

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

Untersuchung des Einflusses von Frühgeburtlichkeit und assoziierten Faktoren auf
die Hornhautaberrationen im Erwachsenenalter

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

Vorgelegt von

Lina Amalia Berger
aus Dinkelsbühl

Mainz, 2026

Nachnutzungslizenz:

Namensnennung, Weitergabe unter gleichen Bedingungen (CC-BY-SA-4.0)

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

Tag der Promotion: 11. März 2026

In aufrichtiger Dankbarkeit und Liebe widme ich diese Arbeit meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	i
1 Einleitung.....	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Frühgeburtlichkeit.....	3
2.1.1 Definition und Einteilung.....	3
2.1.2 Epidemiologie	3
2.1.2.1 Allgemeine Kennzahlen zur Epidemiologie	3
2.1.2.2 Überlebensraten abhängig vom GA und Geburtsgewicht	5
2.1.2.3 Ätiologie der Frühgeburtlichkeit	6
2.1.2.4 Komplikationen der Frühgeburtlichkeit	7
2.1.3 Frühgeburtlichkeit im Wandel der Zeit.....	9
2.1.3.1 Geschichte der Frühgeburtlichkeit	9
2.1.3.2 Moderne Interventionen zur Reduzierung der Sterblichkeit bei Frühgeborenen.....	12
2.2 Frühgeborenenretinopathie	13
2.2.1 Entwicklung der Gefäßversorgung der Netzhaut.....	13
2.2.2 Epidemiologie und Ätiologie	16
2.3 Morphologie und Funktion des Auges	19
2.3.1 Hornhaut und vordere Augenkammer	19
2.3.1.1 Aufbau und Funktion.....	19
2.3.1.2 Entwicklung.....	23
2.3.2 Optik	27
2.3.2.1 Sehentwicklung im Laufe des Lebens	27
2.3.2.2 Hornhautaberrationen.....	29
2.3.2.3 Entwicklung der Aberrationen.....	33
2.3.3 Keratokonus.....	34
2.4 Frühgeburtlichkeit und morphologische Augenveränderungen	35
2.4.1 Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf die Augengeometrie.....	35
2.4.1.1 Barker Hypothese	37
2.4.1.2 Fielder Hypothese.....	37
2.4.2 Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf die Aberrationen	38
2.4.3 Frühgeburtlichkeit und Keratokonus	39

3	Material und Methoden.....	40
3.1	Studienart	40
3.2	Studiendesign.....	40
3.2.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien	42
3.2.2	Untersuchungszeitraum.....	42
3.2.3	Vorbereitung	43
3.2.4	Kategorisierung der Studienpopulation.....	43
3.2.5	Einwilligung, ethische und datenschutzrechtliche Aspekte.....	44
3.3	Datenerhebung der Gutenberg Prematurity Eye Study.....	44
3.3.1	Patientenakten.....	44
3.3.2	Allgemeine Untersuchung und Fragebogen	44
3.3.3	Ophthalmologische Untersuchung.....	45
3.3.4	Vermessung des vorderen Augenabschnitts mittels Scheimpflug Kamera	45
3.3.4.1	Untersuchungsablauf an der Scheimpflugkamera.....	45
3.3.4.2	Aufbau und Funktion der Scheimpflug-Kamera.....	46
3.3.4.3	Erfassung der Hornhautaberrationen	47
3.3.4.4	Berechnung der Zernike-Koeffizienten	48
3.3.4.5	Keratokonus Indizes	49
3.4	Kofaktoren	49
3.5	Statistik	49
4	Ergebnisse	51
4.1	Charakteristika der Teilnehmenden der GPES	51
4.1.1	Geburtsparameter.....	52
4.1.2	Perinatalhistorie.....	53
4.1.3	Okuläre Parameter	54
4.2	Hornhautaberrationen.....	55
4.3	Assoziationsanalysen	60
4.3.1	Assoziation der Gesamt-Hornhautaberrationen mit Perinatalfaktoren	60
4.3.2	Assoziation der Aberrationen höherer Ordnung mit Perinatalfaktoren	62
4.3.3	Assoziation der Aberrationen niedriger Ordnung mit Perinatalfaktoren.....	63
4.4	Keratokonus Indizes	64
5	Diskussion	65

5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	65
5.2	Kritische Einordnung der Hauptergebnisse	65
5.2.1	Allgemein	65
5.2.2	Erhöhtes Auftreten von Hornhautaberrationen bei Frühgeborenen.....	66
5.2.3	Assoziation des Geburtsgewichts mit dem Auftreten von Hornhautaberrationen	70
5.2.4	Assoziation der Frühgeborenen-Retinopathie mit dem Auftreten von Hornhautaberrationen	72
5.2.5	Assoziation anderer Faktoren mit dem Auftreten von Hornhautaberrationen.	73
5.3	Stärken und Schwächen der GPES	75
5.3.1	Studiendesign	75
5.3.2	Studienkollektiv	75
5.3.3	Kritische Diskussion der Methodik.....	77
5.3.4	Generalisierbarkeit und Validität der Ergebnisse.....	78
6	Zusammenfassung	79
7	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	I
8	Danksagung	III
9	Tabellarischer Lebenslauf	IV
10	Literaturverzeichnis	V

Abkürzungsverzeichnis

ACAID	anterior chamber associated immune deviation
ACS	antenatal corticosteroids - präpartale Kortikosteroide
AGA	appropriate for gestational age
AMWF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CCT	central corneal thickness - zentrale Hornhautdicke
CD4	cluster of differentiation 4
CKI	zentraler Keratokonus-Index
COVID	Corona Virus Disease
CPAP	continuous positive airway pressure
dpt	Dioptrien
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation
EW	Entwicklungswochen
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GEE	general estimating equations - allgemeine Schätzgleichungen
GPES	Gutenberg Prematurity Eye Study
HELLP	hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
HOA	higher order aberrations - Aberrationen höherer Ordnung
IBM	International Business Machines Corporation
ICROP	International Classification of Retinopathy of Prematurity
IHA	Index der Höhe
IHD	Index der Höhendezentrierung
IOD	intraocular pressure - Augeninnendruck
ISV	Index der vertikalen Asymmetrie
IVA	Index der vertikalen Asymmetrie
IVH	intraventricular hemorrhage - Intraventrikuläre Blutungen
IVI	Intravitreale Injektion
JGU	Johannes Gutenberg-Universität
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall, Keratokonus-Index
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland

KMC	Kangaroo Mother Care - Kängurumethode
LA	linkes Auge
LGA	large for gestational age
LOA	lower order aberrations - Aberrationen niedriger Ordnung
logMAR])	logarithmic minimum angle or resolution
max	maximal
min	mindestens
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
n	Anzahl, Brechungsindex
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	neonatal intensive care unit - Neugeborenenintensivstation
nm	Nanometer
p	probabilitas - Wahrscheinlichkeit
Pax6	paired box protein 6
pH	Potential des Wasserstoffs
PPROM	preterm premature rupture of membranes - vorzeitige Ruptur der kindlichen Membranen
RA	rechtes Auge
RDS	Respiratory Distress Syndrome - Atemnotsyndrom
RMS	root mean square
ROP	Retinopathy of Prematurity - Frühgeborenenretinopathie
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SD	Standardabweichung
SGA	small for gestational age
spO ₂	Sauerstoffpartialdruck
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SSW	Schwangerschaftswoche
TGF- β 1	transforming growth factor beta 1
Th1	Typ 1 T-Helferzelle
Th2	Typ 2 T-Helferzelle
TNF	Tumornekrosefaktor
USA	United States of America - Vereinigte Staaten von Amerika
UV	ultraviolett
VEGF	vascular endothelial growth factor
VLBW	very low birth weight

WHO	World Health Organization - Weltgesundheitsorganisation
µm	Mikrometer

Anmerkung:

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wurde in diesem Text das generische Maskulinum gewählt. Dies impliziert jedoch keinerlei Benachteiligung oder Ausschluss anderer Geschlechteridentitäten. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

1 Einleitung

Weltweit wird etwa jedes zehnte Kind zu früh geboren. Dies entspricht fast 15 Millionen Kindern pro Jahr (1, 2). Komplikationen im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit sind für etwa 35% der neonatalen Todesfälle verantwortlich (3). Gleichzeitig überleben heutzutage aber aufgrund der kontinuierlichen Weiterentwicklung neonatologischer Versorgungsstrukturen bereits etwa die Hälfte der vor 25 Schwangerschaftswochen (SSW) geborenen Kinder (4). Dies hat zahlreiche Folgen auf die Entwicklung der Frühgeborenen im Kindesalter mit Auswirkungen persistierend bis in das Erwachsenenalter. Je geringer das Gestationsalter (GA) und je unreifer das Kind, desto stärker zeigen sich die Auswirkungen auf die spätere Entwicklung (5).

In der Literatur sind eine Vielzahl von Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit beschrieben, wobei die Ursachen in den meisten Fällen multifaktoriell sind und nicht eindeutig abgegrenzt werden können (6). Blencowe et al. analysierten Daten aus 65 Ländern und zeigten, dass in 62 dieser Länder zwischen 2000 und 2010 ein Anstieg der Rate an Frühgeburten zu verzeichnen war (2). Eine aktuelle Analyse aus dem Jahr 2023 weist zwischen 2010 und 2020 zwar auf eine geringfügige Reduktion der Frühgeburtlichkeitsrate hin, die globale jährliche Abnahmerate liegt mit 0,14% jedoch im sehr niedrigen Bereich (1). Vor diesem Hintergrund gewinnt neben präventiven Bemühungen zur Reduktion von Frühgeburten insbesondere die systematische Untersuchung ihrer langfristigen Auswirkungen an Bedeutung.

Frühgeburtlichkeit kann die Entwicklung verschiedener Organsysteme nachhaltig beeinflussen. Bereits in den 1990er-Jahren wurde ein erhöhtes Risiko für kardiometabolische Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und das metabolische Syndrom bei ehemals frühgeborenen Personen beschrieben (7). Auch das visuelle System ist von frühgeburtsbedingten Entwicklungsabweichungen betroffen. So wirkt sich Frühgeburtlichkeit beispielsweise in vielfältigem Ausmaß auf die Augenentwicklung bei Kindern und Jugendlichen aus. Einerseits durch die mögliche Entstehung einer Frühgeborenenretinopathie (engl.: *Retinopathy of prematurity* – ROP) direkt nach der Geburt, andererseits durch morphologische und funktionelle Veränderung der Augengeometrie mit Auswirkung auf die Entwicklung der Sehschärfe und Brechkraft (8). Frühgeborene Kinder haben ein erhöhtes Risiko für eine reduzierte Sehschärfe (9) und bei Betroffenen konnte eine steilere Hornhaut, eine flachere Vorderkammer, eine dickere Linse sowie kürzere Augapfellänge beobachtet werden (10, 11). Diese Befunde deuten darauf hin, dass Frühgeburtlichkeit nicht nur refraktive Parameter beeinflusst, sondern möglicherweise auch mit einer vermehrten Hornhautirregularität und damit einer reduzierten optischen Abbildungsqualität assoziiert sein könnte.

In der Wiesbaden Prematurity Study wurden erstmals die Hornhautaberrationen bei ehemals früh- und reifgeborenen Kindern im Alter von 4 – 10 Jahren untersucht. Die Autoren konnten nachweisen, dass eine extreme Frühgeburtlichkeit mit der Zunahme der Aberrationen höherer Ordnung verbunden ist. Diese Studie lieferte erste Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen GA und dem vermehrten Auftreten bestimmter Hornhautaberrationen, wobei keine Assoziation mit dem postnatalen Auftreten einer ROP bestand (12). In der Gutenberg-Gesundheitsstudie wiederum zeigte sich, dass ein niedriges Geburtsgewicht (< 2500 Gramm (g)) als Surrogatmarker für Frühgeburtlichkeit mit einer Zunahme an Hornhautaberrationen höherer und niedrigerer Ordnung im Erwachsenenalter (40 bis 80 Jahre) verbunden war (13). Diese Daten sind jedoch limitiert, da weder das GA noch das postnatale Auftreten einer ROP im Rahmen der Studie erhoben wurden. Aktuell ist weiterhin unklar, in welchem Umfang Frühgeburtlichkeit und die vielfältigen damit assoziierten Faktoren mit Veränderungen der Hornhautirregularität insbesondere im Erwachsenenalter verknüpft sind. Diese Veränderungen können eine Auswirkung auf die Bildqualität und somit auch auf die Sehfunktion bei Frühgeborenen haben.

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war die Untersuchung der Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit und assoziierten perinatalen Faktoren auf Hornhautaberrationen im Erwachsenenalter. Untersucht wurden ehemals Frühgeborene mit unterschiedlichen Reifegraden sowie mit und ohne postnatalem Vorliegen einer ROP und ROP-Behandlung im Vergleich zu reifgeborenen Kontrollpersonen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Frühgeburtlichkeit

2.1.1 Definition und Einteilung

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Frühgeburtlichkeit als Geburt vor der Vollendung von 37+0 SSW oder unter 259 Tagen seit Beginn der letzten Menstruation der Mutter (14). Diese Definition wurde in den 1980er Jahren von der WHO eingeführt, da die frühere Definition von Frühgeburtlichkeit über das Geburtsgewicht $< 2500\text{g}$ keine Unterscheidung zwischen zu früh geborenen Kindern und reifen Neugeborenen mit zu niedrigem Geburtsgewicht erlaubt hatte. Frühgeburtlichkeit kann anhand von GA-Untergruppen weiter unterteilt werden in extrem Frühgeborene (GA < 28 SSW), sehr Frühgeborene (GA 28 – 31+6 SSW) und moderat Frühgeborene (GA 32 – 36+6 SSW). Diese Unterteilung ist wichtig, da ein indirekt proportionaler Zusammenhang zwischen einem niedrigen GA und einer erhöhten Mortalität und erforderlicher neonataler Versorgung besteht (2). Insgesamt sind die Mortalität und Morbidität der frühgeborenen Kinder höher als die der Reifgeborenen, mit den höchsten Auswirkungen bei den niedrigsten GAs (5, 15).

Zu beachten ist, dass in vielen Studien eine abgewandelte Form der Definitionen von Frühgeburtlichkeit durch die WHO in Bezug auf die Einteilung und Anwendung des GAs oder des Geburtsgewichtes verwendet wird. Zudem erschwert die Anpassung der Definitionen den Vergleich zwischen früheren und aktuelleren Studien.

2.1.2 Epidemiologie

2.1.2.1 Allgemeine Kennzahlen zur Epidemiologie

Die Komplikationen der Frühgeburtlichkeit sind weltweit die führende Ursache der Sterblichkeit bei Kindern im Alter von unter fünf Jahren. Jährlich ist Frühgeburtlichkeit für ca. eine Millionen Todesfälle in der Neonatalperiode sowie für 125.000 Todesfälle bei Kindern im Alter von ein bis fünf Jahren verantwortlich (16, 17). Überlebende Frühgeborene haben ein stark erhöhtes Risiko für vielfältige Folgeerkrankungen und können oft ein Leben lang von den Komplikationen in der Neonatalperiode betroffen sein (18). Dies veranschaulicht, dass Frühgeburtlichkeit eine kritische globale Herausforderung darstellt, da sie zahlreiche Auswirkungen auf die Mortalität, Morbidität und sozioökonomische Verantwortung birgt (19). Weltweit werden jährlich etwa 15 Millionen Kinder mit einem GA < 37 SSW geboren (20). Dies entspricht einer Prävalenz von ca. 11% im Jahr 2010, mit deutlichen Unterschieden zwischen einzelnen Ländern. So reicht die Spanne der Prävalenzen von rund 5% in den meistens europäischen Ländern bis zu 18% in Ländern des afrikanischen Kontinents (2). Inzidenz, GA, zugrundeliegende Ätiologie und andere Faktoren der Frühgeburtlichkeit variieren stark zwischen verschiedenen ethnischen und geographischen Grenzen (18). Trotz zahlreicher Hindernisse, genaue Daten zur Frühgeburtlichkeit zu generieren, hat die WHO mit ihren

Partnern 2010 eine weltweite Schätzung auf internationaler und regionaler Ebene vorgenommen. Die Ergebnisse zeigen unter anderem, dass sich, basierend auf den Daten aus 184 Ländern, etwa 60% der Frühgeburten in Südostasien, Südasien und den Ländern der Subsahara ereignen. Neun der elf Länder mit den höchsten Raten von Frühgeburlichkeit befinden sich in Afrika (21). Es ist deutlich zu erkennen, dass die Anzahl der frühgeborenen Personen in den Ländern mit geringem Pro-Kopf-Einkommen überwiegt. Davon abzuleiten ist, dass die globale Belastung der Frühgeburlichkeit stärker die Länder mit weniger Ressourcen zur Bewältigung der Komplexität der medizinischen, sozialen und wirtschaftlichen Versorgung trifft (20). Diese Belastungen umfassen neben der Geburt selbst, mit ihren direkten Auswirkungen auf Mutter und Kind, auch die weitreichenden Komplikationen der Frühgeburlichkeit mit Folgen bis in das Erwachsenenalter der Betroffenen. Hervorzuheben sind hier besonders die lebenslangen Folgeerkrankungen, die abhängig vom GA und der Qualität der medizinischen Versorgung mehr oder weniger schwerwiegend sein können (22).

Im Jahr 2021 wurden in Deutschland insgesamt 771.222 Kinder geboren, wovon 60.557 Kinder mit einem GA < 37+0 SSW als Frühgeborene zur Welt kamen. Dies entspricht einer Frühgeburlichkeitsrate von 7,85% (23). Im Vergleich mit anderen entwickelten Nationen weltweit sowie innerhalb Europas schneidet Deutschland mit einer der höchsten Frühgeburlichkeitsraten eher schlecht ab, wobei beachtet werden muss, dass ein direkter Vergleich oft ungenau ist, da in den verschiedenen Ländern teilweise unterschiedliche Standards zur Bestimmung des GAs oder anderer assoziierter Faktoren gelten. Auch gibt es in den meisten Ländern verschiedene Richtlinien und Grenzen der Intervention bezogen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit im Rahmen einer vorzeitigen Geburt. Nach Ausschluss der Neugeborenen mit weniger als 24 SSW besteht dennoch eine gewisse Vergleichbarkeit (24). Der Grund für diese starke Variation innerhalb der verschiedenen europäischen Länder ist nur ansatzweise erforscht und noch nicht in vollem Umfang verstanden. Eine 2015 durchgeführte Studie von Delnord et al. zeigt tabellarisch die einzelnen Faktoren, die zu Frühgeburlichkeit beitragen, in verschiedenen europäischen Ländern im Jahr 2010 auf. Hieraus wird ersichtlich, dass Deutschland eine vergleichsweise hohe Rate an Mehrlingsgeburten verzeichnet, welche wiederum mit einem erhöhten Risiko für eine vorzeitige Geburt einhergehen (25). Ebenfalls auffällig ist die hohe Anzahl der Mütter über 35 Jahren. Hier liegt Deutschland mit 23,6% auf Platz fünf hinter Italien, Spanien, Irland und der Schweiz. Auf Platz zwei liegt Deutschland hinter Schottland bei gebärenden Müttern mit einem Body-Mass-Index (BMI) > 30, wobei angefügt werden muss, dass nicht von allen Ländern Angaben hierzu vorlagen (26). Im Rahmen des KiGGS-Survey aus den Jahren 2003 bis 2006 wurde in Deutschland erstmals der Zusammenhang verschiedener Faktoren, wie Geschlecht, demographischer Hintergrund, Familienstruktur und der Lebensstandard mit Frühgeburlichkeit untersucht. In der Analyse der

erhobenen Daten stellte sich heraus, dass rund 57,4% der Mehrlingsschwangerschaften und 10% der Einzelschwangerschaften mit einer vorzeitigen Entbindung einhergingen und dass insbesondere ein niedriger sozioökonomischer Status, Immigration und ein Wohnsitz in einem Ballungsgebiet für ein erhöhtes Risiko einer vorzeitigen Geburt prädisponieren. Insbesondere bei immigrierten Müttern zeigte sich in den ersten zehn Jahren nach der Ansiedlung in Deutschland eine erhöhte Frühgeborenenrate, die sich erst nach dieser Zeit der Rate der Nicht-Immigrantinnen angleich (27).

2.1.2.2 Überlebensraten abhängig vom GA und Geburtsgewicht

Der Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf die Sterblichkeit variiert in Abhängigkeit von den lokalen Begebenheiten, der medizinischen Versorgung und dem sozioökonomischen Status der verschiedenen Länder. Rund 84% der frühgeborenen Individuen weisen einen Reifegrad zur Geburt von über 32 SSW auf (21). Während ein Großteil der 12.5 Millionen betroffenen Kinder in den Industriestaaten eine sehr hohe Überlebenschance hat, sind die Betroffenen in weniger entwickelten Ländern weniger begünstigt. Beispielsweise überleben in der westlichen Welt 90% der Kinder mit einem GA < 28 SSW, während in Entwicklungsländern nur 10% überleben (28). Während in den 1990er Jahre die 50%-ige Überlebenswahrscheinlichkeit noch bei einem GA von 25 bis 26 SSW lag, hat sich diese bis in die 2000er Jahre auf ein GA von 23 bis 24 SSW verbessert (29). Insbesondere bei den extrem Frühgeborenen mit einem GA von 22 bis 26 SSW verbesserte sich die Überlebenswahrscheinlichkeit in den letzten Jahren erheblich (30). In einer US-amerikanischen Studie zeigte sich, dass neben dem Gestationsalter auch das Geburtsgewicht einen unabhängigen Einfluss auf das Überleben hat. Innerhalb derselben GA-Kategorie wiesen Frühgeborene mit höherem Geburtsgewicht eine deutlich höhere Überlebenswahrscheinlichkeit auf als gleichaltrige Neugeborene mit niedrigem Gewicht. Darüber hinaus zeigte sich bei Kindern mit einem GA unter 29 SSW ein Geschlechtsunterschied zugunsten weiblicher Säuglinge. Gleichzeitig wurde eine Mehrlingsschwangerschaft als zusätzlicher Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität identifiziert (31). Belizán et al. untersuchten in einer Studie die bevölkerungsbezogenen Neugeborenensterblichkeitsraten in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen, indem sie Daten zum GA, Geburtsgewicht und Todeszeitpunkt erhoben und eine Bewertung von potenziell vermeidbaren Todesfällen der Neugeborenen vornahmen. Hervorzuheben ist, dass hier, ähnlich zu der Studie aus den USA (31), die höchsten Mortalitätsraten bei Kindern mit einem GA < 29 SSW bestanden. Zudem traten die meisten Todesfälle bei Reifgeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 2500g auf (32). Daraus ist abzuleiten, dass ein Rückschluss auf das GA über das Geburtsgewicht als zu ungenau zu bewerten gilt, da Neugeborene mit einem niedrigen Geburtsgewicht oft als frühgeboren eingestuft werden und andere Faktoren, wie beispielsweise eine intrauterine Wachstumsrestriktion, außer Acht gelassen werden. Dies ist

klinisch relevant, denn ein Frühgeborenes hat ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko im Vergleich zu einem Reifgeborenen mit demselben Geburtsgewicht, das als SGA (engl.: small for gestational age) eingestuft ist (21).

2.1.2.3 Ätiologie der Frühgeburtlichkeit

Trotz zunehmender Erkenntnisse über Risikofaktoren und pathophysiologische Mechanismen der Frühgeburtlichkeit bleibt die Ätiologie in vielen Fällen multifaktoriell und nicht eindeutig zu bestimmen (33). Auch in Schwangerschaften mit geringem Risiko ist zu erwarten, dass ein Anteil der Kinder zu früh geboren wird (6). Die Ursachen für Frühgeburtlichkeit können grob in zwei Kategorien unterteilt werden: spontane und herbeigeführte vorzeitige Geburten. Darüber hinaus lassen sich diese Ursachen in verschiedene Unterkategorien einteilen.

- 1.) Entbindung aufgrund maternaler oder fetaler Indikation zur frühzeitigen Einleitung der Wehentätigkeit oder Sectio caesarea
- 2.) spontane vorzeitige Wehen bei intakten Eihäuten
- 3.) vorzeitige Ruptur der kindlichen Membranen (engl: *preterm premature rupture of membranes* - PPRM) (34).

Etwa 70% der vorzeitigen Geburten passieren spontan oder aufgrund von PPRM (35). Wie bereits erwähnt, ist eine Frühgeburt oft nicht auf bestimmte Ursachen zurückzuführen, aber Mechanismen wie Stress, Entzündungen, uteroplazentäre Ischämie oder Blutung, Uterusüberdehnung sowie diverse immunologische Prozesse nehmen Einfluss auf die Geburtseinleitung (36). Zu maternalen Risikofaktoren zählt unter anderem ein junges (< 18 Jahre) oder hohes Alter (> 40 Jahre) zum Zeitpunkt der Schwangerschaft (37, 38), ein geringer zeitlicher Abstand zu einer vorherigen Schwangerschaft (39), der Verlauf der aktuellen Schwangerschaft und das frühere Auftreten einer Frühgeburt (40). Aber auch der Ernährungszustand, psychologische Charakteristika und Verhaltensweisen wie Alkohol-, Nikotin- oder Drogenabusus spielen eine wichtige Rolle (41-44). Weitere medizinische Risikofaktoren, die mit Frühgeburtlichkeit in Verbindung gebracht werden können, beinhalten diverse Infektionen, chronische Erkrankungen, Präeklampsie, Gestationsdiabetes, eine Zervixinsuffizienz, die Länge der Zervix, Uteruskontraktionen, parodontale Erkrankungen, Anämie und Adipositas, sowie biologische, genetische und epigenetische Marker (40, 45-52). Als häufigster mütterlicher Risikofaktor gilt zudem die Ethnie beziehungsweise die Herkunft der Mutter. So zeigt sich in diversen Studien eine Verdopplung des Risikos einer Frühgeburt bei Frauen afrikanischer Abstammung im Vergleich zu Frauen kaukasischer Abstammung, während keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen mit asiatischer, lateinamerikanischer und kaukasischer Herkunft bestehen (53). Frauen afro-amerikanischer oder afro-karibischer Herkunft haben in den USA und England ein Risiko von 16-18% eine Frühgeburt zu erleiden, während nur 5-9% der Frauen europäischer Abstammung betroffen

sind (33). Zudem ist das Risiko einer extremen Frühgeburt in dieser Bevölkerungsgruppe drei bis vier Mal höher als bei anderen ethnischen Gruppen (54, 55). Die Mechanismen, die diesen Unterschieden zugrunde liegen könnten, sind nur geringfügig erforscht und bleiben auch in Studien unklar, die sozioökonomische Faktoren und andere Confounder berücksichtigen. Eine Häufung von Frühgeburtlichkeit bei verschiedenen Schwangerschaften derselben Mutter könnte als Hinweis auf genetische Faktoren, die den Zeitpunkt der Geburt beeinflussen, gewertet werden (56). In den USA gibt es aktuell Studien, die zugrundeliegende genetische Variationen, wie beispielsweise den Zusammenhang zwischen dem TNF-2-Allel des Tumor-Nekrose-Alpha-Gens und spontanen Frühgeburten untersuchen (57).

In Ländern mit niedrigem Einkommen wird der Anstieg der Frühgeburtenrate überwiegend auf Infektionen und ein geringes maternales Alter zurückgeführt. In den Ländern mit höherem Einkommen hingegen scheint der Anstieg vor allem mit der zunehmenden Nutzung von reproduktionsmedizinischen Möglichkeiten assoziiert zu sein. Reproduktionsmedizinische Verfahren ermöglichen Schwangerschaften bei Frauen mit diversen Risikofaktoren, wie beispielsweise ein hohes Alter, BMI-Variationen und resultierenden Komorbiditäten (26, 58). Bei Einlingsschwangerschaften nach einer In-vitro-Fertilisation besteht ein erhöhtes Risiko einer Frühgeburt (59). Zudem kommt es heute durch die Möglichkeiten in der Reproduktionsmedizin häufiger zu Mehrlingsschwangerschaften, die wiederum häufiger mit dem Risiko einer vorzeitigen Geburt assoziiert sind (60). Ein Großteil des Anstiegs der Frühgeborenenrate bei Einlingsschwangerschaften ist auch auf die steigende Zahl der medizinisch induzierten vorzeitigen Entbindungen zurückzuführen. Medizinische Einleitungen und Kaiserschnitte werden häufig bei drohender ernsthafter Gefährdung des Fötus oder der Mutter durchgeführt und sind heute für etwa ein Drittel aller Frühgeburten verantwortlich (61). Gleichzeitig ist hervorzuheben, dass die Frühgeborenenrate auch in Zusammenhang mit dem technischen Fortschritt steigt. Eine Ultraschalluntersuchung gilt heute als Goldstandard zur Bestimmung des GAs und ist anderen Methoden, wie der Berechnung anhand der letzten Menstruation der Mutter, postnataler Untersuchung der Neugeborenen oder der Verwendung des Geburtsgewichts als Surrogatmarker für Frühgeburtlichkeit überlegen (62). Auch trägt die vermehrte Registrierung von extrem Frühgeborenen zu einem Anstieg der Rate bei, wobei im Bereich der Definition, der Registrierung und der Datenlage noch große Unterschiede in den einzelnen Ländern bestehen (26).

2.1.2.4 Komplikationen der Frühgeburtlichkeit

Die embryonale Entwicklung eines Menschen kann nach zeitlichem Verlauf in verschiedenen Stadien eingeteilt werden. Auf die Periode der Frühentwicklung (SSW 0 bis 4) folgt die Embryonalperiode (SSW 5 bis SSW 9) mit Embryogenese und Entwicklung der Organanlagen. In der sich anschließenden Fetalperiode (SSW 10 bis zur Geburt) kommt es zum

Längenwachstum und zur Gewichtszunahme des Fetus und die funktionelle Differenzierung der Organe beginnt. Wird ein Mensch zu früh geboren, ist diese Entwicklung häufig nicht abgeschlossen und die Organe sind nicht an die extrauterinen Bedingungen angepasst, sodass eine vorzeitige Geburt häufig mit einem umfangreichen Ausmaß an Komplikationen einhergeht. Diese Komplikationen haben sowohl Auswirkungen auf die Peri- und Neonatalperiode als auch auf das weitere Leben der Betroffenen (63, 64).

Eine der häufigsten Komplikationen der Frühgeburtlichkeit, die nach wie vor eine Hauptursache der Morbidität und Mortalität bei Frühgeborenen darstellt, ist das neonatale Atemnotsyndrom (engl.: *respiratory distress syndrome* - RDS). Häufig tritt es unmittelbar nach der Geburt auf und verursacht akute Atemnot beim Säugling. Um die Ätiologie des RDS zu verstehen, ist es wichtig, die Entwicklung der fetalen Lunge und die Produktion von Surfactant zu betrachten. Die Entwicklung der Lunge verläuft in verschiedenen Stadien, die als embryonale (0 bis 4 SSW), pseudoglanduläre (5 bis 16 SSW), kanalikuläre (17 bis 24 SSW), sackförmige (25 bis 32 SSW) und alveoläre (ab 33 SSW) Stadien bezeichnet werden (65-68). Extrem Frühgeborene (GA < 28 SSW) werden teilweise noch in der kanalikulären Phase geboren, in der die Vaskularisation und der Aufbau der Blut-Luft-Schranke durch die Alveolarzellen Typ I noch nicht abgeschlossen ist und nur eine unzureichende Differenzierung in Typ II Alveolarzellen zur Surfactantproduktion stattgefunden hat. In der folgenden sackförmigen und alveolären Phase, in der sehr Frühgeborene (GA 28 – 32 SSW) und moderat Frühgeborene (GA 32 – 36+6 SSW) auf die Welt kommen, ist die Blut-Luft-Schranke noch verbreitert und die Alveolarzellen Typ II sind nicht vollständig ausgereift (69). Beides führt im Zusammenhang mit einer unreifen Lunge zum neonatalen Atemnotsyndrom, da durch den Mangel an Surfactant die Oberflächenspannung in den kleinen Atemwegen und den Alveolen erhöht ist und diese die Compliance der Lunge verringert, welche häufig nur durch eine künstliche Beatmung eines Frühgeborenen überwunden werden kann. Zu den akuten Komplikationen eines RDS zählen Pneumothorax, Pneumomediastinum und ein interstitielles Lungenemphysem. Bei Säuglingen mit RDS und sehr niedrigem Geburtsgewicht kommt es zudem häufiger zu intrakraniellen Blutungen und einem offenen Ductus arteriosus, welcher wiederum auch eine unabhängige Komplikation der Frühgeburtlichkeit darstellt (68). Die chronischen Folgen des RDS umfassen neben der gestörten Lungenentwicklung auch die bronchopulmonale Dysplasie (BPD), die multifaktoriell durch Inflammation, Sauerstofftoxizität und Barotrauma durch invasive Beatmung entsteht. Auch der oxidative Stress durch die Hyperoxie in Folge der mechanischen Beatmung und die verminderte antioxidative Fähigkeit der frühgeborenen Lunge führen zu einer weiteren Schädigung des Organs, einer erhöhten Produktion von TGF- β 1 und anderen entzündungsfördernden Zytokinen (70). Zusätzlich zu den pulmonalen Komplikationen hat ein RDS auch Auswirkungen auf die neurologische

Entwicklung der Frühgeborenen. So korreliert die Inzidenz einer Zerebralparese und einer verzögerten neurologischen Entwicklung mit der Dauer der künstlichen Beatmung (71).

Neben den zahlreichen medizinischen Folgen stellt eine Frühgeburtlichkeit auch eine hohe soziale und emotionale Belastung für die betroffene Familie dar. Die vorzeitige Geburt eines Kindes und die Aufnahme auf die Neugeborenen-Intensivstation (engl: *neonatal intensive care unit* - NICU) ist für die Eltern eine Stresssituation, welche in einer Depression, Angststörung und posttraumatischen Belastungsstörung münden kann (72).

2.1.3 Frühgeburtlichkeit im Wandel der Zeit

2.1.3.1 Geschichte der Frühgeburtlichkeit

Die neuesten technischen Errungenschaften in den letzten Jahrzehnten in der Behandlung insbesondere von extrem Frühgeborenen haben zu einer in vielerlei Hinsicht verbesserten Behandlung der unreifen Neugeborenen geführt. Der medizinische und technische Fortschritt trug darüber hinaus viel zum Verständnis der Versorgung der Neugeborenen bei. So ist es heute möglich, dass Frühgeborene mit einem GA von 23 oder 24 SSW überlebensfähig sind (73). Den Ursprung der Neonatologie in Europa vermutet man bereits in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts, als der sozio-ökonomische Aufstieg sowie die verbesserten hygienischen Standards die Gesellschaft prägten. Die zu dieser Zeit hohe Säuglingssterblichkeitsrate trug dazu bei, dass sich Mediziner und Geburtshelfer zunehmend für die Versorgung der Neugeborenen interessierten (74). Mit seinem Buch „The Nursling“ formte Pierre Budin in Paris gegen Ende des 19. Jahrhunderts die ersten Grundsteine für die moderne Neugeborenenmedizin, indem er unter anderem die Wichtigkeit der Thermoregulation, verbesserten Fütterung und optimierten Hygiene der Säuglinge beschrieb. Er erkannte einen Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der Möglichkeit der körpereigenen Thermoregulation der Frühgeborenen (75). So begann man zu dieser Zeit, das Geburtsgewicht zu erfassen und erste Inkubatoren zur Thermoregulation verbesserten die Überlebenswahrscheinlichkeit der Frühgeborenen erheblich (74). Im Jahr 1922 entwickelte sich in den USA unter Julius Hess das erste Zentrum zur Versorgung Frühgeborener. Zusätzlich zur Anwendung von Inkubatoren begann man mit der Zufuhr von Sauerstoff nach der Geburt (76). Hess förderte die Verwendung von Sauerstoff bei Säuglingen mit Apnoe, Zyanose und perinataler Asphyxie (77). Durch die damals fehlende Möglichkeit, die Oxygenierung des Blutes zu messen, orientierte man sich ausschließlich am Hautkolorit der Frühgeborenen. Meistens fand eine unkontrollierte Zufuhr von Sauerstoff statt (74), welche weitreichende Auswirkung auf die weitere Entwicklung hat (78, 79). Im Jahr 1951 wurde beobachtet, dass eine hohe iatrogene Sauerstoffzufuhr für die Entwicklung der retrolentalen Fibroplasie, heute Frühgeborenenretinopathie (engl.: *Retinopathy of prematurity* - ROP), verantwortlich ist (80). Diese gilt als Hauptursache für Erblindung im Kindesalter (81). Die

daraus resultierende restriktive Sauerstoffnutzung erhöhte wiederum die Sterblichkeit bedingt durch das Atemnotsyndrom und das Auftreten von Zerebralparesen (82-84).

Im Laufe der Zeit entstanden viele neue Konzepte und Technologien in der Perinatalogie und Neonatalogie. Unter anderem entwickelte der Pädiater Thomas Rotch eine Methode zur Herstellung eines Muttermilchersatzes zur Ernährung der Neugeborenen (85). Viele der Neuerungen beinhalten teilweise aber auch fragliche Anwendungen, wie zum Beispiel die Isolierung der Kinder zum Schutz vor Infektionen, die zu einer erschwerten Mutter-Kind-Bindung beitrugen (86). Aus Angst vor Aspiration und einer daraus folgenden möglichen Pneumonie, wurden Säuglinge mit Atemnotsyndrom in den 1940er Jahren für die ersten 72 Stunden ihres Lebens nicht gefüttert (87) und einem reglementierten Fütterungsplan mit festen Uhrzeiten unterworfen (86). Erst 20 Jahre später wurde auf mögliche Zusammenhänge der Nahrungsrestriktion mit einem erhöhten Risiko für neurobiologische Entwicklungsprobleme und Zerebralparesen aufmerksam gemacht (88).

Die Neugeborenenmedizin wird im Zeitabschnitt kurz nach dem Zweiten Weltkrieg von vielen neuen therapeutischen Ansätzen, wie Bluttransfusionen, Flüssigkeitstherapie und der Nutzung von Antibiotika geprägt. Auch der Beginn der prophylaktischen Gabe von Vitamin K kann auf diese Zeit zurück geführt werden (89). Infolgedessen steigen die Überlebenschancen der Frühgeborenen in den kommenden Jahren proportional an. Durch die Anpassung der externen Temperaturregulation in den 1950er Jahren verbesserte sich vor allem das Outcome in den ersten fünf Lebenstagen sowie der Mortalität der Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (90). Virginia Apgar entwickelte den heute weit verbreiteten APGAR Score zur ersten Einschätzung der Neugeborenen und setzte somit einen weiteren Meilenstein der Neugeborenenmedizin (91). Während viele Neugeborene zu dieser Zeit von den Fortschritten in der Medizin und Wissenschaft profitierten, ist an dieser Stelle anzumerken, dass auch eine Großzahl der Kinder aufgrund von mangelndem Wissen und Fehleinschätzung durch die behandelnden Ärzte verstarben und die Mortalitätsrate dadurch nur leicht sank (86). In den 1960er Jahren galten Frühgeborene unter einem GA von 28 SSW als nicht überlebensfähig (74). In diesem Jahrzehnt wurde die Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit besonders auf das Thema Frühgeburtslichkeit gelenkt, da der Sohn des amerikanischen Präsidenten John F. Kennedy an einem RDS verstarb. Es resultierte eine zunehmend wissenschaftlich geprägte Herangehensweise an die Behandlung Frühgeborener und Alexander Schaffer führte erstmals den Begriff „Neonatalogie“ ein (92). Insgesamt entwickelte sich die dieser Zeit die erste Umwandlung von Neugeborenenstationen in spezialisierte Intensivstationen (NICUs). Die Weiterentwicklung der ersten Beatmungsgeräte für den neonatalen Gebrauch sowie die Möglichkeit der intravenösen Flüssigkeitstherapie fanden hier Anwendung. Die initiale Nichtfütterung der Kinder mit Atemnotsyndrom wurde auch in den 60er Jahren weiterhin praktiziert (86), jedoch etablierte sich die Möglichkeit parenteraler Substitution mit Glucose

und Bikarbonat zur Behandlung einer respiratorischen Azidose, welche wiederum die Mortalität, insbesondere von leichten Neugeborenen mit RDS und einem Geburtsgewicht von unter 2500 g erheblich verringerte (93). Lunchenco et al. setzten das GA mit dem intrauterinen Wachstum in Beziehung und führten anhand dessen ein neues Konzept zur Unterteilung der Früh- und Neugeborenen in klein (engl.: *small for gestational age* - SGA), groß (engl.: *large for gestational age* - LGA) und angemessen (engl.: *appropriate for gestational age* - AGA) für ihr GA ein (94). Die Entwicklung des Rhesus-Antikörper-Prophylaxeprogramms für Rhesus-negative Mütter in den späten 1960er Jahren wird heute als eine der wichtigsten Entwicklungen der Perinatalmedizin angesehen (95).

