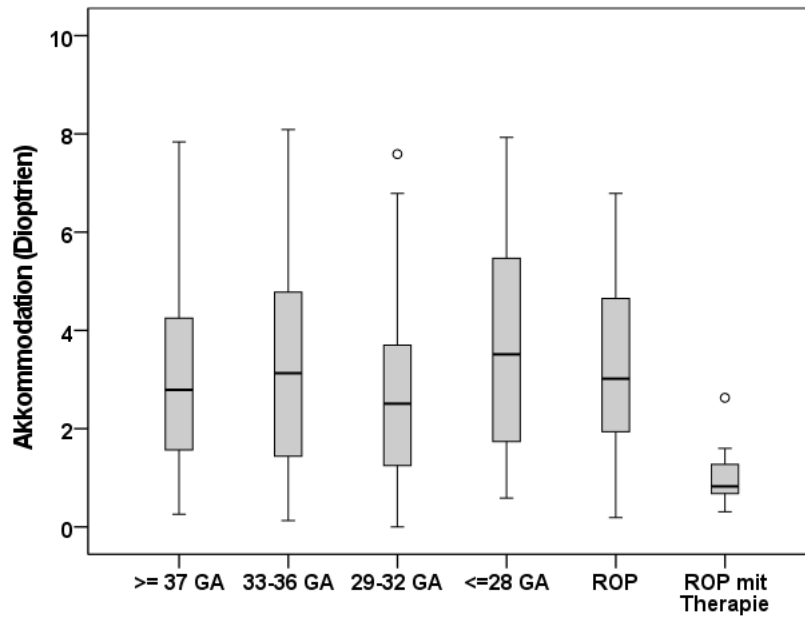


Abbildung 12 - Boxplot der Akkommodation aufgeteilt nach den einzelnen GA-Gruppen

GA - Gestationsalter, ROP - Frühgeborenenretinopathie

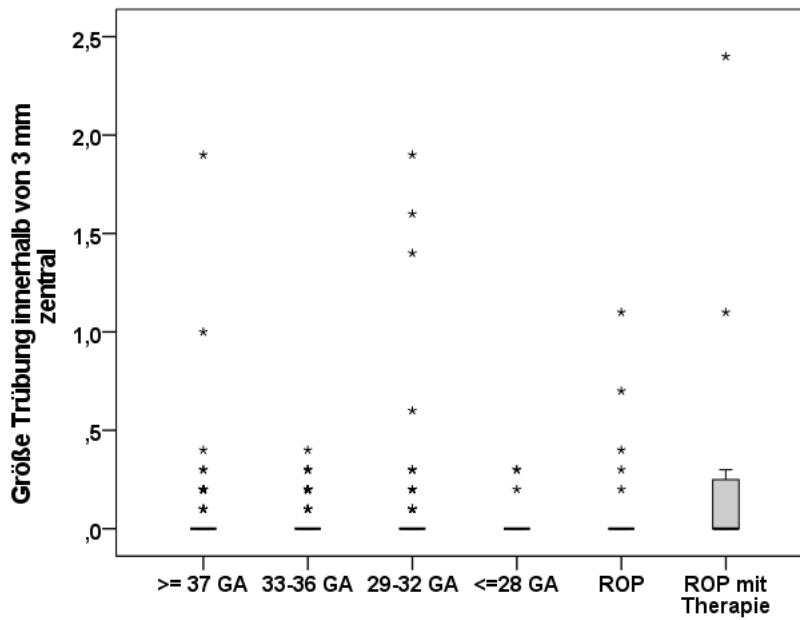


Abbildung 13 - Boxplot der Trübungsgröße in mm aufgeteilt nach den einzelnen GA-Gruppen

GA - Gestationsalter, ROP - Frühgeborenenretinopathie

#### **4.4 Sensitivitätsanalysen**

Die Ergebnisse bezüglich des sphärischen Äquivalents blieben auch unter Miteinbeziehen des sozioökonomischen Status sowie der täglichen Lesestunden in die multivariable Analyse vergleichbar. Die niedrigen Geburtsgewichtspersentilen blieben ebenfalls im multivariablen Modell signifikant assoziiert.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Anhand unserer Ergebnisse konnten wir neue Einblicke in die langfristige Refraktionsentwicklung von ehemals moderat, stark und extrem Frühgeborenen im Erwachsenenalter gewinnen. Zusammenfassend zeigte sich, dass im Besonderen ein hohes ROP-Stadium und die Behandlung einer ROP mit einem stark erhöhten Risiko für myope Brechkraftfehler, Anisometropie, Astigmatismus und Anisoastigmatismus einhergehen. Die eingeschränkte Akkommodationsbreite und die vermehrten Linsentrübungen, welche ebenfalls bei ROP-behandelten Teilnehmenden beobachtet werden konnten, könnten unserer Auffassung nach durch die Behandlung selbst induziert worden sein, die in der Kindheit erfolgte, oder aber auch auf Basis einer früheren Kataraktabildung im späteren Lebensalter beruhen. Ein geringer Effekt konnte für die Unreife zur Geburt ohne begleitende ROP oder Therapie auf den Brechkraftfehler im Erwachsenenalter nachgewiesen werden (200).

### **5.2 Stärken und Schwächen**

#### **5.2.1 Studiendesign**

Durch das Geburtenregister, welches über 40 000 Neugeborene an der Universitätsmedizin Mainz umfasst, ermöglicht die Studie einen einzigartigen Einblick in die Langzeitauswirkungen von Frühgeburtlichkeit sowie damit assoziierten Faktoren auf Brechkraftfehler, Akkommodation und Linsentrübung im Erwachsenenalter. Die Auswahl der zu rekrutierenden Studienteilnehmenden entstand probabilistisch auf Grundlage der Geburtenbücher der Universitätsmedizin Mainz.

Bisher ist in der Literatur nur wenig bekannt zu den Langzeiteffekten der unterschiedlichen Grade an Frühgeburtlichkeit und den damit assoziierten Faktoren im späteren Leben, was die Bedeutung dieser Daten unterstreicht.

Zu den Limitationen der vorliegenden Arbeit zählen unter anderem, dass es sich hierbei um eine monozentrische krankenhausbefugte Studie handelt und daher eine Repräsentation der Gesamtbevölkerung nicht sicher gewährleistet ist. Zudem sollte erwähnt werden, dass verhältnismäßig wenige Teilnehmende mit fortgeschrittenen ROP-Stadien oder einer therapiebedürftigen ROP eingeschlossen werden konnten, was bei der Interpretation der Auswirkungen einer ROP-Behandlung mit zu berücksichtigen ist. Aufgrund der überwiegenden Mehrheit an Teilnehmenden kaukasischer Ethnie sind die Ergebnisse primär auf diese Bevölkerungsgruppe anwendbar.

Wie es für Studien mit Rekrutierungsdesign üblich ist, besteht eine mögliche Verzerrung hin zu denjenigen Teilnehmenden, die überhaupt bereit sind an solchen Studien teilzunehmen.

Das Universitätsklinikum Mainz wurde als erste Klinik deutschlandweit mit einer pädiatrischen Intensivstation ausgestattet (207), wodurch die Maximalversorgung neu definiert wurde. Hierin könnte insofern eine Einschränkung der Repräsentativität in der Versorgung liegen, als dass besonders extrem Frühgeborenen an anderen Kliniken weniger Möglichkeiten zur Verfügung standen und dies sich u.a. in einem besseren Behandlungsergebnis sowie einer daraus resultierenden Verzerrung niedergeschlagen haben könnte. Des Weiteren konnten in den letzten Jahren und Jahrzehnten beachtliche Fortschritte in der Versorgung Frühgeborener erzielt werden, was wiederum Auswirkungen auf die Vergleichbarkeit innerhalb der einzelnen Gruppen haben könnte, deren Alter zum Zeitpunkt der Studienteilnahme im Bereich zwischen 18 bis 52 Jahren lag.

Aufgrund der im Untersuchungszeitraum neu aufgetretenen SARS-CoV-19 Pandemie (SARS-assoziiertes Coronavirus 2 (engl. severe acute respiratory syndrome)) kam es mitunter zu einer kurzzeitigen Unterbrechung des Untersuchungsablaufs sowie vermehrten Absagen potenzieller Studienteilnehmenden. Insbesondere bei den Teilnehmenden mit mehreren Vorerkrankungen, die aufgrund dieser einem Klinikbesuch besonders zurückhaltend gegenüberstanden, erwarteten wir ein Einbruch der Rekrutierungswirksamkeit, da mit einem hohen Grad der Frühgeburtlichkeit eine erhöhte Komorbiditätsrate assoziiert ist (siehe hierzu 2.1.5 Komplikationen bei Frühgeburtlichkeit). Dies könnte auch zu einer unterdurchschnittlichen Rate an extrem Frühgeborenen in unserer Studie beitragen. Erfreulicherweise konnten wir in der Kohorte der extrem Frühgeborenen eine Rekrutierungswirksamkeit von rund 50% erreichen, was vergleichbar mit jener der anderen Gruppen ist. Somit stellte sich diese pandemiebezogene Sorge als unbegründet heraus.

Auch kann bei den vorliegenden Daten eine Beeinflussung durch weitere Faktoren stattgefunden haben, die in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden, wie etwa eine Myopie oder Hyperopie in der familiären Vorgeschichte.

Die größte Stärke dieser Studie liegt in der Untersuchung der einerseits größten und andererseits ältesten Kohorte an ehemals Frühgeborenen mit unterschiedlichen Graden an Frühgeburtlichkeit im Erwachsenenalter. So ermöglicht die hohe Anzahl an teilnehmenden ehemaligen Frühgeborenen ohne ROP auch ohne das Auftreten dieses Krankheitsbildes eine Beobachtung der unterschiedlichen Ausprägungen der Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit zwischen den einzelnen Gruppen. Besonders hervorgehoben werden soll an dieser Stelle auch die hohe Anzahl an extrem frühgeborenen Teilnehmenden, was als besondere Stärke zu erwähnen ist.

Auf Basis der Patientenakten der Universitätsmedizin Mainz konnte eine umfassende Bewertung der perinatalen Parameter erfolgen, welche in den Assoziationsanalysen miteinbezogen wurden. Hiermit konnte eine große Anzahl dieser Parameter hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit den zentralen Endpunkten im Erwachsenenalter untersucht werden.

