

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

Untersuchung des Einflusses von perinataler Hypotrophie und Hypertrophie auf die  
peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke bei ehemaligen reifgeborenen  
Personen im Erwachsenenalter

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

Vorgelegt von

Marilena Wanda Brandt  
aus Gelnhausen

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion: 01. Juli 2025

Für Oma und Opa

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Literaturdiskussion</b> .....	<b>3</b>
2.1 Definition von Hypotrophie und Hypertrophie.....	3
2.1.1 Abgrenzung zu einer intrauterinen Wachstumsrestriktion .....	3
2.1.2 Bedeutung der Unterscheidung zwischen Hypotrophie und intrauteriner Wachstumsrestriktion.....	4
2.2 Epidemiologie von Hypotrophie und Hypertrophie .....	5
2.3 Prä- und postpartale Diagnostik einer Hypo- oder Hypertrophie .....	6
2.4 Ätiologie der Hypotrophie .....	10
2.5 Ätiologie der Hypertrophie .....	14
2.6 Bedeutung der Hypotrophie für die kindliche Entwicklung.....	17
2.7 Bedeutung der Hypertrophie für die kindliche Entwicklung .....	22
2.8 Aufbau des Sehnervs und der Netzhaut .....	24
2.9 Embryologische Entwicklung des Auges .....	29
2.10 Embryologische Entwicklung des Sehnervs und der Netzhaut.....	33
2.10.1 Netzhaut .....	33
2.10.2 Sehnerv .....	35
2.11 Gehirnentwicklung bei Hypotrophie und Hypertrophie .....	36
2.11.1 Hypotrophie .....	36
2.11.2 Hypertrophie .....	39
2.12 Einflussfaktoren auf die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke .....	40
2.12.1 Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene .....	41
2.12.2 Frühgeburtlichkeit .....	43
2.12.3 Hypotrophie und Hypertrophie .....	45
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>48</b>
3.1 Studienart.....	48
3.2 Studiendesign.....	49
3.2.1 Zielsetzung .....	50
3.2.2 Patientenauswahl .....	50
3.2.2.1 Untersuchungszeitraum.....	51
3.2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	51
3.3 Datenerhebung im Rahmen der Gutenberg Prematurity Eye Study .....	52

3.3.1	Retrospektive Sichtung der Patientenakten .....	52
3.3.2	Augenärztliche Untersuchung .....	52
3.3.3	Fragebogen und grundlegende Untersuchung .....	53
3.4	Vermessung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke mittels OCT .....	54
3.4.1	Funktionsweise der OCT .....	54
3.4.2	Darstellung der Netzhautschichten mittels OCT .....	59
3.4.3	Untersuchungen mittels OCT im Probandenkollektiv .....	61
3.4.4	Bestimmung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke im Probandenkollektiv .....	63
3.5	Erfassung von Refraktion und Sehschärfe .....	65
3.6	Kovariablen .....	66
3.7	Statistische Analyse .....	67
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>68</b>
4.1	Probandencharakteristika .....	68
4.1.1	Allgemeine Charakteristika .....	68
4.1.2	Geburtsparameter .....	69
4.1.3	Schwangerschaftsparameter .....	70
4.1.4	Okuläre Parameter .....	71
4.2	Veränderungen der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke .....	72
4.2.1	Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke bei SGA, AGA und LGA .....	72
4.2.2	Uni- und multivariable Analyse der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke .....	76
4.2.2.1	Globale peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke .....	76
4.2.2.2	Uni- und multivariable Analyse der temporalen peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke .....	78
4.2.2.3	Uni- und multivariable Analyse der nasalen peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke .....	80
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>82</b>
5.1	Kurzzusammenfassung .....	82
5.2	Stärken und Limitationen .....	83
5.2.1	Limitationen der Definitionen .....	83
5.2.2	Studiendesign .....	90
5.3	Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke .....	92
5.3.1	Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke .....	92
5.3.2	Einfluss von Hypotrophie und Hypertrophie auf die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke .....	95
5.3.2.1	Hypotrophie .....	95
5.3.2.2	Hypertrophie .....	100

5.4	Sehschärfe im Zusammenhang mit Veränderungen der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht.....	103
5.5	Klinische Implikationen .....	104
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>107</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>109</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>110</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
AGA	Appropriate for Gestational Age
APS	Anatomic Position System
aRR	absolute Risikoreduktion
B ( $\beta$ )	Korrelationskoeffizient
BM	Bruchmembran ( <i>engl.: Bruch's Membrane</i> )
BMI	Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )
CPR	Cerebroplazentare Ratio
CS	Choroidales Stroma ( <i>engl.: Choroidal Stroma</i> )
dB	Dezibel
ELM	Äußere Grenzmembran ( <i>engl.: External Limiting Membrane</i> )
FD-OCT	Frequency (Fourier) Optical Coherence Tomography
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GCL	Ganglienzellschicht ( <i>engl.: Ganglion Cell Layer</i> )
GEE	Generalized Estimating Equations
GHS	Gutenberg Gesundheitsstudie ( <i>engl.: Gutenberg Health Study</i> )
GPES	Gutenberg Frühgeburtlichkeitsstudie ( <i>engl.: Gutenberg Prematurity Eye Study</i> )
hCG	Humanes Choriongonadotropin
HEYEX	Heidelberg Eye Explorer
HRA	Heidelberg Retina Angiograph
IGF	Insulin-like-Growth-Factor
ILM	Innere Grenzmembran ( <i>engl.: Internal Limiting Membrane</i> )
INL	Innere Körnerschicht ( <i>engl.: Inner Nuclear Layer</i> )
IPL	Innere plexiforme Schicht ( <i>engl.: Inner Plexiform Layer</i> )
IQ	Intelligenzquotient
IUGR	Intrauterine Wachstumsrestriktion ( <i>engl.: Intrauterine Growth Restriction</i> )
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LA	Linkes Auge
LGA	Large for Gestational Age

Mio	Millionen
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
nm	Nanometer
OCT	Optische Kohärenztomografie ( <i>engl.: Optical Coherence Tomography</i> )
OCTA	Optische Kohärenztomografie-Angiografie
ONL	Äußere Körnerschicht ( <i>engl.: Outer Nuclear Layer</i> )
OPL	Äußere plexiforme Schicht ( <i>engl.: Outer Plexiform Layer</i> )
OR	Odds Ratio
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein A
PI	Pulsatilitätsindex
PR	Fotorezeptorschicht ( <i>engl.: Photoreceptor Layer</i> )
pRNFL	Peripapilläre retinale Nervenfaserschicht ( <i>engl.: Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer</i> )
RA	Rechtes Auge
RNFL	Retinale Nervenfaserschicht ( <i>engl.: Retinal Nerve Fiber Layer</i> )
ROP	Frühgeborenen-Retinopathie ( <i>engl.: Retinopathy of Prematurity</i> )
RPE	Retinales Pigmentepithel ( <i>engl.: Retinal Pigment Epithelium</i> )
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung ( <i>engl. Standard Deviation</i> )
SD-OCT	Spektrale optische Kohärenztomografie ( <i>engl.: Spectral Domain Optical Coherence Tomography</i> )
SGA	Small for Gestational Age
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis ( <i>engl.: Signal-to-Noise-Ratio</i> )
SSW	Schwangerschaftswoche
TD-OCT	Time Domain Optical Coherence Tomography
TSNIT	Temporal-superior-nasal-inferior-temporal
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VSGA	Very Small for Gestational Age
WHO	Weltgesundheitsorganisation ( <i>engl.: World Health Organization</i> )
WPS	Wiesbaden Prematurity Study
ZNS	Zentrales Nervensystem
µm	Mikrometer

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Schematischer Aufbau der neuronalen Anteile der Pars optica der Retina .....	24
<b>Abbildung 2:</b> Fundusfoto der Retina .....	26
<b>Abbildung 3:</b> Embryonale Augenentwicklung .....	31
<b>Abbildung 4:</b> Funktionsweise der SD-OCT .....	54
<b>Abbildung 5:</b> Interferenz von Lichtwellen .....	55
<b>Abbildung 6:</b> Darstellung der Bildentstehung bei einer FD-OCT .....	56
<b>Abbildung 7:</b> Volumenscan der OCT .....	57
<b>Abbildung 8:</b> Peripapilläre Netzhautschichten in der OCT .....	60
<b>Abbildung 9:</b> OCT-Gerät Spectralis® der Firma Heidelberg Engineering .....	62
<b>Abbildung 10:</b> Messung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke mit SD-OCT .....	63
<b>Abbildung 11:</b> 360°-Dickeprofile der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht für die Gewichtsperzentilengruppen SGA, AGA und LGA.....	73
<b>Abbildung 12:</b> Scatterplots der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke.....	75
<b>Abbildung 13:</b> Vergleich der interpolierten Wachstumskurven der Perzentile 10.....	86

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Charakteristika der Probanden- Allgemeine Charakteristika und Geburtsparameter.....	69
<b>Tabelle 2:</b>	Charakteristika der Probanden- Schwangerschaft .....	70
<b>Tabelle 3:</b>	Charakteristika der Probanden- Okuläre Parameter.....	71
<b>Tabelle 4:</b>	Okuläre Geometrie der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke ...	72
<b>Tabelle 5:</b>	Lineare Assoziationen der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke für die Gewichtspersentilengruppen und Kovariablen.....	77
<b>Tabelle 6:</b>	Lineare Assoziationen der temporalen Sektoren der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht für die Gewichtspersentilengruppen und Kovariablen.....	79
<b>Tabelle 7:</b>	Lineare Assoziationen der nasalen Sektoren der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht für die Gewichtspersentilengruppen und Kovariablen ..	81

# 1 Einleitung

Wachstumsretardierungen bei Geburt mit den daraus folgenden Einschränkungen der körperlichen und geistigen Entwicklung haben für Medizin und Gesellschaft weitreichende Folgen. Jährlich werden etwa 30 Millionen Kinder geboren, die für ihr individuelles Schwangerschaftsalter zu leicht sind (1). Anhand populationsbasierter Daten zu Gestationsalter und Geburtsgewichten kann das kindliche Gewicht mithilfe von Perzentilenkurven bestimmt und mit dem Altersdurchschnitt verglichen werden.

Diese Kinder können anhand ihres jeweiligen Geburtsgewichts und dem entsprechenden Reifealter einer Perzentilenkategorie zugeordnet werden. Liegt diese Einordnung unterhalb von 10 Perzentilen einer ausgewählten Referenzpopulation, bezeichnet man den Säugling als Small for Gestational Age (SGA) (2). Kongruent zu dieser Definition wird ein Kind mit einem Gewicht oberhalb von 90 Perzentilen als Large for Gestational Age (LGA) bezeichnet (3). Ein eingeschränktes fetales Wachstum hat einen weitreichenden Einfluss auf das zentrale Nervensystem (4), weswegen der Sehnerv und insbesondere die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke als ein morphologischer Teil desselbigen dementsprechend untersucht werden können, mit dem Ziel, mögliche Auswirkungen auf Gehirnentwicklung und -wachstum zu detektieren.

In früheren Veröffentlichungen konnte gezeigt werden, dass eine Korrelation zwischen Gehirnstrukturen und der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht existiert (5). Die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke kann als vorgelagerter Anteil des zentralen Nervensystems mittels optischer Kohärenztomographie präzise vermessen werden, was die Möglichkeit einer nicht-invasiven und kontaktlosen Untersuchung auf neurologische Strukturen ermöglicht.

Im Rahmen der an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführten Gutenberg-Gesundheitsstudie wurde herausgefunden, dass ein niedriges Geburtsgewicht mit einer dünneren peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke bei Erwachsenen im Alter von 35 bis 74 Jahren verbunden ist (6). Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da diese neuronale Degeneration betroffene Personen für degenerative Sehnervenerkrankungen wie z.B. das Glaukom prädisponieren könnte. Die Limitation dieser Studie besteht jedoch darin, dass nur das Geburtsgewicht, nicht aber das Gestationsalter der Probanden zum Zeitpunkt der Geburt erhoben wurde. Folglich konnte nicht zwischen den Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit und Hypotrophie unterschieden werden. Deshalb ist das Ziel der vorliegenden Dissertation die erstmalige Untersuchung der Auswirkungen von abnormalen Geburtsgewichten bei reifgeborenen Personen mit niedrigem oder zu hohem Geburtsgewicht in Korrelation zu ihrem Reifealter auf die Sehnervenmorphologie und die peripapilläre retinale

Nervenfaserschichtdicke im Erwachsenenalter. Diese Untersuchung soll dazu beitragen, Individuen mit hohem Risiko für eine neuronale Degeneration möglichst frühzeitig zu detektieren und falls nötig zu therapieren.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Definition von Hypotrophie und Hypertrophie

Die Definitionen der perinatalen Hypo- und Hypertrophie sind weltweit sehr unterschiedlich festgelegt. Die im Folgenden genannte Einteilung orientiert sich an den häufigsten in der Literatur und den Leitlinien beschriebenen Definitionen.

Eine Hypotrophie bei kleinen oder wachstumsretardierten Neugeborenen wird meist unterteilt in Small for Gestational Age (SGA) und in eine intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR). Als SGA wird ein Kind beschrieben, dessen Schätz- oder tatsächliches Geburtsgewicht unterhalb von 10 Perzentilen für das entsprechende Gestationsalter (GA) liegt (2, 7-10). Weiterhin kann bei einem Größenwachstum unterhalb von 3 Perzentilen von einer schweren (severe) SGA oder Very Small for Gestational Age (VSGA) Situation gesprochen werden (8). Im Folgenden wird die SGA-Gruppe unterhalb von 3 Perzentilen als extrem SGA bezeichnet.

In Kongruenz hierzu ist die perinatale Hypertrophie definiert als Large for Gestational Age (LGA) ab einer Gewichtsperzentile für das jeweilige Gestationsalter über 90 (3). Die Grenzen der severe LGA werden je nach Literatur an verschiedenen Perzentilengrenzen oberhalb von 90 Perzentilen festgemacht (11), in der vorliegenden Studie wird ab einem Perzentilenwert oberhalb von 97 Perzentilen als extrem LGA gesprochen. Davon abzugrenzen ist die fetale Makrosomie, die mit einem Geburtsgewicht über 4000 g ohne Berücksichtigung des individuellen kindlichen Reifealters definiert ist (3). Eine Normotrophie oder Appropriate for Gestational Age (AGA) beschreibt dementsprechend ein individuelles Gewicht zwischen  $\geq 10$  und  $\leq 90$  Gewichtsperzentilen des entsprechenden Gestationsalters des Kindes.

Die vorliegende Arbeit analysiert die Auswirkungen von Hypo- und Hypertrophie bei ehemaligen reifgeborenen Kindern mit einem Gestationsalter  $\geq 37+0$  Schwangerschaftswochen, die somit nicht mehr als Frühgeburt klassifiziert werden (12).