Auch in den 1970er Jahren gab es bemerkenswerte Fortschritte im Bereich der Behandlung der Neugeborenen mit RDS, da die Einführung der CPAP-Beatmungsgeräte (engl.: *continuous positive airway pressure*) zu einer drastischen Erhöhung der Überlebenschance vor allem der leichten Frühgeborenen führte (96). Die Beatmungsgeräte wurden speziell für Neugeborene weiterentwickelt und die Nutzung von nichtinvasivem Sauerstoffmonitoring förderte die engmaschige Überwachung der beatmeten Kinder (97). Pränatale Glukokortikoidapplikation zur Induktion der Lungenreife sowie die Nutzung von extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO), die die Mortalitätsrate bei kritisch kranken Kindern ebenfalls sinken ließ, fallen in dieses Jahrzehnt zurück (98, 99). Wenige Jahre später erfolgte ein weiterer großer Durchbruch in der Neonatologie, als die Applikation von Surfactant bei Kindern mit RDS drastisch zur weiteren Senkung der Mortalitätsraten und Morbiditätsraten beitrug (100). Zusätzlich zur medizinischen Weiterentwicklung gab es auch einige Neuerungen in sozialen Aspekten der Versorgung. So wurde die familienzentrierte Betreuung ausgeweitet, es formten sich Selbsthilfegruppen, Besuchszeiten wurden erweitert und der Haut-zu-Haut-Kontakt zwischen Eltern und ihren Säuglingen, die sogenannte Känguru-Methode, fand erstmals Anwendung (86). In Deutschland wurden die ersten Perinatalzentren dann Mitte der 80er Jahre gegründet und ermöglichten somit eine unmittelbare Direktversorgung nach der Geburt der Frühgeborenen (101). Der technische Fortschritt führte dazu, dass zunehmend kleinere und kränkere Säuglinge auf die Neugeborenen-Intensivstationen aufgenommen wurde, was wiederum zu komplexen ethischen Fragestellungen beitrug (86).

Im Jahr 2015 wurden von der WHO neue Leitlinien zur Behandlung der Frühgeborenen entwickelt, um die medizinische Versorgung und zukünftigen Entwicklung der Betroffenen zu verbessern. Wesentliche Therapieansätze umfassen unter anderem einen optimalen Geburtsvorgang, Wärmetherapie und die Anwendung der Känguru-Methode (engl.: *Kangaroo Mother Care* - KMC) bei Frühgeborenen, CPAP-Therapie und Surfactantapplikation bei RDS, sowie eine adäquate Sauerstoffadministration. Zusätzlich thematisiert werden beispielsweise die Einnahme von Magnesiumsulfat von Frauen mit dem Risiko einer drohenden Frühgeburt

zur Vorbeugung neurologischer Folgeerkrankungen, wie z. B. infantile Zerebralparese, die Tokolyse zur Hemmung der Wehentätigkeit und Steroidinjektionen der Mutter (102).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Säuglingssterblichkeit in Deutschland durch die angewandten Methoden im letzten Jahrhundert stark gesenkt werden konnte. Damals betraf sie etwa jeden vierten Säuglingen, während heute etwa 0,4% der Neugeborenen betroffen sind (103). Auch die Mortalitätsursachen haben sich mit der Zeit verändert. Im 19. Jahrhundert galten Infektionen aufgrund der mangelnden Hygiene als die Hauptursache für die hohe Säuglingssterblichkeit, während heute die Frühgeburtlichkeit und ihre Folgen einen hohen Stellenwert einnimmt (16, 104). Heutzutage überleben aufgrund der stetigen Weiterentwicklung der medizinischen Möglichkeiten auch sehr früh geborene Kinder, bei denen sich die Frühgeburtlichkeit vielfältig auf die Entwicklung in der Kindheit und im Erwachsenenalter auswirkt und zahlreiche Risiken für Folgeerkrankungen birgt (105). Durch die weltweite Zunahme der Frühgeburtlichkeit ist es für die moderne Medizin von großer Bedeutung, ihre Ursache und Auswirkungen auf Individuum und Gesellschaft weiter zu ergründen und zu minimieren.

2.1.3.2 Moderne Interventionen zur Reduzierung der Sterblichkeit bei Frühgeborenen

Die weltweit zunehmende Anzahl der vorzeitig geborenen Kinder weist darauf hin, dass viele präventive Maßnahmen als eher unwirksam einzustufen sind. Es gilt daher für die moderne Medizin, den Verantwortungsschwerpunkt stärker auf die Verbesserung der postnatalen Versorgung von Frühgeborenen zu legen, um die Morbidität und Mortalität zu reduzieren. Im klinischen Kontext bedeutet dies, evidenzbasierte Maßnahmen zur Verringerung der neonatalen Sterblichkeit zu ergreifen (20).

Kinder, die lebend und zu früh geboren werden, können aufgrund einer Vielzahl von schwer voneinander zu unterscheidenden Ursachen sterben, wobei die häufigsten Todesursachen RDS, intraventrikuläre Blutungen (engl.: *intraventricular haemorrhage* – IVH), die nekrotisierende Enterokolitis (NEC), Infektionen und Asphyxie umfassen. Grundlegende Maßnahmen, die ergriffen werden können, um diese Ergebnisse zu minimieren, sind die Ernährung mit Muttermilch, eine Temperaturstabilisierung durch Inkubatoren und die Vorbeugung und Behandlung von Infektionen mittels einer Antibiotikatherapie. Auch saubere Entbindungspraktiken sowie eine trockene Nabelschnur und Nabelschnurpflege mit Chlorhexidin können vor allem in Ländern mit geringen medizinischen Versorgungsmöglichkeiten vorbeugend für das Auftreten von postnatalen Infektionen bei Neugeborenen sein (106). Die Känguru Methode und der unmittelbare Haut-zu-Haut-Kontakt zwischen Mutter und Kind gilt als klinisch signifikant für ein verbessertes Outcome hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit, vor allem bei extrem Frühgeborenen mit geringem

Geburtsgewicht (107, 108). Standards der Atemtherapie eines Frühgeborenen umfassen unter anderem die Wiederbelebung und aktive Beatmung mittels Gesichtsmaske oder Endotrachealtubus, die zusätzliche Gabe von Sauerstoff und die nicht-invasive Atemunterstützung mittels CPAP sowie die Applikation von exogenem Surfactant unmittelbar nach der Geburt (109). Die präpartale Verabreichung von Glucocorticoiden gilt seit mehreren Jahrzehnten als Hauptpfeiler der Behandlung eines RDS in den hoch entwickelten Ländern. Eine Metaanalyse der Cochrane Library aus dem Jahr 2020 untersucht den Zusammenhang der Verabreichung von Kortikosteroiden bei Frauen mit einer drohenden Frühgeburt vor dem Erreichen von 37+0 SSW und der fetalen und neonatalen Mortalität und Morbidität mit Auswirkungen auf das spätere Leben. Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit präpartalen Kortikosteroiden (engl: *antenatal corticosteroids* - ACS) das Risiko des perinatalen Todes, des neonatalen Todes und eines RDS reduziert und wahrscheinlich zu einem verringerten Risiko einer IVH und Entwicklungsverzögerungen beim Frühgeborenen beiträgt. Daher wird weiterhin empfohlen, die Prophylaxe mit präpartalen Kortikosteroiden zur Beschleunigung der fetalen Lungenreifung bei Frauen mit Frühgeburtsrisiko aufrechtzuerhalten (110). Eine andere Metaanalyse von Moyses und Kollegen aus dem Jahr 2013 zeigt, dass eine frühzeitige parenterale Ernährung der Frühgeborenen, vor allem derjenigen mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (engl: *very low birth weight* - VLBW), ein positives Outcome auf kurzzeitige Wachstumsergebnisse, wie die Verringerung des postnatalen Gewichtsverlusts und die frühe Rückkehr zum Geburtsgewicht, hat. Eine erhöhte Morbidität oder Mortalität konnte in Zusammenhang mit einer frühzeitigen parenteralen Ernährung nicht nachgewiesen werden (111). Die parenterale Ernährung wird heute so bald wie möglich nach der Geburt eingeleitet, entweder über einen Nabelvenenkatheter oder einen peripheren Venenkatheter. Sie fördert eine positive Stickstoffbilanz, das Wachstum des Neugeborenen und verringert den postnatalen Gewichtsverlust, die perinatale Sterblichkeit und das Risiko für Folgeerkrankungen wie beispielsweise eine BPD und NEC (112).

2.2 Frühgeborenenretinopathie

2.2.1 Entwicklung der Gefäßversorgung der Netzhaut

Die ROP ist eine Netzhauterkrankung, die das sich entwickelnde Gefäßsystem der Netzhaut von Frühgeborenen betrifft. Durch eine zu frühe Geburt sistiert die Gefäßentwicklung vorerst, im Verlauf kommt es dann zu ungeordneten Gefäßeinsprossungen. Diese Gefäßeinsprossungen können weitreichende Auswirkungen auf das Sehvermögen der Betroffenen haben. Um dieses Geschehen zu verstehen, ist es von Bedeutung, die fetale Entwicklung des Gefäßsystems der Netzhaut zu betrachten. Abbildung 1 dient der Verdeutlichung des zeitlichen Verlaufs der Gefäßentwicklung ab 18 Entwicklungswochen

(EW). Grundlegend finden in der Entwicklung des Gefäßsystems der menschlichen Netzhaut zwei Prozesse statt. Diese werden beschrieben als Vaskulogenese (die Neubildung von Blutgefäßen aus Vorläuferzellen der Endothelzellen) und als Angiogenese (die Aussprossung neuer Gefäße aus bereits angelegten Gefäßen).

Über den Augenbecherspalt zieht die Arteria hyloidea zur embryonalen Linsenanlage in das Augeninnere und ist ab EW 6 überwiegend für die Blutversorgung des Auges zuständig. Mit EW 12 beginnt die Migration von Angioblasten (spindelförmige mesodermale Vorläuferzellen der Gefäßendothelzellen) von der Papilla nervi optici in die innere Netzhaut. Dort kommen sie in einer radiären Anordnung zum Liegen und proliferieren schließlich zu Gefäßsträngen, welche sich weiter differenzieren und den primordialen Gefäßplexus bilden. Dazu verbinden sich, beginnend am Sehnervenkopf, in der EW 14 und 15 die Gefäßstränge untereinander, bis sie mit Abschluss von 21 EW die Netzhautperipherie erreicht haben. Im Verlauf gewinnen die Gefäßstränge Anschluss an die Arteria hyloidea, sodass sie ab etwa EW 18 an der retinalen Blutversorgung beteiligt sind und als primärer Gefäßplexus bezeichnet werden. Etwa zu diesem Zeitpunkt findet auch die Anlagerung kontraktile Bindegewebszellen (Perizyten) an die Außenwand der Blutkapillaren statt. Zur weiteren Ausreifung kommt es durch die Astrozyten (Zellen der Neuroglia), die ab EW 12 in der Netzhaut vorzufinden sind. Sie stammen nicht von den Neuroepithelzellen des Augenbechers ab, sondern entstehen weiter distal und wandern vom Sehnerv in die Papilla nervi optici ein. Sie gehören zu den Gliazellen des zentralen Nervensystems und bilden auch in der Retina durch die Ausbildung von Tight Junctions (Zonulae occludentes) zwischen benachbarten Endothelzellen die Blut-Hirn-Schranke (113). Das sich etablierende Netzwerk aus Astrozyten stützt zudem die wandernden Endothelzellen bei der Ausbildung eines dichten Kapillarnetzes mithilfe von Angiogenese. Aus dem primären Gefäßplexus wird so der innere Gefäßplexus der Netzhaut, dessen Ausbildung noch vor Vollendung der Ausweitung des primären Plexus in der Peripherie beginnt. Der innere Gefäßplexus erstreckt sich in der Nervenfaserschicht.

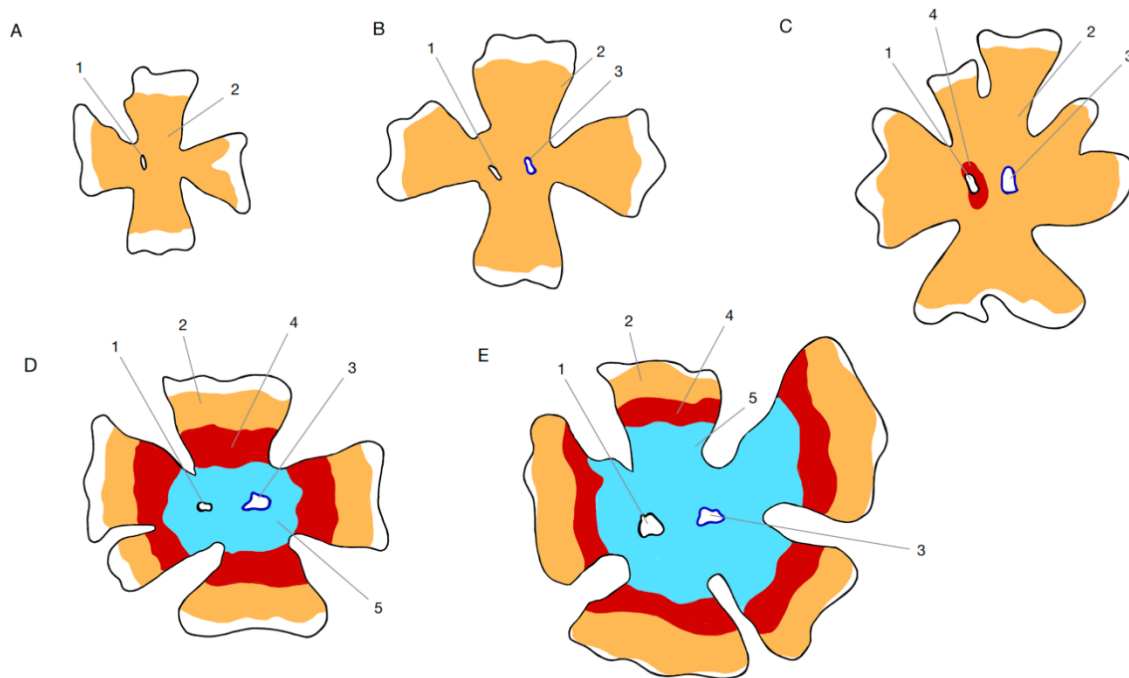


Abbildung 1: Entwicklung der Gefäßversorgung der Netzhaut

Schematische Darstellung der Gefäßversorgung im zeitlichen Verlauf der Schwangerschaft (A – E)
 (A) 19. Entwicklungswoche (EW) (B) 21 EW, (C) 26 EW, (D) 33 EW, (E) nach Abschluss der Entwicklung zum Zeitpunkt von 12 Wochen nach SSW 40; 1 – Papilla nervi optici, 2 – innerer Gefäßplexus, 3 – Makula lutea, 4 – mittlerer intraretinaler Gefäßplexus, 5 – tiefer intraretinaler Gefäßplexus
 Quelle: eigene Abbildung, modifiziert nach Tamm et al. (114)

A zeigt, dass dieser Prozess in der EW 18 bis 19 in der Region um die Papilla nervi optici beginnt und sich von dort radiär ausbreitet. B stellt die Ausbreitung des inneren Gefäßplexus in EW 21 dar. Die Aussparung der Makula lutea temporal der Papilla nervi optici ist hier bereits deutlich erkennbar. Mit Beginn der EW 26 wachsen mit der zunehmenden Reifung der neuronalen Netzhaut weitere Gefäße am hinteren Augenpol ein. Diese Gefäße lagern sich zwischen der inneren Körnerschicht und der inneren plexiformen Schicht in die Netzhaut ein und bilden hier, wie in C dargestellt, den mittleren retinalen Gefäßplexus. Im Bereich der Makula lutea bleibt die Netzhaut hierbei jedoch bis zur EW 25 komplett gefäßfrei und der innere Gefäßplexus ist nicht an ihrer Blutversorgung beteiligt. Lediglich die einwachsenden Kapillaren aus dem tiefen intraretinalen Gefäßplexus dienen der Vaskularisation dieses Areals, wobei die Foveola, der innere Bereich der Fovea, komplett gefäßfrei bleibt. Die sich dort befindlichen Zapfen werden nur über die Choriokapillaris unterhalb der Bruch-Membran (Lamina basalis choroidea, innerste Schicht der Aderhaut) versorgt. Im weiteren Verlauf der Entwicklung erreichen die Gefäße des mittleren retinalen Plexus die äußere Seite der inneren Körnerschicht, indem sie entlang der radiären Fortsätze der Müller-Zellen migrieren. Zwischen der inneren Körnerschicht und der äußeren plexiformen Schicht entsteht der tiefe äußere

retinale Gefäßplexus (siehe D). Auch dieser breitet sich radiär aus und ist mit Erreichen eines GAs von 40+0 SSW noch nicht vollständig ausgebildet. E zeigt die vollständige Ausdehnung der Netzhautgefäße, die bei reifgeborenen Kindern etwa zwölf Wochen nach dem errechneten Geburtstermin (SSW 40) abgeschlossen ist (114, 115).

2.2.2 Epidemiologie und Ätiologie

Die ROP betrifft vor allem Frühgeborene mit einem GA unter 31 SSW und jene mit einem niedrigen Geburtsgewicht von < 1500g, wobei allgemein formuliert werden kann, dass das Risiko für die Entstehung einer ROP umso höher ist, je geringer das Geburtsgewicht ausfällt. Die Unreife des Kindes bei der Geburt gilt als wichtigster Risikofaktor für eine ROP. „Extrem frühgeborene Kinder mit einem Geburtsgewicht von 500-800g entwickeln zu 20% eine Frühgeborenenretinopathie.“ (116). Mit der steigenden Zahl der Frühgeburten weltweit und der verbesserten Überlebensrate von extrem Frühgeborenen steigt auch die Inzidenz der ROP weiter an (117). Unerkannt und unbehandelt kann die ROP weitreichende Auswirkung auf das Sehvermögen der Betroffenen haben, die bis hin zur vollständigen Erblindung führen können. So gilt die ROP heute in den entwickelten Ländern als eine der Hauptursachen für Erblindung im Kindesalter (118), wobei durch rechtzeitige Erkennung früher Stadien und die Anwendung lokaler Therapiemaßnahmen eine Erblindung weitgehend verhindert werden kann. Neben den medizinischen Folgen für die Individuen, gilt die Krankheit auch zunehmend als soziale, finanzielle und wirtschaftliche Belastung und betrifft dabei vor allem die Länder mit mittlerem bis geringem Pro-Kopf-Einkommen. In den medizinisch entwickelten Ländern gelten heutzutage viele Standards in der Versorgung der Frühgeborenen, die auch ein umfassendes Screening auf eine ROP in der Risikogruppe beinhalten. Diese Standards unterscheiden sich in den einzelnen Ländern basierend auf unterschiedlichen Definitionen und Richtlinien zur Frühgeburtslichkeit. In der aktualisierten AMWF-Leitlinie zur Augenärztlichen-Screening Untersuchung bei Frühgeborenen aus dem Jahr 2020 werden für Deutschland folgende Standards definiert. Ein ROP-Screening muss erfolgen „bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 31+0 SSW (bei nicht sicher bekanntem Gestationsalter unter 1500g Geburtsgewicht) unabhängig von einer zusätzlichen Sauerstoffgabe“ und „bei allen Frühgeborenen [...], bei denen nach Ermessen der/des betreuenden Neonatologin/en ein Risiko für die Entwicklung einer ROP besteht [...], aufgrund einer postnatalen inhalativen Sauerstoffsupplementation von mehr als 5 Tagen Dauer oder einer ECMO Therapie [...] oder relevanter Begleiterkrankungen [...]“. Von den pro Jahr etwa 65.000 frühgeborenen Kindern in Deutschland erhalten ca. 12.000 Kinder ein ROP-Screening (Stand 2018) (119).

Entscheidend in der Entstehung einer ROP ist der Sauerstoffpartialdruck (spO_2) im Blut in der ersten Zeit nach der Geburt. In utero besteht eine relative Hypoxie für den Fetus, da der

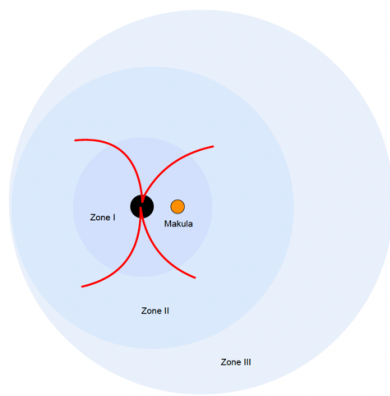
umbilikalvenöse spO_2 bei optimalem Sauerstoffangebot der Mutter 50-60 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) beträgt (120). Wie in Abbildung 1 erkennbar, ist die Entstehung des Gefäßsystems der Retina erst einige Wochen nach Erreichen eines vollen GA von 40 SSW abgeschlossen. Mit Erreichen von 27 SSW sind beispielsweise erst 70% der Gefäße angelegt. Die relative Hypoxie der Netzhaut des Fetus im Mutterleib führt zur Ausschüttung des Hypoxie-induzierten Faktor (HIF), welcher wiederum die Freisetzung von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (engl: *vascular endothelial growth factor* – VEGF) anregt. Dieses Polypeptid gilt als Hauptregulator der vaskulären Entwicklung und Homöostase und ist ein essenzieller Wachstumsfaktor für Endothelvorläuferzellen sowie für proliferierende Endothelzellen. VEGF aktiviert Rezeptoren auf diesen Zellen, um das Überleben, die Proliferation, die Permeabilität und die Taxis zur VEGF-Quelle zu fördern (121). Je nach dem Grad der Aktivierung des HIF/VEGF-Systems und dem Entwicklungskontext kann das Ergebnis ein Gefäßwachstum, eine Stabilisierung oder eine Rückbildung sein (122). Durch eine frühzeitige Geburt und dem dadurch vorzeitig einsetzenden pulmonalen Gasaustausch kommt es zu einem Anstieg des spO_2 auf 80-100mmHg. Dieser rapide Anstieg der Sauerstoffsättigung führt zu einer relativen Hyperoxie (eine für das GA zu hohe Sauerstoffverfügbarkeit), wodurch die Expression der Gene, die durch Hypoxie reguliert werden, supprimiert wird. Die reduzierte VEGF-Bildung führt so zu einer Hemmung der retinalen Gefäßentwicklung, welche als Demarkationslinie (ROP-Stadium 1) in der Funduskopie erkennbar ist. Mit Erreichen eines Reifealters von etwa 32-34 Wochen kommt es zu einer zweiten Phase der ROP-Entstehung, da aufgrund der einsetzenden retinalen Reifung ein erhöhter Sauerstoffbedarf der Netzhaut besteht und es somit zu einer relativen Hypoxie kommt. Diese fördert die Anreicherung von HIF und VEGF, die eine ungerichtete Bildung von neuen Gefäßen (Neovaskularisation) in der Netzhaut auslösen. Ist die pathologische Vaskularisation im Rahmen einer ROP weiter fortgeschritten, kann es zu einem Abheben der Retina von der Aderhaut kommen. Hier bildet sich an der Demarkationslinie eine Falte, die in der Funduskopie als Leiste (ROP-Stadium 2) sichtbar ist. Bei einer Ausweitung in den Glaskörper (ROP-Stadium 3) kann es zu Blutungen kommen. Die begleitenden Myofibrillen können durch Kontraktion zu einer traktiv bedingten partiellen (ROP-Stadium 4) oder kompletten Netzhautablösung (ROP-Stadium 5) führen, die in Gesichtsfeldausfällen oder einer vollständigen Erblindung enden kann und operativ versorgt werden muss (119, 123).

Um das Überleben von extrem Frühgeborenen zu gewährleisten, müssen diese sehr häufig maschinell beatmet werden. Dabei gibt es zahlreiche Diskussionen, welche Zielparameter als optimale Oxygenierung des Blutes angestrebt werden sollten, da Hyperoxie viele Folgeschäden haben kann, ein zu niedriger Sauerstoffpartialdruck aber das Mortalitätsrisiko erhöht (119, 124). Eine inhalative Sauerstoffsupplementation gilt daher vor genetischen

Komponenten (125, 126), intrauterinen Wachstumsretardierungen (127), schlechtem postnatalen Gedeihen (128) und den hämodynamischen Folgen von Infektionen (129-131) als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer ROP.

Für die Beurteilung der Prognoseeinschätzung und Therapiebedürftigkeit ist die Einteilung der ROP anhand der *Internationalen Klassifikation zur Zoneneinteilung der ROP* (ICROP) ausschlaggebend. Die Netzhaut wird dabei nach Auftreten der Vaskularisationsgrenzen in Relation zur Lokalisation des Nervus opticus eingeteilt, da die Gefäße von der Papille kommend nach peripher wachsen. Zone I beinhaltet einen Kreis mit dem Radius von doppelter Makulapapillendistanz, Zone II einen Kreis mit dem Radius von Papille bis nasaler Ora serrata und Zone III das sich temporal der Zone II befindende Areal. Weiterhin sind die Zeichen der Plus-Disease wichtig für die Prognose. Diese liegt vor, wenn stark gewundene Gefäße (Tortuositas vasorum) und eine pathologische Dilatation der Venen am hinteren Pol nachweisbar sind. Weitere prognoseverschlechternde Zeichen, die auf einen pathologischen Blutfluss hindeuten, sind Glaskörpertrübung, sowie Irishyperämie und Irisrigidität.

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Frühgeborenenretinopathie (ROP)

Stadien		Plus-Disease
Stadium 1	Demarkationslinie	Glaskörpertrübungen Rigide Pupille Iris-Gefäßerweiterung Tortuositas der Netzhautgefäße Blutungen
Stadium 2	Prominente Leiste	
Stadium 3	Leiste und extraretinale Proliferationen	
Stadium 4	Extraretinale Proliferationen und partielle Ablatio retinae	
Stadium 5	Totale Ablatio	
Typ-1-ROP		
<i>Behandlungsindikation</i>		
Zone-I-ROP	Jedes Stadium, wenn Plus-Disease vorhanden	
Zone-I-ROP	Stadium 3 auch ohne Plus-Disease	
Zone-II-ROP	Stadium 2 oder 3 mit Plus-Disease	
Typ-2-ROP		
<i>engmaschige Kontrollen</i>		
Zone-I-ROP	Stadium 1 oder 2 ohne Plus-Disease	
Zone-II-ROP	Stadium 3 ohne Plus-Disease	

Tabellarische Darstellung der Stadieneinteilung der Frühgeborenenretinopathie (ROP) mit Einteilung in Typ-1-ROP und Typ-2-ROP nach Therapieverfahren. Zusätzlich: Schematische Abbildung der Zoneneinteilung in Zone I, II und III (unten rechts).
Quelle: eigene Tabelle und Abbildung modifiziert nach Grehn et al (116)

Wie in Tabelle 1 dargestellt, besteht eine Behandlungsindikation in Zone I bei Vorliegen der Stadien 1-3 mit Plus-Disease in mindestens 2 Quadranten oder bei Vorliegen eines Stadium 3 ohne Plus-Disease, sowie bei Vorliegen des Stadium 2 oder 3 in Zone II in fünf

zusammenhängenden oder acht nicht zusammenhängenden betroffenen Netzhautarealen, die durch Uhrzeitangaben in zwölf Bereiche eingeteilt werden. Engmaschig beobachtet werden die Stadien 1 und 2 in Zone I ohne Plus-Disease oder das Vorliegen von einem Stadium 3 ohne Plus-Disease in Zone II, um Übergänge in andere Stadien frühzeitig zu erfassen. Diese werden aber primär nicht behandelt (116, 123).

Zu den lokalen Therapiemöglichkeiten, die das Voranschreiten der pathologischen Vaskularisation verhindern sollen, zählt die Laserkoagulation, die Kryotherapie, die Injektion eines VEGF-Inhibitors in den Glaskörper und eine Vitrektomie bei partieller Netzhautablösung in Stadium 4. Die Laserkoagulation ist eine seit Jahren etablierte Behandlungsmöglichkeit, die der Unterbindung der VEGF-Produktion dient, indem avaskuläre Netzhautareale peripher der Vaskularisationsgrenze durch Lasern ischämisch gemacht werden. Bei der Kryotherapie wird flüssiger Stickstoff in die betroffenen Netzhautareale injiziert, um das abnorme Wachstum der Blutgefäße zu unterbinden. Allerdings besteht bei beiden Verfahren die Möglichkeit, dass es zu Gesichtsfeldeinschränkungen kommt, da die gelaserten Netzhautareale nicht mehr durchblutet werden und infolgedessen funktionslos sind. Bei der Behandlung durch intravitreale Injektion von VEGF-Inhibitoren entstehen hingegen keine Narben und auch das Risiko, eine hochgradige Kurzsichtigkeit zu erleiden, ist geringer (132). Dennoch besteht auch bei dieser Therapiemöglichkeit ein Risiko für Beeinträchtigungen des Organismus außerhalb des erwünschten Effekts, die zum momentanen Zeitpunkt noch nicht ausreichend erforscht sind (133). Es gibt mittlerweile Fallberichte, die zeigen, dass Rezidive der ROP auch noch viele Monate nach einer Anti-VEGF Behandlung wieder auftreten können (134).

Die Folgen einer ROP sind weitreichend. Im Kindesalter führt sie zu einer Zunahme der fovealen Netzhautdicke und die Verlagerung der Makula nach temporal kann zu Pseudostrabismus führen. Diese Verlagerung und die Verziehung der Blutgefäße ist auch im Erwachsenenalter noch erkennbar. Zudem können die Augen eine hohe Kurzsichtigkeit aufweisen und auch im späteren Leben bleibt die Möglichkeit bestehen, dass sekundäre Löcher in der Netzhaut und eine Ablatio entstehen, die zur Erblindung führen können (116).

2.3 Morphologie und Funktion des Auges

2.3.1 Hornhaut und vordere Augenkammer

2.3.1.1 Aufbau und Funktion

Das menschliche Auge lässt sich sowohl morphologisch als auch funktionell in verschiedene Abschnitte einteilen. Die äußere Schicht des Augapfels (Bulbus oculi) wird durch die Tunica fibrosa bulbi gebildet und beinhaltet die Hornhaut (Cornea) und die Lederhaut (Sklera). Der mittlere Teil, die Tunica vasculosa bulbi, wird gebildet durch die Regenbogenhaut (Iris), die Aderhaut (Choroidea) und den Ziliarkörper (Corpus ciliare). Die Netzhaut (Retina) bildet die innere Schicht, die Tunica interna bulbi. Der Innenraum des Bulbus wird in eine vordere und

eine hintere Augenkammer geteilt und enthält den Glaskörper (Corpus vitreum) und die Linse (Lens Cristallina). Die Bindehaut (Konjunktiva), Lider (Palpebrae) und Tränenorgane bezeichnet man als Anhangsgebilde des Auges und dienen dessen Schutz und Befeuchtung. Funktionell unterscheidet man einen lichtbrechenden und einen lichtwahrnehmenden Teil. Der lichtbrechende Anteil wird auch als dioptrischer Apparat bezeichnet und umfasst neben der Hornhaut und der Linse auch den Glaskörper und das Kammerwasser in der vorderen Augenkammer. Die Netzhaut stellt den lichtwahrnehmenden Anteil dar.

Die Hornhaut ist ein transparentes, avaskuläres Gewebe und bildet die äußere Begrenzung des Auges nach vorne. Sie ist wie ein Uhrglas in die Lederhaut (Sklera) eingelassen, wobei der Limbus corneae als seichte Rinnen zwischen beiden liegt. Die Hornhaut nimmt verschiedene Funktionen ein und gilt als eine der wichtigsten Strukturen für das optische System des Auges. Im Zusammenspiel mit dem Kammerwasser in der vorderen Augenkammer hat sie durch ihre Wölbung mit einer Brechkraft von +43 Dioptrien (dpt) einen maßgeblichen Anteil an der Gesamtbrechkraft des Auges. Diese beträgt nach Gullstrand am Emmetropauge 58,635 dpt. Auch der Unterschied zwischen den Brechungsindizes von Luft (1,0) und der Hornhaut (1,3375) trägt zur hohen Brechkraft bei. Die Hornhaut ist meist horizontal elliptisch und hat bei Erwachsenen einen durchschnittlichen Durchmesser von 11,5 Millimeter (mm) in der Horizontalen und 10,5mm in der Vertikalen. Sie ist sphärisch gewölbt mit einem Radius von etwa 7,8mm. Im Zentrum ist die Hornhaut dünner (0,55mm) als in der Peripherie (0,70mm) (116).

Anatomisch besteht die Hornhaut aus mehreren Schichten, die verschiedene Funktionen erfüllen. Abbildung 2 dient schematisch der Veranschaulichung des mikroskopischen Aufbaus. Der Tränenfilm weist einen dreischichtigen Aufbau auf und besteht von außen nach innen aus einer Lipidschicht (A), die in den Meibom-Drüsen gebildet wird. Sie setzt die Oberflächenspannung der darunter liegenden wässrigen Schicht (B; aus der Tränendrüse) herab und verbessert so die Benetzung der sonst rauen Hornhautoberfläche. Eine glatte Hornhautoberfläche ist essenziell für die Entstehung einer scharfen Abbildung auf der Netzhaut. Zusätzlich verhindert die Lipidschicht die schnelle Verdunstung der wässrigen Schicht. Die innen liegende Muzinschicht (C) wird in den Becherzellen der Bindehaut gebildet und bewirkt, dass die wässrige Schicht auf der Epitheloberfläche haftet. Neben der Steigerung der optischen Qualität der Hornhaut dient der Tränenfilm auch durch das enthaltene bakterizide Enzym Lysozym der Abwehr von Erregern. Das mehrschichtige, nicht-verhornende Plattenepithel (D) funktioniert ebenso als oberflächliche Barriere gegen das Eindringen von Bakterien und Fremdstoffen. Seine basalen Zellen sind mittels Hemidesmosomen fest auf der Bowman-Membran (E) verankert und werden durch Stammzellen am Limbus kontinuierlich

ersetzt. Eine Zerstörung der Limbusstammzellen führt zum Überwachsen von Bindehautepithel auf die Hornhaut. Die Bowman-Membran (*Lamina limitans anterior*) ist etwa 10-20 Mikrometer (μm) dünn und wie das darunter liegende Hornhautstroma (F) aus kollagenem Bindegewebe aufgebaut. Sie besteht aus einer Akkumulation von Proteoglykanen und zufällig angeordneten Kollagenfibrillen, die mit einem Durchmesser von 20-30 Nanometer (nm) etwa ein Drittel dünner sind als die Kollagenfibrillen des Stromas. Das Hornhautstroma besteht vor allem aus kollagenen Fasern von Typ I und III. Die einzelnen Hornhautfibrillen haben einen konstanten Durchmesser von etwa 25 bis 30nm und sind gemeinsam innerhalb einer Hornhautlamelle (5-6 μm) exakt parallel angeordnet. Die Lamellen lagern sich wiederum in 100 bis 150-facher Ausführung zusammen und bilden so das ca. 550 μm dicke Hornhautstroma. Die Fibrillen benachbarter Lamellen stehen dabei senkrecht aufeinander und ermöglichen so die hohe Transparenz und Festigkeit der Hornhaut. Die Fortsätze der Keratozyten, die sich in dem zellarmen Hornhautstroma befinden, bilden ein Synzytium.

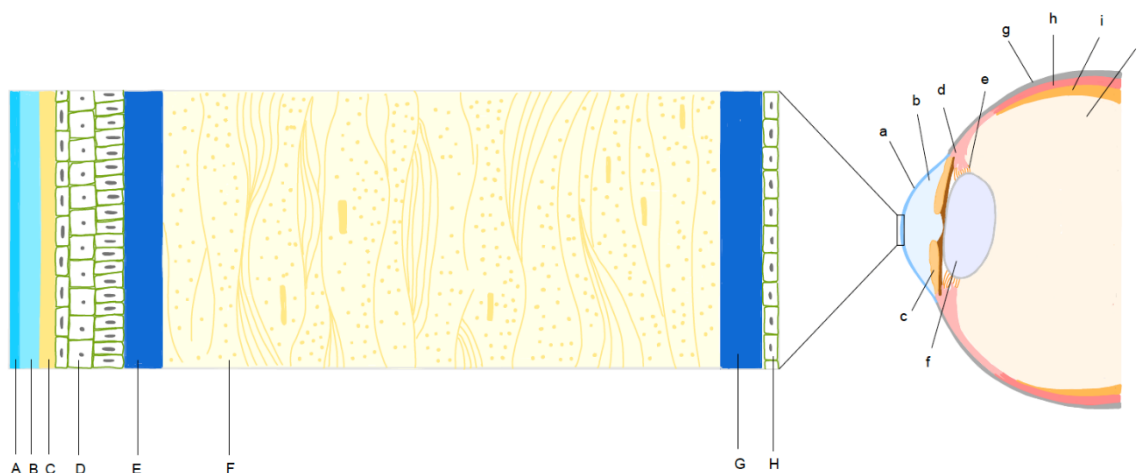


Abbildung 2: Aufbau der Hornhaut

Schematische Darstellung der Hornhautschichten und des vorderen Augenabschnitts
(A-C: Tränenfilm): A – Lipidschicht; B – wässrige Schicht; C – Muszinschicht; D – Hornhautepithel; E – Bowman-Membran (*Membrana limitans anterior*); F – Hornhautstroma; G – Descemet-Membran (*Membrana limitans posterior*); H – Hornhautendothel
A – Hornhaut (Cornea); b – vordere Augenkammer mit Kammerwasser; c – Iris; d – Ziliarmuskel (*Musculus ciliaris*); e – Zonulafasern; f – Linse; g – Lederhaut (Sklera); h – Aderhaut (Choroidea); i – Netzhaut (Retina); j – Glaskörper (*Corpus vitreum*)
Quelle: eigene Abbildung nach Grehn et al. (116)

Da eine gesunde Hornhaut keine Blutgefäße enthält, wird sie von außen durch den Tränenfilm und den Sauerstoffgehalt in der Luft, von innen durch das Kammerwasser und seitlich durch das Randschlingennetz der Bindehautgefäße ernährt. Unterhalb des Hornhautstromas befindet sich die besonders feste und widerstandsfähige Descemet-Membran (G; *Lamina limitans posterior*), welche aus elastischen Fasern (Kollagen Typ VIII) und Laminin aufgebaut ist. Sie ist transparent und homogen und gilt mit ihrem dreischichtigen Aufbau als dickste Basalmembran des menschlichen Körpers. Die ungebundene, an das Stroma angrenzende

Schicht ist ca. $0,3\mu\text{m}$ dick, während die vordere und hintere Schicht etwa eine Dicke von $2-4\mu\text{m}$ aufweisen. Die Descement-Membran schützt vor Infektionen und vor chemischer oder mechanischer Beanspruchung und heilt bei Verletzung nur unter Narbenbildung aus. Zusätzlich kompensiert sie die mit zunehmendem Alter abnehmende Pumpleistung des darunter liegenden Endothels (H). Die einzelnen Zellen des einschichtigen Hornhautendothels sind durch Tight junctions (*Zonulae occludentes*) verschlossen und schützen das Hornhautstroma so weitgehend vor dem Eindringen von Wasser. Durch den aktiven Transport von Natrium-, Kalium- und Hydrogenkarbonat-Ionen wird zusätzlich kontinuierlich Wasser aus dem Hornhautstroma entfernt und gewährleistet, dass dort ein relativ dehydrierter Zustand mit einem Wassergehalt von 78% vorliegt. Dieser Zustand trägt zur hohen Transparenz der Hornhaut bei und ist so für deren optische Funktion von großer Bedeutung. Die Dichte des Endothels nimmt mit zunehmendem Alter des Menschen ab und sinkt von etwa 3500 Zellen/ mm^2 beim Jugendlichen auf rund 2000 Zellen/ mm^2 beim älteren Menschen. Unter einer Anzahl von 800 Zellen/ mm^2 kommt es zu einer Endothelinsuffizienz, da die verbleibenden Endothelzellen die Pumpfunktion und somit die Transparenz der Hornhaut nicht aufrechterhalten können. Durch die resultierende Wassereinlagerung quellen das Epithel und das Hornhautstroma auf, sodass die Hornhaut trübe wird und durch die Verdickung Descementfalten entstehen.