Die Untersuchungen wurden ausschließlich von verblindeten Untersuchern ohne Wissen über die perinatale oder Geburtsanamnese der Teilnehmenden durchgeführt, weshalb hier ein Untersucherbias unwahrscheinlich ist. Das Vorgehen der Untersuchung selbst war hochstandardisiert, um untersucherabhängige Unterschiede zu minimieren (200).

### **5.2.2 Refraktion**

Die Erhebung der Refraktionswerte erfolgte automatisiert mittels eines Autorefrakto-Keratometers (ARK-1s, OCULUS/ NIDEK, OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland), nach einer professionellen Geräteeinweisung, was untersucherabhängige Fehlerquellen reduzierte. Eine untersucherunabhängige Limitation der Untersuchung stellen mitunter Blinzeln während der Untersuchung sowie in den Messbereich hängende Wimpern oder Augenlider dar, durch die Durchführung sowie Messergebnisse beeinträchtigt sein können. Auch wenn dies im Extremfall durch Anheben des Lids durch den Untersucher umgangen werden kann, besteht hierdurch das Risiko einer fehlerhaften Messung durch mögliche Druckausübung auf den Augapfel mit konsekutiver Hornhautverformung.

Bei einem sehr geringen Pupillendurchmesser ( $< 2\text{mm}$ ) ist eine Untersuchung des Brechkraftfehlers ebenfalls nicht durchführbar, auch wenn dies durch optimale Umgebungsbedingungen wie einen abgedunkelten Untersuchungsraum sehr selten auftritt. Auch kann bedingt durch eine vermehrte Linsentrübung wie bei einer Katarakt die retinale Reflektion deutlich herabgesetzt und die Untersuchung so nicht möglich sein. Wie bei vielen anderen Untersuchungen kann mangelnde Compliance der untersuchten Personen zu nicht reliablen Refraktionsergebnissen führen, da mitunter das Fixationstracking nur bei schwacher Ausprägung technisch kompensiert werden kann.

Aufgrund der fehlenden Anwendung akkommodationshemmender Medikamente im Rahmen einer Zykloplegie ist besonders bei den Personen im jungen Erwachsenenalter bei bestehender Hyperopie aufgrund des akkommodativen Prozesses bei der Untersuchung der Refraktion mit einem Wert reduzierter Aussagekraft zu rechnen, da bei diesen eine Häufung zu stark myopen Werten besteht.

Aufgrund der höheren Prävalenz von Pseudophakie und Presbyopie in der Elterngeneration unserer jeweiligen Teilnehmenden war eine saubere anamnestische Erhebung derer Achsenfehlsichtigkeit nicht möglich. Daher konnte eine mögliche familiäre Prädisposition zu Brechkraftfehlern nicht berücksichtigt werden, was jedoch nicht den einzigen möglichen Kofaktor darstellt. So zeigt sich Pan et al. zufolge eine Myopieprävalenz besonders in Abhängigkeit von Umweltfaktoren (208). Diese trat vornehmlich bei Kindern chinesischer Ethnie in urbanen Gebieten zutage. Zu den untersuchten Risikofaktoren zählen verminderte Outdoor-Aktivität, vermehrte Nahbereichsarbeit, ein höherer Ausbildungsgrad sowie eine positive Parentalanamnese für Myopie. Eine Übertragung ins Erwachsenenalter hinein war

jedoch nicht eindeutig. Auch wurde ein potenzieller Einfluss einer vorterminalen Geburt sowie deren Ausprägungsgrad nicht berücksichtigt.

### **5.2.3 Akkommodation**

Ebenso wie die Refraktionswerte wurde auch die Akkommodationsbreite mit dem eben genannten Autorefrakto-Keratometer NIDEK ARK-1s untersucht. Aufgrund des Messverfahrens gelten auch hierfür die unter dem obigen Abschnitt Refraktion erwähnten Einschränkungen. Zu erwähnen ist speziell für dieses Untersuchungsverfahren, dass in der grafischen Abbildung kurze Unterbrechungen der Messung wie sie beispielsweise durch Blinzeln oder Ausrichtungsfehler verursacht werden können im Graph entsprechend als Fehler klassifiziert werden und dort als solcher dargestellt werden, um dies bei der Auswertung berücksichtigen zu können. Auch ist eine Limitation der Untersuchung darin zu sehen, dass im Falle einer Unklarheit der Aufgabenstellung seitens der teilnehmenden Person nicht von einer vollumfänglichen Messung der Akkommodationsbreite ausgegangen werden kann, was allerdings durch eine standardisierte und ausführliche Erklärung sowie der Möglichkeit für Rückfragen als vernachlässigbar anzusehen ist.

### **5.2.4 Linsentrübung**

Bei dem hier angewendeten Messverfahren handelt es sich um eine der neuesten Entwicklungen im Bereich der apparativen Untersuchungen, weshalb zur Referenz nur spärlich Literatur existiert, was eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse erheblich erschwert. Vorsicht geboten war im Rahmen der Auswertung bei Fällen wie einem dunklen Pupillenrand aufgrund der Ausrichtungsposition bei Lage der Trübung außerhalb der Fokusebene oder bei Abbildung der Reflexion des hellen Untersuchungslichtes durch die Hornhautoberfläche in der Aufnahme. Vor der Auswertung wurden die entsprechenden Kriterien angewandt, um diese Faktoren zu exkludieren. Bei einer Pupillengröße von  $\leq 3\text{mm}$  konnte der POI (peripher opacification index) nicht erhoben werden, was insoweit eine Einschränkung darstellt, als dass es im Alter gehäuft zu einer verstärkten Miosis sowie einer vermehrten mitunter randständigen Linsentrübung kommen kann. Da die obere Altersgrenze unserer Studie bei 52 Jahren lag, ist dieser Effekt vernachlässigbar.

## **5.3 Validität und Reproduzierbarkeit**

Die Ermittlung des Brechkraftfehlers durch ein Autorefraktometer ist wohletabliert und als klinischer Standard anzusehen. Diese Datenerhebungsmethode wird in zahlreichen Studien erfolgreich angewendet (16,24,25). Durch geschultes Personal erfolgten zudem während der Untersuchungen manuelle Plausibilitätskontrollen, um bei fehlerhaften Untersuchungen gegebenenfalls die Untersuchung zu wiederholen. Zudem wurden in der Beurteilung der

Aufnahmen Messungen mit zu geringer Qualität oder fehlerhaften Aufnahmen ausgeschlossen.

Die Beurteilung der Retroilluminationsaufnahmen erfolgte durch einen Arzt, der zunächst 100 Bilder testweise und nach Überprüfung durch einen erfahrenen Ophthalmologen nochmals alle Bilder validierte. Diese Beurteilung wurde daraufhin erneut durch einen erfahrenen Ophthalmologen durchgeführt und bei fehlender Übereinstimmung erneut durchgeführt. Jede Messung der Akkommodationsbreite wurde betrachtet und nach Validität eingeteilt.

## 5.4 Patientencharakteristika

Die untersuchten Teilnehmenden für diese Arbeit befanden sich in einem Alter von 18 bis 52 Jahren. Hierbei handelt es sich um die größte und älteste Kohorte, in der die langfristigen Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit und den damit assoziierten Faktoren auf die Entwicklung des Auges erhoben wurden. Unser Kollektiv könnte dennoch zu jung sein, um die Auswirkungen auf die Entwicklung einer Katarakt beobachten zu können, da im Schnitt die Katarakt-Prävalenz erst mit 60 Jahren deutlich ansteigt (209). In der Literatur wurde beschrieben, dass bei ehemals Frühgeborenen mit ROP-Therapie eine vermehrte Linsentrübung auftreten kann (22). Zusätzlich ist das Durchschnittsalter niedriger je früher die vorzeitige Geburt stattfand. Dies ist am ehesten durch eine vermehrte Überlebensrate der späteren Jahrgänge zu erklären.

Auch könnte es zu einer Verzerrung der Ergebnisse gekommen sein, da die Kontrollgruppe aus dem Studienkollektiv im Schnitt älter war als die der Frühgeborenen-Gruppen. Dies könnte ebenfalls Auswirkungen auf die Unterschiede altersbedingter Erkrankungen haben. Zudem gab es deutlich mehr frühgeborene Teilnehmende mit geringem ROP-Stadium, bei denen keine Therapieindikation gestellt wurde als Frühgeborene mit ROP und durchgeführter Therapie, was mitunter Einfluss nehmen könnte auf die Aussagekraft unserer erhobenen Daten bezüglich ROP und ROP-Therapie. Zu beachten ist außerdem, dass die Teilnehmenden im Zeitraum von 1969 bis 2002 zur Welt kamen und damals nur die Kryo- und Laserkoagulation, nicht aber Anti-VEGF-Inhibitoren für die ROP-Therapie zur Verfügung standen. Da hier ausschließlich an der Universitätsmedizin Mainz Geborene eingeschlossen wurden und der Großteil der Teilnehmenden kaukasischer Herkunft war, lassen sich die Ergebnisse nur bedingt auf die Allgemeinbevölkerung übertragen. Zudem kommt hier das monozentrische Studiendesign hinzu, was wiederum die Übertragbarkeit auf die Allgemeinbevölkerung schmälert.

Im Kollektiv der GPES erfolgte eine Unterteilung nach GA und Vorhandensein der ROP, um genauere Aussagen über die Auswirkungen des Grades der Frühgeburtlichkeit auch unabhängig vom Auftreten einer ROP treffen zu können. Dies macht die zugrunde liegenden Daten in Kombination mit der umfangreichen Zahl an Teilnehmenden insoweit so wertvoll, als dass die Mehrzahl (84%) der Frühgeborenen respektive moderat Frühgeborenen, also mit

einem GA von mehr als 32 Wochen geboren sind (1). Im Großteil der Studienlandschaft findet hier entweder keine genaue Einteilung statt oder untersucht nur extrem Frühgeborene, womit dieses besonders häufige Auftreten unterrepräsentiert ist. Auch dies zählt zur Stärke des Studienkollektivs, da hierdurch Einblicke in die Langzeitauswirkungen verschiedener Reifegrade gewährt werden können, die in dieser Form bislang nicht vorlagen.