#### 2.1.1 Abgrenzung zu einer intrauterinen Wachstumsrestriktion

Im Unterschied zu SGA-Feten ist eine intrauterine Wachstumsrestriktion definiert durch zusätzliche fetale Auffälligkeiten (2, 8). Ein fetales Gewicht, das unterhalb von 10 Perzentilen der des Gestationsalters zugrundeliegenden Wachstumskurve liegt, ist dabei nicht zwingend eine Voraussetzung (8). Bei einer IUGR ist das ungeborene Kind aufgrund einer bestimmten Pathologie nicht in der Lage, sein individuell genetisch determiniertes Wachstumspotenzial auszuschöpfen (2, 8), während ein SGA-Fetus auch aufgrund elterlicher oder geographischer

Merkmale und der jeweiligen Ethnie konstitutionell klein sein kann, ohne einen pathologischen Hintergrund aufzuweisen (7, 13, 14).

Je niedriger wiederum das jeweilige fetale Gewicht auf der zugrundeliegenden Perzentile ausfällt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine echte Wachstumsrestriktion vorhanden ist (8, 14, 15). Die bei einer IUGR erschwerend hinzukommenden pathologischen Auffälligkeiten sind häufig ein pathologischer Doppler, ein Oligohydramnion oder ein fehlender Wachstumsfortschritt.

### 2.1.2 Bedeutung der Unterscheidung zwischen Hypotrophie und intrauteriner Wachstumsrestriktion

Die klinische Unterscheidung zwischen SGA und IUGR ist für die weitere Behandlung in der Schwangerschaft, die Betreuung der Geburt sowie für die zu erwartende kindliche Entwicklung hinsichtlich Morbidität und Mortalität essenziell (14, 16). Alberry et al. sehen den Begriff SGA als eine reine Beschreibung der jeweiligen fetalen Größe und des Gewichts, das bei den betroffenen Kindern geringer ist, als für ihr jeweiliges Gestationsalter zu erwarten wäre (14). Daraus folgend berücksichtigt die Definition nur die Festlegung einer individuellen Größe zu einem bestimmten festgelegten Zeitpunkt der Entwicklung, nicht aber die intrauterine Wachstumsgeschwindigkeit.

Die Definition eines SGA-Kindes beinhaltet somit auch viele Kinder, die aufgrund ihres genetischen Wachstumspotenzials klein sind, was nicht automatisch Folgen für das weitere medizinische Outcome der Betroffenen bedeutet, während bei IUGR-Feten mit einem sehr geringen Gewicht und zusätzlich auftretenden Pathologien wie einem auffälligen Doppler der Umbilicalgefäße ein erhöhtes Risiko für ein schlechteres Outcome besteht (17).

Die inkonsequente Terminologie in der Literatur hat zur Folge, dass Unsicherheiten bezüglich einer angemessenen prä- und postnatalen medizinischen Versorgung entstehen und die optimale Schwangerschaftsbetreuung erschwert und von Zweifeln auf der elterlichen Seite geprägt wird (17).

Die korrekte Definition des kindlichen Geburtsgewichts impliziert, dass die verschiedenen potenziell pathologischen Ursachen mit den einhergehenden unterschiedlichen Komplikationsrisiken und Langzeitfolgen sowie den gegensätzlichen diagnostischen Managementansätzen in der medizinischen Versorgung berücksichtigt und angewandt werden.

## 2.2 Epidemiologie von Hypotrophie und Hypertrophie

Die epidemiologischen Maßzahlen von Hypo- und Hypertrophie variieren je nach Region und betrachteter Population. Die Variabilität der Ausprägung ist zum einen zurückzuführen auf sozioökonomische Faktoren innerhalb von Bevölkerungsgruppen, zum anderen aber auch auf verschieden angewandte Standardmethoden für die Diagnostik in den jeweiligen Ländern und Studien (1). Im Laufe des letzten Jahrhunderts unterlagen die epidemiologischen Zahlen stets Schwankungen (1). Es muss bei der Betrachtung der Epidemiologie beachtet werden, dass die Veränderungen der Inzidenz nicht nur von regionalen Unterschieden oder mütterlichem Verhalten abhängt, sondern auch durch die verbesserte Genauigkeit der medizinischen Vorsorge und der modernen Untersuchungsmethoden beeinflusst wird (18).

Zudem hat der Anteil an durchgeführten Kaiserschnitten und iatrogenen Geburtseinleitungen Auswirkungen auf den Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Gestationsalter (19). Ein SGA kommt je nach Literatur bei 3-10 % der Neugeborenen weltweit vor, unabhängig von den zugrundeliegenden Ursachen (7, 14, 20). Black et al. schätzen, dass allein im Jahr 2010 mehr als 30 Millionen Kinder mit einem zu geringen Geburtsgewicht geboren wurden (21). Laut Alberry et al. sind 50-70 % der Kinder mit einem Gewicht unterhalb von 10 Perzentilen konstitutionell klein, ohne einen pathologischen Hintergrund aufzuweisen (14). Die Prävalenz von SGA-Kindern innerhalb von Europa liegt je nach Land bei 4,6-15,3 % (22). In Ländern mit einem mittleren oder geringen durchschnittlichen Einkommen der Bevölkerung sind die Zahlen noch weitaus höher: Black et al. postulieren, dass in diesen Ländern bis zu 27 % aller Kinder mit einem zu geringem Gewicht geboren werden (21). Die Rate an konstitutionell kleinen Kindern in einer SGA-Population selbst ist laut Mayer et al. dabei abhängig von den Prävalenzen der Pathologien in einer Bevölkerungsgruppe, die Einfluss auf die Entstehung einer Hypotrophie haben können (23).

In den letzten drei Dekaden kann insgesamt ein Anstieg des Geburtsgewichts in Europa beobachtet werden, was möglicherweise durch eine ebenso beobachtete Steigerung des mütterlichen Gewichts begründet werden kann (24). Die Inzidenz von Kindern, die zum Geburtszeitpunkt ein Gewicht von >4000 g aufwiesen, liegt laut Henriksen bei 5-20 %; dabei hatten 4-5 % der Kinder sogar ein Geburtsgewicht >4500 g (25). Der Anteil an Kindern, die mit einem Gewicht >90 Perzentilen zur Welt kamen, hat sich in den Vereinigten Staaten zwischen 1992 und 2000 von 9,5 % auf 10 % erhöht (23).

Die in der Literatur beschriebenen Zahlen bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von sehr hohen oder sehr niedrigen Geburtsgewichten zeigen die Relevanz für die medizinische Betreuung der betroffenen Kinder in den jeweiligen Gesundheitssystemen vor, während und nach der Geburt.

## 2.3 Prä- und postpartale Diagnostik einer Hypo- oder Hypertrophie

Für eine optimale prä- und postpartale medizinische Betreuung von Mutter und Kind ist die Diagnostik einer möglicherweise bestehenden Hypo- oder Hypertrophie essenziell. Dazu gehört auch die Abgrenzung von SGA und IUGR mit weiterführenden diagnostischen Schritten.

Trotz der hohen Prävalenz für abweichende kindliche Geburtsgewichte und der bekannten möglichen Folgen, gibt es zum aktuellen Zeitpunkt keine universell festgelegten Diagnosekriterien für die Hyper- oder Hypotrophie.

Im Vordergrund jeder Diagnostik steht zu Beginn eine ausführliche Anamnese zur Identifizierung von Risikofaktoren.

Prinzipiell muss im diagnostischen Setting stets unterschieden werden, zu welchem Zeitpunkt die jeweilige Untersuchung durchgeführt wird. Die Größe eines Fetus kann sowohl präpartal als auch zum Geburtszeitpunkt bestimmt und entsprechend klinischer Standards mit den gegebenen Referenzwerten verglichen werden.

Im Rahmen jeder präpartalen klinischen Untersuchung stehen die Schätzung des kindlichen Gewichts sowie eine Messung des Symphysen-Fundus-Standes zur Verfügung, welche allerdings eine geringe Sensitivität und Spezifität aufweisen (10, 26, 27).

Ein genaueres Messinstrument für die Detektion der fetalen intrauterinen Größe und des Gewichts, sowohl zu einem bestimmten Gestationsalter als auch im weiteren Schwangerschaftsverlauf, ist die Sonographie, die in der Regel als Teil der Routinediagnostik oder bei dem Bestehen von Risikofaktoren für einen abweichenden Schwangerschaftsverlauf durchgeführt wird. In der Frühschwangerschaft wird die fetale Größe mittels Messung der Schädel-Steiß-Länge bestimmt, was auch für eine exakte Festlegung des Gestationsalters für Folgeuntersuchungen von Bedeutung ist (14).

Bei fortgeschrittenem fetalem Wachstum werden Gewicht und Größe über die Fetometrie in der Sonographie bestimmt. Standardmäßig wird dafür der biparietale Durchmesser, der Kopf- und Abdomenumfang sowie die Femurlänge des Fetus vermessen. Aus den gegebenen Messwerten kann mithilfe von populationsbasierten mathematischen Anwendungen eine Schätzung zu den fetalen Maßen abgegeben werden. Für die Berechnung des fetalen Schätzwichts werden im Allgemeinen die Formeln von Hadlock (28) oder Shepard (29) angewendet, wobei vor allem die Anwendung der Hadlock-Formel bei Feten mit einem Risiko für eine Wachstumsretardierung empfohlen wird (30). Das Schätzwicht sollte stets im Zusammenhang mit maternalen oder umweltbedingten Einflüssen beurteilt werden, was möglicherweise angepasste Perzentilenkurven erfordert (31-33).

Nach der erfolgten Bestimmung bzw. Schätzung des kindlichen Gewichts und Größe erfolgt deren Einordnung in eine bestimmte Perzentilenkategorie mit den schon erläuterten

Grenzwerten. Auffälligen Ergebnissen sollte sich hier eine gründliche Ursachensuche anschließen. Das präpartal gemessene, zu erwartende kindliche Gewicht kann sich vom tatsächlichen mitunter stark unterscheiden, was ebenfalls bei der Diagnosestellung berücksichtigt werden sollte. Bei 95 % der untersuchten Kinder unterscheidet sich das Schätzwert bis zu 20 % vom realen fetalen Gewicht, bei den restlichen 5 % unterscheidet es sich sogar über 20 % (34, 35).

Für eine genaue Darstellung der intrauterinen Gewichtsentwicklung sind mehrere aufeinanderfolgende Messungen notwendig (7), um eine graphische Auftragung des Wachstums auf der altersangepassten Referenzperzentile im Entwicklungsverlauf und damit eine bessere Beurteilung zu ermöglichen. Bei der Beurteilung der Messparameter verringert ein normaler Abdomenumfang die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Wachstumsrestriktion (36), während ein geringer Abdomenumfang in Kombination mit einem Gewicht unterhalb von 10 Perzentilen die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer fetalen Wachstumseinschränkung erhöht (7). Die Sonographie bietet darüber hinaus den Vorteil, mögliche vorliegende Anomalien, beispielsweise als Ursache für eine Wachstumsrestriktion, bereits vor der Geburt diagnostizieren oder ausschließen zu können.

Eine genaue Diagnostik ist nicht nur für die fetale prä- und postnatale Versorgung unumgänglich, sondern spielt auch für die sachgemäße geburtshilfliche Behandlung der Schwangeren eine große Rolle. Gerade bei einem erwarteten zu hohen Geburtsgewicht können so Geburtsverletzungen minimiert und die Geburt selbst besser betreut werden. Bei Feten mit einem sonographisch geschätzten hohen Geburtsgewicht wird dieses bei den Untersuchungen tendenziell eher unterschätzt (35), weshalb vor allem bei Verdacht auf ein hohes Gewicht maternale Charakteristika zur Diagnostik hinzugezogen werden sollten (37). Zusätzlich zu der klinischen Untersuchung und der Biometrie bietet sich eine Messung des Fruchtwassers per Sonographie an, da eine Wachstumsrestriktion häufig mit einem Oligohydramnion einhergeht (38-40). Umgekehrt schließt eine normale Fruchtwassermenge eine Wachstumsrestriktion allerdings nicht aus (39, 41) und sollte daher nicht als alleiniges Diagnosekriterium genutzt werden. Die Messung des Fruchtwassers sollte mit der Single Deepest Pocket-Methode erfolgen (42, 43), bei der das tiefste Fruchtwasserdepot in der Sonographie ausgemessen wird.

Die Sonographie unterliegt trotz all ihrer Vorteile in der klinischen Diagnostik einer intra- und interobservativen Variabilität (44). Für genaue Vergleiche sowohl des individuellen Größenwachstums als auch für die Erstellung von Datenbanken, die für die Einordnung in Perzentilengruppen benötigt werden, müssen sehr genaue sonographische Messungen erfolgen. Je nach Untersuchendem, verwendetem Gerät und Schallbedingungen kann dies allerdings unter Umständen herausfordernd sein und eine korrekte Diagnostik erschweren. Eine weitere mögliche Fehlerquelle in der Diagnostik mit Sonographie besteht in der

Intervallbetrachtung der Gewichtsentwicklung. Mongelli et al. kommen in ihrer Untersuchung zu dem Schluss, dass es bei einer Verkürzung des Intervalls der Ultraschall-Untersuchungen zu einer Steigerung der falsch positiven Einschätzungen einer Wachstumsrestriktion kommt. Bei einem Abstand von 4 Wochen zwischen zwei Untersuchungen liegt die Rate an falsch positiv diagnostizierter Wachstumseinschränkung bei 3,2 %, bei 2 Wochen bei 10 % und bei nur einer Woche sogar bei 30,8 % (45). Die Größenmessungen sollten bei Auffälligkeiten demensprechend frühestens nach zwei Wochen wiederholt werden, um methodische Fehler zu minimieren (45).

Zusätzlich zur routinemäßig angewandten Sonographie besteht bei modernen Ultraschallgeräten die Möglichkeit, eine 3D-Sonographie durchzuführen, um kindliche Strukturen besser darstellen zu können. Diese Methode kann zu einer genaueren Einschätzung des fetalen Gewichts und zur Diagnostik von begleitenden Pathologien genutzt werden. Wu et al. beschreiben bei der Anwendung des 3D-Ultraschalls im 3. Schwangerschaftstrimester bei  $39,6 \pm 1,4$  (MW $\pm$ SD) Schwangerschaftswochen (SSW) eine verbesserte Genauigkeit der Gewichtsschätzung insbesondere bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von  $<3500$  g (46).

Um ein SGA von einer IUGR möglichst genau unterscheiden zu können, sollte eine Doppler-Sonographie der Umbilical- und Uterusgefäße erfolgen, da erhöhte Widerstände in diesen auf eine pathologische Plazentamorphologie als eine mögliche Ursache einer Wachstumsrestriktion hinweisen können (7, 8). Die Messung von erhöhten Widerständen in diesen Gefäßen bedeutet, dass für die Aufrechterhaltung der fetalen Versorgung ein höherer Druck aufgebaut werden muss, mit dem das nährstoffreiche Blut zum Kind gelangt. Laut Figueras et al. sei die Doppleruntersuchung als Hauptkriterium für die Diagnostik einer Wachstumsretardierung jedoch nicht mehr zeitgemäß. Als sensitiveren Marker für die Diagnostik einer Hypoxie empfehlen die Autoren die Verwendung der Cerebroplazentalen Ratio (CPR). Die CPR besteht aus dem Quotienten des sogenannten Pulsatility Index (PI) der Arteria cerebri media und der Arteria umbilicalis. Diese sei besser geeignet, um eine für die für das klinische Outcome bedeutende Hypoxie möglichst genau erkennen zu können (16). Bei Auffälligkeiten sollten sich weitere differentialdiagnostische Untersuchungen anschließen, um die Ätiologie der Wachstumsveränderung mit einhergehenden Therapiekonzepten und Geburtsempfehlungen zu erfassen. Bei einem Verdacht auf eine vorliegende Anomalie des Kindes können invasive pränataldiagnostische Methoden sowie zytogenetische Analysen notwendig sein (47). Zudem kann eine sonographische Feindiagnostik der fetalen Organe zur Anwendung kommen, um Hinweise auf eine möglicherweise bestehende Anomalie zu erhalten (8). Darüber hinaus kann es sinnvoll sein, bei einem begründeten Verdacht eine Infektionsdiagnostik durchzuführen (8).