Innerviert wird die Hornhaut durch zahlreiche frei endende Nervenfasern des Nervus Ophthalmicus aus dem Nervus Trigemini. Besonders wichtig ist dabei der mechanische Lidschluss, um die Hornhaut vor Verletzung durch Traumata oder ultraviolette-(UV)-Strahlung zu schützen. Die ausgeprägte sensible Innervation führt bei Verletzung oder Entzündung zu starken Schmerzen und ist meist an einen Tränenfluss gekoppelt (116, 135).

Die vordere Augenkammer wird anatomisch von der Rückfläche der Hornhaut, dem Kammerwinkel, der Irisvorderfläche und der Linsenvorderfläche im Bereich der Pupille begrenzt. Die hintere Augenkammer wird begrenzt durch die Rückfläche der Iris, den hinteren Übergang der Iris in den Ziliarkörper (Sulcus ciliaris), den Zonulaapparat, die Ziliarfortsätze, die Vorderfläche des peripheren Glaskörpers und die periphere Linsenrückfläche. Die vordere Augenkammer ist deutlich größer als die hintere Augenkammer. Beide enthalten Kammerwasser, welches mittels Ultrafiltration und aktiver Sekretion vom Ziliarepithel gebildet wird. Etwa $2\mu\text{l}$ fließen pro Minute von der hinteren Augenkammer zwischen Iris und Linse durch die Pupille in die vordere Augenkammer und ernähren dabei die Linse und die Hornhaut. Etwa 85% des Kammerwassers verlassen das Auge über ein schwammartiges Maschenwerk, das Trabekelwerk (Trabeculum corneosclerale), im Kammerwinkel. Durch dieses gelangt das Kammerwasser in den ringförmigen Schlemmkanal mit seinen 20-30 Abflusskanälchen. Diese leiten das Kammerwasser sowohl in die oberflächlichen Bindehautvenen als auch in die tiefen

intraskleralen Venenplexus weiter. Die anderen 15% des Kammerwassers gelangt insbesondere durch die Septen des Ziliarmuskels in das Gefäßsystem der Aderhaut. Ist der Kammerwasserabfluss gestört, steigt der Druck im Auge und es kann zu Schädigungen am Sehnerv kommen. Bei Erkrankungen der Iris können Proteine durch das Endothel der Irisgefäße (Blut-Kammerwasser-Schranke) diffundieren und die Zusammensetzung des Kammerwassers verändern (116).

In der vorderen Augenkammer besteht durch die *anterior chamber associated immune deviation* (ACAID) durch die Hemmung von CD4+, Th1- und Th2-Zellen und B-Zellen eine Immuntoleranz, die die Immunantwort auf Antigene in der Vorderkammer reguliert. Dieser natürliche Mechanismus dient dazu, eine Immunreaktion des Auges, die mit möglicher Beeinträchtigung der Sehfunktion einhergehen könnte, zu unterdrücken und Folgeschäden, die bis hin zur Erblindung führen können, zu minimieren (136).

2.3.1.2 Entwicklung

In der Embryonalperiode ist die morphologische Entwicklung des Auges eng mit der des zentralen Nervensystems verbunden. Hierfür ist bei den folgenden Altersangaben in Tagen zu beachten, dass diese nur als Richtwerte dienen sollen, da der genaue Zeitpunkt der Befruchtung oft nicht eindeutig festgelegt werden kann.

Die Entwicklung des menschlichen Auges ist ein komplexes Geschehen, welches das koordinierte Zusammenspiel von Zellen unterschiedlicher Herkunft erfordert. Die verschiedenen Anteile des Auges entstehen aus Zellen, die ursprünglich vier embryologischen Strukturen entspringen. Aus dem Neuroektoderm (Neuralrohr) des Prosencephalons (Vorderhirns) entstehen die Nervenzellen und das retinale Pigmentepithel der Netzhaut. Auch die Müller-Gliazellen und Astrozyten, das Ziliarepithel, das pigmentierte Irisepithel und die Zellen der inneren Augenmuskulatur haben ihren Ursprung im Neuroektoderm. Die Linse und das Hornhautepithel entstammen dem oberflächlichen Ektoderm. Aus dem Mesoderm bilden sich die Endothelzellen der Blutgefäße und des Schlemm-Kanals und die Mikroglia. Die Neuralleiste bildet wiederum das Endothel und das Stroma der Hornhaut sowie das Stroma der Iris, der Aderhaut und des Ziliarkörpers und die Sklera.

Abbildung 3 dient als schematische Darstellung der embryologischen Entwicklung des menschlichen Auges. Das Neuralrohr ist die Anlage von Gehirn und Rückenmark und entsteht in etwa der vierten Entwicklungswoche (A) durch die verschmelzenden Neuralfalten, die ursprünglich dem Ektoderm entstammen. Der Verschluss des Neuralrohrs setzt sich von der Mitte der Keimscheibe in rostrale und kaudale Richtung fort, bis auch seine beiden Enden (rostraler und kaudaler Neuroporus) mit Beginn der fünften Entwicklungswoche verschlossen sind (B). Unmittelbar bevor sich der rostrale Neuroporus (vordere Öffnung des Neuralrohrs) verschließt, bildet sich beidseits eine Furche, die als Sulcus opticus bezeichnet wird und die

Anlage des zukünftigen Auges darstellt. Anschließend löst sich das Neuralrohr vom Ektoderm ab und verlagert sich unter die Haut. Mit Beginn der EW 5 wird aus dem Sulcus opticus durch eine kugelige Vorwölbung das Augenbläschen. Durch sein Wachstum kommt es in Kontakt mit dem Ektoderm der seitlichen Kopfregion, während es über den Augenstiel mit dem rostralen Ende des Neuralrohrs, welches sich im Verlauf weiter zum Vorderhirn (Prosencephalon) differenziert, verbunden bleibt. In C ist gezeigt, dass sich die Zellen des Ektoderms in der seitlichen Kopfregion vergrößern und so die scheibenförmige Linsenplakode bilden. Mithilfe von Transkriptionsfaktoren, insbesondere dem *Pax6*, wird auf molekularer Ebene die Wechselwirkung der Zellen der Linsenplakode mit denen des Augenbläschens koordiniert und es kommt zum weiteren Voranschreiten der Augenentwicklung. Mit Erreichen der EW 6 faltet sich, vermittelt über *Pax6*, das Augenbläschen kelchförmig zu dem Augenbecher um. Wie in D erkennbar, entstehen die doppelwandigen Augenbecher, indem sich die Augenbläschen mittig wieder zurück nach innen drücken. Der Hohlraum zwischen den beiden Schichten der Augenbecher wird als Sehventrikel bezeichnet. Er bildet sich im Verlauf zurück. Die Linsenplakode stülpt sich in den Augenbecher hinein und es kommt zur Entstehung der Linsengruben. Die Zellen der Linsengruben sind vorerst noch über den Linsenstil (eine Gewebsbrücke) mit dem oberflächlichen Ektoderm verbunden, bevor sie dann den Kontakt verlieren und sich zu kugeligen Linsenbläschen umformen. Der durch das Ablösen entstandene Defekt wird durch das Oberflächenektoderm, das sich später zur Hornhaut differenziert, verschlossen. Das Linsenbläschen bildet die Anlage der Linse. Während der Bildung des Augenbechers und der Linsenbläschen wandern auch mesenchymale Zellen ein und umhüllen beide Strukturen. In F ist gezeigt, dass die Zellen dabei den Raum zwischen dem vorderen Epithel des Linsenbläschens und dem oberflächlichen Ektoderm bevölkern, welches sich daraufhin zur Hornhautanlage differenziert. In Studien konnte gezeigt werden, dass diese mesenchymalen Zellen vorwiegend aus einer multipotenten Population der Neuralleiste entstammen (137, 138). Durch ihre lockere Anordnung bildet sich zunächst ein großer extrazellulärer Raum, der spärlich mit extrazellulärer Matrix gefüllt ist und später dem Hornhautstroma entspricht. Die Zellschicht, die dem Linsenepithel unmittelbar anliegt, flacht ab und verdichtet sich über die Ausbildung von Zonulae occludentes und adherentes im weiteren Verlauf zunehmend, bis sie sich mit Erreichen der EW 10 zum Hornhautendothel differenziert hat (siehe G). Die Differenzierung des Hornhautendothels zu einer geschlossenen Endothellage ist für die Entstehung der primitiven Augenkammer von großer Bedeutung, da sie für die Trennung von vorderem Linsenepithel und Hornhaut verantwortlich ist und so erstmalig eine primäre mit Flüssigkeit gefüllte Augenkammer entstehen kann.

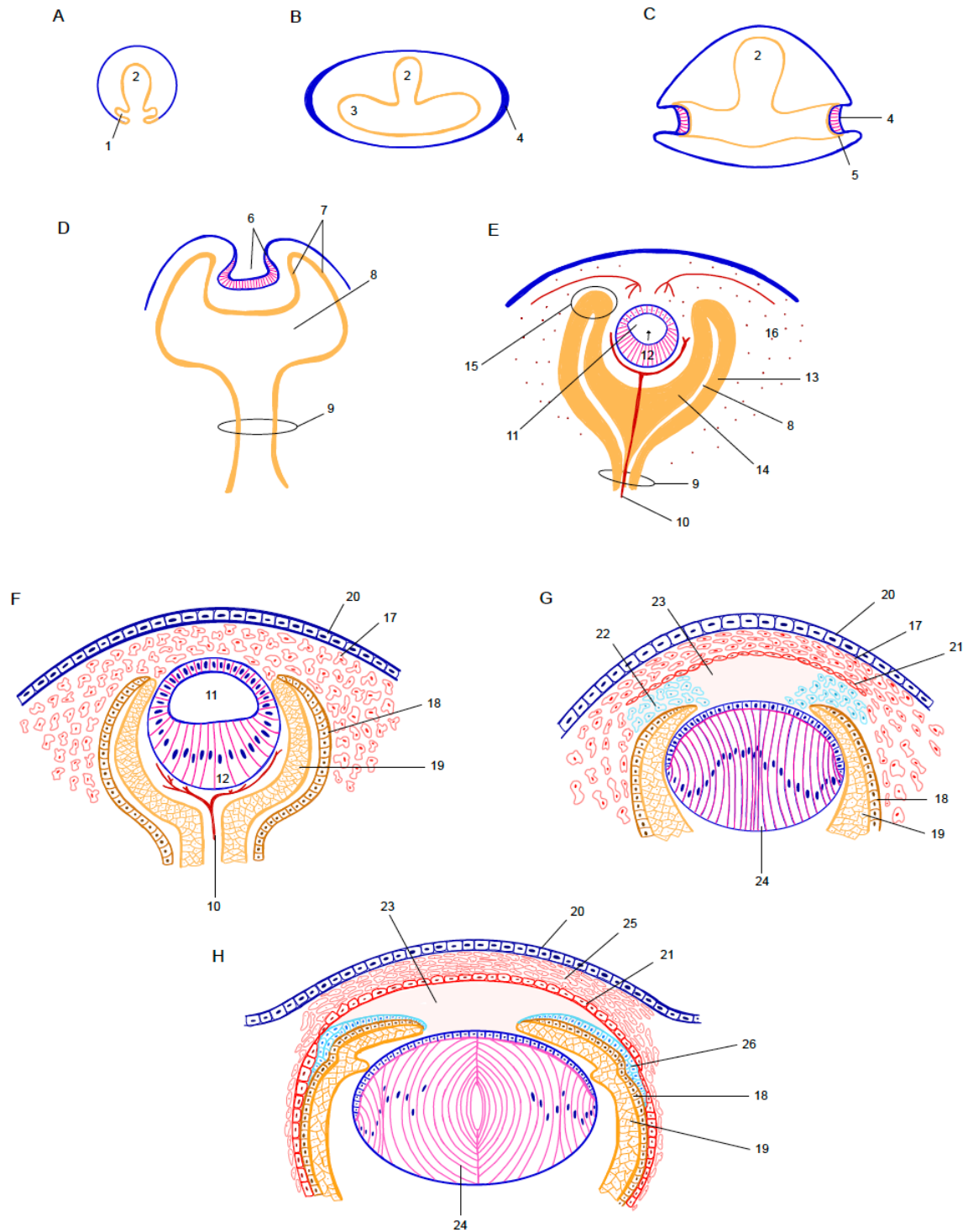


Abbildung 3: Embryonale Entwicklung des Auges

Schematische Darstellung der Entwicklung des menschlichen Auges aus der embryonalen Augenanlage aus dem Neuroektoderm und Oberflächenektoderm

Legende: A-H – zeitlicher Verlauf der Entwicklung; A – vor Verschluss des Neuroporus anterior (vierte Entwicklungswoche (EW)); B – nach Verschluss des Neuroporus anterior (fünfte EW); C D; E – sechste EW; F – achte EW; G – neun EW; H – zwölfe EW; orange – Neuroektoderm; dunkelblau – Oberflächenektoderm;

1 – Augenfurche; 2 – Prosencephalon; 3 – Augenbläschen; 4 – Linsenplakode (Einstülpung des Oberflächenektoderms); 5 – beginnende Einstülpung des Augenbläschens zum Augenbecher; 6 – Linsenstiel und -grube; 7 – Augenbecher; 8 – Sehventrikel; 9 – Augenbecherstiel, Anlage des Nervus opticus; 10 – Arteria hyaloidea; 11 – Linsenbläschen; 12 – Linsenfasern; 13 – Pigmentepithel der Retina (äußeres Blatt); 14 – Nervenzellschicht der Retina (inneres Blatt); 15 – Ziliarkörper; 16 – einwandernde Mesenchymzellen; 17 – Mesenchymzellen der Neuralleiste; 18 – pigmentiertes Epithel (äußeres Blatt); 19 – nicht-pigmentiertes Epithel (inneres Blatt); 20 – Hornhautepithel; 21 – Hornhautendothel; 22 – neue mesenchymale Zellen; 23 – vordere Augenkammer; 24 – Linse; 25 – Hornhautstroma; 26 – Ziliarkörper
Quelle: eigene Abbildung modifiziert nach Cvekl et al. (137)

Das Hornhautepithel differenziert sich ähnlich zum Hornhautendothel und bildet ebenso eine geschlossene einschichtige Basallamina, die zukünftige Descement-Membran. Die weiteren Schichten der Hornhaut bilden und vernetzen sich im Verlauf der nächsten Entwicklungsmonate bis zur Geburt. Die vordere Kante des Augenbechers ragt nach der Trennung der Hornhaut von der Linse in die entstandene primitive Kammer hinein und weitere Neuralleistenzellen wandern in den Winkel zwischen Hornhautanlage und vorderer Kante des Augenbechers (hellblaue Zellen in G). Sie erreichen diesen Winkel, der später zum Kammerwinkel wird, etwa ab der neunten EW. Die Anlage von Iris und Ziliarkörper entsteht durch Proliferation der vorderen Zellen des Augenbechers und seiner zunehmenden Verlängerung. Nach Abschluss der zwölften EW (siehe H) beginnt die Irisanlage, die primäre Augenkammer in eine vordere und eine hintere Augenkammer zu unterteilen. Die wandernden Neuralleistenzellen des Kammerwinkels migrieren kontinuierlich entlang der Außenseite der Anlage weiter und bilden über Weiterentwicklung in Fibroblasten schließlich das Stroma von Iris und Ziliarkörper. Die Melanozyten des Irisstromas stammen dabei auch aus der Neuralleiste, aber diese Zellen können hier erst mit Vollendung der Schwangerschaft beobachtet werden. Die Synthese von Melaningranula setzt meist erst in den ersten Tagen nach der Geburt ein.

Die Entwicklung der Linsenbläschen ist in E, F und G dargestellt. Sie schreitet voran, indem sich die dem Augenbecher zugewandten Zellen zu den primären Linsenfasern verlängern und dadurch in Kontakt mit den vorderen Epithelzellen des Linsenbläschens kommen. Mit Vollendung der sechsten EW ist das Lumen der Linsenbläschen dadurch vollständig verschlossen und die primären Linsenfasern verlieren ihre Zellkerne und werden in den Linsenkern verlagert. Eine Zellteilung ist dann nur noch bei den Epithelzellen möglich. Die entstehenden Zellen entwickeln sich zu sekundären Linsenfasern und werden von außen an das Linsenbläschen angelagert, um dessen Wachstum zu gewährleisten. Im Verlauf verlieren die sekundären Linsenfasern durch das Wachstum des Auges und der Linse den Kontakt zur Epithelschicht und es bilden sich Linsennähte mit der Form eines Y. Dieses Nahtsystem ist beim Neugeborenen noch erkennbar.

Die Zellen der inneren Augenhaut (*Tunica oculi interna*) gehen aus dem Augenbecher hervor. Im hinteren Bereich entsteht so die *Pars optica* der Netzhaut. Das innere Blatt des Augenbechers wird zur Anlage der Neuroretina und das äußere Blatt wird zur Anlage des retinalen Pigmentepithels. Aus der vorderen Lippe des Augenbechers entstehen im vorderen Bereich die epithelialen Bedeckungen (*Pars caeca*) von Ziliarkörper und Iris. Der sich hier entwickelnde Ziliarkörper besteht, wie in H erkennbar, aus zwei Epithelschichten: Einem inneren nicht-pigmentierten Ziliarepithel als Fortsetzung der Neuroretina und einem äußeren pigmentierten Ziliarepithel als Fortsetzung des retinalen Pigmentepithels. Die Epithelzellen des Ziliarkörpers, die im erwachsenen Auge das Kammerwasser sezernieren, entstehen somit

aus dem neuroektodermalen Neuralrohr. Beide Epithelschichten werden nach Vollendung der EW 12 durch die Ausbildung von Nexus (*Gap junctions*) zu einem funktionellen Synzytium verknüpft und können so das Kammerwasser sezernieren. Mechanisch sind sie durch Desmosomen und Puncta adhaerentia verknüpft. Auch die Bedeckung der hinteren Irisfläche ist analog der des Ziliarkörpers zweischichtig. Die Zellen der äußeren Epithelschicht, also der Fortsetzung des pigmentierten Ziliarepithels, entwickeln einen myoepithelialen Charakter und bilden mit ihren Zellausläufern ab dem dritten Trimester den Musculus dilatator pupillae. Der Musculus sphincter pupillae entwickelt sich analog aus der äußeren Epithelschicht, indem sich die Zellen vom Epithel des Augenbechers abtrennen und den Pupillenrand der Iris umkreisen. Die Augenmuskeln der Iris sind somit die einzigen glatten Muskeln des Organsimus, die aus der Anlage des zentralen Nervensystems, dem neuroektodermalen Neuralrohr, hervorgehen. Auch die Sklera wird von den mesenchymalen Zellen aus der Neuralleiste gebildet, indem sich diese in etwa der siebten EW als Fortsetzung der Hornhautanlage um den vorderen Augenbecher anordnen und sich von dort zunehmend nach hinten ausdehnen und dann an Dicke zunehmen (137, 139).

2.3.2 Optik

2.3.2.1 Sehentwicklung im Laufe des Lebens

Säugling

Die Entwicklung des Sehprozesses findet beim Säugling sowohl auf morphologischer Ebene des Auges als auch auf neurologischer Ebene statt und ist bis zum Zeitpunkt der Geburt nicht vollständig abgeschlossen (140). Die grundlegende Sehfähigkeit wird erst nach der Geburt erreicht, indem das Auge von einer angeborenen Hyperopie zunehmend emmetropisiert. Die Emmetropisierung ist ein physiologischer Prozess des Augenwachstums, der bei rund 80% der Reifgeborenen nach dem ersten Lebensjahr abgeschlossen ist (141). Etwa ab der dritten Lebenswoche ist der langsame Richtungswechsel der Augen für den Säugling möglich. Ab der sechsten Lebenswoche beginnt dann die Differenzierung und Reifung der zentralen Netzhautbereiche, besonders die der Fovea, welche für das zentrale Sehen verantwortlich ist und die höchste Sehschärfe aufweist, und die der Makula, die für Farben und Kontraste, präzise Sehschärfe und stereoskopisches Sehen verantwortlich ist (142, 143). Mit etwa acht Wochen können Neugeborene also zunehmend mehr fixieren, Helligkeiten unterscheiden und das statische Richtungssehen entwickelt sich. Im dritten bis vierten Lebensmonat beginnt neben der zunehmenden Möglichkeit zur Akkommodation und dem Erkennen von Tiefenschärfe das Bewegungssehen, die Aufnahme von Blickkontakt und die Hand-Augen-Koordination. Mit Erreichen des sechsten Lebensmonats ist dann das gezielte Greifen nach Gegenständen sowie räumliches Sehen möglich, nach dem neunten Monat gelingt das

gezielte Führen der Augen zum Greifen eines Gegenstandes. Zusätzlich ist ab diesem Zeitpunkt die Unterscheidung zwischen bekannten und fremden Gesichtern möglich (144). Vor allem im ersten Lebensjahr sind Säuglinge besonders anfällig für die Entwicklung einer Sehstörung im weiteren Leben, da die Sehentwicklung ein sensibler und vulnerabler Prozess ist, der einem abgestimmten visuellen Input bedarf (140).

Kinder und Jugendliche

Obwohl die strukturelle Ausbildung des Auges weitgehend mit Erreichen des Kleinkindalters abgeschlossen ist, ist die sensitive Sehentwicklung ein Prozess, der sich über viele Jahre fortsetzt und von verschiedenen Phasen geprägt ist. Lewis et al. untersuchten Kinder mit Katarakt und konnten so drei sensitive Phasen der Sehentwicklung feststellen: eine Phase der visuell gesteuerten normalen Entwicklung, eine für Schädigung vulnerable Phase und eine Phase der Erholung. Darüber hinaus gibt es unterschiedliche sensible Perioden für verschiedene Aspekte des Sehens (145). Besonders bedeutend ist in diesem Zusammenhang die Gefahr der Entwicklung einer Schwachsichtigkeit (Amblyopie) im Kindesalter. Eine Amblyopie ist die häufigste Ursache einer Sehschärfeminderung im Kinder- und im Erwachsenenalter und kann in ihrer Entstehung in zwei Gruppen unterteilt werden, wobei auch häufig eine Mischung beider Ausprägungen vorliegt (146). Bei der Suppressionsamblyopie werden meist auf einem Auge Gesichtsfeldanteile unterdrückt (supprimiert), weil die jeweiligen Netzhautbilder beider Augen nicht zusammenpassen. Etwa 25% der Amblyopien sind dabei auf das Vorliegen eines Strabismus zurückzuführen. Fokussiert das nicht schielende Auge mit der Fovea centralis ein Objekt, entsteht auf dem schielenden Auge ein Bild auf einem extrafovealen Bereich der Netzhaut und es kommt zu Doppelbildern. Auf den eigentlich korrespondierenden Foveae centrales beider Augen werden aufgrund der Schielstellung unterschiedliche Bilder abgebildet und es kommt zur Konfusion. Um dieses störende Phänomen zu vermeiden, werden die entsprechenden Gesichtsfeldanteile unterdrückt und es kommt folglich zu einer Amblyopie. Weitere Ursachen für die Entstehung sind beispielsweise eine kongenitale Katarakt oder Netzhaut- und Sehnervenveränderungen, wie Narben, Hypoplasien oder Kolobome. Bei der Deprivationsamblyopie fehlt hingegen häufig ein für die Sehentwicklung notwendiger visueller Reiz, sodass diese sich nicht voll umfänglich entwickeln kann (147). Die häufigste Entstehungsursache ist dabei eine höhere Refraktionsanomalie. Hyperopien ab etwa 4 dpt führen bei etwa jedem zehnten Vorschulkind zu einer Deprivationsamblyopie. Bei einem Astigmatismus größer 2 dpt sind 13% der Kinder betroffen und auch der Refraktionsunterschied (größer 2 dpt) beider Augen führt in rund 60% der Kinder zu einer Amblyopie, meist am hyperopen Auge (148). Weitere Ursachen können die Trübung der optischen Medien, vor allem durch eine kongenitale Katarakt oder Hornhautdystrophien sein (147). In Deutschland erfolgt heute im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen ab U7a am

Ende des dritten Lebensjahres ein Sehtest als Früherkennungsuntersuchung einer Sehstörung. Bei Kleinkindern ist die subjektive Sehprüfung nur sehr eingeschränkt möglich. Als orientierende Untersuchung zum Hinweis auf ein fehlsichtiges Auge kann der Okklusionsversuch durchgeführt werden. Dabei werden beide Augen einzeln abgedeckt und man beobachtet die Reaktion des Kindes. Eine Abdeckung des fehlsichtigen Auges wird meist besser geduldet als die Abdeckung des besser sehenden Auges. Eine weitere Möglichkeit bietet der Preferential-looking-Test, bei dem Säuglingen und Kleinkindern visuelle Reize in festgelegter oder zufälliger Reihenfolge präsentiert werden und deren visuelles Verhalten durch den Untersuchenden beobachtet und interpretiert wird. Alternativ kann die Visusprüfung mittels Optotypen erfolgen, zum Beispiel mit Buchstaben, Zahlen oder Landolt-Ringen. Eine manuelle Methode zur objektiven Refraktionsmessung bei Kindern bietet das Skiaskop. Dabei wird die Bewegungsrichtung von Licht aus einer sekundären Lichtquelle auf der Retina beobachtet (149).

Auch moderne Gegebenheiten der heutigen Zeit haben einen großen Einfluss auf die Entwicklung der Refraktion bei Kindern und Jugendlichen. Heutzutage steigt vor allem die Inzidenz der Myopie immer weiter an (150). Als Ursache hierfür vermutet man eine Wechselwirkung zwischen genetischen Faktoren und Umweltfaktoren. Neben genetischen Prädispositionen stellen unter anderem auch das vermehrte Arbeiten an Bildschirmen sowie der verringerte Aufenthalt im Freien Risikofaktoren für die Entstehung einer Kurzsichtigkeit dar (151). Mehrere Studien haben bestätigt, dass ein höherer Bildungsabschluss als Risikofaktor für Myopie zu betrachten ist (152-154). Fan et al. stellen in einer Metaanalyse aus 33 Studien fest, dass Teilnehmende, die eine Ausbildung über die Sekundarstufe hinaus abgeschlossen haben, im Durchschnitt 0,59 dpt mehr Myopie aufwiesen als diejenigen ohne etwaigen Bildungsabschluss (153). Die Prävalenz der Myopie steigt zudem auch mit dem Lebensalter. In Deutschland waren im Jahr 2008 0% der Kinder im Alter von 2 bis 6 Jahren von einer Kurzsichtigkeit betroffen, während Kinder im Alter von 7 bis 11 Jahren diese zu 5,5% aufweisen. Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren liegt die Prävalenz der Myopie bei 21% und steigt im Erwachsenenalter auf 41,3% an (155). Eine im Rahmen der COVID-19 Pandemie veröffentlichte Studie von Wang et al. konnte zeigen, dass der Einfluss der Heimbeschulung mit einer Zunahme der Myopie bei Kindern im Alter von sechs bis acht Jahren und von zwölf bis dreizehn Jahren assoziiert war ($p < 0,001$) (156).

2.3.2.2 Hornhautaberrationen

Optische Unregelmäßigkeiten oder Fehler in der Form der Hornhaut des Auges werden als Hornhautaberrationen bezeichnet. Sie können zu optischen Artefakten wie Sehstörung und verschwommenem Sehen bei Betroffenen führen, da sie dazu beitragen, dass das in das Auge einfallende Licht oft nicht auf genau einem Punkt in der Netzhaut fokussiert werden kann.

Optische Abbildungsfehler entstehen häufig durch unregelmäßige Lichtbrechung an der Hornhaut, der Linse sowie am Glaskörper.

Bereits im 19. Jahrhundert beschrieb Frits Zernike die optischen Fehler des Auges mittels der sogenannten Zernike-Polynome, die heute in der Augenheilkunde für die genauere dreidimensionale Oberflächenanalyse der Hornhaut eingesetzt werden. Die Zernike-Koeffizienten werden oft in der Wellenfrontanalyse verwendet, um die genaue Art und den Grad der optischen Unregelmäßigkeiten zu bestimmen. Eine Wellenfront kann vereinfacht als eine visuelle Darstellung der Ausbreitung von Wellen, in diesem Fall von Lichtwellen, beschrieben werden. So beschreibt eine Wellenfront die Front oder die Fläche, die die vorderen Kanten einer Welle in einem bestimmten Zeitpunkt darstellt, während sich ein Medium in ihr ausbreitet. Wenn geradliniges Licht durch eine optische Linse oder ein anderes Medium mit unterschiedlicher Brechungsgeschwindigkeit hindurchtritt, wird seine Wellenfront verzerrt oder geändert. In der Augenheilkunde und der Optometrie werden spezielle optische Sensoren und Kameras genutzt, um die Wellenfront des einfallenden Lichts nach seinem Durchgang durch das Auge zu erfassen. Die Grundidee dabei ist es, vom Abbildungsfehler, der durch die Hornhaut verursacht wird, auf die eigentliche Hornhautkontur zurückzuschließen. Wird Licht mit geradlinigen Wellenfronten auf eine Hornhaut projiziert, werden diese beim Auftreffen auf die Oberfläche zum Teil reflektiert. Angenommen, die Hornhaut sei ein rein rotationssymmetrisches Gebilde mit absolut ebener Oberflächenkontur, würde das teilreflektierte Licht die Hornhaut mit Lichtwellen von nahezu perfekter Kugelgestalt verlassen. Dies entspricht der Referenzwelle. Da in der Realität keine Hornhaut absolut rotationssymmetrisch ist, weicht das reflektierte Licht dieser idealen Form der Referenzwelle ab. Abbildung 4 dient der schematischen Darstellung des Wellenfrontfehlers einer von einer Hornhaut reflektierten Welle. Hier wird ausgehend von einer Placidoscheibe die Wellenfront auf die Hornhautvorderfläche projiziert und von dieser wieder reflektiert. Dabei bildet sich eine von der Referenzwelle abweichende Form. Die orangenen Pfeile zeigen exemplarisch den Wellenfrontfehler an den beiden expliziten Punkten W1 und W2. Die Hornhautvorderfläche, betrachtet als reflektierendes System, verursacht so unterschiedliche Abbildungsfehler, die in Form von Zernike-Koeffizienten interpretiert werden können, welche die verschiedenen Arten von Aberrationen quantifizieren und Informationen darüber liefern, wie das optische System des Auges korrigiert werden kann, um die bestmögliche Sehschärfe und -qualität zu erreichen (157, 158).

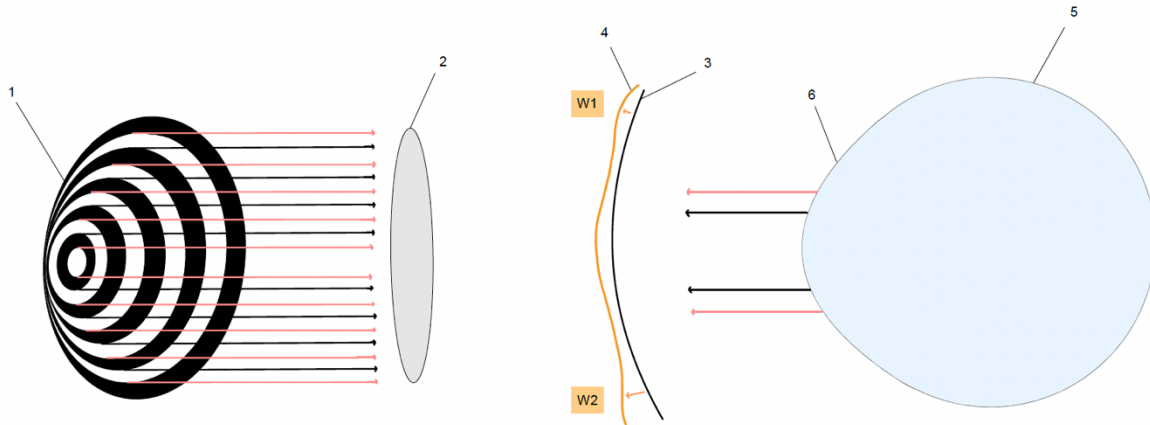


Abbildung 4: Wellenfrontfehler des menschlichen Auges

Schematische Darstellung des Wellenfrontfehlers des menschlichen Auges

Legende: 1 – Placidoscheibe; 2 – Wellenfront, 3 – Referenzwelle; 4 – reflektierte Welle; 5 – Auge; 6 – Hornhautvorderfläche

Quelle: eigene Abbildung modifiziert nach Grünauer-Kloevekorn et al (158)

Beschreibung der Zernike-Polynome

Die Zernike-Polynome sind eine Reihe von mathematischen Funktionen in Form von orthogonalen Polynomen zur Beschreibung von Aberrationen in optischen Systemen. Jedes Zernike-Polynom beschreibt eine bestimmte Art von Verzerrung oder Aberration, die in der Wellenfront auftreten kann. Sie sind dabei auf einem kreisförmigen Bereich definiert, der die optische Apertur des Systems repräsentiert. Ihre Berechnung erfolgt in einem Polarkoordinatensystem, auf dem jeder Punkt (W) der beschriebenen Wellenfronten mithilfe folgender Parameter dargestellt werden kann. Jedes Zernike-Polynom hat einen eindeutigen Satz von radialem (n) und azimuthalem (m) Index, die bestimmen, wie viele konzentrische Kreise und wie viele Keile im Polynom enthalten sind. Zur Berechnung werden Polarkoordinaten (r, θ) , wobei r der Radius gemessen vom Zentrum ist und θ den Winkel zur horizontalen Achse beschreibt, verwendet. Um eine standardisierte Darstellung der Polynome unabhängig von der tatsächlichen Aperturgröße der gemessenen Wellenfront (Pupille) zu gewährleisten, wird der Durchmesser auf einen Einheitskreis normiert, sodass der Rand des Kreises den Wert 1 hat. Der verwendete Radius nimmt daher Werte zwischen 0 und 1 an, der Winkel Werte zwischen 0 und 2π . Jedes einzelne Zernike-Polynom ist eine Funktion der radialen und winkelabhängigen Komponente und lässt sich in einer allgemeinen Formel darstellen: $Z_n^m(r, \phi)$. Dabei bestimmt der radiale Index (n) die Potenz, mit der ein Abbildungsfehler in radiärer Richtung zunimmt. Er beschreibt die Anzahl der konzentrischen Kreise oder Wellenringe im Polynom und ist definiert durch den höchsten Exponenten des Radius in der expliziten Formeldarstellung jedes Polynoms. Der azimuthale Index (m) legt die Winkelfrequenz fest, mit der die trigonometrische Funktion radial um das Zentrum läuft und beschreibt so die Anzahl der Keile oder Segmente im Polynom. Bei m und n handelt es sich

um nichtnegative ganze Zahlen, für die gilt: $n \geq m$. Der gesamte Abbildungsfehler W der Wellenfront wird durch die Bestimmung der Summe der einzelnen Basisfunktionen errechnet: $\sum c_n^m Z_n^m$, wobei die Formelkomponente c als Zernike-Koeffizient oder auch Aberrationskoeffizient betrachtet wird. Er beschreibt den Anteil jedes einzelnen Zernike-Polynoms in den Gesamtabberationen. Ist er null, so kommt dieses Zernike-Polynom nicht im Gesamtfehler vor (158, 159).

Abbildung 5 zeigt verschiedene Zernike-Polynome bis zur vierten Ordnung sowie ein Beispiel der sechsten Ordnung. Die optischen Fehler des Auges können anhand der Zernike-Polynome unterteilt werden in Aberrationen niedriger Ordnung (engl.: *lower order aberrations* - LOA; Z_0 - Z_2) und Aberrationen höherer Ordnung (engl.: *higher order aberrations* - HOA; Z_3 - Z_5). Dabei handelt es sich jeweils um Abbildungsfehler, die anders als die chromatischen Aberrationen, welche die Wellenlängenabhängigkeit der Brechzahl beschreiben, um monochromatische Aberrationen, bei denen Licht einer bestimmten Wellenlänge an nicht ideal geformten oder nicht ideal zentrierten Fläche gebrochen wird. Während die Aberrationen niedriger Ordnung (Sphäre, Zylinder, Astigmatismus) mit herkömmlichen Brillengläsern oder Kontaktlinsen korrigiert werden können, sind die Aberrationen höherer Ordnung (sphärische Aberration, Koma, Dreiblattfehler) weitaus komplexer und können nicht korrigiert werden. Ihr Vorkommen kann in Art und Ausmaß vielfältig sein, wobei im menschlichen Auge die Koma am stärksten ausgeprägt ist, gefolgt vom Dreiblattfehler (engl.: *Trifoil*) und der sphärischen Aberration (auch: Öffnungsfehler) (160). Die HOA äußern sich klinisch vor allem durch eine erhöhte Blendempfindlichkeit (Koma) und eine herabgesetzte Kontrastschärfe (sphärische Aberration).