## 5.5 Refraktion

### 5.5.1 Sphärisches Äquivalent und Parameter der Frühgeburtlichkeit

In zahlreichen Studien wurden die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit und postnatalem ROP-Auftreten und -Therapie auf die Entwicklung von Brechkraftfehler in jungen Jahren bis hin zum Schulalter beobachtet, bei denen eine Assoziation zwischen Frühgeburtlichkeit und myopem Brechkraftfehler gezeigt werden konnte (11,137,142,210,211). Andere Autoren beobachteten eine Abnahme der Differenz an Brechkraftfehlern zwischen den zwei Gruppen an Früh- und Reifgeborenen innerhalb der ersten 8 Lebensjahre (13).

Einige wenige Studien haben die Auswirkungen von niedrigem Geburtsgewicht als Surrogatmarker für Frühgeburtlichkeit auf den Brechkraftfehler im Erwachsenenalter untersucht. Während auf der einen Seite manche Autoren, vergleichbar mit unseren Ergebnissen, keine Assoziation zwischen geringem Geburtsgewicht und Brechkraftfehler im Kindes- bis ins hohe Erwachsenenalter hinein feststellen konnten (15,212), zeigte die populationsbasierte GHS, dass ein niedriges Geburtsgewicht mit erhöhtem myopem Brechkraftfehler in der untersuchten Gruppe von 35 bis 74 Jahren einherging (16). Diese Analyse ist hierfür allerdings nur eingeschränkt vergleichbar, da weder das GA noch das postnatale Auftreten einer ROP dokumentiert wurden.

Im Besonderen sind zwei umfangreiche Studien hervorzuheben, die sich mit dem Brechkraftfehler bei ehemals frühgeborenen Personen im Erwachsenenalter beschäftigten: Jene von Pétursdóttir et al. sowie von Darlow et al. (25,151). In der schwedischen Studie wurden 59 Teilnehmende die zwischen 1988 und 1990 mit  $\leq 1500\text{g}$  geboren wurden mit 43 Reifgeborene als Vergleichsgruppe aus dem gleichen Geburtszeitraum im aktuellen Alter von 25 bis 29 Jahren untersucht, wohingegen Darlow et al. 229 Frühgeborene mit geringem Geburtsgewicht von  $< 1500\text{g}$  mit 100 Reifgeborenen im Alter von 27 bis 29 Jahren verglichen. In der neuseeländischen Studie hatten 45 Teilnehmende in ihrer Vorgeschichte eine ROP. In keiner der beiden Studien wurde eine Unterteilung nach den unterschiedlichen Graden an Frühgeburtlichkeit ohne ROP oder ROP ohne und mit Therapie sowie dem Outcome der unterschiedlichen ROP-Therapien vorgenommen, was insoweit von essenzieller Bedeutung ist, als dass über 80% der Frühgeborenen ein GA von  $> 32$  Wochen aufweist (213). Während Darlow et al. keine Unterschiede bei Teilnehmenden mit postnataler ROP bei einer Myopie  $> 2\text{ dpt}$  zwischen den einzelnen Gruppen fanden, so ergab sich aus deren Daten dennoch eine signifikante Differenz bei höhergradiger Myopie von  $> 5\text{ dpt}$ , die



ausschließlich bei Teilnehmenden mit ROP auftrat (25). Im Gegensatz dazu konnten Pétursdóttir et al. keinen Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht, GA und Myopie herstellen, fanden allerdings eine größere Bandbreite und veränderte Verteilung des sphärischen Äquivalents (151). Dies deckt sich insoweit mit unseren Daten, als dass wir einzig eine Assoziation mit einer geringeren Geburtsgewichtspersentile, jedoch nicht mit dem GA oder Geburtsgewicht bei unseren Teilnehmenden nachweisen konnten. Pétursdóttir et al. berichteten darüber hinaus, dass die Entwicklung des sphärischen Äquivalents im Zeitraum von 6 Monaten bis zum Alter von 25 bis 29 Jahren im Erwachsenenalter abnimmt, wobei es bei 10 Jahren zu einer Stabilisierung des Brechkraftfehlers kommt (158).

Bezüglich der Hyperopieprävalenz konnten Darlow et al. keine Unterscheide feststellen, während diese von Pétursdóttir et al. in einer weiteren Studie mit einer erhöhten Prävalenz für  $\geq 1,5$  dpt beobachtet werden konnte (24,25). Die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführte Analyse zeigte insbesondere für die ROP-therapierte Gruppe die höchste Hyperopierate mit  $\geq 3$  dpt, während sich die anderen Gruppen vergleichbar zeigten.

Vergleicht man die Therapieansätze der Kryo- sowie der Laserkoagulation bei ROP in der Literatur, so zeigen sich in Bezug auf die ersten Lebensjahre eine starke Ausprägung der Myopierate besonders bei stattgehabter Kryokoagulation (144), auch im Vergleich mit einer Laserkoagulation (214). Bezüglich des letztgenannten Therapieverfahrens muss erwähnt werden, dass hier der Umfang von Fläche und Anzahl der Laserherde eine entscheidende Rolle auf den Ausprägungsgrad der Myopie spielt (215,216). Kongruent hierzu finden sich in den der vorliegenden Dissertation zugrundeliegenden Daten Hinweise darauf, dass eine durchgeführte Kryotherapie auch langfristig vermehrt mit einer größeren Beeinflussung des Brechkraftfehlers als bei erfolgter Laserkoagulation einhergeht. Dass die Kryokoagulation, gerade auch im Vergleich mit der Laserkoagulation mit einem erhöhten Risiko für Brechkraftfehler sowohl im Kindes- als auch Erwachsenenalter einhergehen kann, ist bereits aus Studien bekannt, die im Kindesalter durchgeführt wurden (18,21,217). Dies könnte mitunter darin begründet sein, dass die Retina mit ihren Metaboliten Einfluss auf das Längenwachstum des Bulbus nimmt und somit die Kryokoagulation, welche zu Vernarbungen in größeren Flächen resultiert, zu einer verminderten Produktion von neurochemischen Substanzen führen könnte (218).

Die vorliegende Dissertation hebt insbesondere die Bedeutung der Langzeiteffekte der postnatalen ROP-Behandlungsstrategie hervor, besonders im Hinblick auf den Einfluss der Kryotherapie auf den Brechkraftfehler im Erwachsenenalter. Darüber hinaus weist die derzeitige Datenlage nach, dass die Entwicklung des Brechkraftfehlers nach der ROP-Behandlung mit der Anti-VEGF-Therapie geringer ist als nach einer Laserkoagulation. Dies ist besonders im Hinblick auf die lebenslangen Effekte der Laser- und Kryotherapie auf den Brechkraftfehler relevant für die zukünftigen Entscheidungen bezüglich der Art der ROP-Therapie (219).

An den zugrundeliegenden Daten herausragend ist, dass hier eine große Bandbreite an möglichen assoziierten Parametern und Störgrößen berücksichtigt werden konnte. Besonders die fortgeschrittenen ROP-Stadien und die daraus resultierenden Behandlungen sind die Hauptfaktoren für einen erhöhten Brechkraftfehler, Anisometropie und Astigmatismus. Von einigen Faktoren ist bereits bekannt, dass sie Einfluss auf die Entwicklung des Brechkraftfehlers nehmen und eine vermehrte Myopisierung fördern, wie etwa verminderte Outdoor-Aktivitäten oder der Bildungsgrad (220,221). Dies ist insoweit von Relevanz, als dass ehemals frühgeborene Personen mit höherer Wahrscheinlichkeit einen niedrigeren sozioökonomischen Status (SES) aufweisen. Auch in den durchgeführten Sensitivitätsanalysen, in denen der SES und die verbrachte Lesezeit in Stunden miteinbezogen wurden, zeigten sich vergleichbare Ergebnisse. Dies kann als Hinweis darauf gesehen werden, dass die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit und damit assoziierten Faktoren vom SES und damit assoziierten Lebensumständen unabhängig voneinander zu sein scheinen.

### **5.5.2 Anisometropie**

Bereits im Kindesalter ist erkennbar, dass bei ehemals Frühgeborenen signifikante Brechkraftfehler etwa viermal häufiger auftreten als bei Reifgeborenen (142). Die der Dissertation zugrundeliegenden Daten Erwachsener bezüglich der Anisometropie zeigt, dass je früher die Teilnehmenden geboren wurden, desto höher die Anisometropie ist. Das zeigte sich im Besonderen bei der ROP-behandelten Gruppe im Erwachsenenalter. Dies steht in Kongruenz mit den Daten einer schwedischen Studie, bei der ebenso eine Häufung der Anisometropie in der kryokoagulierten Gruppe auftrat (158). Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da eine erhöhte Anisometropie ein amblyogener Risikofaktor ist und somit zu einer reduzierten Sehschärfe im Erwachsenenalter beitragen kann.

### **5.5.3 Astigmatismus und Anisoastigmatismus**

Wir konnten durch die Analyse unserer Daten einen höheren Astigmatismus und Anisoastigmatismus für die ROP-behandelte Gruppe nachweisen. Der Zusammenhang zwischen Astigmatismus in der Kindheit und Frühgeburtlichkeit konnte bereits beschrieben werden (222). Auch die Daten von Pétursdóttir et al. zeigten ein geringfügig erhöhtes Risiko für Astigmatismus bei ehemals Früh- im Vergleich zu Reifgeborenen (158). Darlow et al. konnten beobachten, dass ein Astigmatismus von  $> 2$  dpt häufiger bei ehemals frühgeborenen teilnehmenden Personen als in der Kontrollgruppe auftrat (25). Eine aktuelle Publikation der GHS fand wiederum eine Assoziation zwischen geringem Geburtsgewicht als Surrogatmarker für Frühgeburtlichkeit und sphärischer Aberration sowie Aberrationen höherer und niedrigerer Ordnung im Erwachsenenalter von 40 bis 80 Jahren (223). In einer bereits veröffentlichten Analyse der GPES zeigte sich, dass bei Frühgeborenen im Alter von

18 bis 52 Jahren ebenfalls eine Zunahme an Aberrationen höherer und niedrigerer Ordnung beobachtet wurde (224). Diese beobachteten Veränderungen könnten bei betroffenen Personen zu einer verminderten Abbildungsqualität auf der Netzhaut beitragen und somit ein zusätzlicher Risikofaktor für eine reduzierte Sehschärfe bei ehemals Frühgeborenen im Erwachsenenalter sein.