Zusätzlich zu den genannten Diagnostikmethoden besteht die Möglichkeit der Bestimmung

des sogenannten Ponderalen Index nach der Geburt. Dieser wird zur Bewertung des Verhältnisses zwischen Körpermasse und Körpergröße genutzt und mittels folgender Formel bestimmt:

$$\text{Ponderaler Index} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\left(\frac{\text{Körpergröße [m]}}{100}\right)^3}$$

Der Index beschreibt den Abbau von kindlichem subkutanem Fettgewebe und Muskelmasse. Bei einem Ponderalen Index  $<0,9$  liegt eine Wachstumsrestriktion vor (48). Dadurch könnte man das Wachstum des Kindes auch in seiner weiteren Entwicklung vergleichend einordnen. Der Ponderale Index ist zudem gut geeignet für die Detektion von asymmetrischen Wachstumsstörungen (49).

Der Internationale Verband für Gynäkologie und Geburtshilfe (FIGO) erwähnt zudem die Möglichkeit einer Anwendung von biochemischen Markern, um die Diagnostik einer Wachstumsrestriktion zu unterstützen: Unter anderem sei ein zu geringer Wert des Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) ein Hinweis auf ein gesteigertes SGA-Risiko, insbesondere in Kombination mit einem Perzentilenwert  $<5$ . Auch die Kombination aus erhöhten alpha-Fetoprotein (AFP) und  $\beta$ -HCG-Werten könne auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein SGA hindeuten (2).

Es existieren in der Literatur verschiedene, zum jetzigen Zeitpunkt allerdings noch unausgereifte Modelle, die mehrere Diagnostikinstrumente miteinander kombinieren mit dem Ziel, genauere Vorhersagen über das kindliche Gewicht oder über eine Wachstumsrestriktion vornehmen zu können (2).

Viele Kinder mit einer Hypotrophie bleiben jedoch trotz regelmäßiger sonographischer Kontrollen in der Schwangerschaft unentdeckt bis zur Geburt: Laut der Untersuchung von Figueras et al. wurden 62 % der Kinder, die bei ihrer Geburt als SGA klassifiziert wurden, antenatal nicht als solche diagnostiziert (50).

Nach der Geburt steht die Größenmessung des Kindes im Vordergrund. Die Anwendung von Indizes, die ein Verhältnis von Kopf- und Abdomenumfang abbilden, können für die Diagnostik eines asymmetrischen intrauterinen Wachstums relevant sein (49).

Die hohe Variabilität der angewandten Methoden für die klinische Untersuchungen und abschließende Diagnosestellung erschwert die korrekte Einordnung betroffener Kinder und bedingt eine nur mäßige Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Autoren und Studien (16). Eine klare Risikobewertung von erhobenen Untersuchungsbefunden insbesondere in dem dynamischen Prozess des kindlichen Wachstums in einer Schwangerschaft fehlt im klinischen Alltag häufig und erschwert die korrekte Therapie und Früherkennung immens.

## 2.4 Ätiologie der Hypotrophie

Die Ätiologie der Hypotrophie ist multifaktoriell und kann standardmäßig in einen fetalen, einen maternalen und einen plazentaren Aspekt unterteilt werden. Die Ursachen sind dementsprechend vielfältig, wodurch die diagnostische Einordnung im klinischen Alltag erschwert wird (7, 14, 23).

Die Plazenta sichert die intrauterine Versorgung des Kindes mit Nährstoffen und Sauerstoff. Ihr kommt bei der Entstehung einer Wachstumsrestriktion folglich eine große Bedeutung zu. Im Falle einer aus anatomischen oder pathologischen Gründen eingeschränkten Versorgungsleistung der Plazenta kann die fetale Nährstoffversorgung mehr oder minder stark beeinträchtigt sein. In der Konsequenz für das Ungeborene kann das Risiko eines nicht ausschöpfbaren Wachstumspotenzials erhöht sein. Mit voranschreitender Schwangerschaft kann das uteroplazentare Versorgungssystem dem fetalen Wachstum unter Umständen nicht mehr gerecht werden. Dies erklärt eine erhöhte Rate an Wachstumsrestriktionen gegen Ende der Schwangerschaft (23). Der ätiologische Aspekt der Plazenta beinhaltet vor allem eine zu geringe plazentare Perfusion, welche die Hauptursache für ein zu geringes Wachstum bei einem SGA-Fetus ohne Anomalien darstellt (51). Weitere plazentare Ursachen für ein SGA können in Plazentatumoren (8), einer Plazenta praevia (7), einer Abruption placenta (52) oder in Plazentainfarkten (53) begründet sein.

Maternale Faktoren können ebenso die Entstehung eines SGA begünstigen. Mütterlicher Nikotinabusus, Alkohol- oder Substanzmissbrauch (54-57), ebenso wie die Einnahme embryotoxisch wirkender Medikamente wie beispielsweise Antikoagulantien, Antikonvulsiva oder Folsäureantagonisten (23), spielen in der fetalen Entwicklung eine wichtige Rolle. Eine Exposition gegenüber teratogenen Substanzen kann substanz- und dosierungsabhängig und je nach Gestationsalter des Feten bei Exposition einen Einfluss auf das Wachstum haben (7). Perkins et al. bestimmten bereits 1997 die Konzentration des Nikotin-Stoffwechselproduktes Cotinin als biochemischen Marker für eine Tabakrauchexposition im mütterlichen Blut und in den Nabelschnurgefäßen bei rauchenden Schwangeren. Das Risiko für die Entbindung eines termingerechten SGA-Kindes ist laut der Studie doppelt so hoch bei Tabakrauchexposition im Vergleich zu Schwangeren, die dieser nicht ausgesetzt waren (RR 2,04; 95 % KI [1,58; 2,63]) und die durchschnittliche Reduzierung des Geburtsgewichtes betrug 207 g bei Tabakrauchexposition mit einer inversen Korrelation zum mütterlichen Cotinin-Gehalt im Blut ( $p < 0,001$ ) (58).

Nordentoft et al. kamen darüber hinaus zu dem Schluss, dass eine dosisabhängige Verstärkung des Risikos für SGA bei Nikotinkonsum in der Schwangerschaft besteht (0-9 Zigaretten/Tag: OR 2,4; 95 % KI [1,15; 3,8]; 10-15 Zigaretten/Tag: OR 2,68; 95 % KI [1,52; 4,68]; >15 Zigaretten/Tag: OR 2,88; 95 % KI [1,36; 6,09]) (59).

Zudem kann ein hohes reproduktives Alter der Mutter für die Entstehung einer Wachstumsrestriktion eine Rolle spielen (7, 60). In der Literatur wird des Weiteren diskutiert, inwiefern ein zu geringes mütterliches Gewicht und eine maternale Malnutrition Einfluss auf das kindliche Gewicht haben (61-63). Dabei ist allerdings noch nicht abschließend geklärt, welche Ernährungs- und Gewichtsempfehlungen die Gewichtsentwicklung eines Kindes positiv beeinflussen (7). Ein niedriger sozioökonomischer Status der Mutter kann ebenfalls mit einem geringen fetalen Wachstum korreliert sein (64). Darüber hinaus haben mütterliche Vorerkrankungen einen Einfluss auf den Zustand des Fetus und seine intrauterine Entwicklung: Eine Bluthochdruckerkrankung oder eine Präeklampsie in der Schwangerschaft können das Risiko für einen SGA-Fetus erhöhen (65, 66). Maulik et al. beschreiben, dass 30-40 % der Schwangeren von hypertensiv bedingten Störungen betroffen sind und dass jede Art von maternalen Gefäßerkrankungen zu einer Einschränkung des fetalen Wachstums führen können (67). Allen et al. führten 2005 eine Analyse von knapp 135 000 Geburten in Kanada durch und kamen zu dem Ergebnis, dass Frauen mit einer Schwangerschaftshypertonie mit und ohne eine Proteinurie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit ein SGA-Kind zur Welt bringen (mit Proteinurie: RR 3,2; 95 % KI [2,8; 3,6] vs. ohne Proteinurie: RR 1,5; 95 % KI [1,4; 1,6];  $p < 0,001$ ). Auch bei einer präexistenten Hypertonie fanden die Autoren ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines SGA (RR 2,5; 95 % KI [2,2; 3,0];  $p < 0,001$ ) (68).

Die Präeklampsie nimmt in der Ermittlung von Risikofaktoren für die SGA-Entstehung einen besonderen Stellenwert ein, denn sie kann sowohl als maternaler Faktor als auch zu den plazentaren Ätiologien gezählt werden, da der Präeklampsie eine Störung der Trophoblasteninvasion in die Dezidua der Plazenta zugrunde liegt. Dieses Eindringen in die Dezidua ermöglicht den Anschluss an das mütterliche Gefäßsystem zur Sicherstellung des fetoplazentaren Kreislaufs für die kindliche Versorgung. Bei einer unvollständigen Trophoblasteninvasion kann folglich die Nährstoffversorgung des Fetus negativ beeinflusst sein und sich auf das intrauterine kindliche Wachstum auswirken.

Odegård et al. untersuchten in ihrer Studienpopulation knapp 12 800 Geburten, von denen 307 Kinder nach einer Schwangerschaft mit einer Präeklampsie geboren wurden und anschließend mit 619 Kontrollkindern nach einer normalverlaufenen Schwangerschaft verglichen wurden. Von den Kindern der Kontrollgruppe wiederum wurde eine Gruppe gebildet mit Geburtszeitpunkt in derselben Periode wie die Kinder aus den Schwangerschaften mit Präeklampsie sowie eine Gruppe mit gematchtem Alter der Mutter, um dieses als Störvariable ausschließen zu können. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass Risiko für die Entwicklung einer Hypotrophie bei einer Präeklampsie vierfach erhöht ist (RR 4,2; 95 % KI [2,2; 8,0]). Zudem ermittelten sie die Gewichtsreduktion im Vergleich zur Kontrollgruppe: Feten, die einer schweren Präeklampsie ausgesetzt waren, wiesen ein um 12 % vermindertes Geburtsgewicht auf (95 % KI [9; 15 %]); bei einem sehr frühen Entstehen der Pathologie in der

Schwangerschaft betrug diese Reduktion sogar 23 % (95 % KI [18; 29 %]) (69). Rasmussen et al. kamen zu dem Schluss, dass das Geburtsgewicht bei einer Präeklampsie ab 37 SSW zwei- bis dreimal eher zwischen den Perzentilen 2,5-10 angesiedelt ist, als bei Kindern ohne eine Schwangerschaft mit maternaler Präeklampsie (OR 1,6; 3,4) (70).

Weitere maternale Erkrankungen, die die Mikrozirkulation innerhalb der Plazenta beeinflussen und somit auf kindlicher Seite eine reduzierte Perfusion und eine Hypoxie mit einer daraus folgenden Unterversorgung begünstigen können, sind chronische Krankheiten der Schwangeren, wie eine chronische Nierenerkrankung (71), eine Anämie (8), ein Diabetes mellitus (72) oder maternale Autoimmunerkrankungen wie ein systemischer Lupus erythematodes oder ein Antiphospholipidsyndrom (73). Ein weiterer maternal bedingter Risikofaktor besteht in einer vorangegangenen Schwangerschaft mit der Diagnose einer Wachstumsrestriktion (66).

Von Seiten des Kindes selbst können ebenfalls mehrere mögliche Gründe für ein verringertes Wachstum in Frage kommen. Zum einen kann das Kind, wie bereits erwähnt, aufgrund seiner Genetik konstitutionell kleiner sein als der altersangepasste durchschnittliche Referenzwert in einer zugrundeliegenden Population erwarten lassen würde (13).

Die Hauptursachen für eine fetale Hypotrophie sind allerdings kindliche Anomalien und chromosomale Störungen (74-76). Je früher die Diagnose in der Schwangerschaft gestellt wird, desto eher liegt der fetalen Hypotrophie (SGA) eine Aneuploidie als Ursache zugrunde (77). Zudem werden plazentare Mosaik als eine Ursache für das Auftreten eines SGA diskutiert (78, 79). Ein solches plazentares Mosaik liegt dann vor, wenn eine Diskrepanz zwischen der Anzahl der Chromosomen der Plazenta und der des Fetus besteht. Des Weiteren müssen perinatale Infektionen als Ursache in Erwägung gezogen werden. Maulik et al. postulieren, dass bei 5-10 % aller wachstumsretardierten Kinder eine virale oder durch Protozoen bedingte Infektion als ursächlich anzusehen ist (67). Eine besonders wichtige Rolle dabei spielen laut den Autoren Infektionen mit Röteln, Zytomegalieviren, Varizella-Zoster-Viren, Humanen Immundefizienz-Viren, Toxoplasmose oder Malaria. Als eine weitere Ursache für die Entwicklung einer Hypotrophie werden Mehrlingsschwangerschaften angenommen (80). Diese sind eher mit einer plazentaren Unterversorgung assoziiert, da die Reserven der Plazenta limitiert sind (7). In der Literatur wird zum Teil zwischen einer symmetrischen und einer asymmetrischen Wachstumsretardierung unterschieden. Diese Einteilung folgt der jeweils zugrundeliegenden Ätiologie des eingeschränkten kindlichen Wachstums, mit der sich daraus schließenden Prognose für die weitere Entwicklung. Eine symmetrische Retardierung des Wachstums begründet sich eher in einer die globale fetale Entwicklung umfassenden Pathologie, worunter chromosomale Aneuploidien oder auch früh in der Schwangerschaft auftretende Virusinfektionen fallen (81). Dabei sind alle fetalen Kompartimente gleichmäßig von einem verzögerten Wachstum betroffen und der Fetus weist

dementsprechend gleichmäßige Proportionen auf. Im Gegensatz dazu ist eine asymmetrische Wachstumsretardierung in der Regel die Folge einer Komplikation in der Spätschwangerschaft ab der letzten Hälfte des zweiten Trimesters. Die betroffenen Kinder sind von einer eher unproportionalen Wachstumsverzögerung betroffen, die sich mit einem verringerten Abdomenumfang zugunsten der Aufrechterhaltung der kindlichen Gehirnentwicklung mit einem vergleichsweise normalem Kopfumfang zeigt (81). Die Verzögerung des fetalen Wachstums konzentriert sich hierbei nur auf einzelne Körperbereiche und lässt das Kind unproportional erscheinen.