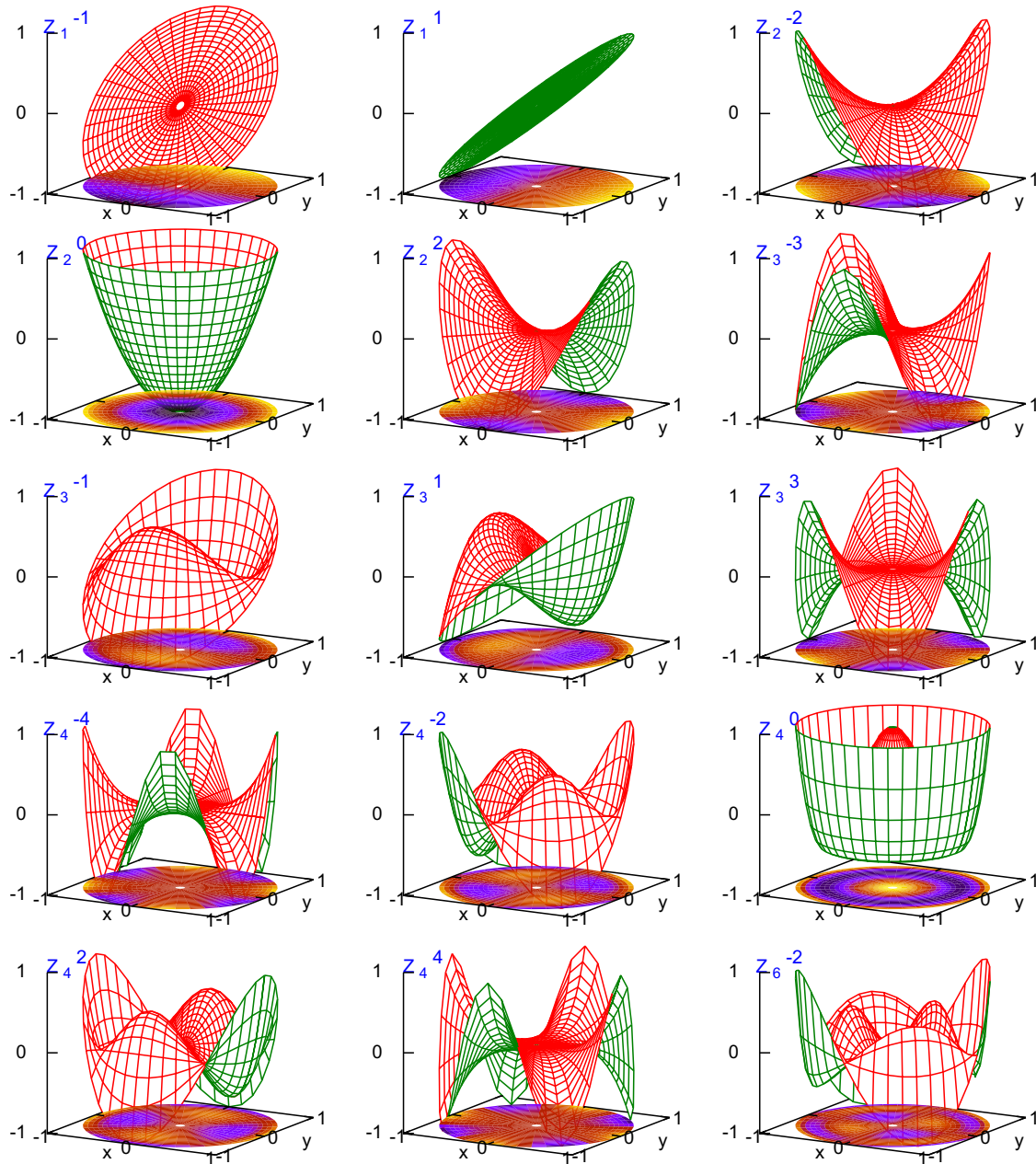


Abbildung 5: Verschiedene Zernike-Polynome

Schematische Darstellung verschiedener Zernike Polynome bis zur vierten Ordnung und ein Beispiel eines Polynoms sechster Ordnung
Legende: von links nach rechts: Z_1^{-1} – Verkippung; Z_1^1 – Verkippung; Z_2^2 – Astigmatismus; Z_2^0 – Defokus (Unschärfeaberration); Z_2^{-2} – Astigmatismus 0° ; Z_3^{-3} – Trifoil (Dreiblattaberration); Z_3^{-1} – Koma; Z_3^1 – Koma; Z_3^3 – Trifoil (Dreiblattaberration); Z_4^{-4} – Tetrafoil (Vierblattaberration); Z_4^{-2} – Astigmatismus; Z_4^0 – Sphäre (Öffnungsaberration); Z_4^2 – Astigmatismus; Z_4^4 – Tetrafoil (Vierblattaberration); Z_6^{-2} – Astigmatismus
 Quelle: R. J. Mathar, LGPL <http://www.gnu.org/licenses/lgpl.html>, via Wikimedia Commons

2.3.2.3 Entwicklung der Aberrationen

Hornhautaberrationen können sich aus verschiedenen Gründen entwickeln. Dirani et al. untersuchten in einer Studie den relativen genetischen Einfluss auf Hornhautaberrationen in Zwillingen und stellten fest, dass bei monozygoten Zwillingspaaren die Korrelationen für

Defokusaberrationen zwischen den Paaren signifikant höher ist als bei zweieiigen Zwillingspaaren ($p < 0,05$). Für Aberrationen höherer Ordnung konnte ein Trend zu einer genetischen Komponente festgestellt werden (161). Auch bei den Hornhautdystrophien handelt es sich um bestimmte erbliche Erkrankungen oder genetische Störungen, die die Hornhautstruktur beeinflussen können und so zur Entstehung von Aberrationen beitragen können. Neben des physiologischen Alterungsprozesses, der im Laufe der Zeit zu einer Veränderung der Hornhaut und somit zur Begünstigung der Entstehung leichter Aberrationen beitragen kann, können Entzündungen oder Infektionen die Hornhautstruktur beeinflussen. Auch Verletzungen und Narben durch Traumata oder Refraktive Chirurgie können zu Hornhautaberrationen führen (162, 163).

2.3.3 Keratokonus

Als Keratokonus bezeichnet man eine fortschreitende, meist asymmetrische, nicht-entzündliche Erkrankung des Auges, die im Verlauf zu einer erheblichen Minderung des Sehvermögens führt. Es kommt dabei zu einer kegelförmigen Vorwölbung und Ausdünnung im Zentrum der Hornhaut und einer Trübung des Hornhautparenchyms. Durch die unregelmäßige Vorwölbung entsteht ein irregulärer myoper Astigmatismus, der sich nicht durch eine Brille korrigieren lässt. Infolgedessen kommt es bei den Betroffenen zu einer Reduktion der Sehschärfe mit monokularen Doppelbildern. Im betroffenen Areal kann die Hornhaut in der Dicke bis auf die Hälfte minimiert und so auf kleiner 0,2mm herabgesetzt sein. An der zentralen Verdünnung sind meist sogenannte Vogt-Linien (feine Streifen auf der Hornhautoberfläche) mittels Spaltlampe erkennbar. Sind Descement-Membran und Endothel betroffen, können diese einreißen und ihre Pumpfunktion verlieren und es kommt folglich über den Einstrom von Wasser in die Hornhaut zur Bildung eines Hornhautödems. Dies führt zu einer Trübung (akuter Keratokonus), die mit starken Schmerzen, akutem Sehverlust und erhöhtem Tränenfluss einhergeht. Eine Ausheilung erfolgt nur unter Narbenbildung und resultiert somit in einer anhaltenden Beeinträchtigung des Sehvermögens. Es werden unterschiedliche Phänotypen, wie zum Beispiel eine vorherrschende axiale Hornhautverdünnung (engl.: apex cone), eine inferiore Hornhautverdünnung (engl.: dropped cone, pellucide marginale Degeneration) oder eine generalisierte Hornhautverdünnung (Keratoglobus), beschrieben (164, 165).

Die Erkrankung tritt häufig schubweise und meist beidseits ab etwa der zweiten oder dritten Lebensdekade auf und verläuft progredient. In einer Metaanalyse zur Untersuchung der Prävalenz und Risikofaktoren des Keratokonus von Hashemi et al. aus dem Jahr 2020 wird in der analysierten Population eine Prävalenz von 1,38 pro 1000 Einwohnern [95% Konfidenzintervall (KI): 1,14 – 1,62 pro 1000] festgestellt (166). Beide Geschlechter scheinen dort gleich häufig betroffen zu sein, wobei in anderen Studien gezeigt werden konnte, dass

Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen (167, 168). Die Ätiologie des Keratokonus beruht auf einer multifaktoriellen Genese, die zum momentanen Zeitpunkt nicht vollständig geklärt zu sein scheint. Es wird vermutet, dass sowohl genetische Dispositionen, als auch das Zusammenspiel verschiedener Umweltfaktoren zur Krankheitsentstehung beitragen (169). Auf zellulärer Ebene wird die Ausdünnung des Hornhautstromas mit der Verringerung der Anzahl der Lamellen begründet, wobei auch hier die Ursache nicht vollständig geklärt ist (170). Verschiedene Studien liefern unterschiedliche Ansätze. So könnte die Ausdünnung der Hornhaut mit einem erhöhten Kollagenabbau durch proteolytische Enzyme (171, 172) oder einer verringerten Menge an Protease-Inhibitoren (173) begründet werden. Möglicherweise kommt es durch eine verringerte Adhäsion der einzelnen Kollagenlamellen (174) oder dem Auftreten von morphologisch veränderten Keratozyten (172, 175) zu einer Umverteilung der zellulären und extrazellulären Bestandteile in der Hornhaut und somit zu ihrer zentralen Ausdünnung. Zu den Risikofaktoren für die Entstehung eines Keratokonus zählen vor allem das häufige Reiben der Augen sowie Allergien, Asthma und Ekzeme in der Familienanamnese (166). Es ist bekannt, dass ein Keratokonus mit anderen rein okulären oder systemischen Erkrankungen assoziiert ist. Beispielweise tritt ein Keratokonus häufiger bei Menschen mit einer Leber'schen kongenitalen Amaurose (176) oder einem vorderen Polarkatarakt (177) auf. Bei Menschen mit Down-Syndrom kann die Prävalenz für einen Keratokonus um das 10- bis 300-fache erhöht sein (178) und auch Bindegewebsstörungen, wie beispielsweise das Ehlers-Danlos-Syndrom, sind damit assoziiert (179, 180). Die angemessene Therapie des Keratokonus beinhaltet entweder die Verwendung formstabiler Kontaktlinsen zur Korrektur des Brechungsfehlers oder das sogenannte Crosslinking zur Kollagenvernetzung, ein Verfahren, das die insuffiziente Hornhaut stärken soll. Eine Keratoplastik wird bei fortgeschrittenem Keratokonus durchgeführt und hat meist aufgrund der fehlenden Vaskularisation der Hornhaut gute Heilungschancen (116).

2.4 Frühgeburtlichkeit und morphologische Augenveränderungen

2.4.1 Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf die Augengeometrie

Bei Frühgeborenen kann die normale Entwicklung der Augenstrukturen gestört sein und zu einer veränderten morphologischen Augengeometrie führen (11, 181). Dabei können die tatsächlichen Auswirkungen der Frühgeburtlichkeit auf die Augengeometrie je nach individuellen Umständen und medizinischen Interventionen variieren (182). Zahlreiche Studien untersuchten den Zusammenhang der Frühgeburtlichkeit und ihren Folgen mit der Entstehung von abnormen Veränderungen in der Morphologie des Auges (8, 10, 181). So beschreiben Cook et al. in einer Studie, die den Zusammenhang des okulären Wachstums und der Entstehung von Refraktionsfehlern bei 136 Frühgeborenen mit und ohne Auftreten einer ROP untersucht, dass die Augen von Frühgeborenen eine kürzere Achsenlänge, eine flachere

Vorderkammer und stärker gekrümmte Hornhaut als die Augen der reifegeborenen Teilnehmenden aufwiesen. In den Studienergebnissen zeigten die axiale Länge und Vorderkammertiefe lineare Wachstumsmuster, während sich die Dicke der Linse im Laufe der Studie kaum veränderte. Bei untersuchten Säuglingen, die nicht von einer ROP betroffen waren, wies die Hornhautkrümmung ein quadratisches Wachstumsmuster auf, bei Säuglingen, bei denen sich hingegen eine ROP entwickelte, ein lineares. Zudem zeigte sich eine Korrelation zwischen der Hornhautkrümmung und dem Refraktionsstatus. Die meisten Frühgeborenen waren zu Beginn der Studie myop, wurden bei Erreichen des vollen Gestationsalters emmetrop und waren gegen Ende der Studie hypermetrop. Die Augen, die wegen ROP behandelt wurden, wiesen jedoch nur eine geringere Veränderung des Refraktionsfehler auf, wobei die Hypermetropie am Ende der Studie deutlich geringer war. Daraus ist abzuleiten, dass Augen von Frühgeborenen weniger der erwartete Hypermetropie als die Augen Reifgeborener entwickeln, was hauptsächlich auf die Unterschiede der geringeren Vorderkammertiefe und der Hornhautkrümmung zurückzuführen ist. Diese Unterschiede waren am signifikantesten bei Augen, die eine Laserbehandlung aufgrund eines fortgeschrittenen ROP-Stadiums erhielten (8).

Die Wiesbadener Frühgeborenen Studie untersuchte in einer prospektiven kontrollierten Querschnittstudie 485 ProbandInnen mit einem GA ≤ 32 SSW und ≥ 37 SSW, die zum Studienzeitpunkt zwischen 4 und 10 Jahren alt waren mit Pentacam-Scheimpflug-Bildgebung und analysierte Parameter des vorderen Augenabschnitts, kombiniert mit einer Bestimmung der Achsenlänge und damit verbundenen Faktoren. Festgestellt wurde, dass sich die Dicke der Hornhaut in ehemals frühgeborenen und reifegeborenen Studienteilnehmenden nicht unterschied. Signifikante Unterschiede konnten jedoch für das sphärische Äquivalent, den Astigmatismus, den Hornhautdurchmesser und die Achsenlänge in den untersuchten Gruppen für Kinder jünger als 7 Jahre beobachtet werden. Bei Kindern, die zum Untersuchungszeitpunkt 8 Jahre oder älter waren, konnte bei den Frühgeborenen im Vergleich zu den Reifgeborenen nur ein geringerer Unterschied festgestellt werden. Eine multivariable Analyse des Hornhautdurchmessers ergab einen Zusammenhang mit dem Geburtsgewicht und anderen perinatalen Faktoren. Der Astigmatismus korrelierte mit dem Geburtsgewicht und einer ROP-Therapie mittels Laser, die Vorderkammertiefe mit dem Geburtsgewicht, einer Laserbehandlung und dem Alter zum Untersuchungszeitpunkt. Die Achsenlänge korrelierte wiederum mit dem Geburtsgewicht und dem Alter zum Untersuchungszeitpunkt. Die Autoren der Studie spekulierten, dass die Achsenlänge und die Morphologie des vorderen Segments bei ehemaligen Frühgeborenen vor allem in den ersten Lebensjahren verändert sind und dass sich die Unterschiede im Augenwachstum in Bezug auf das sphärische Äquivalent, den Astigmatismus und die Achsenlänge bei Frühgeborenen mit voranschreitendem Alter an die Reifgeborenen angleichen (10). Andere Autoren berichteten jedoch Unterschiede, die bis in

das Erwachsenenalter bestehen bleiben. So untersuchten Petursdottir und Kollegen früh- und reifgeborene Individuen im Alter von 25 bis 29 Jahren und stellten fest, dass die Sehfunktion bei ehemals Frühgeborenen auch im Erwachsenenalter eingeschränkt zu sein scheint. Frühgeborene wiesen einen signifikant niedrigeren Fernvisus, Nahvisus und ein geringere Kontrastempfindlichkeit im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe auf. Diese Unterschiede bleiben auch nach Ausschluss von Personen mit früherer ROP und neurologischen Komplikationen bestehen und in multivariablen Analysen konnte gezeigt werden, dass eine behandelte ROP ein Risikofaktor für eine verminderte Sehschärfe im Nahbereich und für die defekte Gesichtsfeldwahrnehmung darstellt (9).

2.4.1.1 Barker Hypothese

Der britische Mediziner David Barker stellte in den späten 1980er Jahren die Barker Hypothese auf, indem er nach Durchführung zahlreicher Studien einen Zusammenhang zwischen der fetalen Entwicklung während der Schwangerschaft und einem erhöhten Risiko für das Auftreten von chronischen Krankheiten im Erwachsenenalter feststellte. Eine zentrale Idee der Barker-Hypothese beschreibt, dass unzureichende Ernährung oder andere Umweltfaktoren, die sich in einem niedrigen Geburtsgewicht oder intrauterinen Wachstumsbeschränkungen äußern können, während der fetalen Entwicklung zu langfristigen Veränderungen in der physiologischen Struktur und Funktion des sich entwickelnden Kindes führen können. Es wird angenommen, dass der Mangel an Nährstoffen und Sauerstoff während der Schwangerschaft zu Veränderungen der Entwicklung von Organen wie Leber, Herz und Pankreas führt, da sich ein Fötus, der unter Nahrungsmangel leidet, selbstständig an die entsprechende Entwicklung anpasst und so eine Umstrukturierung der Nährstoffbereitstellung im Körper erfolgt. Diese metabolischen Veränderungen sind zu diesem Zeitpunkt für das Überleben des Fötus essenziell, können aber im späteren Leben die Entstehung eines metabolischen Syndroms mit erhöhter Anfälligkeit für Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems, Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas und Hypertonie begünstigen (183-185).

2.4.1.2 Fielder Hypothese

Fielder et al. untersuchten in einer Studie, ob der Unterschied zwischen der intra- und extrauterinen Temperatur einen Einfluss auf die Entwicklung der Hornhautgeometrie hat. Dafür wurde bei 51 Frühgeborenen und 54 Reifgeborenen die mittlere Augentemperatur mittels Hand-Infrarot-Thermometer gemessen und es konnte festgestellt werden, dass diese bei den Frühgeborenen Säuglingen 36,54°C (rechtes Auge) und 36,38°C (linkes Auge) betrug, während sie bei den Reifgeborenen Kontrollen 36,40°C (rechtes Auge) und 36,25°C (linkes Auge) betrug. Da die fetale Körpertemperatur mit circa 38°C über der physiologischen Körperkerntemperatur der Mutter liegt, bedeutet dies, dass die Augen von Frühgeborenen ein

Temperaturdefizit von 1,0 bis 2,0°C erfahren, welches postnatal nicht ausgeglichen wird. Daraus haben die Autoren geschlussfolgert, dass dieser Temperaturabfall bei Individuen, die zu früh geboren werden, möglicherweise das Augenwachstum beeinflussen und eine übermäßige Abflachung der Hornhaut begünstigen kann. Dies würde wiederum erklären, warum Frühgeborene besonders zur Entwicklung einer Myopie neigen könnten (186). Im Gegensatz dazu konnte eine vor kurzem veröffentlichte Studie keinen Zusammenhang zwischen den Umgebungstemperaturen nach der Geburt und den Augenveränderungen im Erwachsenenalter zeigen (187).

2.4.2 Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf die Aberrationen

Wie bereits dargestellt, kann eine veränderte Hornhautform zur Entstehung optischer Aberrationen beitragen. Frühgeborene weisen häufiger Auffälligkeiten der Hornhautgeometrie auf, darunter eine flachere Hornhautkrümmung (8), Veränderungen des Hornhautdurchmessers (10), sowie Unterschiede in der zentralen Hornhautdicke (CCT; engl.: *central corneal thickness*) (188). Die publizierten Daten hierzu sind jedoch nicht einheitlich. Mehrere Studien berichten, dass Frühgeborene unmittelbar nach der Geburt im Vergleich zu Reifgeborene eine deutlich dickere Hornhaut aufweisen und dass die CCT-Werte im Verlauf des frühen Lebensalters sukzessive abnehmen (189, 190). Langzeitstudien deuten darauf hin, dass der initial erhöhte CCT-Wert zwar im Verlauf zurückgeht, Frühgeborene jedoch auch in der frühen Kindheit noch tendenziell höhere CCT-Werte aufweisen als reifgeborene Kinder (191-193).

In einer prospektiven Querschnittstudie im Rahmen der Wiesbadener Frühgeborenen Studie untersuchten Fieß et al. die Hornhautform ehemaliger Frühgeborener und Reifgeborener mittels Scheimpflug-Kamera und stellten einen Zusammenhang zwischen extremer Frühgeburtlichkeit (GA < 28 SSW) und Aberrationen höherer und niedriger Ordnung der Gesamthornhaut fest. Die Hauptergebnisse umfassten den Astigmatismus (Zernike: Z_2^2), die Koma (Zernike: Z_1^3), die sphärischen Aberrationen (Zernike: Z_0^4) und den quadratischen Mittelwert der Aberrationen höherer Ordnung (RMS HOA). Vor allem die vertikale Koma war bei extrem Frühgeborenen signifikant erhöht ($p < 0,001$). Dies sei auf die Form der vorderen Hornhautoberfläche zurückzuführen. Es konnte kein Zusammenhang mit der Dreiblattaberration (Trifoil) und der sphärischen Aberration festgestellt werden. Zudem wurde eine multivariable Analyse durchgeführt, um unabhängige Assoziationen von GA und ROP mit Hornhautaberrationen unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter zum Untersuchungszeitpunkt zu bewerten. Die ROP war nicht mit Aberrationen höherer Ordnung assoziiert, nachdem sie für das GA adjustiert wurde. Schlussfolgernd zeigte diese Studie, dass spezifische Hornhautaberrationen eher mit extremer Frühgeburtlichkeit als mit dem Auftreten einer ROP assoziiert sind (12).

2.4.3 Frühgeburtlichkeit und Keratokonus

Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2023 untersuchte den Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit, ROP-Auftreten und ROP-Behandlung mittels Laser und/oder intravitrealer Injektion (IVI) von antivaskulärem-endothelialen-Wachstumsfaktor (anti-VEGF) und der Hornhauttopographie der Betroffenen. Dazu wurden Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren in vier Gruppen unterteilt: Reifgeborene (Gruppe 1), Frühgeborene ohne ROP (Gruppe 2), Frühgeborene mit unbehandelter ROP (Gruppe 3) und Frühgeborene mit Laser und/oder IVI mit anti-VEGF (Gruppe 4), und mittels Galilei Scheimpflug-Kamera untersucht. Die Autoren stellten in den Gruppen der Frühgeborenen eine steile vordere Hornhautkrümmung ($p=0,016$ und $p=0,008$) für den mittleren bzw. steileren K), einen höheren vorderen und hinteren Hornhautastigmatismus ($p=0,036$ bzw. $p=0,016$) und eine dünnere Pachymetrie ($p<0,001$) im Vergleich zu den reifgeborenen Kontrollen auf. Die mit dem Laser behandelten ROP-Augen wiesen eine steilere vordere Hornhautverkrümmung ($p=0,040$ für steiles K) und einen höheren vorderen Hornhautastigmatismus ($p=0,005$) auf als die mit IVI behandelten Augen. Zudem wiesen sie einen hohen Zapfenlokalisations- und -größenindex (1,96) auf, der den Grenzwert für die Erkennung eines Keratokonus (1,82) erreichte. Zusammengefasst führte der Frühgeborenenstatus zu einer stärkeren Hornhautektasie und die Laserbehandlung bei ROP verursachte eine weitere Zunahme der Steilheit der Hornhaut. Ein höherer anteriorer Hornhautastigmatismus korreliert mit der Laserbehandlung, während sich die Nicht-Behandlung der ROP und die IVI-anti-VEGF-Behandlung nur marginal auf die Hornhauttopographie auswirkten (194).

3 Material und Methoden

3.1 Studienart

Die *Gutenberg Prematurity Eye Study* (GPES) ist eine monozentrische, retrospektive Kohortenstudie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität (JGU) Mainz mit prospektiver Datenerfassung. Im Rahmen der GPES wurden Früh- und Reifgeborene untersucht, die zwischen 1969 und 2002 an der Universitätsmedizin Mainz geboren wurden und zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 18 und 52 Jahre alt waren. Die vorliegende Dissertation untersucht den Zusammenhang von Frühgeburtlichkeit und assoziierten Faktoren mit dem Auftreten der Hornhautaberrationen im Erwachsenenalter.

3.2 Studiendesign

Für die GPES wurden ehemals Früh- und Reifgeborene der Universitätsmedizin Mainz per Post und Telefon rekrutiert. Diese wurden durch Sichtung der Geburtenbücher aus den Jahren 1969 bis 2002 nach einem zuvor festgelegten Algorithmus zur Selektion ausgewählt (Selektionsalgorithmus als Flussdiagramm in Abbildung 6). Kontaktiert wurden alle ehemals Frühgeborenen mit einem GA ≤ 32 SSW, sowie jedes zweite zufällig ausgewählte ehemalige Frühgeborene mit einem GA von 33 bis 36 SSW. Für die Kontrollgruppe wurden aus jedem Monat zufällig je drei weibliche und drei männliche Individuen mit einem Geburtsgewicht zwischen der zehnten und der neunzigsten Perzentile nach Voigt (195) ausgewählt und kontaktiert. Die Adressen der potenziell Teilnehmenden konnten aus den Geburtenbüchern, der Patientendatenbank der Universitätsmedizin Mainz und den Bürgerbüros der Städte Mainz und Wiesbaden ermittelt werden. Zuerst wurden alle potenziellen Teilnehmenden sowie deren Mütter mit einem Anschreiben postalisch kontaktiert und in einem zweiten Schritt telefonisch zur Teilnahme eingeladen, sofern alle Einschlusskriterien vorlagen und keines der Ausschlusskriterien vorhanden war.

Es erklärten sich insgesamt 450 Individuen bereit, an der GPES teilzunehmen und sind zum Untersuchungstermin erschienen. Die Untersuchung fand vor Ort im Studienzentrum in den Gebäuden der Universitätsmedizin der JGU in Mainz statt. Von den 450 untersuchten Teilnehmenden konnten die Untersuchungsergebnisse von 388 ProbandInnen in die Auswertung im Rahmen der vorliegenden Arbeit mit Analyse der Scheimpflug Untersuchung dieser Subanalyse eingeschlossen werden.

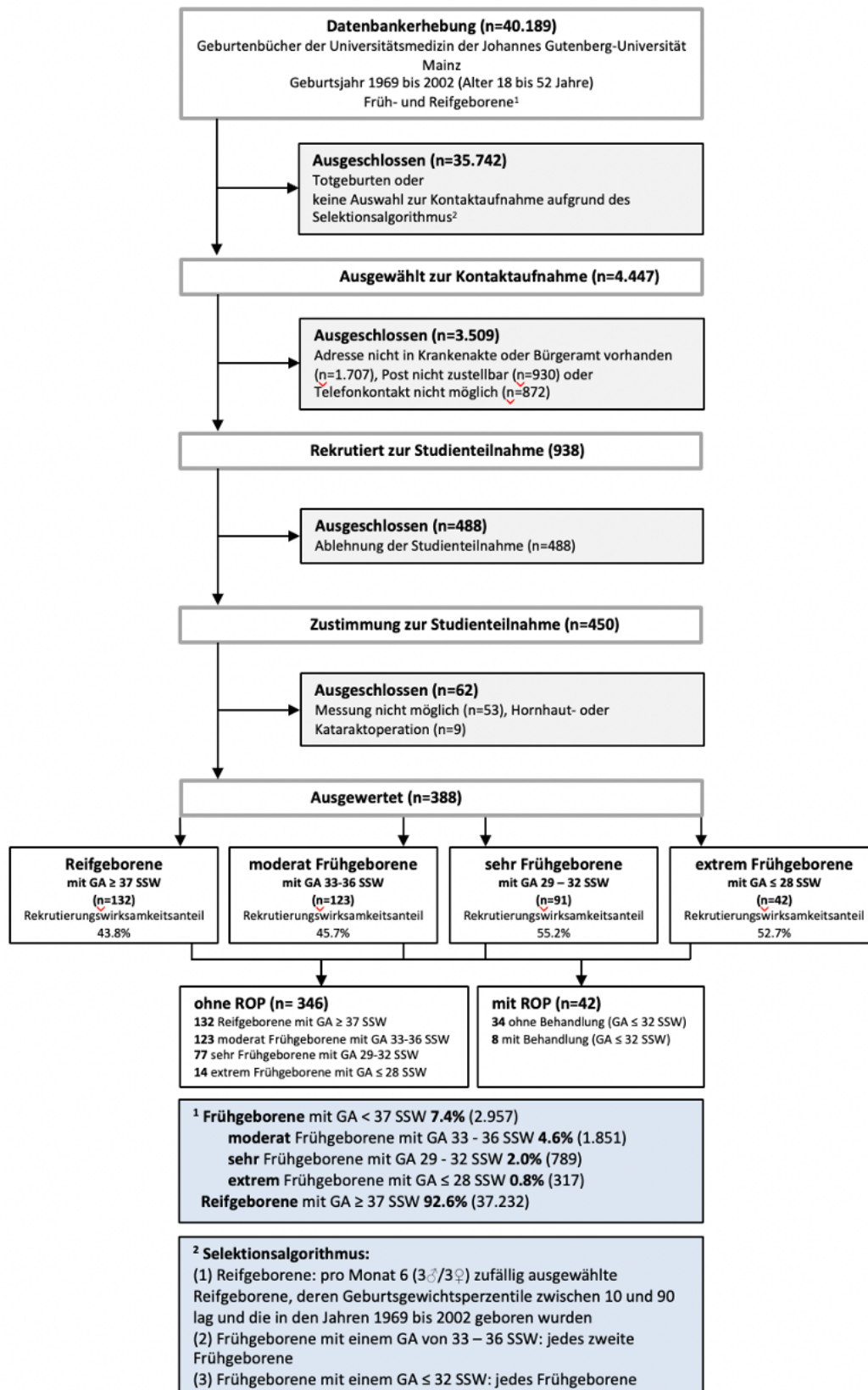


Abbildung 6: Studiendesign der Gutenberg Prematurity Eye Study

Die Abbildung stellt mittels Flussdiagramm die Rekrutierung der Teilnehmenden der GPES dar. Zusätzlich ist die Einteilung der Teilnehmenden in die jeweiligen Studiengruppen aufgezeigt.

Legende: GA – Gestationsalter; GPES – Gutenberg Prematurity Eye Study; n – Anzahl; ROP – Retinopathia praematurorum; SSW – Schwangerschaftswoche

3.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Teilnahme an der GPES waren:

- (a) Geburt in der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- (b) Geburtsjahr 1969 bis 2002
- (c) Volljährigkeit zum Zeitpunkt der Untersuchung
- (d) schriftliche Einwilligungserklärung der Teilnehmenden oder der Betreuungsperson
- (e) Erfüllung der Selektionskriterien entsprechend Reifegrad

Nicht in die vorliegende Auswertung eingeschlossen wurden Teilnehmende, bei denen die Vermessung des vorderen Augenabschnitts und der Hornhaut Tomographie mittels Scheimpflug Kamera, sowie die Erfassung der Refraktion und der optischen Biometrie nicht möglich oder nur mit ungenügender Qualität möglich war. Zudem wurden eine vorherig stattgefundene Katarakt- oder Hornhautoperation sowie der Zustand nach einem okulären Trauma und eine Netzhautablösung als Ausschlusskriterien festgelegt, da all diese zu einer veränderten Hornhautmorphologie beitragen können. Trat bei einem der Teilnehmenden nur an einem Auge eine postnatale ROP auf, so wurde das andere Auge ohne ROP ebenfalls nicht in die Analyse eingeschlossen.

Für alle Teilnehmenden mussten alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien vorliegen.

3.2.2 Untersuchungszeitraum

Die standardisierte Untersuchung im Rahmen der GPES fand zwischen 2019 und 2021 in der Augen- und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz statt. Neben der augenärztlichen Untersuchung umfasste diese auch die Bearbeitung eines Fragebogens. Aufgrund der rechtlichen Vorgaben während der Pandemie mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 erfolgte eine kurzzeitige Unterbrechung der Untersuchungen.

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

Daten zum Geburtsvorgang, Grund für die Frühgeburtlichkeit, GA, Geburtsgewicht, Größe, APGAR, pH-Wert und Verlegung in die Kinderklinik oder auf die neonatologische Intensivstation wurden bereits aus den Geburtenbüchern im Rahmen der Probandenrekrutierung erfasst.

Die Validierung, das Grading und die Auswertung der im Rahmen der vorliegenden Dissertation erhobenen Ergebnisse erfolgte bis Ende 2021.

3.2.3 Vorbereitung

Nach einer telefonischen Terminvereinbarung wurde den Teilnehmenden die Einwilligungserklärung für die Untersuchung und die Fragebögen zugesandt. Der Fragebogen wurde vor dem Untersuchungstermin ausgefüllt. Um die Untersuchungen möglichst zu standardisieren und potenzielle Einflüsse auf die Untersuchungsergebnisse zu minimieren, wurden die Teilnehmenden gebeten, vorab folgendes zu beachten:

- (a) Medikamenteneinnahme zu den üblichen Zeiten
- (b) zwei Stunden vor dem Termin Nikotinkarenz
- (c) acht Stunden vor dem Termin Verzicht auf Alkohol
- (d) acht Stunden vor dem Termin Verzicht auf sportliche Aktivität
- (e) kein Tragen von Make-up oder Cremes am Untersuchungstag

Außerdem sollten die Teilnehmenden, wenn vorhanden, folgendes mitbringen:

- (a) Allergiepass
- (b) Impfpass
- (c) Untersuchungsheft aus der Kindheit
- (d) Arztbriefe zu zurückliegenden Untersuchungen, Diagnosen, Interventionen und Therapien
- (e) die Medikamentenverpackungen der Medikamente, die in den letzten vier Wochen vor dem Termin eingenommen wurden
- (f) Aufbewahrungsmöglichkeit für Kontaktlinsen und eine Ersatzbrille

3.2.4 Kategorisierung der Studienpopulation

Die Studienpopulation der GPES wurde in sechs Untergruppen eingeteilt. Gruppe 1 bildet die Kontrollgruppe und beinhaltet alle Reifgeborenen mit einem GA ≥ 37 SSW. In Gruppe 2 befinden sich Frühgeborene mit einem GA zwischen 33 und 36 SSW, bei denen keine postnatale ROP vorlag. Gruppe 3 umfasst diejenigen Frühgeborenen mit einem GA zwischen 29 und 32 SSW ohne postnatale ROP, während Gruppe 4 alle Frühgeborenen mit einem GA ≤ 28 SSW ohne postnatale ROP beinhaltet. In Gruppe 5 lag bei Frühgeborenen mit einem GA ≤ 32 SSW eine postnatale ROP vor, diese wurde jedoch nicht behandelt. In Gruppe 6 wurden alle Frühgeborenen mit einem GA ≤ 32 SSW eingeschlossen, bei denen eine postnatale ROP vorlag und diese auch behandelt wurde.

3.2.5 Einwilligung, ethische und datenschutzrechtliche Aspekte

Alle Teilnehmenden unterzeichneten vor Antritt der Untersuchung eine schriftliche Einwilligungserklärung. Diese umfasste die Zustimmung zur freiwilligen Studienteilnahme und Gewinnung von Biomaterialien sowie drei freiwillige Einwilligungen:

- (a) Die Weitergabe von Biomaterialien und medizinischen Daten an öffentliche und nicht-öffentliche Kooperationspartner
- (b) Eine Durchführung genetischer Analysen
- (c) Ein Abgleich mit dem Krebsregister Rheinland-Pfalz

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

3.3 Datenerhebung der Gutenberg Prematurity Eye Study

3.3.1 Patientenakten

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

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

- (a) GA bei Geburt, SSW, Geburtsgewicht (in Kilogramm (kg)), Vorliegen einer postnatalen ROP, Stadium der postnatalen ROP, ROP-Behandlung
- (b) Geburtsvorgang, Art der Geburt, Plazentainsuffizienz, Präeklampsie, Stillen, Gestationsdiabetes und mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft

Die Geburtsgewichtspersentilen wurden nach Voigt et al. (195) entsprechend dem GA und Geburtsgewicht berechnet.

3.3.2 Allgemeine Untersuchung und Fragebogen

Die allgemeine Untersuchung im Rahmen der GPES umfasste neben einer Blutentnahme die Erfassung des kardiovaskulären Risikos mittels Blutdruck- und Pulsmessung und die

Erhebung der Körpermaße. Dafür wurden der Kopf-, Hals-, Bauch- und Hüftumfang sowie Körpergröße ausgemessen und das Körpergewicht erhoben.

Mittels dem durch die Teilnehmenden vorab ausgefüllten Fragebogen wurden unter anderem Informationen zur Schwangerschaft und zur Geburt, zur Familien- und Medikamentenanamnese sowie zu aktuellen Erkrankungen und Vorerkrankungen generiert. Zusätzlich wurde abgefragt, ob die Teilnehmenden eine Brille tragen oder sonstige ophthalmologische Vorerkrankungen und Behandlungen in der Eigenanamnese und der Familienanamnese bekannt seien. Am Untersuchungstag wurde der Fragebogen von den Untersuchenden auf Vollständigkeit geprüft.

3.3.3 Ophthalmologische Untersuchung

Die augenärztliche Untersuchung umfasste bei allen Teilnehmenden eine Untersuchung der vorderen Augenkammer mittels Scheimpflug Bildgebung (Pentacam® der Firma Oculus, Wetzlar, Deutschland). Die Hornhautgeometrie wurde sowohl für die gesamte Hornhaut als auch für die Hornhautvorderfläche und die Hornhaurückfläche getrennt beschrieben. Zusätzlich wurde an beiden Augen jeweils die objektive Refraktion und der bestkorrigierte Visus mittels Autorefraktor (ARK-1s der Firma NIDEK, Oculus, Wetzlar, Deutschland) bestimmt und die optische Biometrie (LenStar 900 der Firma Haag-Streit Holding AG, Koenitz, Schweiz) erfasst, um Daten über die Sehschärfe, das sphärische Äquivalent, die Bulbuslänge, die Keratokonus Indizes und die Aberrationen der gesamten Hornhaut generieren zu können. Mittels Non-Kontakt-Tonometer (NT-2000™ der Firma NIDEK CO., LTD., Gamagori, Japan) wurde an beiden Augen der Augeninnendruck gemessen (196).

3.3.4 Vermessung des vorderen Augenabschnitts mittels Scheimpflug Kamera

3.3.4.1 Untersuchungsablauf an der Scheimpflugkamera

Die detaillierte Untersuchung des vorderen Augenabschnitts wurde mit der rotierenden Scheimpflug-Kamera Pentacam® HR (Oculus, Wetzlar, Deutschland) nach standardisierten Arbeitsabläufen durchgeführt, um untersucherabhängige Abweichungen zu vermeiden. Die Untersuchung der Teilnehmenden an der Pentacam erfolgte in einem abgedunkelten Untersuchungsraum, dessen Aufbau in *Abbildung 7* dargestellt ist. Die ProbandInnen wurden durch die Untersuchenden gebeten, das Kinn und die Stirn auf die dafür vorgesehenen Stützen am Gerät zu legen und eine möglichst ruhige Körperhaltung einzunehmen. Begonnen wurde mit der Untersuchung des rechten Auges. Die ProbandInnen wurden instruiert, einen Punkt im Zentrum der Pentacam zu fixieren, während die/der Untersuchende das Gerät für die Messung ausrichtete. Nach erfolgreicher Ausrichtung sollten die ProbandInnen das Auge für die Dauer der Rotation der Scheimpflug-Kamera (circa 2 Sekunden) offenhalten und dieses nicht bewegen. Bei Fehlermeldung am Gerät aufgrund einer unzureichenden Messqualität wurde

die Untersuchung am gleichen Auge wiederholt. Anschließend erfolgte die Untersuchung des linken Auges.



Abbildung 7: Aufbau der Scheimpflug-Kamera im Untersuchungsraum

Dargestellt ist der Aufbau der Scheimpflug-Kamera Pentacam® HR (Oculus, Wetzlar, Deutschland), die für die Erhebung der Daten an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz verwendet wurde. Das linke Bild zeigt die Ansicht aus Sicht der Teilnehmenden. Das rechte Bild dient der Darstellung der Ansicht von der Seite.