#### **5.5.4 Klinische Implikation**

Die klinischen Manifestationen der Frühgeburtlichkeit bedingen durch eine verringerte Abbildungsqualität, eine höhere Rate an Achsenfehlsichtigkeit, unterschiedlichen Brechkraftfehlern beider Augen und Netzhautveränderungen einen reduzierten Visus mit erhöhtem Risiko der Entwicklung der Amblyopie. Gerade weil sich Frühgeborene häufig unabhängig der okulären Manifestation in ärztlicher Behandlung befinden, kann eine isolierte Reduktion der Sehschärfe an einem Auge im Rahmen von beispielsweise einer Refraktionsamblyopie durch die Eltern unentdeckt bleiben und somit nicht rechtzeitig behandelt werden. Aus diesem Grund sind engmaschige Vorsorgeuntersuchungen, die über das Maß der U-Untersuchungen bei Bedarf hinausgehen, in der Subgruppe der Frühgeborenen zu einer Vermeidung später nicht mehr korrigierbarer Visuseinschränkungen essenziell. Dies spiegelt sich auch im Rahmen der aktuellen Leitlinien der verschiedenen Fachgesellschaften wieder, in denen mitunter bei Frühgeborenen mit  $\leq 31 + 0$  SSW sowie bei Frühgeborenen zwischen  $31 + 0$  und  $36 + 6$  SSW mindestens eine jährliche Untersuchung bis zum Schulalter – bei nachweisbaren Augenveränderungen darüber hinaus – empfohlen wird, um Frühgeborene mit erhöhten Risiko für amblyogene Faktoren möglichst frühzeitig zu detektieren und falls nötig zu therapieren (89).

#### **5.6 Akkommodation und Linsentrübung**

Bei den Untersuchungen der Akkommodation war die Amplitude der ehemals Frühgeborenen vergleichbar mit der der ehemals Reifgeborenen mit Ausnahme der ROP-behandelten Gruppe, bei denen eine signifikant reduzierte Amplitude nachgewiesen werden konnte. Zu diesem Ergebnis kamen bereits vorangegangene Studien für Frühgeborene im Kindes- und jungen Erwachsenenalter, wohingegen andere keinerlei Akkommodationsunterscheide bei Teilnehmenden mit geringem Geburtsgewicht bei Teenagern gefunden haben (23,24,156). Gründe für die geringe Akkommodationsamplitude, so wird spekuliert, könnte als Folge neurologischer Defizite begründet sein (225,226). Da keine Teilnehmenden mit neurologischen Komplikationen ausgeschlossen wurden, ließ sich eine Beeinflussung der geringen Akkommodationsamplitude nicht ausschließen. Da jedoch die Datenanalysen bei einer großen Kohorte mit ehemals extrem Frühgeborenen ohne und mit postnataler ROP ohne Therapie durchgeführt wurden und sich bei beiden normale Akkommodationsamplituden zeigten, unterstreichen die Ergebnisse, dass im Besonderen

eine therapierte ROP zu einer reduzierten Akkommodation führen kann. Dies wiederum wird durch die Ergebnisse der multivariablen Analyse unterstützt, in der nur die ROP-Therapie eine relevante Assoziation aufwies. Die Ursache hierfür, so die These, könnte darin begründet liegen, dass es während der ROP-Behandlung zu einer Energieabsorption mit Auswirkungen auf die Linse, die Iris sowie möglicherweise den M. ciliaris kam. In Zusammenschau mit den Ergebnissen der Linsentrübungen in der ROP-behandelten Gruppe liegt die Vermutung nahe, dass die ROP-Behandlung zu Veränderung der Linsenbeschaffenheit und damit einhergehenden Trübungen führen kann.

Im Rahmen der zugrundeliegenden Studie fanden sich in der Gruppe der ROP-therapierten extrem Frühgeborenen bei der objektiven Messung der Größe und des Verhältnisses der Linsentrübungen eine erhöhte Linsentrübungsgröße sowie ein vermehrtes Linsentrübungsverhältnis. Ähnliches konnte bereits durch Spaltlampenuntersuchungen beobachtet werden: Christiansen und Bradford fanden hierdurch eine erhöhte Linsentrübungs- und Kataraktrate nach ROP-Behandlung im Neugeborenenalter bis zu 99 Tagen Alter (22). Die Langzeiteffekte sind jedoch bisher weitestgehend unbekannt, weswegen diese Untersuchungen neue Erkenntnisse bringen, dass eine ROP-Behandlung zu einer vermehrten Linsentrübungsgröße und -verhältnis mit erhöhtem Risiko führen kann. Die klinische Signifikanz hierin besteht darin, dass eine veränderte Anatomie der Linse zu einem erhöhten Brechkraftfehler sowie einer verminderten Akkommodationsamplitude führen kann, was möglicherweise in einer früheren Kataraktentwicklung im späteren Lebensalter resultiert. Auch eine auch im Erwachsenenalter vermehrte Linsendicke bedingt durch Laser- oder Kryotherapieeingriffe bei einer ROP kann ebenfalls zu einem erhöhten Kataraktrisiko beitragen (12).

## **5.7 Ausblick**

Die gewonnenen Erkenntnisse gewähren einen neuen Einblick besonders in die langfristigen Folgen der ROP-Therapie. Jedoch stellen diese nur eine Momentaufnahme dar. Für weiterführende Erkenntnisse werden weitere Studien und deren Follow-up benötigt, die eine feine Abgrenzung zwischen Grad der Frühgeburtlichkeit, ROP und deren Therapie ermöglichen. Insbesondere durch die neuen Therapiemöglichkeiten der Anti-VEGF-Medikamente sind die Langzeitdaten bezüglich Kryo- und Lasertherapie zwar immer noch bedeutsam, allerdings werden auch diese neuen Therapieoptionen in einigen Jahren einer genauen Bewertung ihrer Langzeitdaten zu unterziehen sein.

## 6 Zusammenfassung

Bei ehemals frühgeborenen Personen wurde in der Kindheit und Jugend eine veränderte Augengeometrie sowie ein erhöhtes Risiko für Myopie und Anisometropie, eine vermehrte Linsendicke sowie eine geringere Akkommodationsrate beobachtet. Es gibt allerdings kaum Studien welche die langfristigen Auswirkungen von unterschiedlichen Graden von Frühgeburtlichkeit und dem postnatalen Auftreten der ROP auf die okulären Brechkraftveränderungen untersuchen.

Das Ziel dieser Dissertation ist es mittels der größten und ältesten erwachsenen Frühgeborenenkohorte erstmals die langfristigen Auswirkungen auf Brechkraftfehler, Akkommodation und Linsentrübung von ehemals moderat, stark und extrem Frühgeborenen mit und ohne ROP im Vergleich zu einer reifgeborenen Kontrollgruppe im Alter von 18 bis 52 Jahren zu untersuchen.

Hierfür erfolgte eine Einladung potenziell teilnehmender Personen, die zwischen 1969 und 2002 in der Universitätsmedizin Mainz geboren wurden. Diese wurden mithilfe eines zuvor festgelegten, randomisierenden Algorithmus ausgewählt. Die Studie beinhaltete neben einem Fragebogen eine umfassende augenärztliche und apparative Untersuchung. Die Brechkraftmessung konnte bei 294 Frühgeborenen (578 Augen) und 139 Reifgeborenen (278 Augen) erhoben werden (Alter 28,4 +/- 8,6 Jahre, 242 weiblich). Hierdurch konnten wir neue Einblicke in den Bereich des refraktiven Langzeit-Outcomes von ehemals moderat, stark und extrem Frühgeborenen im Erwachsenenalter gewinnen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass besonders eine ROP-Therapie mittels Laser- oder Kryokoagulation mit einem deutlich erhöhten Risiko für einen myopen Brechkraftfehler, Anisometropie sowie Astigmatismus und Anisoastigmatismus einhergeht. Diese Assoziation bestand für alle anderen Gruppen der Studie, auch die der nicht therapiebedürftigen ROP, im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht. Auch zeigte sich bei der Untersuchung der ROP-therapierten Augen eine deutlich reduzierte Akkommodationsamplitude ebenso wie eine im Vergleich zur Kontrollgruppe ausgeprägte zentrale Linsentrübungsgröße.

Die klinischen Ergebnisse sind insoweit von Relevanz, als dass jeder der ROP-therapierten Personen mit Kryotherapie einen höheren myopen Refraktionsfehler aufwies als Personen mit Laserkoagulation. Dies ist besonders im Hinblick auf eine therapiebedürftige ROP zu berücksichtigen, sollte eine Anti-VEGF-Therapie nicht indiziert sein. Die reduzierte Akkommodationsbreite und vermehrte Linsentrübung bei ROP-therapierten Teilnehmenden könnte durch die Behandlung selbst induziert worden sein, aber auch die Entwicklung einer frühzeitigen Katarakt im Lauf des Lebens ist als mögliche Ursache in Erwägung zu ziehen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(SUPPL. 1):32–45.
2. Blencowe H, Cousens S, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Chou D, et al. Articles National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379:2162–72.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Preterm Birth 1 - Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371:75.
4. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics*. 2000;105(6):1216–26.
5. Barker DJP. The Developmental Origins of Adult Disease. *J Am Coll Nutr*. 2004 Dec 1;23(6 Suppl):588S-595S.
6. Barker DJP, Barker DJP. Maternal Nutrition, Fetal Nutrition, and Disease in Later Life. *Rev Artic Nutr*. 1997;13(9):807–13.
7. Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013;382:1445.
8. Schalij-Delfos NE, de Graaf MEL, Treffers WF, Engel J, Cats BP. Long term follow up premature infants: Detection of strabismus, amblyopia, and refractive errors. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(9):963–7.
9. Holmström G, El Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological follow up of preterm infants: A population based, prospective study of visual acuity and strabismus. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(2):143–50.
10. Fieß A, Kölb-Keerl R, Elflein HM, Schuster AK, Knuf M, Kirchhof B, et al. Evaluation der augenärztlichen Versorgung ehemaliger früh- und reifgeborener Kinder im Alter von 4 bis 10 Jahren in Deutschland – Ergebnisse der Wiesbaden Prematurity Study (WPS). *Klin Monbl Augenheilkd*. 2019;236(10):1174–81.
11. Fieß A, Kölb-Keerl R, Schuster AK, Knuf M, Kirchhof B, Muether PS, et al. Prevalence and associated factors of strabismus in former preterm and full-term infants between 4 and 10 Years of age. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1).
12. Fieß A, Nauen H, Mildenerger E, Zepp F, Urschitz MS, Pfeiffer N, et al. Ocular geometry in adults born extremely, very and moderately preterm with and without retinopathy of prematurity: results from the Gutenberg Prematurity Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2022 Mar 15;0:bjophthalmol-2021-320907.
13. Fieß A, Kölb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, Blecha C, Oberacher-Velten I, et al. Axial Length and Anterior Segment Alterations in Former Preterm Infants and Full-Term Neonates Analyzed With Scheimpflug Imaging. 2017;
14. 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.
15. 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).