Dashe et al. stellten fest, dass in dem von ihnen untersuchten Kollektiv mit 1364 SGA-Kindern (235 (20 %) davon mit asymmetrischem (asW) und 1051 (80 %) mit symmetrischem (sW) Wachstum) und 3873 AGA-Kindern fest, dass solche mit einer asymmetrischen Wachstumsrestriktion eher von schwerwiegenden Komplikationen betroffen waren als Kinder mit einem symmetrischen Wachstum trotz eines für ihr GA zu geringen Gewichts. So kommt es in der Population mit asymmetrischem Wachstum häufiger zu einer Schwangerschaftshypertonie (asW: 7 % vs. sW: 2 % vs. AGA: 1 %;  $p < 0,001$ ), vermehrten Intensivaufenthalten (asW: 18 % vs. sW: 9 % vs. AGA: 7 %;  $p < 0,001$ ) und häufigerer Frühgeburtlichkeit (asW: 14 % vs. sW: 6 % vs. AGA: 11 %;  $p < 0,001$ ) (82).

Maulik et al. postulieren, dass Kinder mit einer symmetrischen Wachstumsverzögerung häufiger ein Wachstum aufweisen, das aufgrund konstitutioneller Bedingungen im Vergleich mit der Durchschnittspopulation geringer ist. Insgesamt schätzen sie, dass die diagnostische Einordnung des Wachstums in symmetrisch oder asymmetrisch für das klinische Management eher von geringerer Relevanz sei (48).

Die aufgeführten ätiologischen Aspekte bilden nur einen Teil der immens multifaktoriell beeinflussten kindlichen Entwicklung ab und bedingen das Aufkommen weiterer pathogener Einflüsse. Häufig sind mehrere Ursachen an der Entstehung einer Wachstumsrestriktion beteiligt und eine genaue Zuordnung zu einem hauptsächlich verantwortlichen Faktor ist nur sehr schwer oder gar nicht möglich. Aus diesem Grund kommt einer ausführlichen Diagnostik für das weitere klinische Management eine besondere Bedeutung für die weitere kindliche Entwicklung und das langfristige Outcome im Erwachsenenalter zu.

Die vorangegangenen beschriebenen Aspekte verdeutlichen die Wichtigkeit einer genauen klinischen Diagnostik, sowie der Schaffung guter intrauteriner Entwicklungsbedingungen für den Fetus. Im besten Fall werden bereits vor einer möglichen Schwangerschaft auf der maternalen Seite eventuelle Risikofaktoren minimiert.

## 2.5 Ätiologie der Hypertrophie

Wie im Abschnitt 2.2 beschrieben, wird in den letzten Jahren eine steigende Anzahl an Geburten beobachtet, bei denen das kindliche Gewicht in Bezug auf das Gestationsalter als hoch oder sehr hoch eingestuft wird (24).

Innerhalb der verschiedenen Perzentilengrenzen bei LGA-Kindern gibt es laut Weissmann-Brenner in der Literatur bisher wenige vergleichbare Daten (11).

Henriksen unterteilt die Ätiologie für ein hohes Geburtsgewicht in modifizierbare und nicht-modifizierbare Faktoren (25). Johnston et al. vermuten, dass das Gewicht eines Kindes zu 30-80 % durch genetische Faktoren wie beispielsweise durch die Gene für Insulin, Insulin-like-growth-factor (IGF) und die dazugehörigen Rezeptoren beeinflusst wird (83). Zudem scheinen epigenetische Elemente und der Prozess des Imprintings von elterlichen Genen eine Rolle für die genetische Determination des Gewichts zu spielen (25). Ebenso scheint das Geschlecht des Fetus einen Einfluss auf das Gewicht zu haben: Akin et al. veröffentlichten in einer retrospektiven Analyse, dass ein hohes oder sehr hohes Geburtsgewicht eher bei männlichen Neugeborenen vorkommt als bei weiblichen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit AGA-Kindern (OR: 1,9; 95 % KI [1,5; 2,3];  $p=0,0001$ ) (84). In der Literatur wird ein möglicher Zusammenhang zwischen mütterlichem Alter und LGA vermutet. Bakker et al. beschrieben in ihrer Publikation eine Häufung von hohem Geburtsgewicht bei älteren Müttern. Den Autoren zufolge haben vor allem Mütter mit einem Alter >40 Jahren ein erhöhtes Risiko, ein LGA-Kind mit einem Geburtsgewicht >95 Perzentilen zur Welt zu bringen (OR 1,3; 95 % KI [0,8; 2,4]). Laut ihnen könne ein hohes Geburtsgewicht nicht nur durch soziodemographische Determinanten oder den mütterlichen Lebensstil erklärt werden (85). Ein weiterer nicht modifizierbarer Faktor sind genetische Ursachen für Hypertrophien, wie das Sotos- oder Beckwith-Wiedemann-Syndrom oder bestimmte Chromosomenaberrationen (86).

Die Körpergröße der Mutter scheint ebenfalls einen Einfluss auf das Gewicht des Fetus zu haben (87).

Modifizierbare Aspekte des kindlichen Gewichts finden sich in der Literatur vor allem in den Verhaltensweisen und Vorerkrankungen der Mutter. Dabei scheint das mütterliche Gewicht einen deutlichen Einfluss auf das kindliche Wachstum zu haben: Ju et al. beschreiben mit ansteigendem mütterlichen BMI ein gehäuftes Auftreten von hohen kindlichen Gewichten (BMI (kg/m<sup>2</sup>) 25-30: OR 1,37; 95 % KI [0,84; 2,22] vs. BMI 30-35: OR 2,41; 95 % KI [1,26; 4,61] vs. BMI  $\geq 35$ : OR 2,9; 95 % KI [1,31; 6,39]) (88). Die Autoren fanden zudem in ihrer Studienpopulation einen Zusammenhang zwischen der Dauer der Schwangerschaft und LGA. Ihnen zufolge werden mehr Kinder mit einem hohen Geburtsgewicht geboren, je höher ihr jeweiliges Gestationsalter ist. Bei einem GA >40 Wochen kamen viermal mehr Kinder mit einem Geburtsgewicht  $\geq 4500$  g zur Welt (OR 3,93; 95 % KI [1,99; 7,74]) (88).

Je länger eine Schwangerschaft bei intakter plazentarer Versorgung andauert, desto höher ist das Gewicht des Fetus; ein Trend, der sich auch nach der Geburt fortzusetzen scheint (11). Mehrere Autoren beschreiben zudem eine exzessive Gewichtszunahme der Schwangeren als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung eines LGA, wofür als mögliche Ursachen unter anderem eine unausgewogene Ernährung oder mangelnde körperliche Aktivität in Betracht gezogen werden sollten (89, 90).

Der maternale Glucosemetabolismus scheint einen signifikanten Einfluss auf die Prävalenz von LGA-Kindern zu haben. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass der Glucosestoffwechsel der Mutter die Genexpression der Plazenta beeinflusst (91) und die fetale Produktion von Insulin aufgrund des maternalen Glucosetransports zum Fetus über die Plazenta gesteigert ist (92). Insulin kann als anabol wirkendes Hormon an den Zielorganen wachstumsstimulierende Wirkungen über IGF-1-Rezeptoren vermitteln. Diese Wirkung spiegelt sich auch bei Kindern wider, die unter genetischen Erkrankungen wie z.B. des Wiedemann-Beckwith-Syndroms leiden und eine durch eine Hyperplasie der Inselzellen im Pankreas bedingte Hyperinsulinämie aufweisen (23). Kong et al. berichten, dass Mütter, die in der Schwangerschaft unter einem insulinpflichtigen Diabetes leiden, einem deutlich erhöhten Risiko für ein LGA-Kind ausgesetzt sind (OR 43,8; 95 % KI [40,88; 46,93]) (93).

Ein maternaler Diabetes-Typ 2 sowie ein Gestationsdiabetes scheinen auch unabhängig vom mütterlichen Gewicht in der Schwangerschaft alleinige Risikofaktoren für die Entwicklung eines LGA zu sein (94, 95).

Ebenso ist laut Clausen et al. eine maternale Dyslipidämie unabhängig von einem anormalen maternalen Glucosemetabolismus oder Gewicht ein zusätzlicher Risikofaktor für die Entwicklung eines hohen kindlichen Geburtsgewichts (96). Die genannten Faktoren können laut Catalano in einem „Obesity Cycle“, einem Teufelskreis des Übergewichts, münden: er beschreibt die Tatsache, dass ungünstige metabolische Einflüsse auf den Fetus durch mütterliches Übergewicht, eine vorhandene Insulinresistenz oder das Ernährungsverhalten der Mutter bereits in der Frühschwangerschaft zu einem gesteigerten Plazentawachstum mit daraus folgender Gewichts- und Größenzunahme des Fetus führen. Das neonatale Übergewicht infolge der Entwicklung von LGA und Makrosomie setzt sich bis in die Kindheit und das Erwachsenenalter fort. Dadurch käme es zu einem gehäuften Auftreten von Typ 2-Diabetes und führe wiederum zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von LGA bei Kindern in der nächsten Generation (97). Die Autoren einer Studie in den Vereinigten Staaten beschreiben eine Prävalenz für LGA bei gesunden Frauen von 5,7 %, während sie bei Frauen mit Übergewicht bei 12,6 % und bei dem Vorliegen eines Gestationsdiabetes sogar bei 17,3 % lag (89). Diese Ergebnisse spiegeln den weltweiten Anstieg von Diabetes und Übergewicht in den letzten Jahren (1) und erlauben möglicherweise einen Einblick in die zukünftige Entwicklung und den Stellenwert von hohem Geburtsgewicht für die medizinische

Versorgung. Zu den modifizierbaren Faktoren für die Entwicklung einer Hypertrophie gehört auch das Rauchverhalten der Mutter. Kramer et al. beobachten eine Assoziation zwischen einem abnehmenden Zigarettenkonsum und einer steigenden LGA-Geburtenzahl (18).

Kongruierend mit der Hypotrophie ist es auch bei hypertrophen Kindern möglich, dass diese aufgrund ihres genetisch determinierten Wachstums konstitutionell ein hohes Geburtsgewicht erreichen (83). In die Beurteilung von LGA- und auch SGA-Kindern sollte miteinbezogen werden, dass die betroffenen Kinder auch genetischen Einflüssen aufgrund ihrer Ethnizität und ausgesetzten Umweltbedingungen unterliegen (98).

Ein starkes Größenwachstum ist folglich nicht gleichbedeutend mit der Einordnung eines Kindes als LGA (23).

Präpartal besteht, wie bei der Hypotrophie auch, zudem das Risiko, dass das zu erwartende, mit Sonographie geschätzte Gewicht nicht dem realen, zum Geburtszeitpunkt endgültig bestimmten Gewicht entspricht. Mayer et al. vermuten, dass Fehler bei der Schätzung des kindlichen Gewichts auch darauf zurückzuführen sind, dass die Sonographie für korrekte Messungen von einer gleichmäßigen Gewebedichte ausgeht. Bei hypertrophen Feten ist der Fettgewebsanteil höher als bei hypotrophen Kindern mit einer ähnlichen Entwicklungsstufe. Dieses Fettgewebe ist in der Sonographie weniger dicht, was dazu führen kann, dass bei makrosomen Kindern das Gewicht eher über- und bei wachstumsbeschränkten Kindern eher unterschätzt wird (23).

In der Gesamtschau der ätiologischen Faktoren dürfen die maternale Anthropometrie und der sich immer weiter entwickelnde Wohlstand der westlichen Welt als ursächliche Faktoren nicht außer Acht gelassen werden.

## 2.6 Bedeutung der Hypotrophie für die kindliche Entwicklung

Eine prä- und perinatale Hypotrophie hat einen großen Einfluss auf das perinatale Outcome und die weitere Entwicklung im Kindes- und Erwachsenenalter.

Das Mortalitätsrisiko eines Kindes ist in der Gesamtheit betrachtet abhängig vom jeweiligen Gestationsalter (2, 7); dieses sollte bei der Bewertung der kindlichen Situation einbezogen werden, um eine korrekte Einordnung in den klinischen Kontext zu ermöglichen. Hierbei sollte berücksichtigt werden, dass Frühgeburtlichkeit häufig mit einer Wachstumsretardierung oder einem geringen Geburtsgewicht einhergeht, sodass die Abgrenzung zwischen der Ätiologie der Frühgeburtlichkeit und einer termingerechten Geburt von Bedeutung ist. Ein zu niedriges kindliches Gewicht erhöht zwar die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Frühgeburtlichkeit (99), es wurde allerdings gezeigt, dass das Gewicht eines Kindes bereits als unabhängiger Faktor einen Einfluss auf die kindliche Mortalität besitzt (100). Auch McIntire et al. postulieren, dass ein zu geringes Geburtsgewicht als eigenständiger Faktor die Morbidität und die Mortalität erhöht. Die Autoren beziffern die neonatale Mortalität für Kinder, die mit 38 SSW geboren wurden bei Vorliegen eines SGA auf 1 %, bei AGA nur auf 0,2 % (13), basierend auf der Publikation von Lubchenco et al. (101) und Battaglia et al. (9). Ray et al. nennen in ihrer Veröffentlichung eine Mortalitätsrate von ca. 0,3 % bei Kindern mit extremer SGA im Vergleich zu einer Rate von 0,06 % bei AGA-Kindern (SGA: aRR 4,6; 95 % KI [4,0;5,4]) (102). Die Mortalitätsrate wird dementsprechend in der Literatur autorenübergreifend bei einer fetalen Wachstumsretardierung als fünf- bis zehnmal höher eingestuft als bei AGA-Kindern (13, 103). Eine fetale Wachstumsretardierung ist laut Kady et al. bei 50 % der perinatalen Todesfälle bei Kindern mit Frühgeburtlichkeit vorhanden und bei termingerecht geborenen Kindern immerhin bei circa 20 % der perinatalen Todesfälle (104). Zudem besteht ein Zusammenhang zwischen den Geburtsgewichtspersentilen und einem erhöhten Abortrisiko (104, 105). Eine Hypotrophie geht zudem vermehrt mit perinatalen Komplikationen einher, wobei in diesem Zusammenhang eine Unterscheidung zwischen durch eine reine Hypotrophie verursachten Komplikationen und solchen, die aufgrund der Ätiologie der Hypotrophie entstanden sind, wichtig ist (7). Einflüsse auf eine erhöhte Mortalitäts- und Morbiditätsrate in der Neonatalzeit bei termingerecht geborenen SGA-Kindern haben unter anderem ein vermehrtes Auftreten von Hypoglykämien, Asphyxien, Hypothermien, niedrige Apgar-Werte oder zu geringe Nabelschnur-pH-Werte (106, 107). Dashe et al. beschreiben vor allem bei Kindern mit einer asymmetrischen Wachstumsrestriktion postpartal vermehrt respiratorische Probleme wie Atemnotsyndrome, bronchopulmonale Dysplasien oder intraventrikuläre Blutungen Grad III-IV, aber auch periventrikuläre Leukomalazien, nekrotisierende Enterokolitiden (NEC) und Sepsen oder neonatales Versterben im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern (Composite Outcome SGA: 14 % vs. 5 % AGA;  $p < 0,001$ ). Das durchschnittliche GA zum Geburtszeitpunkt lag für

die SGA-Gruppe bei  $36,6 \pm 3,5$  SSW sowie bei  $37,1 \pm 3,3$  SSW für die AGA-Kohorte (82). Die ätiologischen Einflüsse für die Entstehung eines SGA spiegeln sich auch in den postpartalen Komplikationen wider. Plazenta- oder Nabelschnurpathologien spielen bei der fetalen Entwicklung eine große Rolle und beeinflussen die Sauerstoffversorgung eines Kindes auch während dem Geburtsvorgang. Kinder mit einer Wachstumsrestriktion, die ihre Ursache in einer solchen Störung findet, tolerieren eine temporäre Reduzierung der Sauerstoffversorgung unter Geburt schlechter (103). Das könnte unter anderem auch die von Bukowski et al. festgestellte erhöhte Rate an neonatalen Enzephalopathien erklären (108). Wu et al. publizierten 2004 in ihrer Fall-Kontroll-Studie mit mehr als 200 000 Probanden ein fünffach erhöhtes Risiko für einen perinatalen Schlaganfall bei Kindern mit einer Wachstumsrestriktion (OR: 5,3; 95 % KI [1,5; 18,6]) (109).