Quelle: eigene Fotografien

3.3.4.2 Aufbau und Funktion der Scheimpflug-Kamera

Die Pentacam ist eine Kombination aus Spaltbeleuchtung und Scheimpflug-Kamera, welche gemeinsam um das Auge rotieren. Der erzeugte Lichtspalt trifft auf die Zellen der Hornhaut, die nicht vollständig transparent sind. Dadurch kommt es zur Streuung des Spaltlichts, welches in einem zweiten Schritt von einer in Scheimpflunganordnung ausgerichteten Kamera erfasst wird. So ist es möglich, bei genügend weitgestellter Pupille, ein vollständig scharfes Bild von der Hornhautvorderfläche bis zur Rückfläche der Augenlinse zu generieren. Dabei verwendet die Pentacam die Linse, das Bild und das Objekt als drei imaginäre senkrechte Ebenen, um den vorderen Augenabschnitt zu vermessen und erweitert so im Gegensatz zu anderen Geräten die Tiefenschärfe und ermöglicht eine genauere Analyse.

Innerhalb von zwei Sekunden nimmt sie 25 Bilder des vorderen Augenabschnitts auf (siehe *Abbildung 8*) und erzeugt ein dreidimensionales Modell des vorderen Augenabschnitts aus bis zu 138.000 Höhepunkten der Höhenkartierung als primäre Datenquelle. Es entstehen Schnittbilder, aus denen im Anschluss die Grenzflächen detektiert und die dabei entstandenen Punktwolken der einzelnen Schichten ermittelt werden. Alle radial angeordneten Schnittbilder werden auf einen Bezugspunkt korrigiert und zu einem dreidimensionalen Modell des

gesamten vorderen Augenabschnitts zusammengesetzt. Es ist möglich, folgende Daten aus der Messung der Pentacam abzuleiten: Topographie, Tomographie, Pachymetrie, Kammerwinkel, Kammervolumen, Linsendensitometrie und viele andere okuläre Indizes (197). *Abbildung 9* dient der beispielhaften Darstellung der Hornhauttopographie durch die Pentacam.

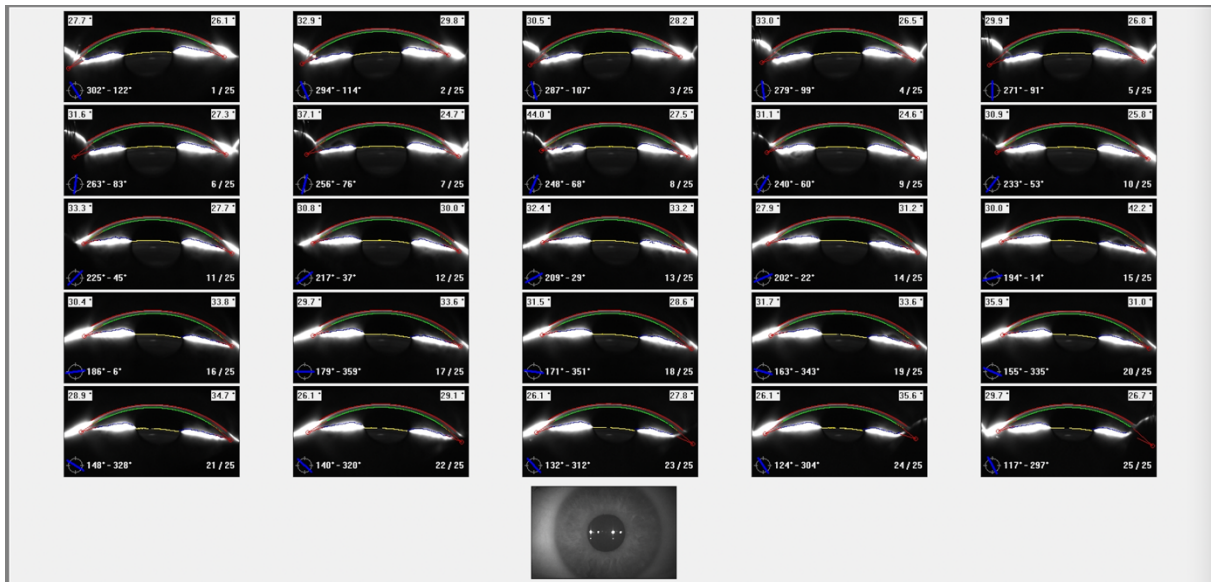


Abbildung 8: Pentacam - Scheimpflugbilder Übersicht

Dargestellt ist eine Übersicht der 25 Aufnahmen durch die Pentacam® (Oculus, Wetzlar, Deutschland) der Hornhaut.

Legende: rot – Hornhautvorderfläche, grün – Hornhaurückfläche, gelb – Vorderfläche der Linse

Quelle: Untersuchung der Autorin mittels Pentacam® (Oculus, Wetzlar, Deutschland) am 01.12.2023

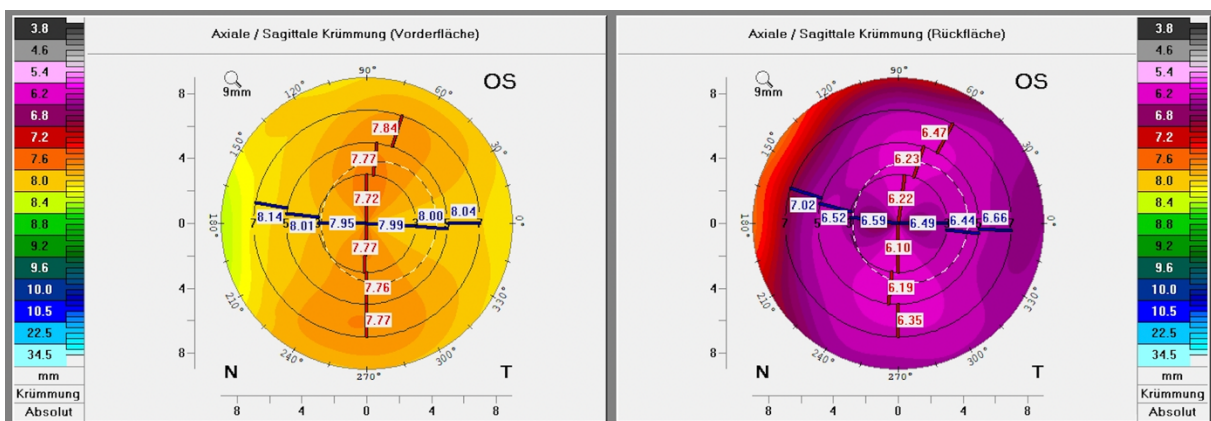


Abbildung 9: Topographie der Hornhaut

Gezeigt ist die schematische Abbildung der axialen und sagittalen Krümmung der Hornhautvorderfläche (links) und Hornhaurückfläche (rechts) durch die Pentacam® (Oculus, Wetzlar, Deutschland).

Quelle: Untersuchung der Autorin mittels Pentacam® (Oculus, Wetzlar, Deutschland) am 01.12.2023

3.3.4.3 Erfassung der Hornhautaberrationen

Mittels Scheimpflug-Tomographie und -Topographie der Hornhaut und Wellenfrontanalyse werden die Aberrationen der Hornhaut durch die Pentacam erfasst und mit Referenzdaten von

normalen und gesunden Augen verglichen. In der GPES wurden die Hornhautaberrationen für die gesamte Hornhaut, sowie für die Hornhautvorderfläche und die Hornhaurückfläche getrennt berechnet.

3.3.4.4 Berechnung der Zernike-Koeffizienten

Nachdem jede Aufnahme durch einen zertifizierten Ophthalmologen überprüft wurde und Messungen mit Dezentrierung oder unzureichender Qualität ausgeschlossen wurden, erfolgte die Berechnung der Zernike-Polynome. Die Zernike-Polynome sind eine Reihe mathematischer Funktionen, die für die Beschreibung der Abweichung von der idealen Wellenfront verwendet werden können. Im Rahmen der Auswertung dieser Dissertation wurde der Radius der optischen Zone, in der die Berechnung erfolgt, auf 6 mm festgelegt. Ein Brechungsindex von 1,3357 wurde zur Berechnung der Messungen an der vorderen Oberfläche verwendet, um die Brechkraft der Hornhaut ausschließlich anhand der Hornhauradien der Vorderfläche zu berechnen. Es wird für diese Umrechnung angenommen, dass die Hornhaut eine einzelne brechende Oberfläche ist. Zudem wird ein konstantes Verhältnis zwischen den Radien der Hornhautvorderfläche und der Hornhaurückfläche angenommen. Mit Hilfe von Ray-Tracing (engl. für Strahlenverfolgung) wurde die Form der Hornhaut und ihre refraktiven Brechungseigenschaften analysiert, indem das System der Pentacam parallele Lichtstrahlen durch die Hornhaut sendet. Als Basis wird die Steigung der brechenden Oberfläche sowie die korrekten refraktären Indizes von Luft ($n_1=1$), Hornhautgewebe ($n_2=1,376$) und Kammerwasser ($n_3=1,336$) zur Berechnung der einzelnen Lichtstrahlen mit Hilfe des Brechungsgesetzes von Snellius verwendet. So wird die Position der Lichtbrechung berücksichtigt, da die Brechung eines Lichtstrahls aufgrund der Hornhautdicke nicht exakt an denselben Position von Hornhautvorder- und -rückfläche erfolgt. Die Aberrationen der gesamten Hornhaut wurden über die Wellenfront der parallel durch die Hornhaut verlaufenden Lichtstrahlen berechnet, wobei die Abweichungen von einer idealen (sphärischen) Wellenfront anhand der Form der vorderen und hinteren Hornhautoberfläche angezeigt wurden. Die grafische Verteilung der Hornhautparameter wurde analysiert, um die Skewness (engl. für Schiefe), als statistisches Maß für die Asymmetrie der Verteilung von Daten um den Mittelwert, zu beschreiben. Dabei wurde angenommen, dass bei einer Schiefe $\leq |1|$ eine annähernde Normalverteilung vorliegt.

In der vorliegenden Arbeit wurde folgende Zernike-Polynome für die gesamte Hornhaut sowie für die Hornhautvorderfläche und die Hornhaurückfläche getrennt analysiert: schräger und vertikaler Astigmatismus (Z_{-2}^2 ; Z_2^2), vertikale und horizontale Koma der Hornhaut (Z_{-1}^3 ; Z_1^3), vertikale und horizontale Trifoil (Z_{-3}^3 ; Z_3^3), sphärische Hornhautaberration (Z_0^4) sowie der

quadratische Mittelwert der Hornhautaberrationen höherer Ordnung (RMS HOA; 3. bis 8. Ordnung) und der Hornhautaberrationen niedriger Ordnung (RMS LOA, 1. und 2. Ordnung: Neigung, Astigmatismus, Defokus).

3.3.4.5 Keratokonus Indizes

Die Beurteilung des Keratokonus wurde von zwei zertifizierten Augenärzten durchgeführt, wobei folgende Keratokonus-Indizes bewertet wurden: Index der Oberflächenvarianz (ISV), Index der vertikalen Asymmetrie (IVA), Keratokonus-Index (KI), zentraler Keratokonus-Index (CKI), Index der Höhe (IHA), Index der Höhendezentrierung (IHD) und kleinster Hornhautradius ($R_{\min}$). Dabei gilt der KI als allgemeiner Indikator für das Vorhandensein von Keratokonus und bezieht sich auf die Form und Abweichung der gemessenen Hornhaut von einer normalen sphärischen Form.

3.4 Kofaktoren

Folgende Faktoren, die einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten, wurden berücksichtigt: Geschlecht (weiblich), Alter (Jahre), Hornhautdurchmesser (mm), Bulbuslänge (mm), Augeninnendruck (mmHg), GA bei Geburt (Wochen), Geburtsgewicht (Gramm), Geburtsgewichtssperzentile, ROP (ja), ROP-Behandlung (ja), Präeklampsie (ja), Plazentainsuffizienz (ja), Stillen (ja), Rauchen während der Schwangerschaft (ja).

3.5 Statistik

Der primäre Endpunkt dieser Analyse waren die gesamten Hornhautaberrationen sowie die Aberrationen höherer Ordnung (engl.: higher order aberrations – HOA) und die Aberrationen niedriger Ordnung (engl.: lower order aberrations – LOA). Die sekundären Ergebnisse umfassten den schrägen und vertikalen Astigmatismus (Z_{-2}^2 ; Z_2^2), die vertikale und horizontale Koma (Z_{-1}^3 ; Z_1^3), die vertikale und horizontale Trifoil (Z_{-3}^3 ; Z_3^3), die sphärischen Hornhautaberrationen (Z_0^4) und die Keratokonus Indizes. Die deskriptive Statistik wurde jeweils für die wichtigsten Ergebnisgrößen nach den Untergruppen des Probandenkollektivs der GPES berechnet. Absolute und relative Häufigkeiten wurden für dichotome Parameter berechnet. Für annähernd normalverteilte Variablen wurden Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) berechnet. Lineare Regressionsmodelle mit allgemeinen Schätzgleichungen (engl.: general estimating equations – GEE) wurden verwendet, um Zusammenhänge zu bewerten und die Korrelation zwischen den zusammengehörenden rechten und linken Augen zu berücksichtigen. Die Parameter schräger Astigmatismus, horizontale Koma und horizontale Trifoil der linken Augen wurden vor der Analyse transformiert (mit -1 multipliziert), da sie mit dem rechten Auge umgekehrt proportional

korrelieren. Nach Berechnung der univariablen Analyse zwischen primären Endpunkten und den Parametern GA (SSW), Geburtsgewicht (kg), Geburtsgewichtssperzentil, ROP (ja), ROP-Behandlung (ja), Plazentainsuffizienz (ja), Präeklampsie (ja), Stillen (ja) und Rauchen während der Schwangerschaft (ja), wurden in einem zweiten Modell (Modell 1) nur die Parameter inkludiert, die in den univariablen Analysen assoziiert waren. Es wurde hier zusätzlich für Geschlecht (weiblich), Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung (Jahre), Hornhautradius (mm), Bulbuslänge (mm) und Augeninnendruck (mmHg) adjustiert. In einem weiteren Modell (Modell 2) wurden die möglichen Auswirkungen des Auftretens einer ROP, sowie einer ROP-Behandlung analysiert. Da das GA stark mit dem Geburtsgewicht korreliert und um eine Kollinearität zu vermeiden, wurde in den multivariablen Modellen das Geburtsgewicht als Parameter ausgeschlossen. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman wurde verwendet, um die Korrelation zwischen den gesamten Hornhautaberrationen und der Sehschärfe und dem Refraktionsfehler zu prüfen. Es wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in der ersten Analyse wurden Teilnehmende mit Kontaktlinsen ausgeschlossen und in der zweiten Analyse nur Frühgeborene berücksichtigt.

Da es sich bei der GPES um eine explorative Kohortenstudie handelt, wurde kein Signifikanzniveau festgelegt und keine Anpassung für multiples Testen festgelegt. Daher werden die p -Werte nur in deskriptiver Funktion angegeben und der Interpretation der Signifikanz sollte dies entsprechend berücksichtigt werden (198).

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

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Teilnehmenden der GPES

Insgesamt nahmen 388 Probanden an der GPES teil. Davon wurden 62 Teilnehmende aufgrund einer vorherigen refraktiven Hornhautoperation, einer Kataraktoperation oder einer nicht möglichen Messung mit der Scheimpflug-Kamera ausgeschlossen. Des Weiteren wurden acht Augen ohne postnatale ROP ausgeschlossen, da bei den Teilnehmenden das jeweils andere Auge von einer ROP betroffen war. Abbildung 6 zeigt den Rekrutierungswirksamkeitsanteil für die jeweiligen Studiengruppen der GPES.

Von den 388 teilnehmenden ehemaligen Früh- und Reifgeborenen wurden 675 Augen in die Datenauswertung im Rahmen dieser Dissertation eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Teilnehmenden lag bei $26,1 \pm 7,1$ Jahren ($MW \pm SD$) und 223 waren weiblich (57,5%). Anhand unterschiedlicher Charakteristika wurden sechs Studiengruppen gebildet. Die Gruppe 1 umfasst 231 Augen von 132 Reifgeborenen ($GA \geq 37$ SSW) und dient den anderen fünf Gruppen als Kontrollgruppe. In Gruppe 2 bis 6 wurden ehemals Frühgeborene nach dem GA und dem Vorliegen einer ROP mit und ohne ROP-Behandlung stratifiziert. Gruppe 2 besteht aus 216 Augen von 123 Teilnehmenden mit einem GA von 33-36 SSW ohne ROP. In Gruppe 3 konnten 134 Augen von 77 Teilnehmenden mit einem GA von 29-32 SSW, bei denen keine ROP vorlag, eingeschlossen werden, während Gruppe 4 aus 27 Augen von 14 Teilnehmenden mit einem $GA \leq 28$ SSW und ohne vorliegender ROP besteht. In den Gruppen 5 und 6 war das GA der Teilnehmenden jeweils ≤ 32 SSW und es lag eine postnatale ROP vor. In Gruppe 5 wurden 55 Augen von 34 Teilnehmenden, deren ROP nicht behandelt wurde, eingeschlossen. In Gruppe 6 wurden 12 Augen von acht Teilnehmenden eingeschlossen, deren postnatale ROP behandelt wurde. Hiervon wurden sechs Augen einer postnatalen Kryotherapie unterzogen, während die anderen sechs Augen eine Laserkoagulation erhielten.

4.1.1 Geburtsparameter

Tabelle 2 stellt das Geschlecht, das Alter zum Zeitpunkt der Studienteilnahme und die Geburtsparameter dar. Das Geburtsgewicht nahm mit steigendem GA innerhalb der Studienpopulation zu. Eine postnatale ROP trat im untersuchten Kollektiv erst bei einem GA $\leq$ 32 SSW auf. Von den 133 Teilnehmenden mit einem GA $\leq$ 32 lag bei 42 (31,6%) eine postnatale ROP an mindestens einem Auge vor. Die Geburtsgewichtspersentile war bei den Gruppen 5 und 6 deutlich niedriger als bei den Gruppen 3 und 4 mit dem gleichen GA ohne postnataler ROP. In Gruppe 6 mit behandelter postnataler ROP lag das Geburtsgewicht, die Geburtsgewichtspersentile und das durchschnittliche GA deskriptiv unter den Durchschnittswerten der Gruppe 5 mit postnataler ROP ohne Behandlung.

Tabelle 2: Charakteristika der Teilnehmenden - Allgemeine Charakteristika und Geburtsparameter

Gestationsalter [Wochen]	Gruppe 1 GA $\geq$ 37	Gruppe 2 GA 33–36 keine ROP	Gruppe3 GA 29–32 keine ROP	Gruppe 4 GA $\leq$ 28 keine ROP	Gruppe 5 GA $\leq$ 32 ohne ROP Behandlung	Gruppe 6 GA $\leq$ 32 mit ROP Behandlung
Teilnehmende / Augen (n)	132 / 231	123 / 216	77 / 134	14 / 27	34 / 55	8 / 12
Geschlecht (weiblich) (%)	77 (58,3)	74 (60,2)	42 (54,5)	8 (57,1)	19 (55,9)	3 (37,5)
Alter (Jahre)	29,8 $\pm$ 8,9	29,6 $\pm$ 9,3	28,1 $\pm$ 8,1	24,7 $\pm$ 7,9	24,3 $\pm$ 3,9	26,3 $\pm$ 4,7
Geburtsgewicht (g)	3434 $\pm$ 388	2070 $\pm$ 478	1538 $\pm$ 329	928 $\pm$ 202	1057 $\pm$ 386	751 $\pm$ 186
Geburtsgewicht < 1500 g (ja)	0 (0%)	13 (10,6%)	34 (44,2%)	14 (100%)	30 (88,2)	8 (100%)
Geburtsgewicht < 1000 g (ja)	0 (0%)	0 (0%)	5 (6,5%)	9 (64,3%)	16 (47,1%)	7 (87,5%)
Geburtsgewichtspersentile	49,4 $\pm$ 21,3	25,4 $\pm$ 24,3	43,6 $\pm$ 24,7	46,1 $\pm$ 26	37 $\pm$ 26,9	26,5 $\pm$ 27,7
Gestationsalter (SSW)	39,4 $\pm$ 1,3	34,3 $\pm$ 0,9	30,6 $\pm$ 1,2	26,5 $\pm$ 1,6	27,9 $\pm$ 1,9	26,3 $\pm$ 1,8
Gestationsalter (min - max)	(37 – 43)	(33 – 36)	(29 – 32)	(23 – 28)	(25 – 32)	(24 – 29)
ROP Stadium (1/2/3)	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	21/30/4	0/3/9

Legende: GA – Gestationsalter in Schwangerschaftswochen; ROP – Frühgeborenenretinopathie; n – Anzahl; g – Gramm, SSW – Schwangerschaftswoche; min – mindestens; max – maximal
Angabe als absolute Zahl, Anteil an der Gruppe in %, Range oder Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

4.1.2 Perinatalhistorie

Die Perinatalhistorie ist in Tabelle 3 dargestellt und beinhaltet verschiedene Schwangerschaftscharakteristika. Bei 53 der 388 Teilnehmenden (13,7%) kam es zu einer Präeklampsie der Mutter. Diese trat mit 42 von 53 Präeklampsien somit bei 79,3% in den Gruppen der Frühgeborenen (Gruppe 2 bis 6) auf. Die Plazentainsuffizienz trat mit 15 von insgesamt 20 Fällen (75%) am häufigsten in Gruppe 2 auf. Dort sind 15 der 132 Teilnehmenden (12,2%) betroffen, während in Gruppe 1 zwei von 132 Teilnehmenden (1,5%), in Gruppe 3 zwei von 77 Teilnehmenden (2,6%) und in Gruppe 4 eine der 34 Teilnehmenden (2,9%) betroffen sind. Auch das HELLP-Syndrom (hämolytische Anämie, erhöhte Leberenzyme, Thrombozytopenie; engl: *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*) tritt ausschließlich in den Gruppen der Frühgeborenen (Gruppe 2 bis 6) und dabei am häufigsten in Gruppe 2 (4,9%) auf. Maternales Rauchen liegt vereinzelt in allen Studiengruppen vor, wobei hier kein eindeutiges Muster erkennbar ist. Das Vorliegen eines Gestationsdiabetes während der Schwangerschaft ist in Gruppe 2 leicht erhöht (4,1%) im Vergleich zu den Gruppen 1, 3 und 5 mit 0,8%, 1,3% und 2,9%. Der Anteil der gestillten Kinder ist in den Gruppen 1, 2 und 3 mit 55,3%, 53,7% und 51,9% in etwa gleichmäßig verteilt, nimmt aber mit sinkendem GA in allen Gruppen ab. Insgesamt wurden von den 256 Frühgeborenen (Gruppe 2-6) 130 (49,1%) gestillt. Der Anteil an Geburten per Sectio caesarea sinkt mit steigendem GA, während der Anteil der vaginalen Geburten mit steigendem GA zunimmt.

Tabelle 3: Charakteristika der Teilnehmenden - Perinatalhistorie

Gestationsalter [Wochen]	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 ohne ROP Behandlung	Gruppe 6 GA ≤ 32 mit ROP Behandlung
Teilnehmende / Augen (n)	132 / 231	123 / 216	77 / 134	14 / 27	34 / 55	8 / 12
Präeklampsie (ja)	11 (8,3%)	22 (17,9%)	8 (10,4%)	3 (21,4%)	7 (20,6%)	2 (25%)
Plazentainsuffizienz (ja)	2 (1,5%)	15 (12,2%)	2 (2,6%)	0 (0%)	1 (2,9%)	0 (0%)
HELLP-Syndrom	0 (0%)	6 (4,9 %)	1 (1,3%)	0 (0%)	3 (8,8%)	0 (0%)
Maternales Rauchen (ja)	6 (4,5%)	7 (5,7%)	8 (10,4%)	1 (7,1%)	4 (11,8%)	2 (25%)
Gestationsdiabetes (ja)	1 (0,8%)	5 (4,1%)	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (2,9%)	0 (0%)
Stillen (ja)	73 (55,3%)	66 (53,7%)	40 (51,9%)	5 (35,7%)	16 (47,1%)	3 (37,5%)
Sectio caesarea	32 (24,2%)	61 (49,6%)	45 (58,4%)	8 (57,1%)	26 (76,5%)	4 (50%)
Vaginale Geburt	100 (75,8%)	62 (50,4%)	32 (41,6%)	6 (42,9%)	8 (23,5%)	4 (50%)

Legende: GA – Gestationsalter in Schwangerschaftswochen; n – Anzahl; ROP – Frühgeborenenretinopathie HELLP-Syndrom – hämolytische Anämie, erhöhte Leberenzyme, Thrombozytopenie
Angabe als absolute Zahl oder Anteil an der Gruppe (%)

4.1.3 Okuläre Parameter

Tabelle 4 zeigt die Darstellung der okulären Parameter Sehschärfe, Sphärisches Äquivalent, axiale Länge und Augeninnendruck jeweils für das rechte Auge (RA) und das linke Auge (LA). Die Sehschärfe wird als dekadisch logarithmierter minimaler Auflösungswinkel (engl.: *logarithmic minimum angle of resolution* (logMAR)) abgebildet. In Gruppe 6 zeigt sich an beiden Augen eine geringere durchschnittliche LogMAR Sehschärfe im Vergleich zu den anderen Gruppen. Bei 25% der untersuchten Augen in Gruppe 6 lag der logMAR am RA bei $> 0,3$ und am LA bei $> 0,4$. Dies entspricht einem Visus geringer als 0,5 am RA und 0,4 am LA.

Das Sphärische Äquivalent zeigt myope Refraktionsfehler in allen Gruppen, wobei diese in Gruppe 6 mit $-5,4 \pm 7,0$ dpt für das RA und $-3,5 \pm 7,8$ dpt für das LA am ausgeprägtesten sind, während in den anderen Gruppen (Gruppe 1 bis 5) ähnliche, vergleichbare Werte vorliegen. Für den Augeninnendruck und die Achsenlänge wurden bei allen Gruppen ähnliche normwertige Messwerte beobachtet.

Tabelle 4: Charakteristika der Teilnehmenden - Okuläre Parameter stratifiziert für GA und ROP

Gestationsalter [Wochen]	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 ohne ROP Behandlung	Gruppe 6 GA ≤ 32 mit ROP Behandlung
Teilnehmende / Augen (n)	132 / 231	123 / 216	77 / 134	14 / 27	34 / 55	8 / 12
Sehschärfe (logMAR) RA	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,1 (0,0; 0,3)
Sehschärfe (logMAR) LA	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,1)	0,1 (0,0; 0,4)
Sphärisches Äquivalent (dpt) RA	$-1,08 \pm 2,3$	$-1,1 \pm 2,0$	$-0,9 \pm 2,4$	$-0,3 \pm 1,9$	$-0,8 \pm 2,2$	$-5,4 \pm 7,0$
Sphärisches Äquivalent (dpt) LA	$-0,9 \pm 2,1$	$-1,2 \pm 2,3$	$-0,7 \pm 2,2$	$-0,14 \pm 2,2$	$-1,6 \pm 2,8$	$-3,5 \pm 7,8$
Achsenlänge (mm) RA	$23,8 \pm 1,2$	$23,7 \pm 1,0$	$23,4 \pm 1,2$	$23,1 \pm 0,9$	$23,2 \pm 1,1$	$23,6 \pm 1,7$
Achsenlänge (mm) LA	$23,7 \pm 1,2$	$23,6 \pm 1,1$	$23,4 \pm 1,1$	$22,8 \pm 1,0$	$23,3 \pm 1,2$	$22,8 \pm 2,3$
Augeninnendruck (mmHg) RA	$15,3 \pm 2,8$	$14,9 \pm 2,8$	$14,9 \pm 3,2$	$17,0 \pm 3,5$	$15,3 \pm 3,4$	$17,6 \pm 3,4$
Augeninnendruck (mmHg) LA	$15,1 \pm 2,8$	$14,7 \pm 2,98$	$14,4 \pm 2,8$	$15,1 \pm 3,1$	$15,3 \pm 3,5$	$16,0 \pm 1,8$

Legende: GA – Gestationsalter in Schwangerschaftswochen; ROP – Frühgeborenenretinopathie; n – Anzahl; logMAR – dekadisch logarithmierter minimaler Auflösungswinkel; RA – rechtes Auge; LA – linkes Auge; dpt – Dioptrien, mm – Millimeter; mmHg – Millimeter Quecksilbersäule

Angabe als absolute Zahl; Sehschärfe als Median und Range für das 1. und 3. Quartil; sphärisches Äquivalent, axiale Länge und Augeninnendruck als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

4.2 Hornhautaberrationen

In Tabelle 5 sind die Zernike-Koeffizienten der verschiedenen Aberrationen der gesamten Hornhaut in den verschiedenen Studiengruppen aufgeführt. Bei den Aberrationen höherer Ordnung zeigte sich eine erhöhte horizontale Trifoil (Dreiblataberration) ($p=0,002$) bei den Frühgeborenen mit ROP-Behandlung (Gruppe 6) im Vergleich zu den Reifgeborenen in Gruppe 1. Die vertikale Trifoil ist in der Gruppe der extrem Frühgeborenen ohne ROP (Gruppe 4, $GA \leq 28$ SSW) verringert ($p=0,026$). Das RMS der Aberrationen höherer Ordnung ist bei allen Teilnehmenden mit ROP (Gruppen 5: nicht behandelte ROP, $p=0,041$ und Gruppe 6: behandelte ROP, $p<0,001$) im Vergleich zu den Kontrollen aus der Gruppe der Reifgeborenen (Gruppe 1) erhöht. Das RMS der Aberrationen niedriger Ordnung ist nur bei den Teilnehmenden mit einer behandelten ROP (Gruppe 6) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Gruppe 1) erhöht. Die Gesamt-Hornhautaberrationen waren in der Gruppe mit ROP-Behandlung (Gruppe 6) ebenfalls im Vergleich zu den reifgeborenen Kontrollen erhöht, wobei kein Unterschied zwischen den Gruppen der Frühgeborenen (Gruppe 2 bis 6) und der Gruppe der Reifgeborenen (Gruppe 1) für den schrägen und den vertikalen Astigmatismus, die horizontale und vertikale Koma und die horizontale und die vertikale Trifoil besteht. Auch für die sphärischen Aberrationen besteht hier kein Unterschied.

Tabelle 6 und 7 zeigen ergänzend zu Tabelle 5 die Zernike-Koeffizienten für die Hornhautvorderfläche (Tabelle 6) und die Hornhaurückfläche (Tabelle 7). Die Abbildungen 10 und 11 dienen ergänzend zu den Tabellen 6 und 7 der Darstellung der Boxplots für die Aberrationen höherer Ordnung (Abbildung 10) und die Aberrationen niedriger Ordnung (Abbildung 11) für die sechs Studiengruppen.

Tabelle 5: Hornhautaberrationen - Gesamtparameter der Hornhautaberrationen

Gestationsalter [Wochen]	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 ohne ROP Behandlung	Gruppe 6 GA ≤ 32 mit ROP Behandlung
Teilnehmende / Augen (n)	132 / 231	123 / 216	77 / 134	14 / 27	34 / 55	8 / 12
Gesamte Hornhaut						
Astigmatismus						
Schräg (Z_2^{-2}) RA	-0,03 $\pm$ 0,55	-0,6 $\pm$ 0,80	0,10 $\pm$ 0,88	-0,7 $\pm$ 0,41	0,10 $\pm$ 0,40	0,13 $\pm$ 0,30
Schräg (Z_2^{-2}) LA	0,16 $\pm$ 0,41	-0,11 $\pm$ 0,51 [#]	-0,02 $\pm$ 0,57	0,04 $\pm$ 0,81	0,19 $\pm$ 0,82	0,16 $\pm$ 0,94
Vertikal (Z_2^2) RA	-0,70 $\pm$ 0,65	-0,78 $\pm$ 1,12	-0,57 $\pm$ 0,74	-0,44 $\pm$ 0,53	-1,08 $\pm$ 1,24	-0,43 $\pm$ 0,81
Vertikal (Z_2^2) LA	-0,69 $\pm$ 0,72	-0,67 $\pm$ 0,94	-0,73 $\pm$ 1,20	-0,74 $\pm$ 0,59	-0,70 $\pm$ 0,93	-0,26 $\pm$ 0,86
Koma						
Horizontal (Z_3^1) RA	0,01 $\pm$ 0,17	0,02 $\pm$ 0,23	-0,01 $\pm$ 0,26	-0,00 $\pm$ 0,18	0,06 $\pm$ 0,37	0,05 $\pm$ 0,05
Horizontal (Z_3^1) LA	0,02 $\pm$ 0,17	-0,12 $\pm$ 0,22	0,04 $\pm$ 0,22	-0,06 $\pm$ 0,23	-0,28 $\pm$ 0,22	0,01 $\pm$ 0,13
Vertikal (Z_3^{-1}) RA	-0,00 $\pm$ 0,21	0,01 $\pm$ 0,18	-0,01 $\pm$ 0,25	-0,02 $\pm$ 0,19	-0,03 $\pm$ 0,26	-0,04 $\pm$ 0,09
Vertikal (Z_3^{-1}) LA	0,00 $\pm$ 0,21	0,03 $\pm$ 0,22	0,01 $\pm$ 0,32	0,13 $\pm$ 0,18 [#]	-0,05 $\pm$ 0,25	-0,00 $\pm$ 0,15
Trifoil						
Horizontal (Z_3^3) RA	0,00 $\pm$ 0,13	0,02 $\pm$ 0,25	0,02 $\pm$ 0,15	0,03 $\pm$ 0,14	0,02 $\pm$ 0,10	0,04 $\pm$ 0,06
Horizontal (Z_3^3) LA	0,00 $\pm$ 0,12	0,02 $\pm$ 0,39	0,04 $\pm$ 0,36	0,06 $\pm$ 0,28	-0,09 $\pm$ 0,21 [#]	0,09 $\pm$ 0,12 [#]
Vertikal (Z_3^{-3}) RA	-0,08 $\pm$ 0,12	0,00 $\pm$ 0,70	0,03 $\pm$ 0,57	-0,12 $\pm$ 0,14	-0,07 $\pm$ 0,11	0,01 $\pm$ 0,09 [#]
Vertikal (Z_3^{-3}) LA	-0,05 $\pm$ 0,14	-0,09 $\pm$ 0,14	-0,08 $\pm$ 0,19	-0,30 $\pm$ 0,39 [#]	-0,15 $\pm$ 0,24 [#]	-0,07 $\pm$ 0,12
Sphärische Aberration (Z_4^0) RA	0,20 $\pm$ 0,19	0,19 $\pm$ 0,08	0,23 $\pm$ 0,13	0,19 $\pm$ 0,12	0,21 $\pm$ 0,13	0,14 $\pm$ 0,04 [#]
Sphärische Aberration (Z_4^0) LA	0,21 $\pm$ 0,12	0,20 $\pm$ 0,12	0,21 $\pm$ 0,09	0,22 $\pm$ 0,13	0,23 $\pm$ 0,11	0,24 $\pm$ 0,09
Hornhautaberrationen (RMS)						
Gesamt RA	1,41 $\pm$ 0,58	1,42 $\pm$ 0,55	1,41 $\pm$ 0,65	1,27 $\pm$ 0,47	1,48 $\pm$ 0,73	2,98 $\pm$ 1,24 [#]
Gesamt LA	1,40 $\pm$ 0,54	1,45 $\pm$ 0,58	1,38 $\pm$ 0,57	1,15 $\pm$ 0,35 [#]	1,47 $\pm$ 0,68	2,25 $\pm$ 0,6 ^{**}
Aberrationen höherer Ordnung (HOA) RA	0,37 $\pm$ 0,11	0,40 $\pm$ 0,12	0,41 $\pm$ 0,13	0,37 $\pm$ 0,10	0,42 $\pm$ 0,13	0,54 $\pm$ 0,17 [#]
Aberrationen höherer Ordnung (HOA) LA	0,38 $\pm$ 0,11	0,40 $\pm$ 0,12	0,40 $\pm$ 0,16	0,36 $\pm$ 0,10	0,44 $\pm$ 0,11 [#]	0,61 $\pm$ 0,21 [#]
Aberrationen niedriger Ordnung (LOA) RA	1,35 $\pm$ 0,59	1,40 $\pm$ 0,55	1,35 $\pm$ 0,65	1,20 $\pm$ 0,47	1,41 $\pm$ 0,74	2,92 $\pm$ 1,24 [#]
Aberrationen niedriger Ordnung (LOA) LA	1,33 $\pm$ 0,54	1,40 $\pm$ 0,59	1,31 $\pm$ 0,56	1,08 $\pm$ 0,35 [#]	1,51 $\pm$ 0,68	2,16 $\pm$ 0,65 ^{**}

Legende: GA – Gestationsalter;; ROP – Frühgeborenenretinopathie; n – Anzahl; RA – rechtes Auge; LA – linkes Auge; RMS – Quadratisches Mittel, engl.: root mean square; HOA – Aberrationen höherer Ordnung, engl.: higher order aberrations; LOA: Aberrationen niedriger Ordnung, engl.: lower order aberrations;

Angabe als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

Für den Vergleich der verschiedenen Gruppen mit der Kontrollgruppe (Gruppe 1) wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

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

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

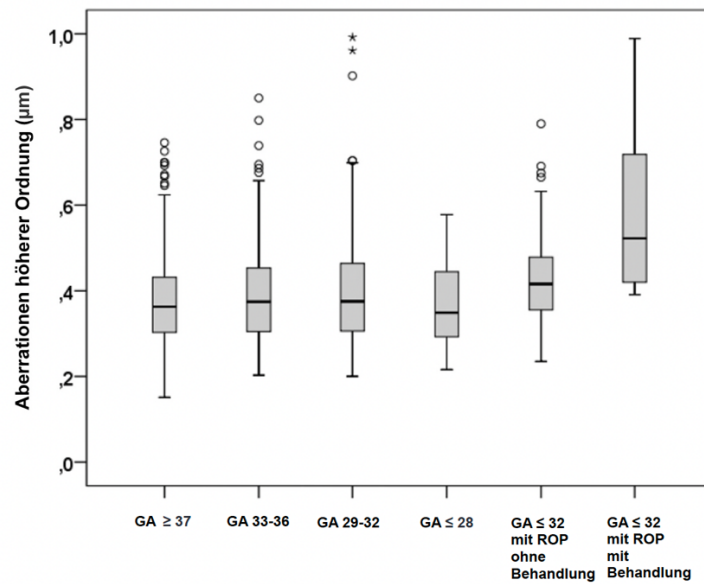


Abbildung 10: Boxplots der Aberrationen höherer Ordnung

Die Boxplots sind für Aberrationen höherer Ordnung für die sechs Studiengruppen dargestellt. Entlang der X-Achse sind die Studiengruppen aufgeführt. Die Y-Achse stellt die Aberrationen höherer Ordnung in μm dar. Der Interquartilabstand (IQR) wird durch die Box abgebildet. In der jeweiligen Studiengruppe zeigt die schwarze Linie innerhalb der grauen Box den Median an. Die Whiskers außerhalb der Box umfassen alle weiteren Werte bis maximal zu einem Abstand von 1,5 IQR zum 1. bzw. 3. Quartil (Q1;Q3). Die Kreise kennzeichnen Ausreißer, die im Bereich 1,5IQR bis 3,0IQR zu Q1 bzw Q3 liegen, während die Sterne extreme Ausreißer mit einem größeren Abstand als 3,0IQR zu Q1 bzw. Q3 haben.