16. Fieß A, Karl-Georg Schuster A, 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;103:99–105.
17. 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 Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2021 Oct 1;25(5):271.e1-271.e6.
18. Fielder AR, Quinn GE. Myopia of prematurity: nature, nurture, or disease? *Br J Ophthalmol*. 1997 Jan 1;81(1):2–3.
19. FLEDELIUS HC. OPHTHALMIC CHANGES FROM AGE OF 10 TO 18 YEARS: A longitudinal study of sequels to low birth weight I. Refraction. *Acta Ophthalmol*. 1980 Dec 1;58(6):889–98.
20. Wu W-C, Lin R-I, Shih C-P, Wang N-K, Chen Y-P, Chao A-N, et al. Visual Acuity, Optical Components, and Macular Abnormalities in Patients with a History of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2012;119:1907–16.
21. 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)(1):23–9.
22. Christiansen SP, Bradford JD. Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 1995;119(2):175–80.
23. Larsson E, Rydberg A, Holmström G. Accommodation and convergence in 10-year-old prematurely born and full-term children-A population-based study. *Strabismus*. 2012;20(3):127–32.
24. Pétursdóttir D, Holmström G, Larsson E. Refraction and its development in young adults born prematurely and screened for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol*. 2022;100(2):189–95.
25. Darlow BA, Elder MJ, Kimber B, Martin J, Horwood LJ. Vision in former very low birthweight young adults with and without retinopathy of prematurity compared with term born controls: The NZ 1986 VLBW follow-up study. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(8):1041–6.
26. Quinn JA, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, et al. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2016 Dec 1;34(49):6047.
27. WHO. Expert Group on Prematurity: final Report. *World Heal Organ Tech Rep Ser*. 1950;(27):11.
28. Lussky RC, Cifuentes RF, Siddappa AM. A History of Neonatal Medicine—Past Accomplishments, Lessons Learned, and Future Challenges. Part 1—The First Century. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT*. 2005 Apr 1;10(2):76.
29. Bolduan CF. Public Health in New York City: A Retrospect. *Bull N Y Acad Med*. 1943 Jun;19(6):423–42340.
30. Klinkhammer G. Neonatologie: Eine „Handvoll Mensch“. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(37):1880.
31. Funke U-N. Karl August Lingner. Leben und Werk eines sächsischen Großindustriellen. GRIN Verlag. 2007. 49 f.
32. Budin P. The Nursling: The feeding and hygiene of premature & full-term infants. Caxton Publishing Company; 1907.

33. Hess JH. Chicago plan for care of premature infants. *J Am Med Assoc.* 1951 Jul 7;146(10):891–3.
34. Hughes BJ. Management of Emergencies. *Br Med J.* 1965 Jun 1;1(5449):1557.
35. Crosse VM, Hickmans EM, Howarth BE, Aubrey J. The value of human milk compared with other feeds for premature infants. *Arch Dis Child.* 1954;29(145):178–95.
36. SILVERMAN WA, FERTIG JW, BERGER AP. The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants. *Pediatrics.* 1958 Nov 1;22(5):876–86.
37. Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases-Clinical Aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1942;40:262–84.
38. HARPER PA, WIENER G. Sequelae of Low Birth Weight. *Annu Rev Med.* 1965;16:405–20.
39. Lanman JT, Guy LP, Dancis J. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *J Am Med Assoc.* 1954 May 15;155(3):223–6.
40. McDonald AD. Cerebral Palsy in Children of Very Low Birth Weight. *Arch Dis Child.* 1963;38(202):579.
41. Bolton DPG, Cross KW. Further Observations on Cost of Preventing Retrolental Fibroplasia. *Lancet.* 1974 Mar 16;303(7855):445–8.
42. USHER R. Reduction of Mortality From Respiratory Distress Syndrome of Prematurity With Early Administration of Intravenous Glucose and Sodium Bicarbonate. *Pediatrics.* 1963 Dec 1;32(6):966–75.
43. Abraham JM, Brown RJK. Comparison of Intra-gastric and Intravenous Routes of Glucose/Bicarbonate Administration in Respiratory Distress Syndrome. *Br Med J.* 1967 Sep 9;3(5566):640–2.
44. Huch R, Huch A, Lübbers DW. Transcutaneous measurement of blood Po<sub>2</sub> (tcPo<sub>2</sub>) -- Method and application in perinatal medicine. *J Perinat Med.* 1973;1(3):183–91.
45. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics.* 1972 Oct;50(4):515–25.
46. Arnold D, Kachel W, Rettwitz W, Lasch P, Brands W. Klinische Anwendung extrakorporaler Membran-Oxygenierung (ECMO) beim Neugeborenen mit respiratorischer Insuffizienz. Vol. 35, *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon.* 1987.
47. Horbar JD, Wright EC, Onstad L, Philips JB, Cassady G, Fanaroff AA, et al. Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: An observational study of neonates weighing 601 to 1300 grams at birth. *Pediatrics.* 1993;92(2 I):191–6.
48. Department of Reproductive Health and Research WHO, Department of Maternal, Newborn C& AH and RW. Improving preterm birth outcomes Executive summary. 2015;1–6.
49. BiB – Säuglingssterblichkeit in Deutschland (1872-2019) [Internet]. [cited 2021 Dec 7]. Available from: <https://www.bib.bund.de/Permalink.html?id=10258106>
50. Lehtonen L, Gimeno A, Parra-Llorca A, Vento M. Early neonatal death: A challenge worldwide. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(3):153–60.
51. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with



- implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet* (London, England). 2016 Dec 17;388(10063):3027.
52. Barker DJP, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CHD. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ Br Med J.* 1993;307(6918):1524.
  53. Barker DJP, Osmond C, Winter PD, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in Infancy and Death From Ischaemic Heart Disease. *Lancet.* 1989;334(8663):577–80.
  54. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2006;113(SUPPL. 3):17–42.
  55. Copper RL, Goldenberg RL, Das A, Elder N, Swain M, Norman G, et al. The preterm prediction study: Maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(5):1286–92.
  56. Manuck TA. Racial and ethnic differences in preterm birth: A complex, multifactorial problem. *Semin Perinatol.* 2017;41(8):511–8.
  57. Laptook AR, Bell EF, Shankaran S, Boghossian NS, Wyckoff MH, Kandefer S, et al. Admission Temperature and Associated Mortality and Morbidity among Moderately and Extremely Preterm Infants. *J Pediatr.* 2018;192:53-59.e2.
  58. Tay VYJ, Bolisetty S, Bajuk B, Lui K, Smyth J. Admission temperature and hospital outcomes in extremely preterm infants. *J Paediatr Child Health.* 2019 Feb 1;55(2):216–23.
  59. Fielder AR, Levene MI, Russell-Eggitt IM, Weale RA. TEMPERATURE—A FACTOR IN OCULAR DEVELOPMENT? *Dev Med Child Neurol.* 1986 Jun 1;28(3):279–84.
  60. Nuyt AM, Lavoie JC, Mohamed I, Paquette K, Luu TM. Adult Consequences of Extremely Preterm Birth: Cardiovascular and Metabolic Diseases Risk Factors, Mechanisms, and Prevention Avenues. *Clin Perinatol.* 2017 Jun 1;44(2):315–32.
  61. Twisselmann N, Pagel J, Künstner A, Weckmann M, Hartz A, Glaser K, et al. Hyperoxia/Hypoxia Exposure Primes a Sustained Pro-Inflammatory Profile of Preterm Infant Macrophages Upon LPS Stimulation. *Front Immunol.* 2021;12.
  62. Guillemette L, Lacroix M, Allard C, Patenaude J, Battista MC, Doyon M, et al. Preeclampsia is associated with an increased pro-inflammatory profile in newborns. *J Reprod Immunol.* 2015;112:111–4.
  63. Sade EK, Wainstock T, Tsumi E, Sheiner E. Prenatal exposure to preeclampsia and long-term ophthalmic morbidity of the offspring. *J Clin Med.* 2020;9(5).
  64. Stone WL, Shah D, Hollinger SM. Retinopathy of prematurity: An oxidative stress neonatal disease. *Front Biosci - Landmark.* 2016;21(1):165–77.
  65. Karthigesu K, Bertolo RF, Brown RJ. Parenteral nutrition and oxidant load in neonates. *Nutrients.* 2021;13(8).
  66. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017.
  67. Torres-Cuevas I, Parra-Llorca A, Sánchez-Illana A, Nuñez-Ramiro A, Kuligowski J, Cháfer-Pericás C, et al. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. *Redox Biol.* 2017;12:674–81.
  68. Li SY, Fu ZJ, Lo ACY. Hypoxia-induced oxidative stress in ischemic retinopathy. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012.
  69. Stone WL, Farnsworth CC, Dratz EA. A reinvestigation of the fatty acid content of bovine, rat and frog retinal rod outer segments. *Exp Eye Res.* 1979;28(4):387–97.
  70. Stone WL, Katz ML, Lurie M, Marmor MF, Dratz EA. Effects of Dietary Vitamin E and