Die Entstehung einer NEC als postpartale Komplikation kann für die weitere Entwicklung schwerwiegende und das gesamte Leben beeinflussende Folgen nach sich ziehen. Hackett et al. führten bereits 1987 eine Doppler-Studie bei wachstumsretardierten Kindern durch und entdeckten bei einem Teil der Probanden einen eingeschränkten enddiastolischen Blutfluss in der fetalen Aorta. Diese zeigten eine deutlich stärkere Wachstumsrestriktion ( $p < 0,001$ ) und litten häufiger an einer NEC ( $p < 0,01$ ) (110). Pallotto et al. erklären das gehäufte Auftreten von nekrotisierenden Enterokolitiden mit einer Umverteilung des fetalen Blutflusses und einer daraus folgenden schlechteren Durchblutung der Mesenterialgefäße aufgrund einer SGA-bedingten fetalen Hypoxie und Polyzythämien (103).

Auch Polyzythämien treten laut Kramer et al. bei Kindern mit Wachstumseinschränkungen häufiger auf als bei AGA-Kindern (111) und könnten ihre Ursache in der chronischen plazentaren Hypoxie mit einem daraus resultierenden Anstieg des Erythropoetins finden (112). Diese Pathologie kann durch eine Erhöhung der Zellmasse der Erythrozyten die Blutviskosität erhöhen, mit einem einhergehenden gesteigerten Risiko für thrombotische Erkrankungen. Zudem finden sich bei SGA-Kindern häufiger Hypoglykämien (103). Pallotto et al. erklären das vor allem in den ersten Entwicklungstagen postpartal erhöhte Hypoglykämierisiko damit, dass die Kinder sich von einer kontinuierlichen an eine intermittierende Glucosezufuhr anpassen müssten. Die Autoren nennen verminderte Glykogenspeicher, ein geringes Fettgewebedepot, veränderte Insulinfreisetzungen und eine gestörte Gluconeogenese und Ketogenese bei geringen Geburtsgewichten als mögliche Ursachen für eine solche Anpassungsstörung (103). McIntire et al. beschreiben in ihrer Studienpopulation darüber hinaus eine signifikant erhöhte Sepsis-Rate bei reifgeborenen SGA-Kindern  $< 3$  Perzentilen ( $p < 0,05$ ) (13). Diese Tatsache könnte sich unter anderem in einem beeinträchtigtem Immunsystem begründen, da sich bei solchen Kindern eher verminderte Antikörper-Konzentrationen im peripheren Blut oder vermehrt auftretenden Neutropenien finden (103).

Einige Autoren diskutieren einen Unterschied im perinatalen Outcome zwischen den

festgelegten Perzentilenwerten: Unterscheider et al. postulieren in ihrer prospektiven multizentrischen Studie PORTO, dass Kinder mit einer SGA <10 Perzentilen weniger von schweren Outcome-Beeinträchtigungen betroffen sind, als Kinder, deren Gewicht <3 Perzentilen lag. Die Autoren untersuchten 1116 Kinder mit einem durchschnittlichen GA von  $37,8 \pm 3,0$  SSW zum Geburtszeitpunkt. Von allen in dieser Studie eingeschlossenen Probanden benötigten 28 % eine intensivmedizinische Behandlung, während bei 5,2 % schwere, das Outcome beeinflussende Pathologien vorlagen (definiert als intraventrikuläre Blutung, periventrikuläre Leukomalazie, hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, nekrotisierende Enterokolitis, bronchopulmonale Dysplasie, Sepsis und Tod). Dabei stellten sie fest, dass Kinder mit einem Geburtsgewicht <3 Perzentilen ein signifikant schlechteres Outcome aufwiesen als Kinder, deren Gewicht höheren Perzentilenwerten zugeordnet wurde ( $p=0,0131$ ) (20). Die These einer erhöhten Morbidität und Mortalität innerhalb dieser SGA-Subgruppe wird in der Literatur von mehreren Autoren gestützt (7, 13, 17).

Zusätzlich zu den hier aufgezeigten Folgen für das neonatale Outcome finden sich in der Literatur Hinweise auf Langzeitfolgen, die die weitere Entwicklung von SGA-Kindern auch noch nach der Neonatalperiode beeinflussen können: Ellenberg und Nelson veröffentlichten bereits 1979 im Rahmen des National Collaborative Perinatal Project eine prospektive Studie über die Prävalenz der Cerebralparese bei Kindern mit unterschiedlichen Geburtsgewichten in Bezug auf das Gestationsalter. Sie untersuchten dafür 54 000 zum Geburtszeitpunkt rekrutierte Kinder im Alter von 1-7 Jahren im Rahmen von Follow-Up-Untersuchungen. Bei reifgeborenen SGA-Kindern stellten sie eine signifikant höhere Fallzahl von spastischer Diplegie fest im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem Geburtsgewicht >2501 g (SGA 3,3/1000 vs. AGA 0,6/1000;  $p<0,001$ ) (113).

Auch Blair und Stanley wiesen in ihrer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie nach, dass reifgeborene SGA- im Vergleich zu reifgeborenen AGA-Kindern deutlich häufiger von einer spastischen Cerebralparese betroffen sind. Dies gelte insbesondere für Kinder, deren Gewicht <3 Perzentilen lag (OR 5,25; 95 % KI [2,8;9,8]; <10 Perzentilen: OR 3,27; 95 % KI [2,0; 5,2]) (114). Insgesamt betrachtet stellt eine Cerebralparese im Hinblick auf die Gesamtpopulation von SGA-Kindern allerdings eine seltene Komplikation dar (115). Es hat sich unter anderem gezeigt, dass es bei einem zu niedrigem Geburtsgewicht vermehrt zu arterieller Hypertonie und kardiovaskulären Problemen im Erwachsenenalter kommt (116). Challa et al. konnten bei SGA-Kindern einen Anstieg von Biomarkern benennen, die mit der Entstehung von Diabetes mellitus und anderen kardiovaskulären Erkrankungen in Zusammenhang stehen und den IGF-Metabolismus beeinflussen, der eine wichtige Rolle bei der Regulation des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels einnimmt, sowie mitverantwortlich ist für die Steuerung des Zellwachstums. Zudem beschreiben die Autoren eine bereits präpubertär gesteigerte Insulinresistenz bei SGA-Kindern mit einem Geburtsgewicht zwischen den Perzentilen 3 und <10 im Vergleich zu einer

AGA-Kontrollgruppe (117).

Eine Hypotrophie kann auch einen Einfluss auf das postnatale Wachstum haben; vor allem bei einer starken Wachstumsretardierung ist die Körpergröße im jungen Erwachsenenalter geringer als bei Kindern, die zum Zeitpunkt der Geburt ein normales Gewicht aufwiesen (118). Karlberg et al. kamen zu dem Schluss, dass das Risiko, in der weiteren Entwicklung eine geringere Körpergröße aufzuweisen, bei SGA-Kindern bis zu siebenfach erhöht sei als bei vergleichbaren AGA-Kindern (RR 7,1; 95 % KI [3,7; 13,6]) (119). Dies könnte laut Yanney und Marlow möglicherweise mitbedingt sein durch einen veränderten Wachstumshormonhaushalt (115).

Ebenso können bei SGA-Kindern gehäuft Störungen in der neurologischen Entwicklung auftreten (120, 121), die in Abschnitt 2.11.1 detaillierter beschrieben werden. Inwieweit das Risiko für postnatale Entwicklungsstörungen minimiert und diese optimal therapiert werden kann, ist derzeit Gegenstand der Forschung.

Die Prognose für die weitere kindliche Entwicklung ist laut manchen Autoren auch abhängig davon, in welchem Zeitraum der Schwangerschaft eine Hypotrophie aufgetreten ist (16, 122). Hier kann zwischen Early-Onset bei einem Diagnosezeitpunkt <32 SSW oder einem Late-Onset bei einer Feststellung der Wachstumsretardierung ≥32 SSW unterschieden werden (2). Eine Early-Onset Retardierung weist eine Prävalenz von 0,5-1 % auf und ist in der Regel schwerwiegender als eine Late-Onset Hypotrophie (2). Die verschiedenen prognostischen Aussagen werden dabei auch bei dieser Klassifikation durch die zugrunde liegende Ätiologie erklärt.

So liegt einer Early-Onset Retardierung eine Minderdurchblutung der Plazenta zugrunde, ähnlich wie bei der Präeklampsie, was konsequenterweise die Diagnostik erleichtert, da die vorhandenen erhöhten Gefäßwiderstände mittels einer Doppler-Untersuchung gemessen werden können (2). Die Late-Onset Hypotrophie ist laut Melamed et al. wesentlich häufiger und weist eine Prävalenz von 5-10 % auf. Diese Form der Hypotrophie hat gemeinhin einen milderen Verlauf, der weniger häufig mit dem Auftreten einer Präeklampsie und damit verbundenen pathologischen Dopplerwerten verbunden ist (2).

Die Differenzierung des Outcomes nach der jeweils angewandten Hypotrophiedefinition stellt im klinischen Alltag jedoch eine Herausforderung dar und ist dementsprechend häufig nicht praktikabel (16). Die beobachteten Folgen im Outcome bei Kindern mit einer Hypotrophie widersprechen laut Melamed et al. der Hypothese, dass viele dieser Kinder nur konstitutionell klein sind (16). Insgesamt ist es für die Bewertung des Outcomes für die kindliche Entwicklung wichtig, sich vor Augen zu führen, wie sehr die Ätiologie der Wachstumsretardierung die jeweilige Morbidität und Mortalität beeinflusst (23).

Laut der Barker-Hypothese hat die pränatale Entwicklung eines Kindes in utero einen bedeutenden Einfluss auf dessen spätere Gesundheit, vor allem im Hinblick auf die

Entwicklung von chronischen Erkrankungen (123): Diese Hypothese beschreibt die Auswirkungen von ungünstigen Bedingungen zu sensiblen Entwicklungszeitpunkten auf die Organfunktionen der betreffenden Kinder. Sie steht in einem engen Zusammenhang mit der These der fetalen Programmierung, laut derer sich ein Fetus den gegebenen Bedingungen anpasst, um eine kurzfristige Versorgung bei sich verschlechternden Versorgungsbedingungen sicherzustellen, wodurch es langfristig allerdings zu strukturellen oder funktionellen Veränderungen im kindlichen Organismus kommen kann. Dies kann als eine bleibende Prägung mit Folgen für die spätere Gesundheit verstanden werden. Im Hinblick auf die Langzeitfolgen leiden Mütter von Kindern mit einem zu geringen Geburtsgewicht laut Smith et al. unter einem erhöhten Risiko für ischämische Herzerkrankungen (124).

Mayer et al. betrachten die Barker-Hypothese und das Konzept der fetalen Programmierung hingegen kritisch und erklären den Zusammenhang zwischen einem erhöhten Risiko für arteriellen Bluthochdruck und Diabetes mellitus bei einem zu niedrigem Geburtsgewicht mit der Tatsache, dass Frauen mit einem genetisch erhöhtem kardiovaskulären Risiko allein durch dieses bereits häufiger an Präeklampsien oder anderen durch Bluthochdruck verursachten Pathologien leiden, die wiederum einen Einfluss auf Frühgeburtlichkeit oder das kindliche Gewicht haben können. Diese Kinder hätten ihrerseits dann ebenfalls durch die vererbte genetisch bedingte Determinante ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (23).

Der spekulative Charakter der Ursachen der Langzeitfolgen im Zusammenhang mit einem zu niedrigen Geburtsgewicht betont laut Mayer et al., dass sich medizinische Interventionen zum aktuellen Zeitpunkt nicht an potenziellen Konsequenzen für die spätere kindliche Entwicklung orientieren, sondern das kurzfristige Outcome für die kindliche Entwicklung berücksichtigen sollten (23). Das Outcome nach der Geburt kann sich bei Kindern, die als SGA klassifiziert werden und solchen, die einer intrauterinen Wachstumsrestriktion unterliegen, unterscheiden (16). Die zu erwartenden Langzeitfolgen für die kindliche Entwicklung sind zusammenfassend stark abhängig von der Ursache der Hypotrophie (7).

Insgesamt lassen sich die klinischen Folgen einer pathologischen Hypotrophie häufig auf die bereits intrauterin stattfindenden Anpassungsprozesse zurückführen, denen das Ziel innewohnt, für einen unterversorgten Fetus maximale Überlebenschancen zu schaffen und können dementsprechend komplex sein.

## 2.7 Bedeutung der Hypertrophie für die kindliche Entwicklung

Ebenso wie eine Hypotrophie wirkt sich auch eine Hypertrophie oder Makrosomie auf die Entwicklung eines Kindes aus. Im Gegensatz zu jener finden sich in der Literatur bis dato jedoch weitaus weniger wissenschaftliche Artikel über die Folgen von hohen oder sehr hohen Geburtsgewichten, vor allem in Bezug auf die Langzeitfolgen für die betroffenen Kinder. Insgesamt deuten die vorhandenen Daten darauf hin, dass bei zu hohen Geburtsgewichten eher ein schlechteres perinatales Outcome vermutet wird: Grassi et al. beschreiben bei exzessivem fetalen Wachstum ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer kindlichen Asphyxie oder einer Schulterdystokie, zudem finden sich in der Studienpopulation laut den Autoren erhöhte Sectioraten (125). Auch Wollschlaeger et al. beschreiben bei hohen Geburtsgewichten eine Häufung von Geburtsverletzungen wie Klavikulafrakturen ( $p < 0,001$ ), Erb-Lähmungen ( $p < 0,001$ ) und Humerusfrakturen ( $p < 0,001$ ) (126). Im Hinblick auf kindliche Geburtsverletzungen treten zudem vermehrt Schädigungen des Plexus brachialis auf (127); diese können in der folgenden Entwicklung zu Lähmungen und Nervenschäden führen. Darüber hinaus weisen LGA-Kinder häufiger niedrige 5-Minuten-Apgar-Werte auf (128). Weissmann-Brenner et al. beschreiben ein vermehrtes Auftreten von neonatalen Hypoglykämien sowohl bei Müttern mit (AGA: 6,9 % vs. LGA: 12,7 %;  $p < 0,0001$ ) als auch ohne einen Gestationsdiabetes (AGA: 1,4 % vs. LGA: 3,5 %;  $p < 0,0001$ ) sowie verlängerte Krankenhausaufenthalte (11). In ihrer Studie fanden die Autoren eine Risikosteigerung bezüglich maternaler und fetaler Komplikationen mit steigendem kindlichen Geburtsgewicht. Die Studienpopulation wurde in LGA-Kinder mit einem Gewicht zwischen den Perzentilen  $>90$ - $<95$ ,  $95$ - $<99$  und  $\geq 99$  unterteilt. Dabei untersuchten sie die Risikosteigerung für das Auftreten einer Schulterdystokie (OR 2,61; 95 % KI [1,97; 3,43] vs. 3,35; 95 % KI [2,35; 4,66] vs. 5,11; 95 % KI [2,75; 9,5];  $p = 0,001$ ) und neonataler Hypoglykämien (OR 2,53; 95 % KI [2,1; 3,03] vs. 3,8; 95 % KI [3,06; 4,72] vs. 5,19; 95 % KI [3,47; 7,76];  $p < 0,001$ ) (11).