Legende: GA – Gestationsalter in Schwangerschaftswochen; ROP – Frühgeborenenretinopathie

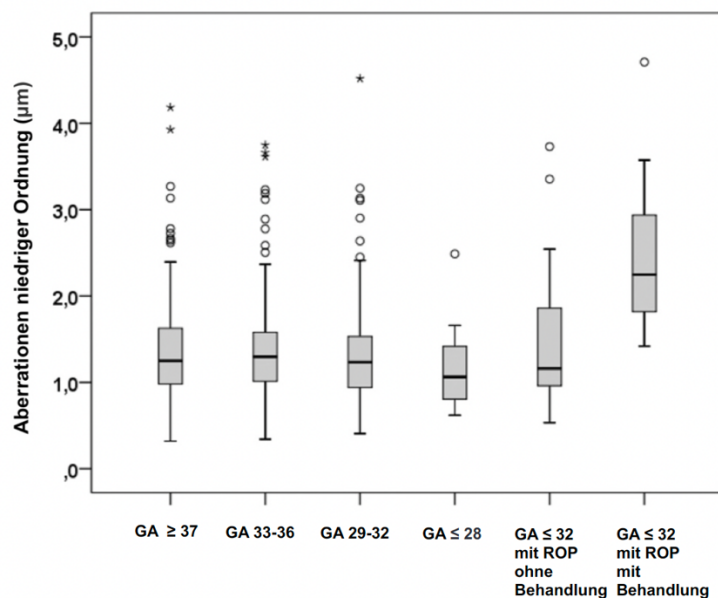


Abbildung 11: Boxplots der Aberrationen niedriger Ordnung

Die Boxplots sind für Aberrationen niedriger Ordnung für die sechs Studiengruppen dargestellt. Entlang der X-Achse sind die Studiengruppen aufgeführt. Die Y-Achse stellt die Aberrationen niedriger Ordnung in μm dar. Der Interquartilabstand (IQR) wird durch die Box abgebildet. In der jeweiligen Studiengruppe zeigt die schwarze Linie innerhalb der grauen Box den Median an. Die Whiskers außerhalb der Box umfassen alle weiteren Werte bis maximal zu einem Abstand von 1,5 IQR zum 1. bzw. 3. Quartil (Q1;Q3). Die Kreise kennzeichnen Ausreißer, die im Bereich 1,5IQR bis 3,0IQR zu Q1 bzw Q3 liegen, während die Sterne extreme Ausreißer mit einem größeren Abstand als 3,0IQR zu Q1 bzw. Q3 haben.

Legende: GA – Gestationsalter in Schwangerschaftswochen; ROP – Frühgeborenenretinopathie

Tabelle 6: Hornhautaberrationen - Aberrationen der Hornhautvorderfläche

Gestationsalter [Wochen]	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 ohne ROP Behandlung	Gruppe 6 GA ≤ 32 mit ROP Behandlung
Teilnehmende / Augen (n)	132 / 231	123 / 216	77 / 134	14 / 27	34 / 55	8 / 12
<u>Hornhautoberfläche</u>						
Astigmatismus						
Oblique (Z_2^{-2}) RA	0,02 $\pm$ 0,56	-0,06 $\pm$ 0,71	0,05 $\pm$ 0,63	-0,09 $\pm$ 0,44	0,11 $\pm$ 0,40	0,11 $\pm$ 0,31
Oblique (Z_2^{-2}) LA	0,04 $\pm$ 0,44	-0,09 $\pm$ 0,53	0,01 $\pm$ 0,60	0,00 $\pm$ 0,78	0,22 $\pm$ 0,83	0,23 $\pm$ 0,10
Vertical (Z_2^2) RA	-0,86 $\pm$ 0,67	-0,93 $\pm$ 1,00	-0,75 $\pm$ 0,78	-0,61 $\pm$ 0,60	-1,25 $\pm$ 1,27	-0,6 $\pm$ 0,89
Vertical (Z_2^2) LA	-0,84 $\pm$ 0,74	-0,95 $\pm$ 0,92	-0,88 $\pm$ 1,16	0,89 $\pm$ 0,56	-0,90 $\pm$ 0,91	-0,45 $\pm$ 0,90
Coma						
Horizontal (Z_3^1) RA	0,01 $\pm$ 0,17	0,11 $\pm$ 2,16	-0,03 $\pm$ 0,25	-0,02 $\pm$ 0,17	0,05 $\pm$ 0,37	0,05 $\pm$ 0,04
Horizontal (Z_3^1) LA	0,02 $\pm$ 0,17	0,01 $\pm$ 0,22	0,04 $\pm$ 0,21	-0,07 $\pm$ 0,24	-0,02 $\pm$ 0,22	0,01 $\pm$ 0,13
Vertical (Z_3^{-1}) RA	0,01 $\pm$ 0,21	0,03 $\pm$ 0,18	0,02 $\pm$ 0,23	0,00 $\pm$ 0,20	-0,01 $\pm$ 0,25	-0,03 $\pm$ 0,11
Vertical (Z_3^{-1}) LA	0,02 $\pm$ 0,21	0,05 $\pm$ 0,27	0,04 $\pm$ 0,21	0,16 $\pm$ 0,20 [#]	-0,29 $\pm$ 0,25	0,01 $\pm$ 0,16
Trefoil						
Horizontal (Z_3^3) RA	-0,01 $\pm$ 0,10	0,01 $\pm$ 1,5	0,01 $\pm$ 0,13	0,02 $\pm$ 0,12	0,02 $\pm$ 0,10	0,03 $\pm$ 0,07
Horizontal (Z_3^3) LA	0,00 $\pm$ 0,11	0,02 $\pm$ 0,31	0,04 $\pm$ 0,29	0,03 $\pm$ 0,25	-0,05 $\pm$ 0,14	0,04 $\pm$ 0,08
Vertical (Z_3^{-3}) RA	-0,05 $\pm$ 0,11	0,00 $\pm$ 0,60	0,01 $\pm$ 0,25	-0,08 $\pm$ 0,10	-0,04 $\pm$ 0,99	0,00 $\pm$ 0,08
Vertical (Z_3^{-3}) LA	-0,03 $\pm$ 0,11	-0,07 $\pm$ 0,14 [#]	-0,05 $\pm$ 0,18	-0,21 $\pm$ 0,34	-0,13 $\pm$ 0,21 [#]	-0,05 $\pm$ 0,12
Sphärische Aberration (Z_4^0) RA	0,24 $\pm$ 0,08	0,23 $\pm$ 0,08	0,27 $\pm$ 0,11	0,24 $\pm$ 0,11	0,25 $\pm$ 0,12	0,18 $\pm$ 0,01 ^{**}
Sphärische Aberration (Z_4^0) LA	0,25 $\pm$ 0,12	0,23 $\pm$ 0,11	0,25 $\pm$ 0,08	0,27 $\pm$ 0,12	0,27 $\pm$ 0,11	0,28 $\pm$ 0,09
Corneal aberrations (RMS)						
Gesamt RA	1,62 $\pm$ 0,57	1,65 $\pm$ 0,54	1,65 $\pm$ 0,67	1,44 $\pm$ 0,47	1,69 $\pm$ 0,73	3,12 $\pm$ 1,38 [#]
Gesamt LA	1,59 $\pm$ 0,51	1,70 $\pm$ 0,57	1,61 $\pm$ 0,58	1,39 $\pm$ 0,37 [#]	1,77 $\pm$ 0,62	2,32 $\pm$ 0,66 [#]
Aberrationen höherer Ordnung (HOA) RA	0,38 $\pm$ 0,10	0,41 $\pm$ 0,12 [#]	0,42 $\pm$ 0,13 [#]	0,38 $\pm$ 0,10	0,42 $\pm$ 0,13	0,56 $\pm$ 0,19 [#]
Aberrationen höherer Ordnung (HOA) LA	0,39 $\pm$ 0,09	0,40 $\pm$ 0,11	0,41 $\pm$ 0,15	0,37 $\pm$ 0,10	0,43 $\pm$ 0,10 [#]	0,56 $\pm$ 0,16 [#]
Aberrationen niedriger Ordnung (LOA) RA	1,57 $\pm$ 0,57	0,60 $\pm$ 0,54	1,59 $\pm$ 0,67	1,39 $\pm$ 0,47	1,63 $\pm$ 0,73	3,11 $\pm$ 1,37 [#]
Aberrationen niedriger Ordnung (LOA) LA	1,54 $\pm$ 0,52	1,64 $\pm$ 0,57	1,55 $\pm$ 0,56	1,37 $\pm$ 0,32 [#]	1,71 $\pm$ 0,63	2,30 $\pm$ 0,66 [#]

Legende: GA – Gestationsalter; ROP – Frühgeborenenretinopathie; n – Anzahl; RA – rechtes Auge; LA – linkes Auge; RMS – Quadratisches Mittel, engl.: root mean square; HOA – Aberrationen höherer Ordnung, engl.: higher order aberrations; LOA: Aberrationen niedriger Ordnung, engl.: lower order aberrations;

Angabe als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

Für den Vergleich der verschiedenen Gruppen mit der Kontrollgruppe (Gruppe 1) wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

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

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

Tabelle 7: Hornhautaberrationen - Aberrationen der Hornhaurückfläche

Gestationsalter [Wochen]	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 ohne ROP Behandlung	Gruppe 6 GA ≤ 32 Mit ROP Behandlung
Teilnehmende / Augen (n)	132 / 231	123 / 216	77 / 134	14 / 27	34 / 55	8 / 12
<u>Hornhaurückfläche</u>						
Astigmatismus						
Oblique (Z_2^{-2}) RA	0,02 $\pm$ 0,12	0,00 $\pm$ 0,12	-0,73 $\pm$ 5,99	0,03 $\pm$ 0,15	-0,02 $\pm$ 0,08	0,01 $\pm$ 0,05
Oblique (Z_2^{-2}) LA	-0,04 $\pm$ 0,12	-0,01 $\pm$ 0,15	-0,02 $\pm$ 0,15	0,05 $\pm$ 0,14 [#]	-0,07 $\pm$ 0,19	-0,11 $\pm$ 0,20
Vertical (Z_2^2) RA	-0,28 $\pm$ 0,15	0,27 $\pm$ 0,21	-0,15 $\pm$ 3,39	0,26 $\pm$ 0,17	0,33 $\pm$ 0,21	0,21 $\pm$ 0,20
Vertical (Z_2^2) LA	0,27 $\pm$ 0,15	0,29 $\pm$ 0,16	0,27 $\pm$ 0,21	0,28 $\pm$ 0,21	0,33 $\pm$ 0,21	0,27 $\pm$ 0,20
Coma						
Horizontal (Z_3^1) RA	0,00 $\pm$ 0,03	0,013 $\pm$ 0,06	-0,11 $\pm$ 1,00	0,02 $\pm$ 0,04	0,00 $\pm$ 0,03	-0,00 $\pm$ 0,02
Horizontal (Z_3^1) LA	-0,01 $\pm$ 0,03	-0,01 $\pm$ 0,04	-0,01 $\pm$ 0,04	0,01 $\pm$ 0,07	-0,01 $\pm$ 0,05	-0,00 $\pm$ 0,03
Vertical (Z_3^{-1}) RA	-0,03 $\pm$ 0,05	-0,03 $\pm$ -0,04	-0,10 $\pm$ 0,48	-0,03 $\pm$ 0,05	-0,03 $\pm$ 0,04	-0,02 $\pm$ 0,05
Vertical (Z_3^{-1}) LA	-0,03 $\pm$ 0,05	-0,04 $\pm$ 0,05	-0,03 $\pm$ 0,08	-0,07 $\pm$ 0,07	-0,02 $\pm$ 0,06	-0,03 $\pm$ 0,05
Trefoil						
Horizontal (Z_3^3) RA	-0,01 $\pm$ 0,08	0,01 $\pm$ 0,14	-0,28 $\pm$ 2,25	0,01 $\pm$ 0,06	0,00 $\pm$ 0,06	0,01 $\pm$ 0,07
Horizontal (Z_3^3) LA	0,00 $\pm$ 0,06	-0,01 $\pm$ 0,08	-0,00 $\pm$ 0,09	0,03 $\pm$ 0,09	-0,03 $\pm$ 0,13	-0,06 $\pm$ 0,06 [#]
Vertical (Z_3^{-3}) RA	-0,02 $\pm$ 0,06	-0,01 $\pm$ 0,07	-0,96 $\pm$ 7,61	-0,04 $\pm$ 0,08	-0,02 $\pm$ 0,05	-0,01 $\pm$ 0,03 [#]
Vertical (Z_3^{-3}) LA	-0,02 $\pm$ 0,06	-0,15 $\pm$ 0,03	-0,03 $\pm$ 0,69	-0,64 $\pm$ 0,19	0,00 $\pm$ 0,12	-0,01 $\pm$ 0,04
Sphärische Aberration (Z_4^0) RA	-0,15 $\pm$ 0,03	-0,15 $\pm$ 0,03	0,06 $\pm$ 1,60	-0,16 $\pm$ 0,03 [#]	-0,15 $\pm$ 0,02	-0,14 $\pm$ 0,05
Sphärische Aberration (Z_4^0) LA	-0,15 $\pm$ 0,03	0,80 $\pm$ 0,13	-0,15 $\pm$ 0,03	-0,18 $\pm$ 0,04 [#]	-0,16 $\pm$ 0,04	-0,15 $\pm$ 0,03
Hornhautaberrationen (RMS)						
Gesamt RA	0,78 $\pm$ 0,15	0,01 $\pm$ 0,13	0,84 $\pm$ 0,17 [#]	0,78 $\pm$ 0,18	0,83 $\pm$ 0,16	0,99 $\pm$ 0,27 [#]
Gesamt LA	0,80 $\pm$ 0,16	0,86 $\pm$ 0,16 [#]	0,86 $\pm$ 0,15 [#]	0,85 $\pm$ 0,21	0,86 $\pm$ 0,15	0,91 $\pm$ 0,16 [#]
Aberrationen höherer Ordnung (HOA) RA	0,18 $\pm$ 0,03	0,19 $\pm$ 0,03 [#]	0,20 $\pm$ 0,04 [#]	0,20 $\pm$ 0,04	0,20 $\pm$ 0,03 [#]	0,22 $\pm$ 0,04 [#]
Aberrationen höherer Ordnung (HOA) LA	0,19 $\pm$ 0,04	0,20 $\pm$ 0,04 [#]	0,21 $\pm$ 0,04 [#]	0,20 $\pm$ 0,06	0,20 $\pm$ 0,04	0,24 $\pm$ 0,04 ^{**}
Aberrationen niedriger Ordnung (LOA) RA	0,76 $\pm$ 0,15	0,78 $\pm$ 0,13	0,81 $\pm$ 0,12 [#]	0,76 $\pm$ 0,18	0,81 $\pm$ 0,16	0,97 $\pm$ 0,26 [#]
Aberrationen niedriger Ordnung (LOA) LA	0,78 $\pm$ 0,16	0,83 $\pm$ 0,16 [#]	0,83 $\pm$ 0,15 [#]	0,82 $\pm$ 0,21	0,94 $\pm$ 0,14 [#]	0,88 $\pm$ 0,27

Legende: GA – Gestationsalter; ROP – Frühgeborenenretinopathie; n – Anzahl; RA – rechtes Auge; LA – linkes Auge; RMS – Quadratisches Mittel, engl.: root mean square; HOA – Aberrationen höherer Ordnung, engl.: higher order aberrations; LOA: Aberrationen niedriger Ordnung, engl.: lower order aberrations; Angabe als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

Für den Vergleich der verschiedenen Gruppen mit der Kontrollgruppe (Gruppe 1) wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

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

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

4.3 Assoziationsanalysen

4.3.1 Assoziation der Gesamt-Hornhautaberrationen mit Perinatalfaktoren

In der univariablen Analyse zeigt sich, dass die Gesamt-Hornhautaberrationen mit einem niedrigen Geburtsgewicht, einem niedrigen Geburtsgewichtssperzentil, dem Auftreten einer ROP und mit der Behandlung einer ROP verbunden sind. In Modell 1 bleibt nach Adjustierung für Geschlecht, Alter, Hornhautradius, Achsenlänge und Augeninnendruck ein niedriges Geburtsgewichtssperzentil ($B = -0,003$ [95%-KI: -0,005; -0,001] $p = 0,012$) mit erhöhten Gesamt-Hornhautaberrationen assoziiert. Nach zusätzlicher Einbeziehung des Auftretens von ROP in Modell 1 sind ein niedriges Geburtsgewichtssperzentil ($B = -0,004$ [95%-KI: -0,006; -0,002] $p < 0,001$) und das Auftreten von ROP ($B = 0,296$ [95%-KI: -0,062, 0,529] $p = 0,013$) mit den Gesamt-Hornhautaberrationen verbunden. In Modell 2 sind die Gesamt-Hornhautaberrationen mit dem Geburtssperzentil ($B = -0,004$ [95%-KI: -0,006, -0,002] $p < 0,001$) und der ROP-Behandlung ($B = 0,846$ [95%-KI: 0,195; 1,497] $p = 0,011$) assoziiert, aber nicht mit dem Auftreten einer ROP (Tabelle 8).

Abbildung 12 und Abbildung 13 dienen der Darstellung der Assoziation der Aberrationen höherer Ordnung (Abbildung 12) und der Aberrationen niedriger Ordnung (Abbildung 13) mit den Geburtsgewichtssperzentilen mittels Streudiagramm. Zu erkennen ist, dass höhere Werte für sowohl HOA als auch LOA verstärkt bei einer niedrigen Geburtsgewichtssperzentile vorkommen.

Tabelle 8: Assoziationanalysen der gesamten Hornhautaberrationen mit Perinatalparametern

	Unvariables Modell		Modell 1		Modell 2	
	B [95% KI]	p	B [95% KI]	p	B [95% KI]	p
Gesamthornhautaberrationen [µm]						
Gestationsalter (Wochen)	-0,010 (-0,023; 0,004)	0,169	-		-	
Geburtsgewicht (kg)	-0,066 (-0,128; -0,005)	0,035	*		*	
Geburtsgewichtssperzentile	-0,004 (-0,006; -0,001)	0,003	-0,004 (-0,007; -0,002)	<0,001	-0,004 (-0,006; -0,002)	<0,001
ROP (ja)	0,263 (0,024; 0,502)	0,031	-		0,152 (-0,070; 0,375)	0,18
ROP Behandlung (ja)	1,036 (-0,509; 1,564)	<0,001	-		0,846 (0,195; 1,497)	0,011
Plazentainsuffizienz (ja)	0,258 (-0,055; 0,572)	0,11	-		-	
Präeklampsie (ja)	0,042 (-0,104; 0,188)	0,58	-		-	
Stillen (ja)	0,095 (-0,208; 0,018)	0,099	-		-	
Rauchen (ja)	0,070 (-0,245; 0,105)	0,44	-		-	

Legende: B: Beta – Schätzer; KI – Konfidenzintervall; µm – Mikrometer; kg – Kilogramm; ROP – Frühgeborenenretinopathie

Unvariables Modell: Lineare Regressionsanalyse unter Verwendung verallgemeinerter Schätzgleichungen zur Kontrolle von Korrelationen zwischen dem rechten und linken Auge.

Modell 1: Multivariables Modell mit Einbeziehung der unvariablen assoziierten Parameter ($p < 0,05$) und Adjustierung für Geschlecht, Alter, Hornhautradius, Achsenlänge und Augeninnendruck.

Modell 2: Multivariables Modell mit Einbeziehung der assoziierten Parameter von Modell 1 und zusätzlicher Einbeziehung des Auftretens von ROP und ROP Behandlung

* Das Geburtsgewicht wurde aufgrund der hohen Korrelation zwischen Gestationsalter und Geburtsgewicht nicht in das multivariable Modell aufgenommen

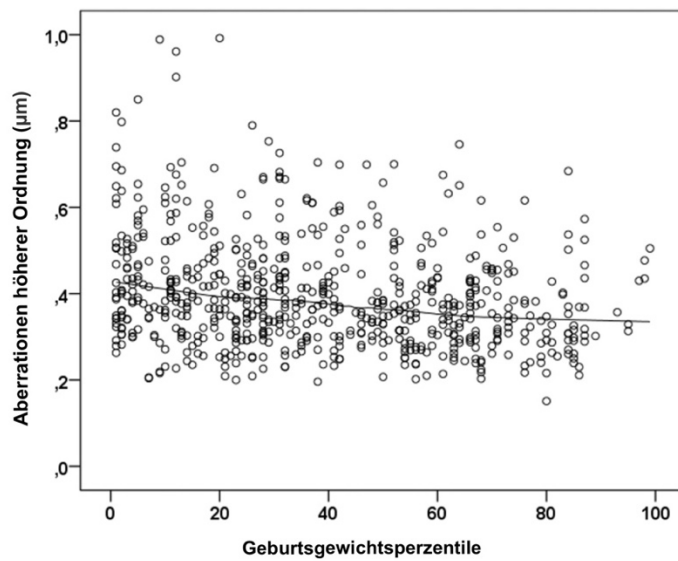


Abbildung 12: Streudiagramm der Assoziation der HOA mit der Geburtsgewichtszentile

Legende: μm – Mikrometer; LOESS – locally estimated scatterplot smoothing

Streudiagramm der Assoziationen von HOA (in μm) mit der Geburtsgewichtszentile. Jeder Punkt stellt einen Studienteilnehmer dar. Die durchgezogene Linie stellt eine mittels LOESS berechnete geglättete Regressionskurve dar und veranschaulicht den nichtlinearen Trend.

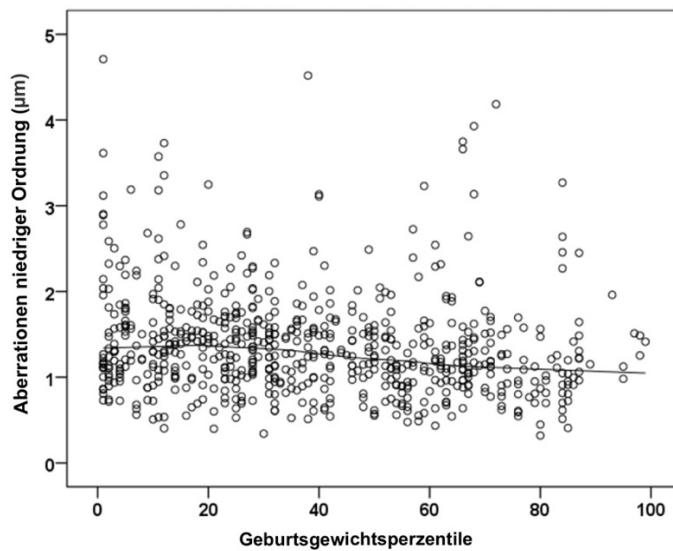


Abbildung 13: Streudiagramm der Assoziation der LOA mit der Geburtsgewichtszentile

Legende: μm – Mikrometer; LOESS – locally estimated scatterplot smoothing

Streudiagramm der Assoziationen von LOA (in μm) mit der Geburtsgewichtszentile. Jeder Punkt stellt einen Studienteilnehmer dar. Die durchgezogene Linie stellt eine mittels LOESS berechnete geglättete Regressionskurve dar und veranschaulicht den nichtlinearen Trend.

4.3.2 Assoziation der Aberrationen höherer Ordnung mit Perinatalfaktoren

In Tabelle 9 sind Assoziationen zwischen den Aberrationen höherer Ordnung mit verschiedenen Perinatalfaktoren dargestellt. Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geburtsgewichtspersentile, das Auftreten der ROP und die ROP-Behandlung, eine Plazentainsuffizienz, Präeklampsie und Stillen sind mit höhern Aberrationen höherer Ordnung assoziiert. Nachdem im Rahmen einer multivariablen Analyse für Geschlecht, Alter, Hornhauradius, Achsenlänge und Augeninnendruck adjustiert wurde, bestand ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen GA (B= -0,003 [95%-KI: -0,006; -0,001] p=0,012) und einem niedrigen Geburtsgewichtspersentil (B= -0,001 [95%-KI: -0,001; 0,000] p<0,001) mit dem erhöhten Auftreten der Aberrationen höherer Ordnung. Nach Einbeziehung des Auftretens der ROP in Modell 1 wurden signifikante Assoziationen für das RMS der HOA mit einem niedrigen Geburtsgewichtspersentil (B= -0,001 [95%-KI: -0,001; 0,000] p<0,001) und dem Auftreten einer ROP (B=-0,050 [95%-CI: 0,009; 0,092] p=0,017) beobachtet. In Modell 2, welches die ROP-Behandlung einschließt, waren Geburtsgewichtspersentil (B= -0,001 [95%-KI: -0,001; 0,000] p<0,001) und die ROP-Behandlung (B=0,120 [95%-KI: 0,011; 0,229] p=0,031) mit einer erhöhten Hornhaut HOA assoziiert, während das Auftreten der ROP und die anderen Parameter keinen Zusammenhang zeigten.

Tabelle 9: Assoziationsanalysen - Assoziation der Aberrationen höherer Ordnung mit Perinatalfaktoren

	Univariabiles Modell		Modell 1		Modell 2	
	B [95% KI]	p	B [95% KI]	p	B [95% KI]	p
Aberrationen höherer Ordnung (HOA) [μm]						
Gestationsalter (Wochen)	-0,003 (-0,006; -0,001)	0,008	-0,003 (-0,006; -0,001)	0,012	-0,001 (-0,004; 0,001)	0,35
Geburtsgewicht (kg)	-0,023 (-0,035; -0,012)	<0,001	*		*	
Geburtsgewichtspersentile	-0,001 (-0,002; -0,001)	<0,001	-0,001 (-0,001; 0,000)	<0,001	-0,001 (-0,001; 0,000)	<0,001
ROP (ja)	0,064 (0,019; 0,109)	0,005	-		0,032 (-0,009; 0,072)	0,12
ROP Behandlung (ja)	0,216 (0,092; 0,341)	0,001	-		0,120 (0,011; 0,229)	0,031
Plazentainsuffizienz (ja)	0,070 (0,008; 0,133)	0,028	0,047 (-0,021; 0,115)	0,18	0,053 (-0,014; 0,121)	0,12
Präeklampsie (ja)	0,042 (0,003; 0,082)	0,035	-0,002 (-0,037; 0,033)	0,91	-0,002 (-0,038; 0,033)	0,90
Stillen (ja)	-0,029 (-0,053; -0,005)	0,017	-0,011 (-0,032; 0,011)	0,34	-0,010 (-0,031; 0,011)	0,37
Rauchen (ja)	0,022 (-0,029; 0,073)	0,403	-		-	

Legende: B: Beta – Schätzer; KI – Konfidenzintervall; HOA – Aberrationen höherer Ordnung; μm – Mikrometer; kg – Kilogramm; ROP – Frühgeborenenretinopathie

Univariabiles Modell: Lineare Regressionsanalyse unter Verwendung verallgemeinerter Schätzgleichungen zur Kontrolle von Korrelationen zwischen dem rechten und linken Auge.

Modell 1: Multivariabiles Modell mit Einbeziehung der univariablen assoziierten Parameter (p<0,05) und Adjustierung für Geschlecht, Alter, Hornhauradius, Achsenlänge und Augeninnendruck.

Modell 2: Multivariabiles Modell mit Einbeziehung der assoziierten Parameter von Modell 1 und zusätzlicher Einbeziehung des Auftretens von ROP und ROP Behandlung

* Das Geburtsgewicht wurde aufgrund der hohen Korrelation zwischen Gestationsalter und Geburtsgewicht nicht in das multivariate Modell aufgenommen

4.3.3 Assoziation der Aberrationen niedriger Ordnung mit Perinatalfaktoren

Abbildung 10 zeigt die Assoziation der Perinatalfaktoren mit den Aberrationen niedriger Ordnung. Diese sind nach einer univariablen Analyse mit dem Geburtsgewicht, dem Geburtsgewichtspersentil, dem Auftreten von ROP und der ROP-Behandlung assoziiert. Nach Adjustierung für Geschlecht, Alter, Hornhautradius, Achsenlänge und Augeninnendruck in Modell 1 blieb das Geburtsgewichtspersentil ($B = -0,004$ [95%-KI: -0,006; -0,002] $p < 0,001$) mit den LOA assoziiert. Bei der schrittweisen Modellierung und der Einbeziehung des Auftretens einer ROP, waren das Geburtsgewichtspersentil ($B = -0,004$ [95%-KI: -0,006; -0,002] $p = 0,001$) und das Auftreten der ROP ($B = -0,287$ [95%-KI: 0,051; 0,523] $p = 0,0017$) mit einem erhöhten Auftreten der Aberrationen niedriger Ordnung verbunden. Unter Einbeziehung des Auftretens einer ROP und deren Behandlung in das Modell, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem niedrigen Geburtsgewichtspersentil ($B = -0,004$ [95%-KI: -0,006; -0,002] $p = 0,001$) und der ROP-Behandlung ($B = 0,838$ [95%-KI: 0,173; 1,504] $p = 0,014$).

Tabelle 10: Assoziationsanalysen - Assoziation der Aberrationen niedriger Ordnung mit Perinatalfaktoren

	Univariablen Modell		Modell 1		Modell 2	
	B [95% KI]	p	B [95% KI]	p	B [95% KI]	p
Aberrationen niedriger Ordnung (LOA) [μm]						
Gestationsalter (Wochen)	-0,011 (-0,025; 0,003)	0,118	-		-	
Geburtsgewicht (kg)	-0,074 (-0,136; -0,011)	0,021	*		*	
Geburtsgewichtspersentile	-0,004 (-0,006; -0,001)	0,002	-0,004 (-0,006; -0,002)	<0,001	-0,004 (-0,006; -0,002)	0,001
ROP (ja)	0,27 (0,03; 0,511)	0,028	-		0,145 (-0,080; 0,370)	0,21
ROP Behandlung (ja)	1,049 (0,561; 1,538)	<0,001	-		0,838 (0,173; 1,504)	0,014
Planzentainsuffizienz (ja)	0,232 (-0,081; 0,545)	0,147	-		-	
Präeklampsie (ja)	0,056 (-0,095; 0,208)	0,466	-		-	
Stillen (ja)	-0,098 (-0,212; 0,017)	0,094	-		-	
Rauchen (ja)	-0,037 (-0,227; 0,152)	0,699	-		-	

Legende: B: Beta – Schätzer; KI – Konfidenzintervall; LOA – Aberrationen niedrigerer Ordnung; μm – Mikrometer; kg – Kilogramm; ROP – Frühgeborenenretinopathie

Univariates Modell: Lineare Regressionsanalyse unter Verwendung verallgemeinerter Schätzgleichungen zur Kontrolle von Korrelationen zwischen dem rechten und linken Auge.

Modell 1: Multivariablen Modell mit Einbeziehung der univariablen assoziierten Parameter ($p < 0,05$) und Adjustierung für Geschlecht, Alter, Hornhautradius, Achsenlänge und Augeninnendruck.

Modell 2: Multivariablen Modell mit Einbeziehung der assoziierten Parameter von Modell 1 und zusätzlicher Einbeziehung des Auftretens einer ROP und ROP-Behandlung

* Das Geburtsgewicht wurde aufgrund der hohen Korrelation zwischen Gestationsalter und Geburtsgewicht nicht in das multivariate Modell aufgenommen

4.4 Keratokonus Indizes

Tabelle 11 zeigt die verschiedenen Keratokonus Indizes. Erhöhte Keratokonus Indizes, wie eine höhere Oberflächenvarianz (ISV), vertikale Asymmetrie (IVA) und Höhendezentrierung (IHA) können bei extrem Frühgeborenen (GA $\leq$ 32 SSW) mit ROP-Behandlung (Gruppe 6) beobachtet werden.

Tabelle 11: Keratokonusindizes in den Studiengruppen

Gestationsalter [Wochen]	Gruppe 1 GA $\geq$ 37	Gruppe 2 GA 33–36 keine ROP	Gruppe 3 GA 29–32 keine ROP	Gruppe 4 GA $\leq$ 28 keine ROP	Gruppe 5 GA $\leq$ 32 ohne ROP Behandlung	Gruppe 6 GA $\leq$ 32 mit ROP Behandlung
Teilnehmende / Augen (n)	132 / 231	123 / 216	77 / 134	14 / 27	34 / 55	8 / 12
Keratokonius (ja)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ISV	16,89 $\pm$ 4,48	17,15 $\pm$ 5,25	17,67 $\pm$ 6,33	17,37 $\pm$ 4,00	19,42 $\pm$ 6,66 [#]	27,00 $\pm$ 10,95 [#]
IVA	0,12 $\pm$ 0,05	0,12 $\pm$ 0,06	0,13 $\pm$ 0,06	0,12 $\pm$ 0,06	0,14 $\pm$ 0,07	0,18 $\pm$ 0,08 [#]
KI	1,02 $\pm$ 0,02	1,02 $\pm$ 0,02	1,02 $\pm$ 0,02	1,02 $\pm$ 0,02	1,02 $\pm$ 0,02	1,02 $\pm$ 0,03
CKI	1,00 $\pm$ 0,01	1,01 $\pm$ 0,01	1,01 $\pm$ 0,01	1,01 $\pm$ 0,01	1,01 $\pm$ 0,01	1,01 $\pm$ 0,01
IHA	4,97 $\pm$ 3,69	5,80 $\pm$ 4,79	5,02 $\pm$ 4,73	3,88 $\pm$ 3,55	5,84 $\pm$ 4,43	7,27 $\pm$ 7,26
IHD Dezentrierung (IHD)	0,11 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,01 [#]
Kleinster Hornhautradius (Rmin)	7,64 $\pm$ 0,28	7,54 $\pm$ 0,28 [#]	7,50 $\pm$ 0,31 [#]	7,56 $\pm$ 0,25	7,47 $\pm$ 0,32 [#]	7,25 $\pm$ 0,39 [#]

Legende: GA – Gestationsalter; ROP – Frühgeborenenretinopathie; n – Anzahl; ISV – Oberflächenvarianz, engl.: Index of Surface Variance; IVA – vertikale Asymmetrie, engl.: Index of Vertical Asymmetry; KI – Keratokonus Index; CKI – engl.: Central Keratokonus Index; IHA – Höhendezentrierung, engl.: Index of Height Asymmetry; IHD – Index of Height Decentration; Rmin – kleinster Hornhautradius, engl.: smallest corneal radius

Lineare Regressionsanalyse für normalverteilte Parameter und der Man-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte Parameter

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

^{**} statistischer Unterschied (p<0,001) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Gruppe 1)

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES) wurde das Vorkommen von Hornhautaberrationen bei ehemals Frühgeborenen im Vergleich zu ehemals Reifgeborenen im Alter zwischen 18 und 52 Jahren untersucht. Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es, die langfristigen Auswirkungen der verschiedenen Grade der Frühgeburtlichkeit, das Auftreten und die Behandlung der ROP und anderer mit einer Frühgeburtlichkeit assoziierter perinatalen Einflussfaktoren auf die Hornhautgeometrie im Erwachsenenalter zu analysieren.

Im Rahmen der Auswertung konnte festgestellt werden, dass die Gesamt-Hornhautaberrationen vor allem in den Studiengruppen der Frühgeborenen mit ROP-Behandlung vermehrt auftreten, während kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Frühgeborenen ohne ROP-Behandlung und der Kontrollgruppe der Reifgeborenen besteht. Die Aberrationen höherer Ordnung sind bei allen Teilnehmenden mit ROP unabhängig einer ROP-Behandlung im Vergleich zu den Reifgeborenen erhöht.

Im Rahmen der Assoziationsanalysen der Perinatalfaktoren zeigte sich ein Zusammenhang zwischen den Gesamt-Hornhautaberrationen und einem niedrigen Geburtsgewicht, einem niedrigen Geburtsgewichtspersentil, sowie der postpartalen ROP-Behandlung. Es konnte festgestellt werden, dass ein Zusammenhang der verschiedenen untersuchten perinatalen Einflussparameter mit dem Auftreten sowohl von Aberrationen niedriger Ordnung als auch von Aberrationen höherer Ordnung bei Betroffenen besteht.

Ebenfalls konnte in der Auswertung der Keratokonusindizes eine Assoziation mit einer extremen Unreife der Frühgeborenen und einer ROP-Behandlung beobachtet werden.

Verdeutlicht wird die klinische Bedeutung dieser Befunde insbesondere durch die Korrelation der Hornhautaberrationen im Gesamten mit der Sehschärfe und dem Refraktionsfehler. Dieser Zusammenhang deutet darauf hin, dass die perinatalen Umstände zu lebenslangen Veränderungen der Hornhautform führen, wodurch sich bei betroffenen Individuen die optische Bildqualität verringert und möglicherweise zu einer reduzierten Sehschärfe führt.

5.2 Kritische Einordnung der Hauptergebnisse

5.2.1 Allgemein

Allgemein gibt es über die Auswirkungen der Frühgeburtlichkeit auf die Hornhautaberrationen nur wenige Daten. In zwei früheren Studien wurde die Auswirkungen der Frühgeburtlichkeit

auf die Hornhautaberrationen im Kindesalter mit Hilfe der Scheimpflug-Bildgebung untersucht. In der Wiesbadener Frühgeborenen Studie mit 259 Reifgeborenen und 226 Frühgeborenen mit einem Durchschnittsalter von $7,2 \pm 2,0$ Jahren, konnte bei den Teilnehmenden, die extrem früh ($GA \leq 28$ SSW) geboren wurden, ein vermehrtes Auftreten von HOA und LOA beobachtet werden, wobei jedoch nach Anpassung an das GA kein Zusammenhang mit einer ROP bestand (12). Ecsedy und Kollegen untersuchten in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie 27 (50 Augen) frühgeborene und 34 (68 Augen) reifgeborene Kinder im Alter von 7 – 14 Jahren und berichteten über erhöhte HOAs bei Frühgeborenen, wobei die Studiengruppe hinsichtlich des Auftretens einer ROP und der Behandlung dieser heterogen war (199). In einem kürzlich erschienenen Bericht der bevölkerungsbasierten Gutenberg-Gesundheitsstudie mit 5628 Teilnehmenden wurde ein niedriges Geburtsgewicht ($< 2500g$) mit erhöhten HOAs und LOAs sowie einer erhöhten sphärischen Aberration in Verbindung gebracht, wobei diese Ergebnisse durch fehlende Daten zum GA und zum postnatalen Auftreten einer ROP eingeschränkt sind (200).

Folglich liefert die vorliegende Studie die ersten Daten zu den langfristigen Auswirkungen von vielfältigen perinatalen Faktoren auf die Hornhautgeometrie. Die Untersuchungen zeigen nach multivariablen Analysen, dass ein erhöhtes Vorkommen der Hornhautaberrationen höherer und niedriger Ordnung mit der Behandlung einer ROP, nicht aber mit deren alleinigem Auftreten assoziiert ist. Hervorzuheben ist, dass vor allem ein niedriges Geburtsgewichtspersentil eine starke Assoziation mit dem Auftreten von HOAs und LOAs zeigt, insbesondere nachdem diese in multivariablen Analysen für verschiedene Störgrößen adjustiert wurde, was darauf hindeutet, dass ein ungünstiges pränatales Wachstum, das durch ein niedriges Persentil des Geburtsgewichts angezeigt wird, zu einer veränderten Hornhautform im Erwachsenenalter beiträgt.