- Selenium on Light Damage To the Rat Retina\*,†. *Photochem Photobiol.* 1979;29(4):725–30.
71. Smith LJ, McKay KO, van Asperen PP, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Normal development of the lung and premature birth. *Paediatr Respir Rev.* 2010;11(3):135–42.
72. Moss TJM. Respiratory consequences of preterm birth. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006 Mar 1;33(3):280–4.
73. Hwang JS, Rehan VK. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Lung.* 2018 Apr 1;196(2):129–38.
74. Tracy MK, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary Dysplasia and Pulmonary Outcomes of Prematurity. *Pediatr Ann.* 2019 Apr 1;48(4):e148–53.
75. Spiegler J, Preuß M, Gebauer C, Bendiks M, Herting E, Göpel W, et al. Does Breastmilk Influence the Development of Bronchopulmonary Dysplasia? *J Pediatr.* 2016;169:76-80.e4.
76. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research.* 2019;8.
77. Bazacliu C, Neu J. Necrotizing Enterocolitis: Long Term Complications. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(2):115–24.
78. Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2003 Apr;110:8–16.
79. Rumack, C., Levine D. *Diagnostic Ultrasound E-Book, 5th Edition.* Elsevier; 2018.
80. McMillan N, Sharma H, Manganas LN, Kirschen GW. Development and pathology of the germinal matrix. *Factors Affect Neurodev.* 2021 Jan 1;259–71.
81. Guimaraes C V. *Neuro. Fundam Pediatr Imaging.* 2022 Jan 1;257–362.
82. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant: Overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol.* 1998;5(3):135–51.
83. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N, et al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: Natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;87(1).
84. Salmon JF. *Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach.* Elsevier; 2020.
85. Sohaila A, Tikmani SS, Khan IA, Atiq H, Akhtar ASM, Kumar P, et al. Frequency of retinopathy of prematurity in premature neonates with a birth weight below 1500 grams and a gestational age less than 32 weeks: a study from a tertiary care hospital in a lower-middle income country... *PLoS One.* 2014 Jul 2;9(7).
86. Dogra MR, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). *Indian J Pediatr.* 2017;84(12):930–6.
87. Grehn F. *Augenheilkunde, 32. Auflage.* 32. Auflag. Springer Verlag; 2019.
88. Good W V., Tasman WS. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *JAMA Ophthalmol.* 2003;121.
89. Maier RF, Hummler H, Kellner U, Krohne TU, Lawrenz B, Lorenz B, et al. *Augenärztliche Screening-Untersuchung bei Frühgeborenen (S2k-Level,AWMF-Leitlinien-Register-Nr. 024/010, März 2020).* AWMF online. 2021;
90. DGGG, OEGGG, SGGG. *Prävention und Therapie der Frühgeburt. Leitlinienprogr Prävention und Ther der Frühgeburt S2k AWMF.* 2020;1.1:228.

91. Fieß A, Gißler S, Mildenerger E, Urschitz MS, Fauer A, Elflein HM, et al. Anterior Chamber Angle in Adults Born Extremely, Very, and Moderately Preterm with and without Retinopathy of Prematurity—Results of the Gutenberg Prematurity Eye Study. *Children*. 2022;9(2).
92. Helen A. Mintz-Hittner MD, Kathleen A. Kennedy, M.D. MPH, Alice Z. Chuang PD for the B-RCG. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364(7):603–15.
93. Wang SD, Zhang GM. Laser therapy versus intravitreal injection of anti-VEGF agents in monotherapy of ROP: A Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2020;13(5):806–15.
94. De Jong F, Monuteaux MC, Van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2012 Feb;59(2):226–34.
95. Chehade H, Simeoni U, Guignard J-P, Boubred F. Preterm Birth: Long Term Cardiovascular and Renal Consequences. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14(4):219–26.
96. Carr H, Cnatingius S, Granath F, Ludvigsson JF, Edstedt Bonamy AK. Preterm Birth and Risk of Heart Failure Up to Early Adulthood. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May 30;69(21):2634–42.
97. Raju TNK, Pemberton VL, Saigal S, Blaisdell CJ, Moxey-Mims M, Buist S. Long-Term Healthcare Outcomes of Preterm Birth: An Executive Summary of a Conference Sponsored by the National Institutes of Health. *J Pediatr*. 2017;181:309-318.e1.
98. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan;19(1):151–7.
99. Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, Egan BM, Barker DJP. Low Birth Weights Contribute to the High Rates of Early-Onset Chronic Renal Failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med*. 2000 May 22;160(10):1472–6.
100. Greenough A. Long-term pulmonary outcome in the preterm infant. *Neonatology*. 2008;93(4):324–7.
101. Greenfield M, Tauman R, DeRowe A, Sivan Y. Obstructive sleep apnea syndrome due to adenotonsillar hypertrophy in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67(10):1055–60.
102. Kajantie E, Strang-Karlsson S, Hovi P, Wehkalampi K, Lahti J, Kaseva N, et al. Insulin sensitivity and secretory response in adults born preterm: The helsinki study of very low birth weight adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jan 1;100(1):244–50.
103. Parkinson JRC, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2013;131(4).
104. Eryigit-Madzwamuse S, Strauss V, Baumann N, Bartmann P, Wolke D. Personality of adults who were born very preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015 Nov 1;100(6):F524–9.
105. Noteboom A, Beekman ATF, Vogelzangs N, Penninx BWJH. Personality and social support as predictors of first and recurrent episodes of depression. *J Affect Disord*. 2016 Jan 15;190:156–61.
106. Lund LK, Vik T, Skranes J, Brubakk AM, Indredavik MS. Psychiatric morbidity in two low birth weight groups assessed by diagnostic interview in young adulthood. *Acta Paediatr*. 2011 Apr;100(4):598–604.
107. Nosarti C, Reichenberg A, Murray RM, Cnatingius S, Lambe MP, Yin L, et al. Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Arch Gen Psychiatry*. 2012

- Jun;69(6).
108. Yau G, Schluchter M, Taylor HG, Margevicius S, Forrest CB, Andreias L, et al. Bullying of extremely low birth weight children: Associated risk factors during adolescence. *Early Hum Dev.* 2013 May;89(5):333–8.
  109. Eryigit Madzwamuse S, Baumann N, Jaekel J, Bartmann P, Wolke D. Neuro-cognitive performance of very preterm or very low birth weight adults at 26 years. *J Child Psychol Psychiatry.* 2015 Aug 1;56(8):857–64.
  110. Trepel M. *Neuroanatomie. Struktur und Funktion.* 5. Auflage. Urban & Fischer Verlag; 2012. 420 p.
  111. Schünke M, Schulte E SU. Prometheus, Lernatlas der Anatomie. Kopf, Hals und Neuroanatomie. 3. Auflage. 3., überar. Georg Thieme Verlag KG; 2012. 2012 p.
  112. Lüllmann-Rauch R, Asan E. *Taschenlehrbuch Histologie.* Taschenlehrbuch Histologie. 2019.
  113. Kampik A. *Optik und Refraktion.* Jahrbuch der Augenheilkunde. München: Biermann Verlag GmbH; 1995.
  114. Krause K. Subjektive Refraktionsbestimmung Kreuzzylindermethode. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2010;227(5):63–78.
  115. Kroll P, Kühle M, Kühle H. *Augenärztliche Untersuchungsmethoden.* 3. Auflage. Thieme; 2007.
  116. Walter P, Plange N. *Basiswissen Augenheilkunde.* Springer; 2017. 215–232 p.
  117. Ulfing N, Brand-Saberi B. *Kurzlehrbuch Embryologie.* 3., aktual. Kurzlehrbuch Embryologie. Georg Thieme Verlag KG; 2017.
  118. Fieß A, Hufschmidt-Merizian C, Gißler S, Hampel U, Mildenerger E, Urschitz MS, et al. Dry Eye Parameters and Lid Geometry in Adults Born Extremely, Very, and Moderately Preterm with and without ROP: Results from the Gutenberg Prematurity Eye Study. *J Clin Med.* 2022 May 1;11(10).
  119. Kirwan C, O’Keefe M, Fitzsimon S. Central corneal thickness and corneal diameter in premature infants. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005 Dec;83(6):751–3.
  120. May Choo M, Mee Yeong C, Grigg JR, Khaliddin N, Juana Kadir A, Barnes EH, et al. Central corneal thickness changes and horizontal corneal diameter in premature infants A prospective analysis. *Med (United States).* 2018 Nov 1;97(48).
  121. Snir M, Friling R, Weinberger D, Sherf I, Axer-Siegel R. Refraction and keratometry in 40 week old premature (corrected age) and term infants. *Br J Ophthalmol.* 2004 Jul 1;88(7):900–4.
  122. Chang SHL, Lee YS, Wu SC, See LC, Chung CC, Yang ML, et al. Anterior Chamber Angle and Anterior Segment Structure of Eyes in Children With Early Stages of Retinopathy of Prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2017 Jul 1;179:46–54.
  123. Cook A, White S, Batterbury M, Clark D. Ocular Growth and Refractive Error Development in Premature Infants with or without Retinopathy of Prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Dec 1;49(12):5199–207.
  124. 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 Jan;88(1):8–10.
  125. 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 May 1;137(5):507–14.

126. Liu C, Wu H, Lao J, Wu S, Xu X, Lv Z, et al. Measurement and Analysis of Central Corneal Thickness at Different Postnatal Stages in Chinese Premature Infants. *J Ophthalmol*. 2020;2020.
127. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: Baseline Factors That Predict the Onset of Primary Open-Angle Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jun 1;120(6):714–20.
128. Raffa L, Abudaowd O, Bugshan N, Fagih S, Hamdi T. The impact of moderate-to-late prematurity on ocular structures and visual function in Saudi children. *Niger J Clin Pract*. 2021 Oct 1;24(10):1551–7.
129. 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*. 1982;60(3):393–402.
130. Li XQ, Munkholm A, Munkholm A, Clemmesen L, Olsen EM, Jeppesen P, et al. Choroidal Thickness in Relation to Birth Parameters in 11- to 12-Year-Old Children: The Copenhagen Child Cohort 2000 Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Jan 1;56(1):617–24.
131. Anderson MF, Ramasamy B, Lythgoe DT, Clark D. Choroidal thickness in regressed retinopathy of prematurity. *Eye* 2014 2812. 2014 Oct 3;28(12):1461–8.
132. Fieß A, Christian L, Kölb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, Muether PS, et al. Peripapillary Choroidal Thickness in Former Preterm and Full-Term Infants Aged From 4 to 10 Years. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Dec 1;57(15):6548–53.
133. Fieß A, Schulze K, Grabitz SD, Gißler S, Mildenerger E, Urschitz MS, et al. Foveal and Peripapillary Choroidal Thickness in Adults Born Extremely, Very, and Moderately Preterm With and Without ROP—Results From the Gutenberg Prematurity Eye Study. *Transl Vis Sci Technol*. 2022 Jul 8;11(7):4.
134. Wu WC, Shih CP, Wang NK, Lien R, Chen YP, Chao AN, et al. Choroidal thickness in patients with a history of retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Nov;131(11):1451–8.
135. Gordon RA, Donzis PB. Refractive development of the human eye. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1985;103(6):785–9.
136. Fledelius HC. Myopia of Prematurity — Changes During Adolescence. 1981;217–23.
137. Fledelius HC. Pre-term delivery and subsequent ocular development. A 7-10 year follow-up of children screened 1982-84 for ROP. 2) Binocular function. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996;74(3):294–6.
138. 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 Feb 1;84(2):138–43.
139. 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 Jan 1;109(1):12–8.
140. Holmström GE, Larsson EK. Development of Spherical Equivalent Refraction in Prematurely Born Children During the First 10 Years of Life: A Population-Based Study. *Arch Ophthalmol*. 2005 Oct 1;123(10):1404–11.
141. Saw SM, Tong L, Chia KS, Koh D, Lee YS, Kalz J, et al. The relation between birth size and the results of refractive error and biometry measurements in children. *Br J Ophthalmol*. 2004 Apr;88(4):538–42.