Jarvis et al. erwähnen bei Kindern mit einem Geburtsgewicht  $>97$  Perzentilen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Cerebralparese. Dieses sei laut den Autoren 1,5 bis 3-mal höher als bei Kindern mit einem normalen Geburtsgewicht (129).

Eine Hypertrophie ist des Weiteren mit einer erhöhten Rate an Fehlgeburten assoziiert (130). Demnach kann ein häufigeres Auftreten von postpartalen Komplikationen mit steigenden Perzentilenwerten postuliert werden. Insgesamt lässt sich aus diesen Punkten im Vergleich zu AGA-Kindern auf eine höhere neonatale Morbidität schließen, wobei laut Khambalia et al. festgehalten werden muss, dass es bei einem Vorliegen von LGA vor allem in dem Zeitraum während und nach der Geburt vermehrt zu Komplikationen kommt, die Kinder allerdings in ihrem späteren Leben eher weniger durch diese beeinflusst werden (127).

Die Mortalität im Kindesalter wird durch LGA nicht signifikant erhöht (128); die Tatsache, dass

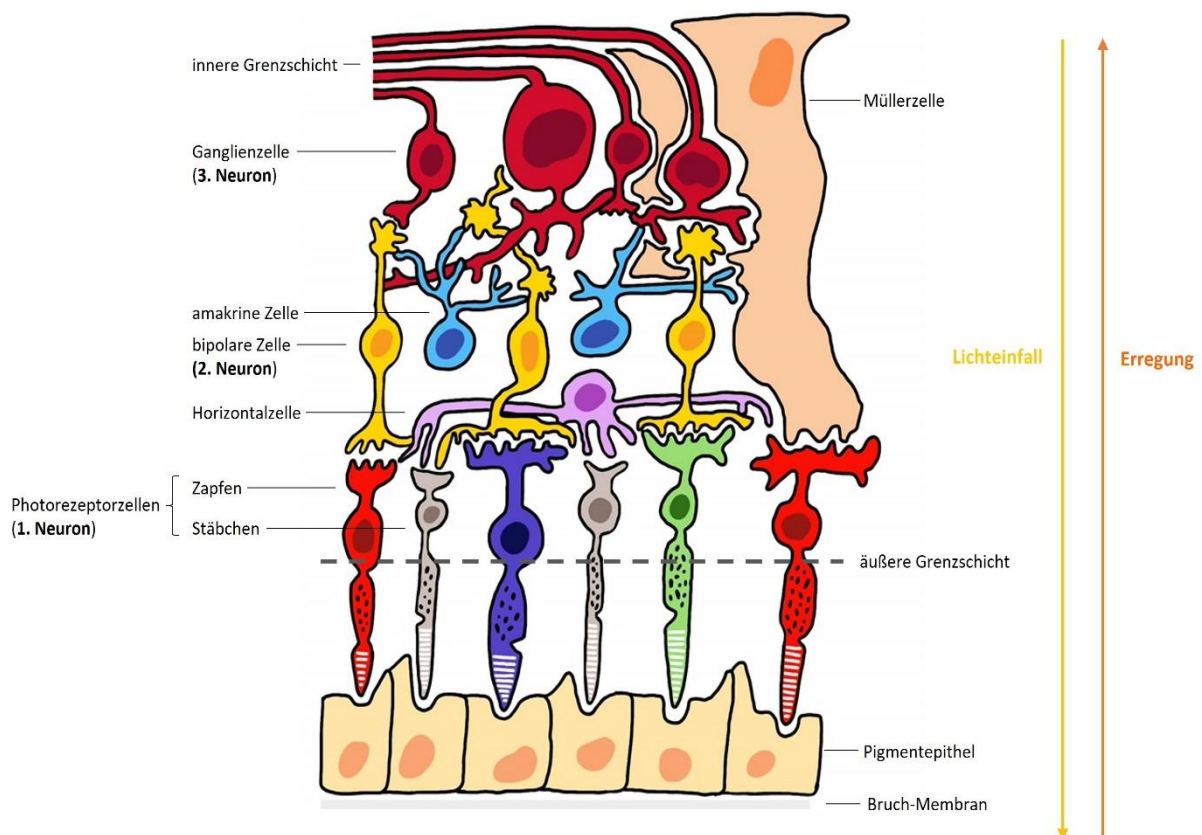
in Studien ein schlechteres Outcome bei LGA- im Vergleich zu AGA-Kindern beobachtet wird, wird laut Khambalia et al. vor allem auf das vermehrte Auftreten von Schäden und Verletzungen im Rahmen der Geburt erklärt und weniger durch die Tatsache des LGA an sich (128).

Im Rahmen der Beurteilung der Langzeitfolgen steigt im Laufe der Kindheit die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Übergewicht (131) und der Entwicklung eines metabolischen Syndroms (132). In der ALSPAC-Studie wurden 6086 Kinder im Alter zwischen 9 und 10 Jahren bezüglich eines möglichen Zusammenhangs von Geburts- und späterem kindlichen Gewicht untersucht. Die Autoren nennen eine Steigerung des gemessenen kindlichen Gewichts und der Körperfettmasse bei ehemals zu hohem Geburtsgewicht. Die fettfreie Körpermasse stieg um 320 g in Verbindung mit 1-SD Geburtsgewicht ( $p < 0,001$ ), während sich die gesamte Körperfettmasse um 2,5 % mit 1-SD Geburtsgewicht erhöhte ( $p = 0,0001$ ) (133). Renom Espineira et al. beschreiben nicht nur ein erhöhtes Gewicht im Laufe der weiteren Entwicklung, sondern auch eine höhere Körpergröße bei ehemaligen zum Geburtszeitpunkt als LGA klassifizierten Kindern ( $p < 0,05$ ) (134). Mit einem höheren Risiko für Übergewicht sind dementsprechend auch die damit einhergehenden negativen gesundheitlichen Folgen des kardiovaskulären Systems verbunden: Kuciene et al. berichten für LGA-Kinder von einem höheren Risiko, im Erwachsenenalter an arterieller Hypertonie zu erkranken (OR 1,44; 95 % KI [1,16; 1,79]). Bluthochdruck wiederum sei den Autoren zufolge als eine der Hauptursachen für Myokardinfarkte, Schlaganfälle und hypertensive Herzerkrankungen anzusehen (135). Eine Hypertrophie zum Geburtszeitpunkt kann zu weitreichenden Veränderungen im Stoffwechsel führen: Im Kindesalter wurden bei ehemals hypertroph geborenen Kindern erhöhte Werte des Hormons Leptin gefunden (LGA >97 Perzentilen  $17 \pm 13$  ng/ml vs. AGA  $9,6 \pm 9,5$  ng/ml,  $p < 0,05$ ) (136), das eine entscheidende Rolle bei der Regulation von Appetit und des Fettstoffwechsels spielt. Leptin regt lipolytisch wirkende Enzyme an, weist eine lipogenetische Wirkung auf und beeinflusst die Insulinsensitivität im Körper. Ein Ungleichgewicht im Leptinstoffwechsel trägt zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Adipositas und Diabetes bei (137). Als Langzeitfolge kann bei diesen Kindern ein gehäuftes Auftreten von Diabetes mellitus Typ 1 (138) und Typ 2 (139) beobachtet werden. Desweiteren weisen LGA-Kinder laut Giapros et al. in der weiteren Entwicklung höhere Insulinwerte im peripheren Blut auf als AGA-Kinder einer Kontrollgruppe (LGA:  $6,2 \pm 2,8$  vs. AGA:  $4,8 \pm 2,4$   $\mu$ U/ml,  $p < 0,05$ ). Zudem fand die Forschungsgruppe um Giapros bei den Blutanalysen der Studienpopulation einen höheren Insulin-Resistenz-Index in der LGA-Gruppe ( $p < 0,01$ ) (136). Möglicherweise trägt die steigende Rate an Kindern mit einem zu hohen Geburtsgewicht zu einer Verschärfung des ohnehin schon bestehenden Problems der Adipositas vieler entwickelter Länder bei (24) und birgt so weitreichende Herausforderungen für das Management gesundheitlicher Konsequenzen.

## 2.8 Aufbau des Sehnervs und der Netzhaut

Die Netzhaut ist grundsätzlich in zwei verschiedene Abschnitte untergliedert. Im vorderen Abschnitt des Bulbus befindet sich die Pars caeca, die keine Lichtsinneszellen enthält und an der Ora serrata in die Pars optica übergeht. Die Pars optica ist der lichtempfindliche Teil der Netzhaut und überzieht den hinteren Teil des Bulbus.

Die Beschreibung des Aufbaus der gesamten Pars optica erfolgt in der Literatur stets von außen nach innen. Die Pars optica, deren neuronale Anteile schematisch in **Abbildung 1** dargestellt sind, kann in das äußere Pigmentepithel (Stratum pigmentosum) und das Stratum nervosum unterteilt werden. Das Pigmentepithel besteht aus einem sich kontinuierlich regenerierenden einschichtigen pigmentierten Epithel, welches basal auf der Bruch-Membran liegt. Der Bruch-Membran schließt sich die Choroidea an. Das Pigmentepithel dient dem regelmäßigen Abbau der Farbsinneszellen und fungiert zudem als Blut-Retina-Schranke. Nach innen schließt sich das Stratum nervosum als inneres Blatt der Pars optica an. Das Stratum nervosum, welches die ersten drei Neuronen der Sehbahn enthält, schließt sich dem Pigmentepithel nach innen in Richtung Glaskörper an. Diesem folgt eine Schicht mit Farbsinneszellen, den Zapfen und Stäbchen (Stratum neuroepitheliale).



**Abbildung 1:** Schematischer Aufbau der neuronalen Anteile der Pars optica der Retina

Eigene Abbildung modifiziert nachempfunden nach Grehn Augenheilkunde 2019 (140).

Die Zapfen und Stäbchen bilden gemeinsam das erste Neuron der Sehbahn und liegen mit ihren Fortsätzen direkt auf dem Pigmentepithel. Während die Stäbchen die Unterscheidung in ein Hell-Dunkel-Sehen ermöglichen, sind die Zapfen verantwortlich für die Farbwahrnehmung. Die Photorezeptorzellen sind grundlegend ähnlich aufgebaut und bestehen neben Axon und Perikaryon aus einem Innen- und einem Außensegment mit Sehpigmenten, die durch eine Anregung durch die Photonen des einfallenden Lichts die Wahrnehmung desselben ermöglichen. Für eine differenzierte Farbwahrnehmung, enthält die Netzhaut drei verschiedene Zapfentypen (Blau-, Grün- und Rot-Zapfen), die das Licht bei einem für sie individuellen Farbspektrum absorbieren. Verantwortlich für diese Unterteilung sind die jeweiligen Proteine der Sehpigmente, die sogenannten Opsine. Die Zapfen haben ihre höchste Dichte in der Fovea centralis und benötigen für eine Reaktion eher helles Licht, während die Stäbchen hingegen nur in der parafovealen Zone vorkommen und bereits bei schwächerem Licht reagieren. Die Stäbchen enthalten statt den Opsinen der Zapfen als Farbpigment Rhodopsin und sind in einer deutlich höheren Anzahl vorhanden.

Im histologischen Bild können zehn Netzhautschichten unterschieden werden. Die Fortsätze der Photorezeptorzellen sowie die äußere Gliagrenzschicht (Stratum limitans externum) mit den Müller-Zellen bilden nach dem Pigmentepithel die unteren histologisch erkennbaren Abschnitte. Die Müller-Zellen dienen als Stütze für die Photorezeptorzellen und durchziehen das gesamte Stratum nervosum. Die Zellkörper der Photorezeptorzellen können als separate Schicht ausgemacht werden, die die äußere Körnerschicht (Stratum nucleare externum) bilden. In der im histologischen Aufbau folgenden äußeren plexiformen Schicht (Stratum plexiforme externum) befinden sich die Horizontalzellen, sowie die Synapsen zwischen erstem und zweitem Neuron.