Hervorzuheben ist, dass in der vorliegenden Auswertung erstmals die vordere und hintere Hornhautoberflächen getrennt analysiert wurde. Hier zeigte sich jeweils ein Zusammenhang zwischen der ROP-Behandlung mit erhöhten Hochorder- und Niedrigorder-Aberrationen. Die hintere Hornhautoberfläche wird selten separat analysiert, sollte aber ebenfalls berücksichtigt werden, da sie für einen erheblichen Teil des Hornhautastigmatismus verantwortlich ist (201).

5.2.2 Erhöhtes Auftreten von Hornhautaberrationen bei Frühgeborenen

Die zu einer veränderten Hornhautform führenden pathophysiologischen Ursachen sind bis heute nicht vollständig geklärt, möglicherweise könnten aber Veränderungen der Hornhautumbauprozesse und ultrastrukturelle Veränderungen der Kollagenfaserentwicklung sowie eine veränderte Dauer der Hornhautbildung durch Hydratation, Verdunstung und Umbauprozesse aufgrund von ungünstiger perinataler Ernährung eine abnorme Form der Hornhaut begünstigen. Es ist davon auszugehen, dass die Frühgeburtlichkeit zusammen mit

der intrauterinen Mangelernährung eine wichtige Rolle in der Entwicklung der Hornhautform spielt. Während der Emmetropisierung, einem Prozess, in dem das Auge im Laufe der Kindheit und Jugend normalerweise seine optimale und emmetrope Sehstärke erreicht, kommt es zu verschiedenen Anpassungen in der Entwicklung des wachsenden Auges. So verändert sich die Augenlänge und ein zu kurzes hypermetropes Auge beim Neugeborenen wird durch Zunahme der Länge des Augapfels zu einem emmetropen Auge. Auch die Form und Elastizität der Linse verändern sich, um die Brechkraft des Auges anzupassen und eine scharfe Abbildung auf der Netzhaut zu erzielen. Kommt es zu Störungen in diesem Prozess, können Fehlsichtigkeiten wie Kurzsichtigkeit (Myopie), Weitsichtigkeit (Hyperopie) oder ein Astigmatismus entstehen. Da frühgeborene Kinder häufig vor Abschluss der normalen Augenentwicklung geboren werden, sind wichtige Strukturen des Auges häufig noch nicht vollständig ausgereift und können im weiteren Verlauf den physiologischen Emmetropisierungsprozess beeinflussen. Dementsprechend gibt es Hinweise darauf, dass Frühgeburtlichkeit und ihre Folgen zu einer veränderten Augengeometrie im Kindesalter führen können, welche unter anderem durch eine steilere Hornhautform, eine dickere Linse, eine geringere Vorderkammertiefe und eine geringere Hornhautgröße, sowie eine kürzere Achsenlänge des Bulbus oculi gekennzeichnet ist (10, 12, 202). Fieß et al. weisen darauf hin, dass diese Veränderungen bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben (13). Fielder et al. postulieren, dass Temperaturunterschiede zwischen der intra- und extrauterinen Umgebung nach einer Frühgeburt zu Veränderungen in der Hornhautentwicklung beitragen und so eine reduzierte Abflachung der Hornhaut verursachen können und es so bei frühgeborenen Individuen zu einer steileren Hornhaut kommen kann (186).

In einer Studie aus dem Jahr 2023 verglichen die Autoren Wu et al. die Hornhaut Topographie in reifgeborenen und frühgeborenen Kindern mit und ohne Auftreten einer ROP und stellten fest, dass die Frühgeburtlichkeit mit einem höheren Grad der Hornhautektasie korreliert und dass eine ROP-Behandlung zusätzlich zu einer steileren Hornhaut beiträgt. Die Autoren untersuchten Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren und teilten die Teilnehmenden in folgende Studiengruppen ein: Reifgeborene (Gruppe 1), Frühgeborene ohne ROP (Gruppe 2), Frühgeborene mit ROP ohne ROP-Behandlung (Gruppe 3) und Frühgeborene mit ROP und ROP-Behandlung (Gruppe 4), wobei die Therapie der ROP entweder aus einer Laserbehandlung und/oder intravitrealer Injektion von Anti-VEGF bestand. Im Vergleich zu den Augen der Reifgeborenen wiesen die Augen der Frühgeborenen eine steilere anteriore Hornhautkrümmung und einen höheren anterioren und posterioren Hornhautastigmatismus ($p=0,036$ und $p=0,016$) auf (194). In einer anderen Studie wurden die Prävalenz und der Zusammenhang verschiedener Faktoren mit dem Auftreten des Hornhautastigmatismus untersucht und auch hier konnte festgestellt werden, dass ehemals frühgeborene Kinder ein höheres Risiko für das Auftreten eines Astigmatismus haben als reifgeborene Kinder

(angepasstes Odds-Ratio = 1,841) (203). Ein Astigmatismus tritt oft zusammen mit anderen Fehlsichtigkeiten wie Kurzsichtigkeit (Myopie) oder Weitsichtigkeit (Emmetropie) auf. In einer Studie zur Inzidenz der Myopie bei Frühgeborenen, wurden Kinder im Alter zwischen 12 und 24 Monaten mittels A-Scan Ultraschallsonographie untersucht, um eine Aussage über die biometrischen Faktoren der Geometrie des vorderen Augenabschnitts treffen zu können. Die Teilnehmenden wurden dabei in drei Gruppen eingeteilt und es wurden 50 Augen von 25 frühgeborenen PatientInnen mit Myopie und 70 Augen von 35 frühgeborenen PatientInnen mit Emmetropie untersucht und mit 40 Augen von 20 Reifgeborenen Kindern verglichen. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Gruppe der myopen Kinder eine signifikant größere axiale Länge aufwiesen als Kinder aus den anderen Gruppen und dass der Grad der Myopie mit dem Grad der Zunahme der axialen Länge und der Abnahme der Vorderkammertiefe stieg. In dieser Studie konnten keine Unterschiede in der Dicke der Linse und der Vorderkammertiefe zwischen den einzelnen Studiengruppen beobachtet werden. Eine Studie von Gharaba et al. aus dem Jahr 2023 zeigt, dass insbesondere bei Kindern mit behandlungsbedürftiger ROP die hohe Myopie weniger durch eine verlängerte axiale Länge, sondern vielmehr durch Veränderungen des vorderen Augenabschnitts, wie eine dickere Linse und eine flachere Vorderkammer, zurückzuführen ist (204). Zusammenfassend ist festzuhalten, dass neben der axialen Länge auch andere refraktionsbestimmende Faktoren das Auftreten einer Myopie bei Frühgeborenen beeinflussen (204, 205). Saunders et al. untersuchten in einer Arbeit den Emmetropisierungsprozess bei frühgeborenen Individuen und verglichen Risikofaktoren mit der Entwicklung der Refraktion in einer Kohorte aus 59 frühgeborenen Kindern im Alter von 6, 12 und 48 Monaten mit 40 reifgeborenen Kontrollprobanden in ähnlichem Alter. Hier wurden Myopie und Anisometropie mit Frühgeburtlichkeit in Verbindung gebracht ($p < 0,05$). Bei den Frühgeborenen wurde eine größere Variation der astigmatischen Achse festgestellt ($p < 0,05$) sowie ein Trend zu erhöhtem Vorkommen des Astigmatismus ($p < 0,1$). Es ist hervorzuheben, dass bei den Frühgeborenen eine Emmetropisierung stattfand, sodass sie sich diese zum Zeitpunkt der letzten Untersuchungen in Bezug auf Astigmatismus oder Anisometropie nicht mehr von der Gruppe der Reifgeborenen unterschieden (141).

Auch Hornhautaberrationen spielen möglicherweise eine wichtige Rolle im Prozess der Emmetropisierung im juvenilen Auge und sind ein wichtiger Parameter in der Bestimmung der Bildqualität der Netzhaut (206). Die Hypothese, dass bereits eine geringe visuelle Deprivation des sich entwickelnden Auges zu Kurzsichtigkeit führen kann, könnte vermuten lassen, dass alle optischen Aberrationen (Defokus-Aberration, Astigmatismus und Aberrationen höherer Ordnung) ein Auge für Kurzsichtigkeit prädisponieren. So wurde festgestellt, dass Sphärische Aberrationen an der Hornhautperipherie zur Entwicklung einer Myopie beitragen können (207) und es wurde über Zusammenhänge zwischen Myopie und okulären Aberrationen vierter Ordnung berichtet (208). Ergänzend dazu konnte in der GPES ein signifikanter

Zusammenhang zwischen den gesamten Hornhautaberrationen mit dem Brechungsfehler im sphärischen Äquivalent beobachtet werden. Vor allem in Gruppe 6 ($GA \leq 32$ SSW mit ROP und ROP-Behandlung) besteht hier ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies könnte darauf hinweisen, dass vermehrt auftretende Hornhautaberrationen zu dem bekannten erhöhten Risiko für Refraktionsfehler bei frühgeborenen Personen, welche wegen ROP behandelt werden, beitragen. Porter et al. haben hingegen berichtet, dass der Einfluss von Hornhautaberrationen auf die visuelle Wahrnehmung im Vergleich zu Myopie und Astigmatismus gering ist (209). In der Wiesbadener Frühgeborenen Studie wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen Hornhautaberrationen und der Sehschärfe festgestellt (12), während in der Gutenberg Gesundheitsstudie nur eine geringe Effektstärke zwischen niedrigem Geburtsgewicht und Hornhautaberrationen im Erwachsenenalter beobachtet wurde, was zu der Hypothese führte, dass veränderte Hornhautaberrationen bei Erwachsenen, die mit niedriger Geburtsgewichtspersentile geboren wurden, von subklinischer Bedeutung sind (200). Die GHS zeigte eine Korrelation der gesamten Hornhautaberrationen mit einer geringen Sehschärfe. Dies deutet darauf hin, dass Hornhautaberrationen zusammen mit anderen Faktoren, wie fovealen Veränderungen und fovealen Entwicklungsverzögerungen, zu einem erhöhten Risiko für eine geringere Sehschärfe bei erwachsenen Frühgeborenen beitragen, insbesondere bei jenen, die postnatal wegen ROP behandelt wurden (210, 211).

Insgesamt können Veränderungen der Hornhaut und das Auftreten von Hornhautaberrationen von klinischer Bedeutung sein, da die dadurch entstehenden Abbildungsfehler zu einer geringeren optischen Auflösung auf der Netzhaut führen und die Entwicklung von Brechungsfehlern beeinflussen. Snir et al. verglichen die Refraktions- und Keratometriewerte von Früh- und Reifgeborenen im Alter von 40 Wochen post conceptionem (p.c.) und beurteilten die möglichen Auswirkungen des Geburtsgewichts und des GA auf okuläre Parameter. Die Ergebnisse der Studie zeigten statistisch signifikante Unterschiede bei der zyклоplegischen Refraktion ($p = 0,02$ für beide Augen) und der Keratometrie ($p = 0,001$ für beide Augen) der Frühgeborenen-Gruppe im Vergleich zu der Reifgeborenen-Gruppe, wobei das GA und das Geburtsgewicht keinen spezifischen Einfluss auf die Refraktion und die Keratometrie hatten. Zudem zeigten frühgeborene Säuglinge mit leichter ROP im Alter von 40 Wochen p.c. eine milde Hypermetropie, während die Reifgeborenen eine moderate Hypermetropie aufweisen. Die Frühgeborenen hatten außerdem höhere und steilere Werte in der Keratometrie, weshalb anzunehmen ist, dass die stärkere Hornhautkrümmung zur Entwicklung einer Myopie beitragen kann (202) und es dadurch zu Abbildungsfehlern auf der Netzhaut kommen kann. Erwähnenswert ist in diesem Kontext eine andere Studie von Radhakrishnan et al., in der die Veränderung in den peripheren Refraktionsprofilen der Hornhaut im Zusammenhang mit dem Fortschreiten einer Myopie bewertet wurde. Es konnte gezeigt werden, dass sich die

Aberrationen höherer Ordnung an der Hornhautperipherie nur gering auf die Entstehung von Brechungsfehlern auswirken im Vergleich zu Myopie und Astigmatismus (207).

Die optische Bildentstehung im menschlichen Auge wird durch mehrere Komponenten bestimmt, unter anderem durch die Hornhaut. Es ist möglich, dass Hornhautaberrationen durch interne optische Komponenten kompensiert werden und somit die Bildqualität und visuelle Wahrnehmung nicht beeinträchtigen. Andererseits können vermehrt vorkommende Aberrationen die Qualität des Netzhautbildes beeinträchtigen, da die Studienergebnisse der GPES ein Zusammenhang zwischen erhöhter Hornhautaberration, verminderter Sehschärfe und erhöhtem Brechungsfehler demonstrieren. Dies könnte einen wichtigen Hinweis auf die mögliche klinische Relevanz der Hornhautunregelmäßigkeiten darstellen.

An dieser Stelle ist hervorzuheben, dass diese Studie neue Erkenntnisse über den Zusammenhang der Frühgeburtlichkeit und ihrer Begleitfaktoren, wie das Auftreten und die Behandlung einer ROP, mit der veränderten Hornhautgeometrie und daraus folgende funktionelle Anpassungen liefert. Dies ist von klinischer Bedeutung, da die Aberrationen häufig zu einer Minderung der Sehqualität bei Betroffenen führen, die möglicherweise zukünftig durch angepasste Früherkennungs- und Therapiemaßnahmen reduziert oder gar verhindert werden könnten und somit eine höhere Lebensqualität der Individuen mit Frühgeborenenstatus gewährleistet werden könnte.

5.2.3 Assoziation des Geburtsgewichts mit dem Auftreten von Hornhautaberrationen

Es ist bereits bekannt, dass ein niedriges Geburtsgewicht mit erhöhten Hornhautaberrationen in der Kindheit sowie einer veränderten Hornhautgeometrie im Erwachsenenalter in Verbindung gebracht wird (12, 199). Auch in der GPES konnte gezeigt werden, dass eine Assoziation zwischen einer niedrigen Geburtsgewichtspersentile, als Indikator für ein ungünstiges pränatales, intrauterines Wachstum, mit dem erhöhten Auftreten von Hornhautaberrationen besteht. Diese Assoziation weist daraufhin, dass das intrauterine Wachstum eine zentrale Rolle bei der Entwicklung der Hornhautform bei Frühgeborenen spielen könnte und deckt sich mit der Barker-Hypothese, dass intrauterine Mangelernährung zu Veränderungen in der Organentwicklung führt, welche im späteren Leben zu einer abnormalen Organmorphologie mit Funktionsstörung führen kann (184). In Kongruenz hierzu kann ein niedriges Geburtsgewicht die Entwicklung der Hornhaut beeinflussen und zu der Entstehung von Hornhautaberrationen beitragen. Dies könnte eine klinische Relevanz haben, da perinatale Mangelernährung bei den betroffenen Individuen für eine verminderte Sehfunktion im späteren Leben verantwortlich sein kann. Es gibt nur wenige Studien, die sich mit dem Zusammenhang des Geburtsgewichts und der Morphologie der Hornhaut beschäftigen. Beispielsweise wurde aber bei ehemaligen Frühgeborenen mit niedrigem

Geburtsgewicht im Alter von 4 bis 10 Jahren eine steilere Hornhautkrümmung und ein kleinerer Hornhautdurchmesser beobachtet (10). In einer bevölkerungsbasierten Studie mit 12 bis 15-jährigen Jugendlichen wurde eine höhere Hornhautkrümmung mit einem niedrigen Geburtsgewicht in Verbindung gebracht (212). In einem Bericht der bevölkerungsbasierten Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) stellten die Autoren bei ehemals frühgeborenen Erwachsenen im Alter von 40 bis 80 Jahren mit niedrigem Geburtsgewicht ($< 2500\text{g}$) eine steilere Hornhautkrümmung, eine dünnere Hornhaut und einen kleineren Hornhautdurchmesser im Vergleich zu Personen mit normalem Geburtsgewicht fest. Zusätzlich zeigte sich in dieser Analyse, dass ein niedriges Geburtsgewicht mit einer veränderten Hornhautgeometrie verbunden ist, was sich in einer erhöhten sphärischen Aberration und der Zunahme der HOA beobachten ließ (13). Ergänzend konnten im Rahmen einer weiteren Auswertung der GHS neue wichtige Erkenntnisse über die langfristigen Auswirkungen des niedrigen Geburtsgewichts auf die Hornhautaberrationen im Erwachsenenalter gefunden werden. Evaluiert wurden hier die Assoziationen des niedrigen Geburtsgewichts mit dem Auftreten verschiedener Hornhautaberrationen und ihrer Zernike Koeffizienten in einer Studienpopulation aus 5628 Teilnehmenden im Alter zwischen 40 und 80 Jahren. Im Rahmen der Studienuntersuchung erfolgte eine Scheimpflug-Bildgebung des vorderen Augenabschnitts. Mittels linearen Regressionsmodellen wurde die Korrelation der verschiedenen Grade der Hornhautaberrationen mit dem durch die ProbandInnen selbst angegebenen eigenen Geburtsgewicht untersucht. Die untersuchten Hauptparameter waren die Hornhautaberrationen definiert als Astigmatismus, Koma, Trifoil, die sphärischen Aberrationen sowie die quadratischen Mittelwerte der Aberrationen höherer Ordnung (dritte bis achte Ordnung). Multivariable Analysen zeigten einen Zusammenhang des niedrigen Geburtsgewichts mit einem geringeren horizontalen Trifoil ($p=0,008$), mit höheren sphärischen Aberrationen ($p<0,001$), höheren quadratischen Mittelwerten ($p<0,001$) und erhöhte HOAs und LOAs ($p<0,001$ für beide). Kein Zusammenhang bestand hier zwischen dem Geburtsgewicht und anderen Arten von Hornhautaberrationen. So fassten die Autoren zusammen, dass ein niedriges Geburtsgewicht mit einer veränderten Hornhautform verbunden ist und zum vermehrten Vorkommen von Hornhautaberrationen führen kann. Dies kann sich wiederum auf die optische Bildqualität und visuelle Wahrnehmung bei Betroffenen auswirken und langfristige Einschränkungen zur Folge haben (200). Dennoch sind in diesem Zusammenhang einige Limitation der beschriebenen Studie hervorzuheben und einzuordnen. Die Teilnehmenden wurden dazu aufgefordert, das Geburtsgewicht in eigenen medizinischen Unterlagen nachzusehen und vor Untersuchungsantritt anzugeben. 42,4% der Teilnehmenden konnten keine Aussage über das eigene Geburtsgewicht treffen und es ist fraglich, inwiefern diese Angaben wahrheitsgemäß sind. Teilnehmende mit Angaben des Geburtsgewichts kleiner als 1000g oder größer als 6000g wurden aus der Studie ausgeschlossen. Des Weiteren

wurden die GAs der einzelnen ProbandInnen nicht erhoben, sodass keine Aussage über den Zusammenhang des Reifegrads bei Geburt und dem Auftreten einer veränderten Hornhaut getroffen werden kann und die alleinige Bewertung des Geburtsgewichts hier als ungenau gewertet werden könnte. Die im Rahmen dieser Dissertation ausgewertete GPES erweitert die Befunde der GHS dahingehend, dass in die verwendeten Modelle Geburtsgewichtspersentilen inkludiert wurden, um das Geburtsgewicht und das GA genauer zu klassifizieren. Geburtsgewichtspersentilen beschreiben die Gegenüberstellung von Gewicht und GA aller Neugeborenen und erlauben als Wachstumsparameter genauere Rückschlüsse auf intrauterine Ernährungsbedingungen und mögliche Wachstumsbeschränkungen bis zur Geburt. In der GPES konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer niedrigen Geburtsgewichtspersentile und dem Auftreten von Hornhautaberrationen besteht, wobei die Geburtsgewichtspersentilen bei den Frühgeborenen in den Gruppen 2 (GA 33-36 SSW) und 5 (GA $\leq$ 32 SSW mit ROP ohne ROP-Behandlung) mit $25,4 \pm 24,3$ und $37 \pm 26,9$ im Vergleich zu den Reifgeborenen in Gruppe 1 (GA $\geq$ 37 SSW) und den Frühgeborenen in Gruppe 3 (GA 29-32 SSW) und 4 (GA $\leq$ 28 SSW) am niedrigsten sind. In Gruppe 6 (GA $\leq$ 32 SSW mit ROP und ROP-Behandlung) beträgt die Geburtsgewichtspersentile $26,5 \pm 27,7$ und ist somit geringer als die der reifgeborenen Kontrollen. Diese Differenzierung erlaubt erstmalig Rückschlüsse auf die verschiedenen Grade der Frühgeburtlichkeit und das Auftreten und der Behandlung einer ROP bezogen auf den Zusammenhang des Geburtsgewichts mit dem Auftreten einer veränderten Hornhautgeometrie und dem Vorkommen von Hornhautaberrationen. So zeigte sich in den Assoziationsanalysen der GPES nach Einbeziehung der ROP eine signifikante Assoziation für das Auftreten von HOA und LOA mit einem niedrigen Geburtsgewichtspersentil. Die Studie erweitert so die bereits bekannten Zusammenhänge und zeigt zum ersten Mal, dass bei Frühgeborenen ein perinatale Wachstumsbeschränkung und eine postnatale ROP-Behandlung langfristige Auswirkungen auf Hornhautveränderungen im Erwachsenenalter haben.

5.2.4 Assoziation der Frühgeborenen-Retinopathie mit dem Auftreten von Hornhautaberrationen

In einigen Fällen kann die ROP die Entwicklung des Auges und der Hornhaut beeinflussen, insbesondere, wenn die Netzhautschäden schwerwiegend sind und es zu Anomalien in der Entwicklung des Auges kommt. Dies kann zu Hornhautveränderungen führen und die Sehqualität Betroffener beeinflussen. Es ist daher von klinischer Relevanz, die Auswirkungen der ROP sowie die Folgen einer ROP-Behandlung auf die Augengeometrie besser zu verstehen. In verschiedenen Studien wurde bereits beschrieben, dass eine schwerwiegende ROP bei Frühgeborenen zu einer Unterbrechung des Emmetropisierungsprozesses führt und

eine steile Hornhaut begünstigen kann. Zusätzlich ist die ROP mit höheren Graden der Myopie assoziiert, die durch eine ROP-Behandlung weiter verstärkt werden kann (213, 214). Fieß et al. zeigten im Rahmen der Evaluation der Anatomie des vorderen Augenabschnitts im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit und assoziierten Faktoren, dass die Vorderkammertiefe und die Dicke der Linse maßgeblich durch die ROP-Behandlung, insbesondere die Laser- und Kryotherapie, beeinflusst wird. So waren die ROP-Behandlungen extrem Frühgeborener mit einer geringeren Vorderkammertiefe und einer größeren Linsendicke verbunden, dies kann im weiteren Verlauf zu der Entstehung von Refraktionsfehlern beitragen (11). Deng et al. berichteten mittels einer zehnjährigen retrospektiven Analyse über die Sehfunktion und Refraktion bei frühgeborenen Kindern mit und ohne ROP jeweils mit und ohne ROP-Behandlung bei vorliegender ROP und stellten fest, dass sich der Status der Refraktion bei Frühgeborenen und Reifgeborenen unterscheidet. Diejenigen Frühgeborenen mit ROP und ROP-Behandlung hatten ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Myopie und eines Astigmatismus (215). Dennoch ist bezüglich der ROP-Therapie weiterhin nicht in vollem Umfang geklärt, inwieweit sich die einzelnen verschiedenen Therapiemöglichkeiten auf die Entstehung von Refraktionsfehlern und anderen Beeinträchtigungen der Sehfunktion auswirken. In einigen Studien wird beschrieben, dass die visuelle Funktion sowie die Refraktion besser sei bei Frühgeborenen, deren ROP mittels Laserkoagulation behandelt wurde verglichen mit der Behandlung mittels Kryotherapie. So stellten auch Al-Ghamdi et al. mittels einer vergleichenden Studie an Frühgeborenen mit einer Schwellenwert-ROP fest, dass die mit Laserphotokoagulation behandelten Individuen signifikant weniger myop waren und seltener einen Astigmatismus aufwiesen, als Individuen, die mit Kryotherapie behandelt wurden (216).

In der GPES konnte ergänzend erstmalig ein Zusammenhang zwischen den gesamten Hornhautaberrationen und dem sphärischen Äquivalent festgestellt werden, was darauf hindeutet, dass dies unter anderem zu dem bekannten erhöhten Risiko für Refraktionsfehler bei Personen, die wegen einer ROP behandelt werden, beitragen könnte. Besonders diejenigen Frühgeborenen mit ROP-Behandlung wiesen signifikant häufiger Gesamt-Hornhautaberrationen und höhere Keratokonus-Indizes auf als die anderen Gruppen der Frühgeborenen einschließlich der Gruppe mit ROP und ohne ROP-Behandlung.

5.2.5 Assoziation anderer Faktoren mit dem Auftreten von Hornhautaberrationen

Es wird angenommen, dass verschiedene Faktoren die Entwicklung der Hornhautform beeinflussen. Brechungsfehler und Achsenlänge können durch genetische Faktoren bestimmt sein, während oft postuliert wird, dass die Hornhautform vor allem durch nicht-genetische Faktoren beeinflusst wird (217). In einer Zwillingsstudie von Tabernero et al. stellten die Autoren fest, dass genetische Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die Varianz der

meisten Aberrationsterme höherer Ordnung haben (Heritabilität von 40% bis 70%) (218). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass Hornhautaberrationen durch den Augeninnendruck (219), Lidbewegungen, eine engere Lidstellung und -öffnung sowie einen engeren Lidwinkel beeinflusst werden (220, 221). Grover et al. evaluierten in diesem Zusammenhang den Augeninnendruck (IOD, engl.: *intraocular pressure*) und die zentrale Hornhautdicke (CCT; engl.: *central corneal thickness*) bei frühgeborenen Säuglingen mit niedrigem Geburtsgewicht (<1500g) und niedrigem GA (≤ 30 SSW). Es konnte gezeigt werden, dass IOD (Median = $29,0 \pm 9,0$ mmHg) und CCT (Median = $660,0 \pm 65,0$ μm) bei frühgeborenen Säuglingen größer ist als die festgelegten Grenzwerte bei Erwachsenen, wobei jedoch keine Korrelation zwischen den einzelnen Parametern bestand. Jedoch zeigte sich eine negative Wechselwirkung des Gas mit IOP ($r=-0,41$) und CCT ($r=-0,26$) (222). Ähnliche Ergebnisse konnten auch in einer anderen Studie von Sekeroglu et al. beobachtet werden. Hier wurde gezeigt, dass die zentrale Hornhautdicke und der Augeninnendruck bei Frühgeborenen mit niedrigem GA signifikant erhöht sind im Vergleich zu älteren Säuglingen ($p<0,001$ für beide), wobei hier aber beide Parameter positiv miteinander korrelierten. Des Weiteren bestand auch in dieser Auswertung eine negative Wechselwirkung der CCP und IOD mit dem GA, dem chronologischen Alter und dem Geburtsgewicht (223). Insbesondere Kinder mit erhöhtem Augeninnendruck zeigen eine erhöhte Achsenlänge, große Hornhautdurchmesser und eine flachere Hornhaut. Diese betroffenen Kinder haben einen erhöhten Hornhautastigmatismus in der 5mm-Zone und zeigen zudem mehr Unregelmäßigkeiten in der Hornhautform (219). Die GPES ergänzt diese Befunde dahingehend, dass zusätzlich zu einem niedrigen GA auch eine ROP-Behandlung bei betroffenen Individuen mit einem erhöhten Augeninnendruck verbunden ist. In Gruppe 6 (GA ≤ 32 SSW mit ROP und ROP-Behandlung) betragen die Mediane des Augeninnendrucks $17,6 \pm 3,4$ mmHg für das rechte Auge und $16,0 \pm 1,8$ mmHg für das linke Auge, während die entsprechenden Werte bei Individuen aus Gruppe 1 (Reifgeborene mit GA ≥ 37 SSW) $15,3 \pm 2,8$ mmHg und $15,1 \pm 2,8$ mmHg betragen.

Auch Lidbewegungen sind ein wichtiger Faktor, der zu veränderten Hornhautaberrationen führen kann. In früheren Berichten konnte ein Zusammenhang zwischen der Lidschlagposition und dem Hornhautastigmatismus festgestellt werden (224). Grey und Kollegen stellten fest, dass auch eine engere Lidspaltöffnung mit einem erhöhten zylindrischen Fehler (Astigmatismus) verbunden ist (220). Han et al. untersuchten den Einfluss der Position der Augenlider auf die Wellenfrontaberrationen in drei Studien und konnten zusammengefasst feststellen, dass sich die Summe der RMS der Aberrationen dritter und vierter Ordnung bei weit geöffneten Lidern nach Adjustierung für andere Parameter signifikant von der Position mit geschlossenen Lidern unterschieden. Es zeigte sich ein Unterschied in den Zernike-Koeffizienten des Defokus, des Astigmatismus, der vertikalen Koma und der sphärischen Aberration zwischen der verengten und der weit geöffneten Lidposition. Die Autoren fassten

zusammen, dass eine absichtliche Verengung der Lidspalte erheblichen Einfluss auf die Wellenfrontaberrationen haben kann und überlegen, dass die Verzerrung der Hornhautkrümmung als Reaktion auf den Druck der Augenlider einen Teil der Auswirkungen auf die Veränderung der Aberrationen verantwortlich sein kann (225).

5.3 Stärken und Schwächen der GPES

5.3.1 Studiendesign

Die Untersuchungen im Rahmen der GPES für die vorliegende Dissertation wurden ausschließlich in der Augen- und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt, sodass es sich hier um eine Single-Center-Kohortenstudie handelt, deren Studienkollektiv als nicht repräsentativ für die allgemeine Gesamtbevölkerung einzuordnen ist. Da es sich um ein Studienzentrum in einer deutschen Universitätsklinik handelt, muss zudem berücksichtigt werden, dass auch die Selektion der ProbandInnen möglicherweise nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung ist. Die Universitätsmedizin Mainz als eine der ersten pädiatrischen Intensivstationen Deutschlands mit Maximalversorgerstatus könnte zum Zeitpunkt der Geburt einiger Teilnehmenden besonders in die Versorgung von Früh- und Neugeborenen eingebunden gewesen sein, die in anderen Zentren eventuell nicht überlebt oder ein schlechteres Langzeitoutcome erzielt hätten. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass die medizinische Versorgung zum Zeitpunkt der Geburt der ältesten Teilnehmenden im Probandenkollektiv (Jahr 1969) aufgrund der medizinischen Weiterentwicklung in den letzten Jahrzehnten eingeschränkt gewesen sein könnte im Vergleich zum Zeitpunkt der Geburt der jüngsten Probandinnen (Jahr 2002) und sich dies die möglichen Langzeitfolgen der Frühgeburtlichkeit beeinflusst.

Die Rekrutierung des Studienkollektivs erfolgte postalisch und per Telefon, sodass häufig viele der vorab durch einen Algorithmus ausgewählten potenziellen ProbandInnen nicht erreicht werden konnten. Zu diesem möglichen Selektionsbias könnte zusätzlich beitragen, dass nicht alle erreichten potenziellen ProbandInnen einer Studienteilnahme zustimmten. Ebenso führte die während den Untersuchungen bestehende COVID-19-Pandemie zu kurzfristigen Unterbrechungen und Ausfällen, vor allem denjenigen ProbandInnen mit erhöhtem Risikoprofil, welches häufig auch durch Frühgeburtlichkeit begünstigt sein können.

5.3.2 Studienkollektiv

Bemerkenswert ist, dass es sich bei der durchgeführten Studie um die weltweit größte ophthalmologische Kohorte von Erwachsenen handelt, die zu früh geboren wurden. Insgesamt stimmten aus einer Datenbank von 40.000 Säuglingen 450 Probandinnen einer Studienteilnahme zu, wobei letztendlich die Daten von 388 untersuchten Individuen

ausgewertet werden konnten. Es handelt sich hierbei also um ein vergleichsweise großes Studienkollektiv, in dem vor allem die Anzahl der extrem Frühgeborenen ($GA \leq 28$ SSW) mit $n = 42$ Individuen einen beträchtlichen Anteil (10,83%) umfasst und dies als Stärke der Studie angesehen werden kann. Insgesamt kamen 256 der 388 untersuchten Individuen mit einem $GA \leq 37$ SSW zur Welt (65,98%).

Des Weiteren wurde das Studienkollektiv nicht nur entsprechend ihres GA in Untergruppen unterteilt, um eine genauere Differenzierung der Auswirkungen der unterschiedlichen Grade einer Frühgeburt auf die Hornhautaberrationen vornehmen zu können, sondern auch nach Auftreten einer ROP mit und ohne Behandlung. Dies ermöglicht eine genaue Analyse der Auswirkungen einer Frühgeburtlichkeit auf die Entstehung von Hornhautaberrationen unabhängig einer ROP, aber erlaubt auch zusätzlich Aufschluss über die möglichen Konsequenzen einer ROP und ROP-Behandlung. In bisherigen Studien wurden extrem Frühgeborene nur selten unter Differenzierung des Auftretens und der Behandlung einer ROP untersucht, sodass die GPES erstmals Einblicke in die Langzeitfolgen von verschiedenen Reifegraden bei Frühgeborenen ohne und mit postnatalem Auftreten einer ROP im Erwachsenenalter gewährt. Dennoch ist an dieser Stelle anzumerken, dass die geringe Zahl der Teilnehmenden, die wegen einer ROP mit einem $GA \leq 28$ SSW behandelt wurden, bei einer Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Alle Teilnehmenden wurden im Zeitraum zwischen 1969 und 2002 geboren, als eine Therapie der ROP häufig nicht möglich oder später nur mittels Diodenlaser oder Kryotherapie durchgeführt werden konnte und bei keinem der Teilnehmenden eine Therapie mit VEGF-Inhibitoren Anwendung fand. Zudem weisen Individuen, die eine ROP-Behandlung benötigen häufiger in ein höheres Stadium der ROP auf als diejenigen, die keine Therapie erhalten, was ebenfalls wichtig für die Interpretation der Ergebnisse sein könnte.

Die umfassende Datenerhebung zur perinatalen Anamnese aller ProbandInnen aus den Patientenakten der Universitätsmedizin Mainz ermöglichte eine detaillierte multivariable Analyse dieser einzelnen Einflussfaktoren auf die Hornhautmorphologie. Zudem ermöglicht die vorliegende Arbeit neben der Untersuchung des Einflusses der Frühgeburtlichkeit auch eine Analyse der Auswirkungen des Geburtsgewichts und der Geburtsgewichtspersentilen. Nicht jedes frühgeborene Kind ist auch ein Kind mit zu niedrigem Geburtsgewicht und umgekehrt gibt es viele reifgeborene Kinder mit einem Geburtsgewicht $< 2500g$, die als SGA eingestuft werden. Die Berücksichtigung der Geburtsgewichtspersentilen, welche das Geburtsgewicht in Relation zur SSW setzen, erlaubt hier als Indikator für eine Hypo- oder Hypertrophie des Säuglings, Rückschlüsse auf mögliche Zusammenhänge einer intrauterinen Wachstumsbeschränkung oder Mangelernährung und der Entwicklung der Hornhautform.

5.3.3 Kritische Diskussion der Methodik

Die Messung der Hornhautgeometrie erfolgte mittels Scheimpflug-Kamera. Diese Bildgebung erfordert eine ausreichende Fixierung der zu Untersuchenden, die vor allem häufig bei extrem Frühgeborenen aufgrund der Einschränkung der Sehfähigkeit und Fixation (226) nicht immer möglich war und somit zum Ausschluss aufgrund von geringer Qualität führte. Zusätzlich wurden die ProbandInnen nach Applikation von Zykloplegie untersucht. Die medikamentöse Lähmung des Ziliarmuskels kann zu einer vorübergehenden Veränderung der Hornhautgeometrie beitragen, da die Krümmung der Hornhaut mit der Krümmung der Linse zusammenwirkt. Wenn sich die Linse durch die Lähmung nicht anpasst, kann es zu Änderungen der Brechkraft des Auges kommen, die vorübergehend die Fokussierung beeinflussen und so zusätzlich die Generierung einer hochqualitativen Messung erschweren können. Dies könnte ein weiterer Grund für eine Verzerrung im untersuchten Studienkollektiv darstellen.

Im Rahmen der Studienuntersuchungen wurde keine okuläre Wellenfrontanalyse durchgeführt. Mittels Verwendung spezieller Technologie können Lichtwellenfronten analysiert werden, wenn sie die Retina erreichen und so Aufschluss über die Qualität des Sehvermögens eines Individuums geben. Hier ist daher keine Aussage über die optische Qualität und die internen Abbildungsfehler möglich und wir können nicht differenzieren, ob dies zu einer verminderten Bildqualität auf der Netzhaut bei Frühgeborenen beiträgt. Es besteht eine geringe Datenlage bezüglich dieser Untersuchung im Zusammenhang mit der Frühgeburtlichkeit, was in Zukunft aber von Interesse sein könnte, um die Auswirkungen der Frühgeburtlichkeit auf das menschliche optische System umfassender zu verstehen.

Die beschriebenen Ergebnisse zur veränderten Hornhautmorphologie bei ehemals Frühgeborenen können auch durch das Vorhandensein von Hornhautektasien, auch bekannt als Keratokonus, und Hornhautdystrophien beeinflusst werden. Der Begriff Hornhautdystrophie bezeichnet eine Gruppe seltener erblicher Augenerkrankungen, die durch übermäßige Ansammlung oder abnormale Ablagerung von Substanzen in der Hornhaut verursacht werden und somit ihre Morphologie verändern können. ProbandInnen mit Katarakterkrankung oder einem stattgefundenen operativen Eingriff an der Hornhaut wurden aus der Analyse ausgeschlossen, dennoch besteht die Möglichkeit, dass vielfältige andere Erkrankungen Auswirkungen auf die Form der Hornhaut haben und die Ergebnisse der Studie verzerren. Auch das Tragen von harten, gasdurchlässigen Kontaktlinsen kann in einem gewissen Maß zu einer Hornhautverkrümmung beitragen, was sich wiederum auf die Aberrationen der Hornhaut auswirken könnte. Die Sensitivitätsanalyse, bei der KontaktlinsenträgerInnen ausgeschlossen wurden, ergab jedoch vergleichbare Ergebnisse.

5.3.4 Generalisierbarkeit und Validität der Ergebnisse

Alle Untersuchenden waren hinsichtlich der Geburtsmerkmale der Teilnehmenden verblindet und alle Messungen wurden nach strengen standardisierten Arbeitsverfahren durchgeführt, um eine untersucherabhängige Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden.

6 Zusammenfassung

Frühgeburtlichkeit stellt einen weltweit relevanten Risikofaktor für langfristige ophthalmologische Veränderungen dar. Entwicklungsstörungen in kritischen postnatalen Wachstumsphasen können strukturelle Veränderungen der Hornhaut bedingen und die optische Abbildungsqualität nachhaltig beeinträchtigen. Frühere Arbeiten weisen darauf hin, dass ehemalige Frühgeborene, insbesondere jene mit niedriger Geburtsgewichtspersentile oder postnatal aufgetretener ROP, ein erhöhtes Risiko für refraktive Fehler und morphologische Auffälligkeiten des vorderen Augenabschnitts aufweisen. Die Analyse von Hornhautaberrationen bietet hierbei einen hochsensitiven Ansatz, Veränderungen der optischen Bildqualität zu erfassen, die über klassische Refraktionsparameter hinausgehen.