142. Larsson EK, Rydberg AC, Holmström GE. A population-based study of the refractive outcome in 10-year-old preterm and full-term children. *Arch Ophthalmol*. 2003 Oct;121(10):1430–6.
143. Harder BC, Schlichtenbrede FC, Von Baltz S, Jendritza W, Jendritza B, Jonas JB. Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: Refractive Error Results. *Am J Ophthalmol*. 2013 Jun 1;155(6):1119-1124.e1.
144. Holmström G, 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 Nov 1;82(11):1265–71.
145. Fieß A, Schuster AK, Kölb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, Muether PS, et al. Corneal Aberrations in Former Preterm Infants: Results From The Wiesbaden Prematurity Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Dec 1;58(14):6374–8.
146. Fieß A, Kölb-Keerl R, Schuster AK, Knuf M, Kirchhof B, Muether PS, et al. Correlation of morphological parameters and visual acuity with neurological development in former preterm children aged 4–10 years. *Acta Ophthalmol*. 2018 Dec 1;96(8):e1010–7.
147. Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, Freschi M, Rossignol AS, Lazeyras F, et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res*. 2004 Jul;56(1):132–8.
148. Leung MPS, Thompson B, Black J, Dai S, Alsweiler JM. The effects of preterm birth on visual development. *Clin Exp Optom*. 2018 Jan 1;101(1):4–12.
149. Palmer EA, Hardy RJ, Dobson V, Phelps DL, Quinn GE, Summers CG, et al. 15-Year Outcomes Following Threshold Retinopathy of Prematurity: Final Results From the Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2005 Mar 1;123(3):311–8.
150. Tachikawa T, Ueno R, Mita T, Yuzurihara D, Katsumi O, Noda T, et al. Refractive state and visual acuity of children with extremely low birth weight at 3 years old in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 2020 Sep 1;64(5):539–48.
151. Pétursdóttir D, Holmström G, Larsson E. Visual function is reduced in young adults formerly born prematurely: a population-based study. *Br J Ophthalmol*. 2020 Apr 1;104(4):541–6.
152. Ferrone PJ, Trese MT, Williams GA CM. Good visual acuity in an adult population with marked posterior segment changes secondary to retinopathy of prematurity. *Retina*. 1998;
153. Kaiser RS, Fenton GL, Tasman W, Trese MT. Adult Retinopathy of Prematurity: Retinal Complications from Cataract Surgery. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(4).
154. Kaiser RS, Trese MT, Williams GA, Cox MS. Adult Retinopathy of Prematurity Outcomes of Rhegmatogenous Retinal Detachments and Retinal Tears. *Ophthalmology*. 2001;108:1647–53.
155. Smith BT, Tasman WS. RETINOPATHY OF PREMATURETY: LATE COMPLICATIONS IN THE BABY BOOMER GENERATION (1946-1964). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2005;103:225–36.
156. Lindqvist S, Vik T, Indredavik MS, Skranes J, Brubakk AM. Eye movements and binocular function in low birthweight teenagers. *Acta Ophthalmol*. 2008 May 1;86(3):265–74.
157. Dusek W, Pierscionek BK, McClelland JF. A survey of visual function in an Austrian population of school-age children with reading and writing difficulties. *BMC Ophthalmol*. 2010;10(1).

158. Pétursdóttir D, Holmström G, Larsson E. Strabismus, stereoacuity, accommodation and convergence in young adults born premature and screened for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(3):e791–7.
159. Saunders KJ, McClelland JF, Richardson PM, Stevenson M. Clinical judgement of near pupil responses provides a useful indicator of focusing ability in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2008 Jan;50(1):33–7.
160. Ohtsuka K, Maekawa H, Takeda M, Uede N, Chiba S. Accommodation and convergence insufficiency with left middle cerebral artery occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1988;106(1):60–4.
161. Ecsedy M, Szamosi A, Karkó C, Zubovics L, Varsányi B, Németh J, et al. A comparison of macular structure imaged by optical coherence tomography in preterm and full-term children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 Nov;48(11):5207–11.
162. Mintz-Hittner HA, Knight-Nanan DM, Satriano DR, Kretzer FL. A small foveal avascular zone may be an historic mark of prematurity. *Ophthalmology.* 1999 Jul 1;106(7):1409–13.
163. Huynh SC, Xiu YW, Rochtchina E, Mitchell P. Distribution of macular thickness by optical coherence tomography: findings from a population-based study of 6-year-old children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Jun;47(6):2351–7.
164. Hellström A, Hård AL, Chen Y, Niklasson A, Albertsson-Wikland K. Ocular fundus morphology in preterm children: Influence of gestational age, birth size, perinatal morbidity, and postnatal growth. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38(6):1184–92.
165. Hellström A, Hård AL, Svensson E, Niklasson A. Ocular fundus abnormalities in children born before 29 weeks of gestation: A population-based study. *Eye* 2000 143. 2000;14(3):324–9.
166. Bouzerar R, Madar O, Tourneux P, Couteaux C, Jany B, Promelle V. Optic disc morphology in preterm children. Influence of gestational age and birth weight. *J Fr Ophthalmol.* 2021 Dec 1;44(10):1584–8.
167. Park HJ, Hampp C, Demer JL. Longitudinal study of optic cup progression in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2011 May;48(3):151–6.
168. Fieß A, Gißler S, Mildenerger E, Urschitz MS, Zepp F, Hoffmann EM, et al. Optic Nerve Head Morphology in Adults Born Extreme, Very, and Moderate Preterm With and Without Retinopathy of Prematurity: Results From the Gutenberg Prematurity Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2022 Jul 1;239:212–22.
169. 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.
170. Fieß A, Christian L, Janz J, Kölb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, et al. Functional analysis and associated factors of the peripapillary retinal nerve fibre layer in former preterm and full-term infants. *Br J Ophthalmol.* 2017 Oct 1;101(10):1405–11.
171. Park KA, Oh SY. Retinal nerve fiber layer thickness in prematurity is correlated with stage of retinopathy of prematurity. *Eye* 2015 2912. 2015 Sep 25;29(12):1594–602.
172. Åkerblom H, Holmström G, Eriksson U, Larsson E. Retinal nerve fibre layer thickness in school-aged prematurely-born children compared to children born at term. *Br J Ophthalmol.* 2012 Jul;96(7):956–60.
173. Fieß A, Schäffler A, Mildenerger E, Urschitz MS, Wagner FM, Hoffmann EM, et al. Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Adults Born Extremely, Very, and Moderately Preterm With and Without Retinopathy of Prematurity: Results From the

- Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES). *Am J Ophthalmol.* 2022 Dec 1;244:88–97.
174. Burk A, Burk ROW. *Checkliste Augenheilkunde. 6., übera. Checkliste Augenheilkunde.* Stuttgart: Thieme; 2018. 627 p.
  175. Bourne RRA, Jonas JB, Bron AM, Cicinelli MV, Das A, Flaxman SR, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe in 2015: Magnitude, temporal trends and projections. *Br J Ophthalmol.* 2018 May 1;102(5):575–85.
  176. Ferris Iii FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical Classification of Age-related Macular Degeneration on behalf of the Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee\*. *Ophthalmology.* 2013;120:844–51.
  177. Hall NF, Gale CR, Syddall H, Martyn CN, Phillips DIW. Relation between size at birth and risk of age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(12):3641–5.
  178. Liew G, Wang JJ, Klein R, Duncan BB, Brancati F, Yeh HC, et al. The relationship between birthweight and early age-related maculopathy: the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2008 Jan;15(1):56–61.
  179. Fieß A, Elbaz H, Korb CA, Nickels S, Schulz A, Münzel T, et al. Low Birth Weight Is Linked to Age-Related Macular Degeneration: Results From the Population-Based Gutenberg Health Study (GHS). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019 Nov 1;60(14):4943–50.
  180. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The diagnosis and treatment of glaucoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(13):225–34.
  181. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014 Nov 1;121(11):2081–90.
  182. Tian H, Li L, Song F. Study on the deformations of the lamina cribrosa during glaucoma. *Acta Biomater.* 2017 Jun 1;55:340–8.
  183. Ekström C. Risk factors for incident open-angle glaucoma: A population-based 20-year follow-up study. *Acta Ophthalmol.* 2012 Jun;90(4):316–21.
  184. Bremer DL, Rogers DL, Good W V., Tung B, Hardy RJ, Fellows R. Glaucoma in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) study. *J AAPOS.* 2012;16(5):449–52.
  185. Chandra P, Tewari R, Salunkhe N, Kumawat D, Chaurasia A, Gupta V. Short-term incidence and management of glaucoma after successful surgery for stage 4 retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol.* 2019 Jun 1;67(6):917.
  186. Khokhar S, Surve A, Verma S, Azad S, Chandra P, Dhull C, et al. Cataract in retinopathy of prematurity - A review. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(2):369–77.
  187. SCOTT R. LAMBERT, MD, AND ARLENE V. DRACK M. Infantile cataracts. *Surv Ophthalmol.* 1996;40(6):427–58.
  188. Davitt B V, Christiansen SP, Hardy RJ, Tung B, Good W V. Incidence of cataract development by 6 months' corrected age in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study on behalf of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Groups \*. *J AAPOS.* 2013;17(1):49–53.
  189. Alden ER, Kalina RE, Alan Hodson W. Transient cataracts in low-birth-weight infants. *J Pediatr.* 1973 Feb 1;82(2):314–8.
  190. Drack A V., Burke JP, Pulido JS, Keech R V. Transient punctate lenticular opacities as a complication of argon laser photoablation in an infant with retinopathy of prematurity.