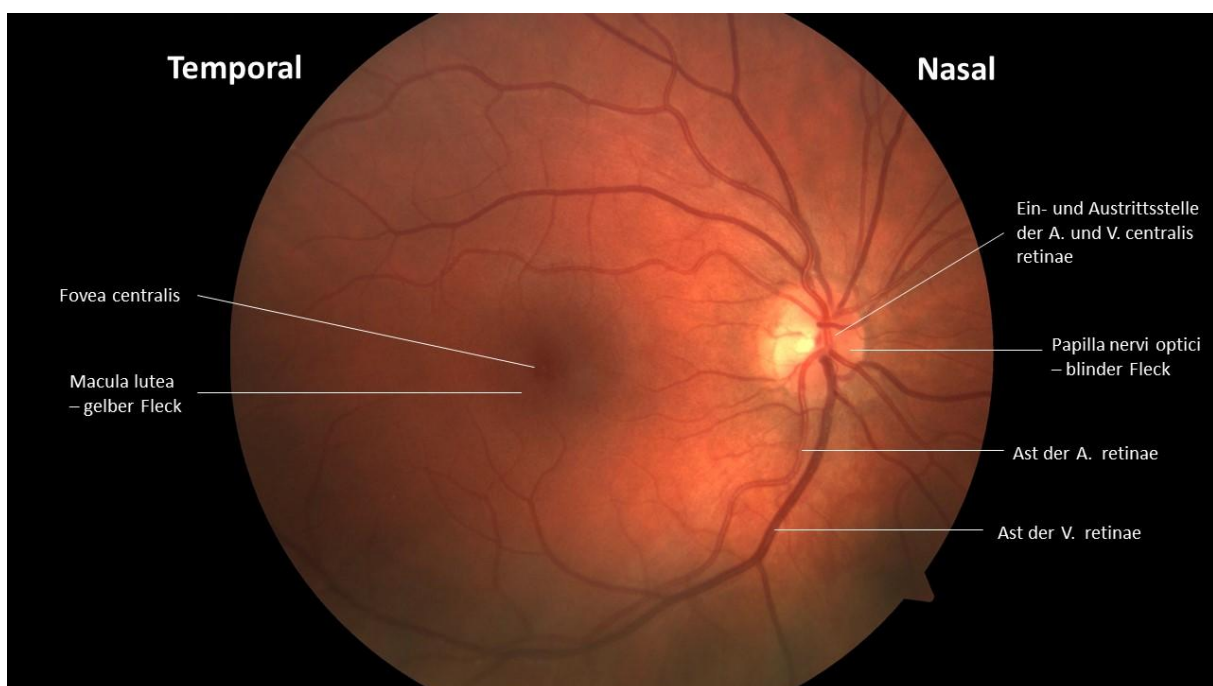
Die Bipolarzellen bilden das zweite Neuron der Sehbahn und können in On- und Off-Zellen unterteilt werden. Mit Zapfen verbundene On-Zellen werden bei Lichteinfall erregt und durch Dunkelheit gehemmt, während Off-Zellen bei einem Lichtsignal gehemmt werden. Im Gegensatz dazu besitzen Stäbchen nur eine Art von Bipolarzellen, die durch einfallendes Licht erregt werden und deren Signal im Folgenden über amakrine Zellen an die On-Bipolarzellen der Zapfen weitergegeben wird. Die Signaltransduktion erfolgt über die Ausschüttung von Glutamat und die anschließende Bindung dieses Neurotransmitters an die verschiedenen Glutamat-Rezeptoren der Bipolarzellen. Diese stellen somit eine Verbindung zwischen den Photorezeptorzellen und den weiterleitenden Ganglienzellen dar. In der Netzhaut sind in der Regel mehrere Photorezeptorzellen mit einer Bipolarzelle verschaltet. Eine Ausnahme stellt die Fovea centralis dar, wo eine Bipolarzelle nur die Signale einer Zapfenzelle erhält. Die Zellkerne der Bipolarzellen bilden im histologischen Aufbau zusammen mit den Horizontal-, Müller- und amakrinen Zellen die innere Körnerschicht (Stratum nucleare internum). Die Horizontalzellen der inneren Körnerschicht dienen der Verbindung zwischen verschiedenen

Photorezeptorzellen. Die innere plexiforme Schicht (Stratum plexiforme internum) enthält die synaptischen Verbindungen zwischen zweitem und drittem Neuron.

Das dritte Neuron besteht aus den Zellkörpern der Ganglienzellen und bildet histologisch ebenfalls eine separate Netzhautschicht (Stratum ganglionicum). Die Ganglienzellen können je nach ihrer Verbindung mit den entsprechenden Bipolarzellen ebenfalls in Off- und On-Zellen sowie in große und kleine Ganglienzellen unterschieden werden, je nachdem an welche Schicht in der Sehbahn die aufgenommenen Reize weitergegeben werden. Die Nervenfasern dieser Ganglienzellen bilden schlussendlich den Sehnerv und verlaufen in der Nervenfaserschicht (Stratum neurofibrarum). Diese retinale Nervenfaserschicht wird im Rahmen dieser Dissertation mittels spektraler Kohärenztomografie vermessen. Die Netzhaut wird mit der inneren Gliagrenzmembran (Stratum limitans internum) zum Glaskörper hin als Basalmembran abgeschlossen, die die Endstücke der Müller-Zellen enthält.

Das ins Auge einfallende Licht muss, um zu den für die Lichtwahrnehmung notwendigen Photorezeptorzellen zu gelangen, alle Schichten der Netzhaut passieren, während die Signaltransduktion anschließend in umgekehrter Reihenfolge verläuft und über die Axone der Ganglienzellen bis hin zum Sehnerven und der Sehrinde erfolgt.

Die Netzhaut kann in der Fundusfotografie als Übersichtsbild dargestellt werden (**Abbildung 2**): Lateral der Bulbusachse befindet sich die Macula lutea mit einer Größe von etwa 5 mm mit der Fovea centralis, dem Ort des schärfsten Sehens, die selbst ca. 1,5 mm groß ist (140). An dieser Stelle der Netzhaut befinden sich keine Gefäße. Die Zapfen sind dort in besonders hoher Anzahl vorhanden und die histologischen Strukturen der Netzhaut sind der Vertiefung



**Abbildung 2:** Fundusfoto der Retina

Eigene Aufnahme zur Verfügung gestellt von der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz.

der Fovea folgend nach lateral verschoben und abgeflacht. Die gelbe Farbe, die der Macula lutea ihren Namen gibt, begründet sich auf dem Farbstoff Lutein, der in den Photorezeptoren vorhanden ist und durch die Verschiebung der darüberliegenden Retinaschichten in den Vordergrund treten kann.

Die Papilla nervi optici, der Austrittspunkt des Sehnervens, auch blinder Fleck genannt, enthält keinerlei Photorezeptorzellen. Dies führt zu einem physiologischen Gesichtsfeldausfall nach temporal. Zudem verlaufen hier die Arteria und Vena centrales retinae, die sich nach Eintritt in die Netzhaut in kleine versorgende Gefäße aufteilen. Die Papille weist eine Exkavation auf, die sich diagnostisch im OCT (Optical Coherence Tomography) darstellen lässt. In der klinischen Diagnostik ermöglicht die Betrachtung der Papille mittels Funduskopie und OCT die Erfassung der Cup-to-Disc-Ratio, mit deren Hilfe das Verhältnis der Papillenexkavation zur Größe des Sehnervenkopfes angegeben werden kann. Der Sehnerv dient als Verbindung zwischen den in den Photorezeptorzellen aufgenommenen Reizen und der für deren Verarbeitung verantwortlichen Sehrinde im Gehirn.

Er besteht aus den Axonen der Ganglienzellen in der Netzhaut und ist als ein nach peripher verlagertes Anteil des zentralen Nervensystems von Hirnhäuten umgeben. Die Axone der Ganglienzellen treten am blinden Fleck aus der Netzhaut aus. Der Sehnerv ist von der Dura mater umhüllt mit einem Übergang in die Sklera im Bereich des Bulbus. Darunterliegend befindet sich die Arachnoidea mit dem mit Liquor gefüllten Subarachnoidalraum, der im Bereich des Sehnervs auch Vaginalraum genannt wird. Die feine Pia mater liegt ihm direkt auf und trennt durch von ihr ausgehende Bindegewebsanteile die Nervenfasern von den mitlaufenden Blutgefäßen. Die Myelinisierung wird, einem Anteil des zentralen Nervensystems entsprechenden Gewebes, durch Oligodendrozyten gewährleistet. Die die Netzhaut versorgenden Blutgefäße treten allerdings erst ca. 1 cm vor der Eintrittsstelle des Sehnervs in den Bulbus in den Nerven ein und verlaufen dementsprechend nur auf einer kleinen Wegstrecke gemeinsam. Der Sehnervenkopf selbst wird vor allem durch den sogenannten Zinn-Haller-Gefäßkranz über die hinteren Ziliararterien mit Blut versorgt.

Anatomisch gesehen ist der Sehnerv eine Ausstülpung des Zwischenhirns und verläuft nach seinem Austritt aus dem Bulbus als Nervus opticus in der Orbita und zieht anschließend durch den Canalis opticus in die mittlere Schädelgrube. Die nasalen Fasern der Sehnerven beider Augen kreuzen im Chiasma opticum und verlaufen im Tractus opticus weiter. Die Umschaltung erfolgt im Corpus geniculatum laterale im vierten Neuron. Über die Radiatio optica gelangen die Fasern anschließend zur Sehrinde, die als fünftes Neuron dient.

Die Fovea centralis wird im Vergleich zu den anderen Anteilen des Gesichtsfeldes in der Area striata durch ihre Vielzahl an neuronalen Verbindungen auf einer vergleichsweise großen Fläche abgebildet. Aufgenommene Sinneseindrücke werden auf der Netzhaut durch den sogenannten Camera-obscura-Effekt seitenverkehrt auf dem Kopf abgebildet und in dieser

Form über die Sehbahn an die Sehrinde weitergegeben. Die vorgelagerte Pupille als eine kleine Öffnung für das einfallende Licht begründet, dass von oben in das Auge einfallende Lichtstrahlen auf den unteren Bereich der Netzhaut auftreffen und umgekehrt.

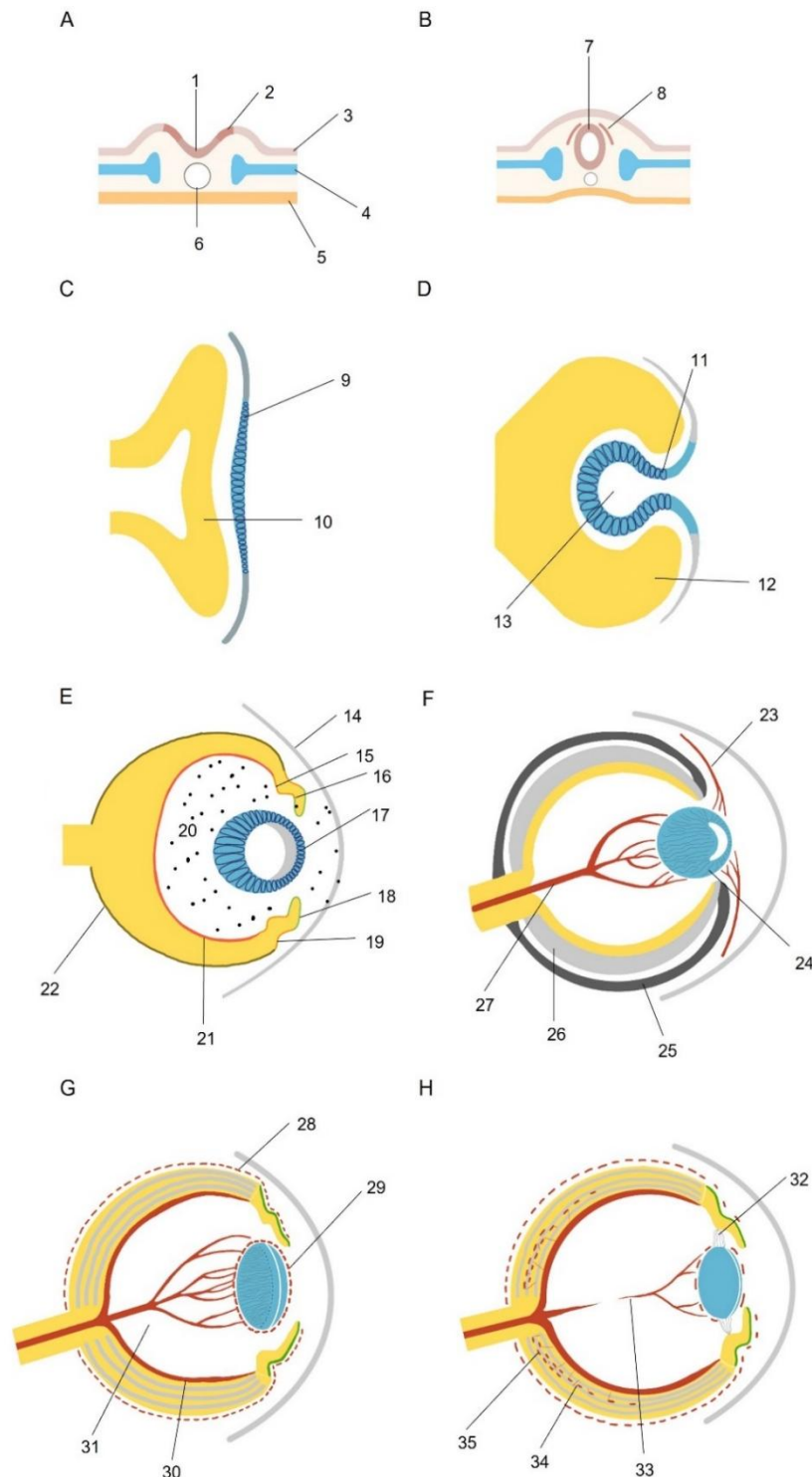
## 2.9 Embryologische Entwicklung des Auges

Die morphologische und funktionelle Verbindung zwischen Auge und zentralem Nervensystem zeigt sich bereits in der frühesten Phase der Embryonalentwicklung. Die im Folgenden beschriebenen zeitlichen Angaben beziehen sich in Orientierung an der Ausarbeitung von Tamm et al. auf das jeweilige Entwicklungsalter des Embryos, folglich post conceptionem (141), da die embryologische Entwicklung in der Literatur verschiedene zeitliche Angaben abbildet. Circa nach 2-3 Entwicklungswochen bildet sich die dreischichtige Keimscheibe, bestehend aus den drei Keimblättern Ektoderm, Mesoderm und Entoderm, die im weiteren Verlauf die unterschiedlichen Gewebe des menschlichen Körpers ausbilden. Die Entwicklung des zentralen Nervensystems aus den ursprünglichen Keimblättern nennt sich Neurulation und ist für die Morphogenese der Augenstrukturen von Bedeutung. Das außen liegende Ektoderm verdickt sich zu der sogenannten Neuralleiste. Diese entwickelt sich im weiteren Verlauf unter dem Einfluss von Signalmolekülen zur Neuralrinne, die aus neuralen Vorläuferzellen besteht. Die Signalmoleküle werden von der zwischen Ektoderm und Entoderm liegenden Chorda dorsalis ausgeschüttet, die sich parallel zur Keimscheibe entwickelt und als Leitstruktur für die Entwicklung des Nervensystems dient. Die Neuralrinne wölbt sich anschließend nach innen, bis es zum Verschluss durch das Zusammenwachsen der seitlichen Neuralfalten kommt und das Neuralrohr entsteht, welches das Grundgerüst des zukünftigen Nervensystems darstellt. Seitlich des Neuralrohrs liegen die beiden Neuralleisten, aus denen sich die zukünftigen neuronalen Zelltypen entwickeln. Neuralrohr und die Neuralleisten werden nach oben hin von Ektoderm bedeckt. Das Neuralrohr besitzt kranial und kaudal jeweils eine Öffnung, den sogenannten Neuroporus, der sich etwa nach 23-24 bzw. 25-26 Tagen schließt, nachdem sich auf der Innenseite des Neuralrohrs beidseits eine Rinne ausgebildet hat, die als Sulcus opticus bezeichnet wird und die Augenanlage für die weitere Entwicklung darstellt. Im Laufe der Woche 4 der Embryogenese kommt es zu einer deutlichen Vertiefung des Sulcus opticus, der nach außen hin die beiden Augenbläschen im vorderen Bereich des Embryos bildet. Die Augenanlage entsteht dementsprechend bereits sehr früh in der Schwangerschaft aus dem neuralen Ektoderm, was die morphologische Verbindung und funktionelle Nähe zwischen den Strukturen des Auges und des zentralen Nervensystems (ZNS) verdeutlicht.