Ziel dieser Dissertation war es, die langfristigen Auswirkungen unterschiedlicher Grade der Frühgeburtlichkeit sowie assoziierter perinataler Faktoren, insbesondere des Auftretens und der Behandlung einer ROP, auf die Hornhautgeometrie und das Vorkommen von Hornhautaberrationen im Erwachsenenalter zu untersuchen. Grundlage bildeten Daten der populationsbasierten GPES, in deren Rahmen 444 Augen von 256 frühgeborenen Erwachsenen und 231 Augen von 132 Reifgeborenen im Alter von 18 bis 52 Jahren mittels Scheimpflug-Tomographie (Pentacam HR) untersucht wurden. Erfasst wurden RMS HOA und RMS LOA sowie RMS der gesamten Hornhautaberrationen, und deren Assoziationen zu perinatalen Parametern wurde mittels multivariabler Regressionsmodelle mit Adjustierung für Alter, Geschlecht, Hornhautradius, Axiallänge und intraokularem Druck analysiert.

Die Ergebnisse zeigen, dass ehemalige Frühgeborene häufiger erhöhte Aberrationswerte und Unregelmäßigkeiten der Hornhautoberfläche aufweisen als Reifgeborene. ROP-behandelte Teilnehmende zeigten signifikant höhere HOA ($B = 0,120$; $p = 0,03$), LOA ($B = 0,838$; $p = 0,01$) und Gesamtaberrationen ($B = 0,846$; $p = 0,01$). Eine niedrige Geburtsgewichtspersentile stellte sich als stärkster unabhängiger Einflussfaktor heraus und war konsistent mit erhöhtem HOA ($B = -0,001$; $p < 0,001$), LOA ($B = -0,004$; $p < 0,001$) und Gesamtaberrationen ($B = -0,004$; $p < 0,001$) assoziiert. Bemerkenswert ist, dass das bloße Auftreten einer ROP ohne Behandlung keine unabhängige Assoziation zeigte, was auf einen behandlungsassoziierten Effekt schließen lässt. Erhöhte Gesamtaberrationen korrelierten zudem mit reduzierter Sehschärfe ($r = 0,38$; $p < 0,001$) und refraktiven Veränderungen ($r = -0,15$; $p < 0,001$) und unterstreichen damit die funktionelle Relevanz der strukturellen Veränderungen.

Zusammenfassend legen die Erkenntnisse dieser Arbeit nahe, dass Frühgeburtlichkeit und insbesondere eine intrauterine Wachstumsrestriktion, angezeigt durch eine niedrige

Geburtsgewichtspersentile, zu persistierenden Veränderungen der Hornhautgeometrie führen. Eine ROP-Behandlung ist mit spezifischen optischen Abbildungseinschränkungen assoziiert, die über eine reine Veränderung der Bulbuslänge hinausgehen. Die refraktiven Entwicklungen ehemals Frühgeborener erscheinen somit multifaktoriell und eng an den individuellen perinatalen Verlauf gekoppelt. Vor diesem Hintergrund erscheint eine individualisierte augenärztliche Nachsorge, insbesondere bei Personen mit niedriger Geburtsgewichtspersentile oder behandelter ROP, von klinischem Nutzen und könnte dazu beitragen, Risikogruppen frühzeitig zu identifizieren und präventive sowie therapeutische Strategien gezielter einzusetzen.

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung der Gefäßversorgung der Netzhaut	15
Abbildung 2: Aufbau der Hornhaut.....	21
Abbildung 3: Embryonale Entwicklung des Auges	25
Abbildung 4: Wellenfrontfehler des menschlichen Auges	31
Abbildung 5: Verschiedene Zernike-Polynome	33
Abbildung 6: Studiendesign der Gutenberg Prematurity Eye Study	41
Abbildung 7: Aufbau der Scheimpflug-Kamera im Untersuchungsraum	46
Abbildung 8: Pentacam - Scheimpflugbilder Übersicht	47
Abbildung 9: Topographie der Hornhaut	47
Abbildung 10: Boxplots der Aberrationen höherer Ordnung	57
Abbildung 11: Boxplots der Aberrationen niedriger Ordnung.....	57
Abbildung 12: Streudiagramm der Assoziation der HOA mit der Geburtsgewichtspersentile	61
Abbildung 13: Streudiagramm der Assoziation der LOA mit der Geburtsgewichtspersentile	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Frühgeborenenretinopathie (ROP)	18
Tabelle 2: Charakteristika der Teilnehmenden - Allgemeine Charakteristika und Geburtsparameter	52
Tabelle 3: Charakteristika der Teilnehmenden - Perinatalhistorie.....	53
Tabelle 4: Charakteristika der Teilnehmenden - Okuläre Parameter stratifiziert für GA und ROP.....	54
Tabelle 5: Hornhautaberrationen - Gesamtparameter der Hornhautaberrationen	56
Tabelle 6: Hornhautaberrationen - Aberrationen der Hornhautvorderfläche	58
Tabelle 7: Hornhautaberrationen - Aberrationen der Hornhaurückfläche	59
Tabelle 8: Assoziationanalysen der gesamten Hornhautaberrationen mit Perinatalfaktoren.	60
Tabelle 9: Assoziationsanalysen - Assoziation der Aberrationen höherer Ordnung mit Perinatalfaktoren	62
Tabelle 10: Assoziationsanalysen - Assoziation der Aberrationen niedriger Ordnung mit Perinatalfaktoren	63
Tabelle 11: Keratokoniusindizes in den Studiengruppen	64

8 Danksagung

Die Danksagung wurde aus Datenschutzgründen aus der elektronischen Version entfernt.

9 Tabellarischer Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen aus der elektronischen Version entfernt.

10 Literaturverzeichnis

1. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023;402(10409):1261-71.
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
3. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.
4. Petrou S, Henderson J, Bracewell M, Hockley C, Wolke D, Marlow N, et al. Pushing the boundaries of viability: the economic impact of extreme preterm birth. *Early Hum Dev*. 2006;82(2):77-84.
5. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008;371(9608):261-9.
6. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;52:3-12.
7. Bates ML, Levy PT, Nuyt AM, Goss KN, Lewandowski AJ, McNamara PJ. Adult Cardiovascular Health Risk and Cardiovascular Phenotypes of Prematurity. *J Pediatr*. 2020;227:17-30.
8. 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;49(12):5199-207.
9. Petursdottir D, Holmstrom G, Larsson E. Visual function is reduced in young adults formerly born prematurely: a population-based study. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(4):541-6.
10. Fiess A, Kolb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, Blecha C, Oberacher-Velten I, et al. Axial Length and Anterior Segment Alterations in Former Preterm Infants and Full-Term Neonates Analyzed With Scheimpflug Imaging. *Cornea*. 2017;36(7):821-7.
11. Fieß A, Nauen H, Mildemberger E, Zepp F, Urschitz MS, Pfeiffer N, et al. Ocular geometry in adults born extremely, very and moderately preterm with and without retinopathy of prematurity: results from the Gutenberg Prematurity Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2023;107(8):1125-31.
12. Fiess A, Schuster AK, Kolb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, Muether PS, et al. Corneal Aberrations in Former Preterm Infants: Results From The Wiesbaden Prematurity Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(14):6374-8.

13. Fiess A, Schuster AK, Nickels S, Urschitz MS, Elflein HM, Schulz A, et al. Association of Low Birth Weight With Altered Corneal Geometry and Axial Length in Adulthood in the German Gutenberg Health Study. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(5):507-14.
14. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56(3):247-53.
15. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenae AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(4):374 e1-9.
16. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027-35.
17. Nour NM. Premature delivery and the millennium development goal. *Rev Obstet Gynecol*. 2012;5(2):100-5.
18. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol*. 2017;41(7):387-91.
19. Natarajan G, Shankaran S. Short- and Long-Term Outcomes of Moderate and Late Preterm Infants. *Am J Perinatol*. 2016;33(3):305-17.
20. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):74-9.
21. WHO. Newborns: improving survival and well-being 2020, September 19 [Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>.
22. 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(Suppl 1):S2.
23. IQTIG. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2021, Perinatalmedizin: Geburtshilfe: IQTIG - Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen; 2022 [Available from: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2021/pmgebh/DeQS_PM-GEHBH_2021_BUAW_V01_2022-06-30.pdf.
24. Delnord M, Hindori-Mohangoo AD, Smith LK, Szamotulska K, Richards JL, Deb-Rinker P, et al. Variations in very preterm birth rates in 30 high-income countries: are valid international comparisons possible using routine data? *Bjog*. 2017;124(5):785-94.
25. Fuchs F, Senat MV. Multiple gestations and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):113-20.
26. Delnord M, Blondel B, Zeitlin J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(2):133-42.

27. Weichert A, Weichert TM, Bergmann RL, Henrich W, Kalache KD, Richter R, et al. Factors for Preterm Births in Germany - An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(8):819-26.
28. CP Howson MK, JE Lawn. *Born Too Soon: The Global action report on preterm Birth.* Geneva: march of Dimes, pmNch, Save the children, Who; 2012 2012.
29. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg.* 2015;120(6):1337-51.
30. Norman M, Hallberg B, Abrahamsson T, Björklund LJ, Domellöf M, Farooqi A, et al. Association Between Year of Birth and 1-Year Survival Among Extremely Preterm Infants in Sweden During 2004-2007 and 2014-2016. *Jama.* 2019;321(12):1188-99.
31. Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, DuBard MB, Davis RO, Entman SS, et al. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(1 Pt 1):78-84.
32. Belizán JM, McClure EM, Goudar SS, Pasha O, Esamai F, Patel A, et al. Neonatal death in low- to middle-income countries: a global network study. *Am J Perinatol.* 2012;29(8):649-56.
33. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9606):75-84.
34. Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol.* 1991;77(3):343-7.
35. Rubens CE, Sadovsky Y, Muglia L, Gravett MG, Lackritz E, Gravett C. Prevention of preterm birth: harnessing science to address the global epidemic. *Sci Transl Med.* 2014;6(262):262sr5.
36. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *Bjog.* 2006;113 Suppl 3(Suppl 3):17-42.
37. Smith GC, Pell JP. Teenage pregnancy and risk of adverse perinatal outcomes associated with first and second births: population based retrospective cohort study. *Bmj.* 2001;323(7311):476.
38. Waldenström U, Aasheim V, Nilsen ABV, Rasmussen S, Pettersson HJ, Shytt E. Adverse pregnancy outcomes related to advanced maternal age compared with smoking and being overweight. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1):104-12.
39. Wendt A, Gibbs CM, Peters S, Hogue CJ. Impact of increasing inter-pregnancy interval on maternal and infant health. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26 Suppl 1(0 1):239-58.
40. Ferrero DM, Larson J, Jacobsson B, Di Renzo GC, Norman JE, Martin JN, Jr., et al. Cross-Country Individual Participant Analysis of 4.1 Million Singleton Births in 5 Countries with Very

High Human Development Index Confirms Known Associations but Provides No Biologic Explanation for 2/3 of All Preterm Births. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162506.

41. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res*. 2004;6 Suppl 2:S125-40.

42. Faber T, Kumar A, Mackenbach JP, Millett C, Basu S, Sheikh A, et al. Effect of tobacco control policies on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2017;2(9):e420-e37.

43. Forray A. Substance use during pregnancy. *F1000Res*. 2016;5.

44. Kesmodel U, Olsen SF, Secher NJ. Does alcohol increase the risk of preterm delivery? *Epidemiology*. 2000;11(5):512-8.

45. Haahr T, Ersbøll AS, Karlsen MA, Svare J, Sneider K, Hee L, et al. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery - a clinical recommendation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(8):850-60.

46. Olson-Chen C, Balaram K, Hackney DN. Chlamydia trachomatis and Adverse Pregnancy Outcomes: Meta-analysis of Patients With and Without Infection. *Matern Child Health J*. 2018;22(6):812-21.

47. Qin J, Yang T, Xiao S, Tan H, Feng T, Fu H. Reported estimates of adverse pregnancy outcomes among women with and without syphilis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):e102203.

48. Park KA, Oh SY. Analysis of spectral-domain optical coherence tomography in preterm children: retinal layer thickness and choroidal thickness profiles. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2012;53(11):7201-7.

49. Rahman MM, Abe SK, Rahman MS, Kanda M, Narita S, Bilano V, et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(2):495-504.

50. Corbella S, Taschieri S, Francetti L, De Siena F, Del Fabbro M. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Odontology*. 2012;100(2):232-40.

51. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev*. 2015;16(8):621-38.

52. Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, Kenshole AB. Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. *Diabetes Endocrine Pregnancy Outcome Study in Toronto*. *Qjm*. 2001;94(7):347-56.

53. Schaaf JM, Liem SM, Mol BW, Abu-Hanna A, Ravelli AC. Ethnic and racial disparities in the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2013;30(6):433-50.
54. Goldenberg RL, Cliver SP, Mulvihill FX, Hickey CA, Hoffman HJ, Klerman LV, et al. Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(5):1317-24.
55. Fiscella K. Race, perinatal outcome, and amniotic infection. *Obstet Gynecol Surv.* 1996;51(1):60-6.
56. Kistka ZA, Palomar L, Lee KA, Boslaugh SE, Wangler MF, Cole FS, et al. Racial disparity in the frequency of recurrence of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):131.e1-6.
57. Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF, 3rd. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(6):1504-8; discussion 3A.
58. Wang YA, Sullivan EA, Black D, Dean J, Bryant J, Chapman M. Preterm birth and low birth weight after assisted reproductive technology-related pregnancy in Australia between 1996 and 2000. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1650-8.
59. Sullivan-Pyke CS, Senapati S, Mainigi MA, Barnhart KT. In Vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Semin Perinatol.* 2017;41(6):345-53.
60. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2004;103(3):551-63.
61. Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileos AM. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 1):1084-91.
62. Moller AB, Petzold M, Chou D, Say L. Early antenatal care visit: a systematic analysis of regional and global levels and trends of coverage from 1990 to 2013. *Lancet Glob Health.* 2017;5(10):e977-e83.
63. Lewandowski AJ, Leeson P. Preeclampsia, prematurity and cardiovascular health in adult life. *Early Hum Dev.* 2014;90(11):725-9.
64. Torchin H, Ancel PY. [Epidemiology and risk factors of preterm birth]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016;45(10):1213-30.
65. Roth-Kleiner M, Post M. Similarities and dissimilarities of branching and septation during lung development. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40(2):113-34.
66. Herriges M, Morrissey EE. Lung development: orchestrating the generation and regeneration of a complex organ. *Development.* 2014;141(3):502-13.

67. Gao Y, Cornfield DN, Stenmark KR, Thébaud B, Abman SH, Raj JU. Unique aspects of the developing lung circulation: structural development and regulation of vasomotor tone. *Pulm Circ.* 2016;6(4):407-25.
 68. Yadav S, Lee B, Kamity R. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
69. Moss TJ. Respiratory consequences of preterm birth. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33(3):280-4.
 70. Pasha AB, Chen XQ, Zhou GP. Bronchopulmonary dysplasia: Pathogenesis and treatment. *Exp Ther Med.* 2018;16(6):4315-21.
 71. Sun H, Zhou Y, Xiong H, Kang W, Xu B, Liu D, et al. Prognosis of very preterm infants with severe respiratory distress syndrome receiving mechanical ventilation. *Lung.* 2015;193(2):249-54.
 72. Treyvaud K, Spittle A, Anderson PJ, O'Brien K. A multilayered approach is needed in the NICU to support parents after the preterm birth of their infant. *Early Hum Dev.* 2019;139:104838.
 73. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health.* 2014;128(5):399-403.
 74. Philip AG. The evolution of neonatology. *Pediatr Res.* 2005;58(4):799-815.
 75. Budin P. The nursling: the feeding and hygiene of premature & full term infants. London: Caxton Publishing Company; 1907.
 76. Hess JH. Chicago plan for care of premature infants. *J Am Med Assoc.* 1951;146(10):891-3.
 77. Robertson AF. Reflections on errors in neonatology: I. The "Hands-Off" years, 1920 to 1950. *J Perinatol.* 2003;23(1):48-55.
 78. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust.* 1951;2(2):48-50.
 79. Jenkinson SG. Oxygen toxicity. *New Horiz.* 1993;1(4):504-11.
 80. Lanman JT, Guy LP, Dancis J. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *J Am Med Assoc.* 1954;155(3):223-6.
 81. Solebo AL, Teoh L, Rahi J. Epidemiology of blindness in children. *Arch Dis Child.* 2017;102(9):853-7.
 82. Marret S, Vanhulle C, Laquerriere A. Pathophysiology of cerebral palsy. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:169-76.

83. Bolton DP, Cross KW. Further observations on cost of preventing retrolental fibroplasia. *Lancet*. 1974;1(7855):445-8.
84. McDonald AD. Cerebral Palsy in Children of Very Low Birth Weight. *Arch Dis Child*. 1963;38:579-88.
85. Rotch TM. *Pediatrics: the hygienic and medical treatment of children* Philadelphia: JB Lippincott; 1985.
86. 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*. 2005;10(2):76-89.
87. Davies DP. The first feed of low birthweight infants. Changing attitudes in the twentieth century. *Arch Dis Child*. 1978;53(3):187-92.
88. Churchill JA. WEIGHT LOSS IN PREMATURE INFANTS DEVELOPING SPASTIC DIPLEGIA. *Obstet Gynecol*. 1963;22:601-5.
89. Obladen M. Innocent blood: a history of hemorrhagic disease of the newborn. *Neonatology*. 2015;107(3):206-12.
90. Silverman WA, Fertig JW, Berger AP. The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants. *Pediatrics*. 1958;22(5):876-86.
91. Apgar V. A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. Originally published in July 1953, volume 32, pages 250-259. *Anesth Analg*. 2015;120(5):1056-9.
92. Schaffer AJ. *Diseases of the newborn*. Philadelphia: Saunders; 1960.
93. Usher R. REDUCTION OF MORTALITY FROM RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME OF PREMATURITY WITH EARLY ADMINISTRATION OF INTRAVENOUS GLUCOSE AND SODIUM BICARBONATE. *Pediatrics*. 1963;32:966-75.
94. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. INTRAUTERINE GROWTH AS ESTIMATED FROM LIVEBORN BIRTH-WEIGHT DATA AT 24 TO 42 WEEKS OF GESTATION. *Pediatrics*. 1963;32:793-800.
95. Freda VJ, Gorman JG, Pollack W. SUCCESSFUL PREVENTION OF EXPERIMENTAL RH SENSITIZATION IN MAN WITH AN ANTI-RH GAMMA2-GLOBULIN ANTIBODY PREPARATION: A PRELIMINARY REPORT. *Transfusion*. 1964;4:26-32.
96. Desmond MM. A review of newborn medicine in America: European past and guiding ideology. *Am J Perinatol*. 1991;8(5):308-22; discussion 59.
97. Huch R, Huch A, Lübbers DW. Transcutaneous measurement of blood Po₂ (tcPo₂) -- Method and application in perinatal medicine. *J Perinat Med*. 1973;1(3):183-91.

98. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972;50(4):515-25.
 99. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK Collaborative ECMO Trial Group. *Lancet*. 1996;348(9020):75-82.
 100. Horbar JD, Wright EC, Onstad L. Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: an observational study of neonates weighing 601 to 1300 grams at birth. The Members of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 1993;92(2):191-6.
 101. Klinkhammer G. Neonatologie: Eine „Handvoll Mensch“. *Deutsches Ärzteblatt*. 2008 12.09.2008.
 102. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes. Geneva: World Health Organization
- Copyright © World Health Organization 2015.; 2015.
103. O Razum JB. Kindersterblichkeit und soziale Situation: Ein internationaler Vergleich. *Deutsches Ärzteblatt*. 26.10.2007.
 104. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):31-3.
 105. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004;9(6):429-35.
 106. Coffey PS, Brown SC. Umbilical cord-care practices in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):68.
 107. Arya S, Naburi H, Kawaza K, Newton S, Anyabolu CH, Bergman N, et al. Immediate "Kangaroo Mother Care" and Survival of Infants with Low Birth Weight. *N Engl J Med*. 2021;384(21):2028-38.
 108. Evereklian M, Posmontier B. The Impact of Kangaroo Care on Premature Infant Weight Gain. *J Pediatr Nurs*. 2017;34:e10-e6.
 109. Wiswell TE. Resuscitation in the delivery room: lung protection from the first breath. *Respir Care*. 2011;56(9):1360-7; discussion 7-8.
 110. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):Cd004454.
 111. Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(4):816-26.

112. Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA, Poindexter BB, Higgins RD, Stoll BJ, et al. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr Res*. 2011;69(6):522-9.
113. Gariano RF. Cellular mechanisms in retinal vascular development. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22(3):295-306.
114. Tamm ER, Ohlmann A. [Development of the human eye]. *Ophthalmologe*. 2012;109(9):911-28.
115. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(5):1217-28.
116. Grehn F. *Augenheilkunde*. 32 ed: Springer-Verlag GmbH Deutschland; 2019. 728 p.
117. Casteels I, Cassiman C, Van Calster J, Allegaert K. Educational paper: Retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr*. 2012;171(6):887-93.
118. Bashinsky AL. Retinopathy of Prematurity. *N C Med J*. 2017;78(2):124-8.
119. Maier RF, Hummler H, Kellner U, Krohne TU, Lawrenz B, Lorenz B, et al. Erratum: Augenärztliche Screening-Untersuchung bei Frühgeborenen (S2k-Level, AWMF-Leitlinien-Register-Nr. 024/010, März 2020). *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2021;225(1):e1.
120. Frölich MA. *Geburtshilfliche Anästhesie und Intensivmedizin*. Wien [u.a.]: Springer; 2000.
121. Chung AS, Ferrara N. Developmental and pathological angiogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2011;27:563-84.
122. Rattner A, Williams J, Nathans J. Roles of HIFs and VEGF in angiogenesis in the retina and brain. *J Clin Invest*. 2019;129(9):3807-20.
123. Prematurity ICftCoRo. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):991-9.
124. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology*. 2014;105(1):55-63.
125. Movsas TZ, Spitzer AR, Gewolb IH. Trisomy 21 and Risk of Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2015;136(2):e441-7.
126. Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2015;122(1):200-10.
127. Lundgren P, Kistner A, Andersson EM, Hansen Pupp I, Holmström G, Ley D, et al. Low birth weight is a risk factor for severe retinopathy of prematurity depending on gestational age. *PLoS One*. 2014;9(10):e109460.

128. Wu C, Löfqvist C, Smith LE, VanderVeen DK, Hellström A. Importance of early postnatal weight gain for normal retinal angiogenesis in very preterm infants: a multicenter study analyzing weight velocity deviations for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(8):992-9.
129. Vinekar A, Hegde K, Gilbert C, Braganza S, Pradeep M, Shetty R, et al. Do platelets have a role in the pathogenesis of aggressive posterior retinopathy of prematurity? *Retina*. 2010;30(4 Suppl):S20-3.
130. Lundgren P, Lundberg L, Hellgren G, Holmström G, Hård AL, Smith LE, et al. Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity Is Associated with Multiple Infectious Episodes and Thrombocytopenia. *Neonatology*. 2017;111(1):79-85.
131. Bharwani SK, Dhanireddy R. Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a meta-review. *J Perinatol*. 2008;28(1):61-6.
132. Li Z, Zhang Y, Liao Y, Zeng R, Zeng P, Lan Y. Comparison of efficacy between anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) and laser treatment in Type-1 and threshold retinopathy of prematurity (ROP). *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):19.
133. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):Cd009734.
134. Barnett JM, Hubbard GB. Complications of retinopathy of prematurity treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021;32(5):475-81.
135. Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Overview of the Cornea: Structure, Function, and Development. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:7-23.
136. Keino H, Horie S, Sugita S. Immune Privilege and Eye-Derived T-Regulatory Cells. *J Immunol Res*. 2018;2018:1679197.
137. Cvekl A, Tamm ER. Anterior eye development and ocular mesenchyme: new insights from mouse models and human diseases. *Bioessays*. 2004;26(4):374-86.
138. Kanakubo S, Nomura T, Yamamura K, Miyazaki J, Tamai M, Osumi N. Abnormal migration and distribution of neural crest cells in Pax6 heterozygous mutant eye, a model for human eye diseases. *Genes Cells*. 2006;11(8):919-33.
139. Tamm ER, Ohlmann A. Entwicklung des menschlichen Auges. Grehn F, editor. Würzburg: Springer-Verlag 2012; 2012.
140. Brémond-Gignac D, Copin H, Lapillonne A, Milazzo S. Visual development in infants: physiological and pathological mechanisms. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22 Suppl:S1-8.
141. Saunders KJ, McCulloch DL, Shepherd AJ, Wilkinson AG. Emmetropisation following preterm birth. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(9):1035-40.

142. Yuodelis C, Hendrickson A. A qualitative and quantitative analysis of the human fovea during development. *Vision Res.* 1986;26(6):847-55.
143. Garey LJ. Structural development of the visual system of man. *Hum Neurobiol.* 1984;3(2):75-80.
144. Kerbl R, Kurz R, Reiter K, Roos R, Wessel L. *Checkliste Pädiatrie.* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2016. 941 p.
145. Lewis TL, Maurer D. Multiple sensitive periods in human visual development: evidence from visually deprived children. *Dev Psychobiol.* 2005;46(3):163-83.
146. Von Noorden GK. Classification of amblyopia. *Am J Ophthalmol.* 1967;63(2):238-44.
147. Elflein HM. [Amblyopia. Epidemiology, causes and risk factors]. *Ophthalmologe.* 2016;113(4):283-8.
148. Tarczy-Hornoch K, Varma R, Cotter SA, McKean-Cowdin R, Lin JH, Borchert MS, et al. Risk factors for decreased visual acuity in preschool children: the multi-ethnic pediatric eye disease and Baltimore pediatric eye disease studies. *Ophthalmology.* 2011;118(11):2262-73.
149. Hahn G-A. *Kurzlehrbuch Augenheilkunde: 54 Tabellen / Gesa-Astrid Hahn.* Stuttgart: Thieme; 2012. 286 p.
150. Wu PC, Huang HM, Yu HJ, Fang PC, Chen CT. Epidemiology of Myopia. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2016;5(6):386-93.
151. Sherwin JC, Reacher MH, Keogh RH, Khawaja AP, Mackey DA, Foster PJ. The association between time spent outdoors and myopia in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2012;119(10):2141-51.
152. Williams KM, Bertelsen G, Cumberland P, Wolfram C, Verhoeven VJ, Anastasopoulos E, et al. Increasing Prevalence of Myopia in Europe and the Impact of Education. *Ophthalmology.* 2015;122(7):1489-97.
153. Fan Q, Verhoeven VJ, Wojciechowski R, Barathi VA, Hysi PG, Guggenheim JA, et al. Meta-analysis of gene-environment-wide association scans accounting for education level identifies additional loci for refractive error. *Nat Commun.* 2016;7:11008.
154. Mountjoy E, Davies NM, Plotnikov D, Smith GD, Rodriguez S, Williams CE, et al. Education and myopia: assessing the direction of causality by mendelian randomisation. *Bmj.* 2018;361:k2022.
155. Jobke S, Kasten E, Vorwerk C. The prevalence rates of refractive errors among children, adolescents, and adults in Germany. *Clin Ophthalmol.* 2008;2(3):601-7.
156. Wang J, Li Y, Musch DC, Wei N, Qi X, Ding G, et al. Progression of Myopia in School-Aged Children After COVID-19 Home Confinement. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(3):293-300.

157. Schwiegerling J, Greivenkamp JE. Using corneal height maps and polynomial decomposition to determine corneal aberrations. *Optom Vis Sci.* 1997;74(11):906-16.
158. Grünauer-Kloeve Korn. 2.3 Zernike-Polynome. 2007 2014/02/19. In: Kontaktlinsenanpassung [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-28987>.
159. Bürki E. [Quantification of corneal aberrations with an aberration coefficient]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2003;220(3):103-5.
160. Dietze. 4.3 Messung und Korrektur von optischen Aberrationen höherer Ordnung. 2015 2015/05/22. In: Die optometrische Untersuchung [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 2. vollständig überarbeitete Auflage. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0035-113920>.
161. Dirani M, Chamberlain M, Couper TA, Guymer RH, Baird PN. Role of genetic factors in lower- and higher-order aberrations--the genes in myopia twin study. *Ophthalmic Res.* 2009;41(3):142-7.
162. Canto-Cerdan M, El Bahrawy M, Alió JL, Casanova L, García MJ, Al-Amri SAJ, et al. Corneal Epithelium Thickness and Refractive Changes After Myopic Laser Corneal Refractive Surgery. *J Refract Surg.* 2022;38(9):602-8.
163. Shimizu E, Yamaguchi T, Tsubota K, Shimazaki J. Corneal Higher-Order Aberrations in Eyes With Corneal Scar After Traumatic Perforation. *Eye Contact Lens.* 2019;45(2):124-31.
164. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol.* 1984;28(4):293-322.
165. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42(4):297-319.
166. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, et al. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea.* 2020;39(2):263-70.
167. Hashemi H, Heydarian S, Yekta A, Ostadimoghaddam H, Aghamirsalim M, Derakhshan A, et al. High prevalence and familial aggregation of keratoconus in an Iranian rural population: a population-based study. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2018;38(4):447-55.
168. Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O'Connor R. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye (Lond).* 2004;18(4):379-83.
169. Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ, Tuft SJ. The pathogenesis of keratoconus. *Eye (Lond).* 2014;28(2):189-95.
170. Patey A, Savoldelli M, Pouliquen Y. Keratoconus and normal cornea: a comparative study of the collagenous fibers of the corneal stroma by image analysis. *Cornea.* 1984;3(2):119-24.

171. Kenney MC, Chwa M, Opbroek AJ, Brown DJ. Increased gelatinolytic activity in keratoconus keratocyte cultures. A correlation to an altered matrix metalloproteinase-2/tissue inhibitor of metalloproteinase ratio. *Cornea*. 1994;13(2):114-24.
172. Sherwin T, Brookes NH, Loh IP, Poole CA, Clover GM. Cellular incursion into Bowman's membrane in the peripheral cone of the keratoconic cornea. *Exp Eye Res*. 2002;74(4):473-82.
173. Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, Sugar J, Feder RS, Yue BY. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(7):1117-24.
174. Bron AJ. Keratoconus. *Cornea*. 1988;7(3):163-9.
175. Funderburgh JL, Panjwani N, Conrad GW, Baum J. Altered keratan sulfate epitopes in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30(10):2278-81.
176. McMahon TT, Kim LS, Fishman GA, Stone EM, Zhao XC, Yee RW, et al. CRB1 gene mutations are associated with keratoconus in patients with leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3185-7.
177. Hughes AE, Bradley DT, Campbell M, Lechner J, Dash DP, Simpson DA, et al. Mutation altering the miR-184 seed region causes familial keratoconus with cataract. *Am J Hum Genet*. 2011;89(5):628-33.
178. Shapiro BL. Down syndrome and associated congenital malformations. *J Neural Transm Suppl*. 2003(67):207-14.
179. Robertson I. Keratoconus and the Ehlers-Danlos syndrome: a new aspect of keratoconus. *Med J Aust*. 1975;1(18):571-3.
180. Woodward EG, Morris MT. Joint hypermobility in keratoconus. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1990;10(4):360-2.
181. Fieß A, Gißler S, Mildenerger E, Pfeiffer N, Hartmann A, Schuster AK. Long-Term Ocular Outcomes of Prematurity: Morphological Alterations, Visual Aspects and Implications for Age-Related Ocular Diseases. *J Clin Med*. 2025;14(11).
182. Tsamadou D, Källén K, Al-Hawasi A, Hellström A, Holmström G, Pedrosa-Domellöf F, et al. Visual acuity outcomes up to 12 years and risk factors for visual impairment in a national cohort of extremely preterm born children - The Extremely Preterm Infants in Sweden Study (EXPRESS). *Acta Ophthalmol*. 2025.
183. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993;341(8850):938-41.
184. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *Bmj*. 1995;311(6998):171-4.
185. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412-7.

186. Fielder AR, Levene MI, Russell-Eggitt IM, Weale RA. Temperature--a factor in ocular development? *Dev Med Child Neurol.* 1986;28(3):279-84.
187. Fieß A, Gißler S, Mildenerger E, Urschitz MS, Laspas P, Stoffelns B, et al. A short report on: Postnatal environmental factors associated with corneal shaping: Results from the Gutenberg Prematurity Eye Study. *Acta Ophthalmol.* 2024;102(3):e405-e7.
188. Kardaras D, Papageorgiou E, Gaitana K, Grivea I, Dimitriou VA, Androudi S, et al. The Association Between Retinopathy of Prematurity and Ocular Growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(1):98-106.
189. Sehrawat P, Beri S, Garg R, Datta V, Shandil A. Central corneal thickness and corneal diameter in preterm and term newborns and preterm neonates at term. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67(10):1575-8.
190. Choo MM, Yeong CM, Grigg JR, Khaliddin N, Kadir AJ, Barnes EH, et al. Central corneal thickness changes and horizontal corneal diameter in premature infants: A prospective analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(48):e13357.
191. Erginturk Acar D, Acar U, Ozdemir O, Tunay ZO. Determination of normal values of intraocular pressure and central corneal thickness in healthy premature infants-a prospective longitudinal study. *J aapos.* 2016;20(3):239-42.
192. Kivanç SA, Akova Budak B, Olcaysü OO. Association of Birth Parameters With Corneal Thickness in Prematurely Born and Full-Term School-Aged Children. *Cornea.* 2016;35(5):634-7.
193. Pan CW, Qian YX, Zhong H, Li J, Liu H, Chen Q. Central Corneal Thickness and Its Association with Birth Parameters in Chinese Adolescents. *Ophthalmic Epidemiol.* 2019;26(5):360-6.
194. Wu PY, Chen HC, Hsueh YJ, Chen KJ, Wang NK, Liu L, et al. Corneal topography in preterm children aged 2 years to 12 years with or without retinopathy of prematurity. *Eye (Lond).* 2023;37(12):2565-72.
195. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, et al. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland
12. Mitteilung: Vorstellung engmaschiger Perzentilwerte (-kurven) für die Körpermaße Neugeborener. *Geburtshilfe und Frauenheilkd.* 2006.
196. 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;239:212-22.
197. Motlagh MN, Moshirfar M, Murri MS, Skanchy DF, Momeni-Moghaddam H, Ronquillo YC, et al. Pentacam® Corneal Tomography for Screening of Refractive Surgery Candidates: A Review of the Literature, Part I. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2019;8(3):177-203.

198. Greenland S, Senn SJ, Rothman KJ, Carlin JB, Poole C, Goodman SN, et al. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(4):337-50.
199. 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.
200. 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;16(1):42-52.
201. Riedl JC, Schuster AK, Musayeva A, Wasielica-Poslednik J, Marx-Gross S, Gericke A. Effects of Superficial Keratectomy in Peripheral Hypertrophic Subepithelial Corneal Opacification on Front and Back Corneal Astigmatism. *Curr Eye Res.* 2021;46(3):284-9.
202. Snir M, Friling R, Weinberger D, Sherf I, Axer-Siegel R. Refraction and keratometry in 40 week old premature (corrected age) and term infants. *The British journal of ophthalmology.* 2004;88(7):900-4.
203. Yang Z, Lu Z, Shen Y, Chu T, Pan X, Wang C, et al. Prevalence of and factors associated with astigmatism in preschool children in Wuxi City, China. *BMC Ophthalmol.* 2022;22(1):146.
204. Ghoraba HH, Ludwig CA, Moshfeghi DM. Biometric Variations in High Myopia Associated with Different Underlying Ocular and Genetic Conditions. *Ophthalmol Sci.* 2023;3(1):100236.
205. Ziylan S, Serin D, Karslioglu S. Myopia in preterm children at 12 to 24 months of age. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2006;43(3):152-6.
206. Wallman J, Winawer J. Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron.* 2004;43(4):447-68.
207. Radhakrishnan H, Allen PM, Calver RI, Theagarayan B, Price H, Rae S, et al. Peripheral refractive changes associated with myopia progression. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2013;54(2):1573-81.
208. Collins MJ, Wildsoet CF, Atchison DA. Monochromatic aberrations and myopia. *Vision Res.* 1995;35(9):1157-63.
209. Porter J, Guirao A, Cox IG, Williams DR. Monochromatic aberrations of the human eye in a large population. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 2001;18(8):1793-803.
210. Fieß A, Janz J, Schuster AK, Kölb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, et al. Macular morphology in former preterm and full-term infants aged 4 to 10 years. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(7):1433-42.
211. Fieß A, Wagner FM, Urschitz MS, Nagler M, Stoffelns B, Wild PS, et al. Association of Birth Weight With Foveolar Thickness in Adulthood: Results From a Population-Based Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(14):9.

212. Fieß A, Schuster AK, Pfeiffer N, Nickels S. Association of birth weight with corneal power in early adolescence: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2008. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186723.
213. Kaur S, Dogra M, Sukhija J, Samanta R, Singh SR, Grover S, et al. Preterm refraction and ocular biometry in children with and without retinopathy of prematurity in the first year of life. *J aapos*. 2021;25(5):271.e1-.e6.
214. Müller B, Jousen AM. [Childhood retinal detachment: ROP and myopia]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2013;230(9):894-901.
215. Deng Y, Yu CH, Ma YT, Yang Y, Peng XW, Liao YJ, et al. Analysis of the clinical characteristics and refraction state in premature infants: a 10-year retrospective analysis. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(4):621-6.
216. Al-Ghamdi A, Albiani DA, Hodge WG, Clarke WN. Myopia and astigmatism in retinopathy of prematurity after treatment with cryotherapy or laser photocoagulation. *Can J Ophthalmol*. 2004;39(5):521-5.
217. Valluri S, Minkovitz JB, Budak K, Essary LR, Walker RS, Chansue E, et al. Comparative corneal topography and refractive variables in monozygotic and dizygotic twins. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(2):158-63.
218. Tabernero J, Hervella L, Benito A, Colodro-Conde L, Ordonana JR, Ruiz-Sanchez M, et al. Micrometric Control of the Optics of the Human Eye: Environment or Genes? *Investigative ophthalmology & visual science*. 2017;58(4):1964-70.
219. Patil B, Tandon R, Sharma N, Verma M, Upadhyay AD, Gupta V, et al. Corneal changes in childhood glaucoma. *Ophthalmology*. 2015;122(1):87-92.
220. Grey C, Yap M. Influence of lid position on astigmatism. *Am J Optom Physiol Opt*. 1986;63(12):966-9.
221. Read SA, Collins MJ, Carney LG. The influence of eyelid morphology on normal corneal shape. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(1):112-9.
222. Grover S, Zhou Z, Haji S, Khaja W, Sambhav K, Stass-Isern M, et al. Intraocular Pressure in Premature Low Birth Weight Infants. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016;53(5):300-4.
223. Sekeroglu MA, Hekimoglu E, Petricli İ S, Karakaya J, Ozcan B, Yucel H, et al. Central corneal thickness and intraocular pressure in premature infants. *Int Ophthalmol*. 2015;35(6):847-51.
224. Sanfilippo PG, Yazar S, Kearns L, Sherwin JC, Hewitt AW, Mackey DA. Distribution of astigmatism as a function of age in an Australian population. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(5):e377-e85.
225. Han W, Kwan W, Wang J, Yip SP, Yap M. Influence of eyelid position on wavefront aberrations. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2007;27(1):66-75.

226. Leonhardt M, Forns M, Calderón C, Reinoso M, Gargallo E. Visual performance in preterm infants with brain injuries compared with low-risk preterm infants. *Early Hum Dev.* 2012;88(8):669-75.