- Am J Ophthalmol. 1992;113(5):583–4.
191. Ezisi CN, Kekunnaya R, Jalali S, Balakrishnan D, Kumari PR, Mohamed A, et al. Cataract surgery in children with retinopathy of prematurity (ROP): Surgical outcomes. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(8):1128–31.
  192. Repka MX, Summers CG, Palmer EA, Dobson V, Tung B, Davis B. The incidence of ophthalmologic interventions in children with birth weights less than 1251 grams: Results through 512 years. *Ophthalmology*. 1998 Sep 1;105(9):1621–7.
  193. Hunter DG, Repka MX. Diode Laser Photocoagulation for Threshold Retinopathy of Prematurity A Randomized Study. Vol. 100, *Ophthalmology*. 1993.
  194. O'keefe M, Burke J, Algawi K, Goggin M, Algawi KK, Goggin M, et al. Diode laser photocoagulation to the vascular retina for progressively advancing retinopathy of prematurity. *Br Journal Ophthalmol*. 1995;79:1012–4.
  195. Jandek C, Kellner U, Heimann H, Foerster MH. Comparison of the anatomical and functional outcome after laser or cryotherapy for retinopathy of prematurity (ROP). *Ophthalmologie*. 2005;102(1):33–8.
  196. Beck KD, Rahman EZ, Ells A, Mireskandari K, Berrocal AM, Armitage Harper C. SAFER-ROP: Updated Protocol for Anti-VEGF Injections for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2020 Jul 1;51(7):402–6.
  197. Hall NF, Gale CR, Syddall H, Martyn CN, Phillips DIW. Relation between size at birth and age-related cataract. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Dec;42(3):614–9.
  198. Nalbandyan M, Papadopoulos EA, Leckman-Westin E, Browne ML. Nongenetic risk factors for infantile cataracts: Systematic review of observational studies. *Birth Defects Res*. 2021 Sep 1;113(15):1112–29.
  199. Voigt M, Jährig K, Fusch C, Olbertz D, Schneider KTM, Krentz H. Analyse des neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. 14. Mitteilung: Beurteilung neugeborener nach kriterien ihrer somatischen entwicklung - Häufigkeitsverteilung unter berücksichtigung verschiedener gewichtsbezogener masseindizes. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2007;67(3):256–60.
  200. Fieß A, Fauer A, Mildenerger E, Urschitz MS, Elflein HM, Zepp F, et al. Refractive error, accommodation and lens opacification in adults born preterm and full-term: Results from the Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES). *Acta Ophthalmol*. 2022 Nov 1;100(7):e1439–50.
  201. Bach M, Kommerell G. 8 Sehschärfepfung nach europäischer Norm: Wissenschaftliche Grundlagen und Möglichkeiten der automatischen Messung. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1998;212(4):241.
  202. Neil J. Friedman MD PKKM. *Case Reviews in Ophthalmology*. 2nd ed. Elsevier; 2018.
  203. Nidek Medical ARK-1S Operator's Manual [Internet]. 2014 [cited 2023 Jul 13]. Available from: <https://www.manualslib.com/manual/1540524/Nidek-Medical-Ark-1s.html>
  204. Lampert T, Kroll LE, Müters S, Stolzenberg H. Messung des sozioökonomischen Status in der Studie "gesundheit in Deutschland aktuell" (GEDA). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2013;56(1):131–43.
  205. Duncan O. A socioeconomic index for all occupations. Free Press Glencoe, New York. 1961;109–38.
  206. Geißler R. Die pluralisierte Schichtstruktur der modernen Gesellschaft: zur aktuellen Bedeutung des Schichtbegriffs. *Soz Schichtung und Leb Deutsch-l*. 1994;6–36.

207. Erste Kinderintensivstation Deutschlands feiert 45-jähriges Bestehen an der Universitätsmedizin Mainz [Internet]. 2010. Available from: <https://www.uni-mainz.de/presse/40223.php>
208. Pan C-W, Ramamurthy D, Saw S-M. Worldwide prevalence and risk factors for myopia. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2012 Jan;32(1):3–16.
209. Hashemi H, Pakzad R, Yekta A, Aghamirsalim M, Pakbin M, Ramin S, et al. Global and regional prevalence of age-related cataract: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond).* 2020 Aug 1;34(8):1357–70.
210. 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 Nov 1;81(11):935–40.
211. O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Fielder AR. Change of refractive state and eye size in children of birth weight less than 1701 g. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(4):456–60.
212. Dirani M, Islam FMA, Baird PN. The role of birth weight in myopia--the genes in myopia twin study. *Ophthalmic Res.* 2009 Apr;41(3):154–9.
213. Barfield WD. Public Health Implications of Very Preterm Birth. *Clin Perinatol.* 2018;45(3):565–77.
214. Laws F. Cryotherapy and laser treatment for acute retinopathy of prematurity: Refractive outcomes, a longitudinal study. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(1):12–5.
215. Young-Zvandasara T, Popiela M, Preston H, Seow E, Watts P. Is the severity of refractive error dependent on the quantity and extent of retinal laser ablation for retinopathy of prematurity? *Eye.* 2020;34(4):740–5.
216. Inoue T, Asaoka R, Hashimoto Y, Kitamoto K, Kitano M, Fujita A, et al. Does the number of laser applications for ROP treatment influence the degree of myopia? *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(2):317–22.
217. Quinn GE, Dobson V, Siatkowski RM, Hardy RJ, Kivlin J, Palmer EA, et al. Does cryotherapy affect refractive error? Results from treated versus control eyes in the cryotherapy for retinopathy of prematurity trial. *Ophthalmology.* 2001;108(2):343–7.
218. Knight-Nanan DM, O'Keefe M. Refractive outcome in eyes with retinopathy of prematurity treated with cryotherapy or diode laser: 3 year follow up. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(11):998–1001.
219. Marlow N, Stahl A, Lepore D, Fielder A, Reynolds JD, Zhu Q, et al. 2-year outcomes of ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW extension study): prospective follow-up of an open label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2021;5(10):698–707.
220. Mutti DO, Zadnik K. Age-related decreases in the prevalence of myopia: Longitudinal change or cohort effect? *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(8):2103–7.
221. Mirshahi A, Ponto KA, Hoehn R, Zwiener I, Zeller T, Lackner K, et al. Myopia and level of education. *Eur J Ophthalmol.* 2001;11(1):2047–52.
222. Davitt B V., Dobson V, Quinn GE, Hardy RJ, Tung B, Good W V. Astigmatism in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. Findings to 3 Years of Age. *Ophthalmology.* 2009;116(2):332–9.
223. Fieß A, Urschitz MS, Nagler M, Nickels S, Marx-Groß S, Münzel T, et al. Association of birth weight with corneal aberrations in adulthood - Results from a population-based study. *J Optom.* 2023 Jan 1;16(1).

224. Fieß A, Berger LA, Riedl JC, Mildenerger E, Urschitz MS, Hampel U, et al. The role of preterm birth, retinopathy of prematurity and perinatal factors on corneal aberrations in adulthood: Results from the Gutenberg prematurity eye study. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2022 Nov 1;42(6):1379–89.
225. Almog Y. A benign syndrome of transient loss of accommodation in young patients. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(12):1643–6.
226. Hussaindeen JR, Murali A. Accommodative Insufficiency: Prevalence, Impact and Treatment Options. *Clin Optom.* 2020;12:135–49.

## 8 Danksagung

Zuerst möchte ich meinem ersten Doktorvater ganz herzlich für die Einladung in das Gutenberg Prematurity Study Team, die Überlassung des Themas sowie seine fähige, prompte und stets zuvorkommende Betreuung auf jedem Schritt des Weges bis zur Einreichung meiner Arbeit danken. Er hat jede Hoffnung, die ich an meinen Doktorvater hatte mit Bravour überboten.

Auch bedanke ich mich ganz herzlich bei meinem zweiten Betreuer für die große Unterstützung nicht nur bei der Optimierung unserer Auswertung, sondern auch die impulsgebenden Gespräche, Anleitung und stetige Hilfsbereitschaft bei verschiedensten Fragestellungen.

Für guten Rat, Hilfestellungen in der Planung, aufbauende Worte und dafür, dass sie die beste Bürokollegin ist, die man sich wünschen kann, danke ich ihr. Darüber hinaus bedanke ich mich insbesondere bei meiner Kollegin für die exzellente Einarbeitung sowie ihre kontinuierliche fachliche und emotionale Unterstützung vom ersten Tag an. Außerdem möchte ich die Gelegenheit nutzen und mich ganz herzlich bei meinen Kolleg:innen des GPES-Teams für ihre unermüdliche Unterstützung und die fantastische Teamarbeit bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Freund:innen bedanken, die mir in der Zeit des Entstehens dieser Schrift emotional zur Seite standen.

Mein besonderer Dank gilt den Teilnehmenden der Studie, die sich trotz den Wirren der Pandemiejahre für unsere Arbeit zur Verfügung gestellt haben und damit nicht nur uns, sondern auch dem Wissensschatz der Weltbevölkerung einen großen Dienst erwiesen haben.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meinen Eltern sowie meiner Familie, die mich die letzten Jahre und Jahrzehnte auf zahlreiche Arten unterstützten und unterstützen, wie etwa durch lektoriellen Beistand für diese Dissertation. Sie sind stets eine große Stütze gewesen und sind es über die Dissertation hinaus. Mein weiterer Dank gilt zudem meiner Statistik-Spezialistin, die mir für die richtigen Fragen und deren Beantwortung insbesondere in der Datenauswertung ebenso wie in der Korrekturlesung zur Seite stand.

Ich danke meiner unschätzbar wertvollen Person für so viel mehr als hier Platz besteht.

## 9 Tabellarischer Lebenslauf

### PERSÖNLICHE DATEN

---

Name, Vorname                  Fauer, Agnes Henrike