Das Augenbläschen nimmt schließlich an Größe zu und entwickelt sich zum Augenbecher. Durch das Wachstum entsteht außen eine Verbindung zum Ektoderm, während das Augenbläschen innen über den Augenstiel weiterhin mit dem vorderen Anteil des Neuralrohrs in Verbindung steht. Das Neuralrohr differenziert sich in der weiteren Entwicklung in die drei Hirnbläschen, die später zusammen das Gehirn bilden. Die primären Hirnbläschen bestehen aus dem Vorder-, Mittel- und Rautenhirn. Die Augenanlage bleibt mit dem Vorderhirn verbunden, das sich anschließend in das Endhirn mit der Anlage der Großhirnhemisphären

und in das Zwischenhirn differenziert. Mit diesem bleibt die Augenanlage auch nach Abschluss der Embryonalentwicklung über den Sehnerv verbunden, der sich im Laufe der weiteren Entwicklung aus dem Augienstiel bildet und eng mit der Ausbildung der Netzhaut verbunden ist. Durch den Kontakt des Augenbläschens mit dem außen liegenden Ektoderm entwickelt sich durch ein Zellwachstum an dieser Stelle die Linsenplakode. Die Linsenplakode krümmt sich in den Augenbecher zur Linsenfurche und im späteren Verlauf zur Linsengrube, die zu Beginn über den Linsenstiel mit dem Ektoderm verbunden bleibt. Die Linsengrube löst sich etwa in Entwicklungswoche 5 von dem Linsenstiel, schließt sich und bildet so die Linsenblase. Die äußeren Zellen der Linsenblase entwickeln sich weiter zur späteren Linsenkapsel, während die innen liegenden Zellen die Linsenfasern ausbilden, die nach und nach ihre Zellkerne verlieren und so einen transparenten Aufbau entwickeln, der maßgeblich ist für die späteren lichtbrechenden Eigenschaften. Im Verlauf der Embryogenese und des fetalen Wachstums verändert die Linsenanlage ihre Form entsprechend des Bulbuswachstums, bis sie ihre endgültige Position und Form erreicht hat. Die oberflächlichen Zellen des Ektoderms differenzieren sich, nachdem sie mit dem Abbau des Linsenstiels ihre Verbindung zur Linse verloren haben, zu Zellen, die die spätere Hornhaut bilden.

Der Augenbecher selbst teilt sich in seinem hinteren Bereich in eine äußere Schicht, die im späteren Verlauf das retinale Pigmentepithel bildet, und in eine innere Schicht, die als die Anlage der Neuroretina verstanden werden kann. Der vordere Anteil des Augenbechers durchläuft durch die zunehmende Zellproliferation eine Formveränderung und wird zur Pars caeca der späteren Iris und des Ziliarkörpers. Der Ziliarkörper setzt sich aus dem nicht pigmentierten und dem pigmentierten Ziliarepithel zusammen. Der unpigmentierte Anteil bildet sich als Verlängerung der Neuroretina, während der pigmentierte Bereich die Fortsetzung des retinalen Pigmentepithels ist. Beide Epithellagen wachsen im Laufe der Entwicklung zu einer funktionellen Einheit zusammen. Der nicht pigmentierte Anteil des Ziliarkörpers differenziert sich in der weiteren Embryonalentwicklung durch die Ausbildung von myoepithelialen Zellen zum Musculus dilatator pupillae. Der antagonistische Musculus sphincter pupillae hingegen bildet sich aus den Zellen des Augenbechers selbst. Die morphologische Verbindung zwischen Auge und zentralem Nervensystem zeigt sich auch in der Tatsache, dass die Zellen des Ziliarkörpers, sowie die Epithelzellen, die als Plexus choroideus die Hirnventrikel auskleiden, gleichermaßen aus dem Ektoderm des Neuralrohrs entstehen. Der Neuralleiste entstammende undifferenzierte und multipotente Mesenchymzellen wandern während der Entwicklung von Augenbecher und Linsenanlage in die frühe Augenanlage ein (141). Diese Neuralleistenzellen organisieren sich etwa in Entwicklungswoche 4 der Embryonalentwicklung zwischen dem Linsenbläschen und der darüberliegenden Ektodermschicht. Auf diese Weise kommt es zur Entstehung der frühen Hornhutanlage, in welcher durch die Zelldifferenzierung mehrere, übereinander gelagerte Zellschichten entstehen.



**Abbildung 3:** Embryonale Augenentwicklung

**A-B:** Neurulation Tag 18-21; 1- Neuralrinne, 2- Neuralfalte, 3- Ektoderm, 4- Mesoderm, 5- Endoderm, 6- Chorda dorsalis, 7- Neuralrohr, 8- Neuralleiste; **C-D:** Einstülpung des Augenbeckers mit Bildung der Linsenanlage Woche 5-6; 9- Linsenplakode, 10- Augenbläschen, 11- Linsenstiel, 12- Augenbecher; **E:** Entwicklung von Netzhaut und Linsenbläschen; 13- Linsengrube, 14- Hornhutanlage, 15- nicht pigmentiertes Ziliarepithel, 16- Irisepithel, 17- Linsenbläschen, 18- Irismuskel, 19- pigmentiertes Ziliarepithel, 20- einwandernde Mesenchymzellen, 21- Neuroretina, 22- retinales Pigmentepithel; **F:** Ausbildung der Gefäßversorgung Woche 6; 23- Aa. ciliares posteriores longi, 24- Linsenfasern, 25- äußeres Augenbecherblatt, 26- inneres Augenbecherblatt, 27- A. hyaloidea; **G-H:** Gefäßproliferation und Bildung der finalen Strukturen ca. Woche 19-33 28- Choriokapillaris, 29- Tunica vasculosa lentis, 30- innerer Gefäßplexus, 31- Glaskörper, 32- Zonulafasern, 33- Rückbildung A. hyaloidea mit Differenzierung zur A. centralis retinae, 34- mittlerer retinaler Gefäßplexus, 35- tiefer retinaler Gefäßplexus in der Choroidea.

Eigene Abbildung modifiziert nachempfunden nach Tamm et al. 2012 (141).

Diese bilden in der weiteren Entwicklungsausreifung das Epithel, das Stroma und das Endothel der Hornhaut. Die Differenzierung der Hornhaut bewirkt die Trennung des Endothels von der Linsenanlage, sodass sich, unterstützt durch die Faltung des Augenbeckers, die ersten Ansätze der späteren Vorderkammer entwickeln, durch die die avaskuläre Hornhaut mit Nährstoffen versorgt werden kann.

Bereits in frühen Entwicklungsphasen des Embryos entsteht an der Unterseite des Augenstiels die Augenbecherspalte, in der sich mit der Arteria und Vena hyaloidea die ersten embryonalen Gefäße für die Blutversorgung des fetalen Auges aus dem Mesoderm bilden. Der Augenbecherstiel selbst entwickelt sich mit der Zeit weiter zum Sehnerv, in dem anschließend die Gefäße nach dem Verschließen der Augenbecherspalte nach etwa 5-6 Entwicklungswochen verlaufen. Gelingt der Verschluss der Augenbecherspalte nicht vollständig, kommt es zur Entstehung von Kolobomen (141).

Die embryonalen Blutgefäße bilden an der Linsenanlage die Tunica vasculosa lentis, die mit den Arteriae ciliares posteriores am Vorderrand der Linse in Verbindung steht. Das Hyaloidsystem dient der Versorgung der Linse, bis diese durch ihr Größenwachstum die Gefäßverbindung unterbricht. Die embryonale Netzhautanlage wird ebenfalls von der Arteria hyaloidea versorgt, deren Gefäßäste in die Netzhaut eindringen und mit der Zeit eine Vasokonstriktion durchlaufen. Die Hyaloidalgefäße dienen rein der embryonalen Versorgung und bilden sich bis zur Geburt vollständig zurück, was die Ausbildung des Glaskörpers initiiert und als Hyaloidal-Regression (142) bezeichnet wird. Die adulte Gefäßversorgung wird anschließend von der ausdifferenzierten Arteria und Vena centralis retinae übernommen, die sich aus den im Augenbecherstiel verbleibenden obliterierten Resten der Hyaloidalgefäße bilden.

Sind zum Zeitpunkt der Geburt Überreste der Gliazellen, die das embryonale Hyaloidalsystem begleitet haben, am Sehnervenkopf erkennbar, nennt man dieses Phänomen Bergmeister-Papille (141).

Aus den äußeren Schichten des Augenbeckers und den mesenchymalen Zellen der Neuralleiste entstehen im Verlauf der Schwangerschaft Choroidea und Sklera. Aus dem embryonalen Bindegewebe entwickeln sich die für die Blutgefäßdifferenzierung wichtigen Endothel- und glatten Muskelzellen. Die frühen in der Aderhaut verlaufenden Gefäße sind Bestandteil der Choriokapillaris, die nach und nach für die Vaskularisierung der Aderhaut sorgt und somit die Sauer- und Nährstoffversorgung der embryonalen Augenstrukturen sicherstellt. Die histologische Schichtung der Aderhaut bildet sich etwa in Entwicklungswoche 11-12 aus, indem im äußeren, nahe der Sklera gelegenen Bereich größere Arterien und Venen gebildet werden (Haller-Schicht). In der weiteren Entwicklung kommt es circa ab Entwicklungswoche 20 zur Ausbildung der Sattler-Schicht in Netzhautnähe mit dicht beieinander liegenden kleineren Arteriolen und Venolen.

## **2.10 Embryologische Entwicklung des Sehnervs und der Netzhaut**

### 2.10.1 Netzhaut

Bereits in der Frühschwangerschaft etwa um Entwicklungswoche 5 finden in den inneren Schichten des doppelwandigen Augenbechers ausgeprägte Zellproliferationen statt, die erst nach weiteren circa 10 Entwicklungswochen langsam an Geschwindigkeit abnimmt und für die frühe Schichtung der embryonalen Netzhaut mit Bildung der Neuroretina verantwortlich ist. Zwischen den beiden Anteilen des Augenbechers besteht zunächst ein Lumen, der sogenannte Sehventrikel, der durch ein Anlegen der beiden Schichten schließlich verschwindet. Dieser entspricht embryologisch dem zentralnervösen Ventrikelsystem. Die frühen neuronalen Vorläuferzellen entwickeln sich zu einem Neuroepithel mit einer innen liegenden Marginalzone, die keine Zellen enthält und einer außen liegenden, Neuroblasten enthaltende Zone. Diese Schichtung folgt dementsprechend der des zentralen Nervensystems. Nach circa 6-7 Entwicklungswochen dringen Neuroblasten in die innen liegende Schicht ein und formen so durch Ausbildung einer inneren und einer äußeren Neuroblastenzone die erste Schichtung der primitiven Netzhaut. In der innen liegenden Neuroblastenzone lässt sich im weiteren Verlauf bereits die innere plexiforme Schicht, eine frühe Ganglienzellschicht sowie eine Nervenfaserschicht abgrenzen. Die ausdifferenzierten Zelltypen migrieren innerhalb der Netzhaut und bilden dabei die für die Netzhaut typische Zellschichtung. Während der Schichtbildung entwickeln sich neuronale Synapsen unter den Zellen, die sich während der weiteren Reifung verfeinern und weiter differenzieren und schlussendlich die Signaltransduktion innerhalb der Netzhaut gewährleisten. In der äußeren neuroektodermalen Schicht beginnt etwa nach 9-10 Entwicklungswochen die Differenzierung der Zapfen, während die Ausbildung der Stäbchen erst in späteren Phasen nach circa 21 Entwicklungswochen beginnt, zusammen mit der der Horizontal- und Bipolarzellen in der inneren neuroektodermalen Schicht. Aus den als Vorläuferzellen dienenden Glioblasten aus dem Neuroepithel der Netzhaut entwickeln sich die Müllerzellen, die im weiteren Verlauf vielfältige Aufgaben in der strukturellen Funktionalität und der Nährstoffversorgung der Netzhautzellen übernehmen. Nach circa 2-3 Entwicklungsmonaten bildet sich endgültig die innere plexiforme Schicht mit der dazugehörigen Ausbildung der Ganglienzellschicht. Die präzise Schichtung der Zelltypen ist von zentraler Bedeutung für die Funktionalität der späteren Zellverbindungen. Die äußeren Schichten des Augenbechers wiederum entwickeln sich zum retinalen Pigmentepithel. In das retinale Pigmentepithel erfolgt bereits nach circa 6 Entwicklungswochen die Immigration von Melanin. Das retinale Pigmentepithel ist zu Beginn seiner Entwicklung noch mehrreihig und nimmt nach etwa 7 Entwicklungswochen zunächst

am hinteren Augenpol eine hochprismatische einreihige Form an, die sich bis zur Geburt zu einem kubischen Epithel als endgültige Differenzierung entwickelt.

Die Zellgruppe der Astrozyten bildet die Blut-Netzhaut-Schranke, die mit ihren Zellfortsätzen eine Hüllstruktur um die Netzhautzellen ausbilden und im Laufe des fetalen Wachstums von zentral in die Netzhautperipherie wandern. Die Blut-Netzhaut-Schranke ist zudem für die Entstehung der Netzhautgefäße von Bedeutung.

Die frühe Gefäßentwicklung in der Netzhaut selbst wird mittels verschiedener Signalmoleküle und Wachstumsfaktoren während der weiteren Netzhautausreifung angestoßen. Die Ausbildung der Blutgefäße der Netzhaut erfolgt auf zwei Wegen: Zum einen über die Vaskulogenese, der Neuentstehung von Gefäßen aus Angioblasten als Vorläuferzellen und zum anderen über die Angiogenese, des fortgesetzten Wachstums bereits vorhandener Blutgefäße (141). Um den Sehnervenkopf herum entsteht mit der Ausbildung von Endothelzellen zunächst ein primäres unreifes Kapillarnetzwerk. Nach und nach dringt dieses Netzwerk in die peripheren embryonalen Netzhautschichten ein und stellt so die Blut- und Nährstoffversorgung sicher, bis die Endothelzellen durch eine spezifische Differenzierung die Funktion von Arterien und Venen übernehmen und der Gefäßplexus eine Verbindung zum Hyaloidalgefäßsystem erhält.

Die Astrozyten unterstützen die weitere Entwicklung der retinalen Gefäße mit der Entstehung von Zonulae occludentes für die Blut-Netzhaut-Schranke (143). Das unreife Kapillarnetzwerk entwickelt sich zum inneren Gefäßplexus, der in die Nervenfaserschicht reicht und dessen Zellmigration durch das bereits ausgebildete Astrozytennetz geleitet wird (141). Nach etwa 25 Entwicklungswochen bilden die Blutgefäße zuerst den mittleren und in der weiteren Entwicklung den tiefen retinalen Gefäßplexus. Das mittlere Gefäßnetzwerk befindet sich zwischen der inneren plexiformen und der inneren Körnerschicht, während sich der tiefe Plexus zwischen der inneren Körnerschicht und der äußeren plexiformen Schicht ausbreitet. Die Netzhaut weist in der Umgebung des gelben Flecks lange eine avaskuläre Zone auf und erhält erst etwa um die Entwicklungswochen 24-25 Anschluss an das Gefäßsystem. Das Zentrum der Fovea erhält zu keinem Zeitpunkt eine eigene Gefäßversorgung, sodass die Zellen in diesem Bereich rein über die Gefäße der embryonalen Choriokapillaris durchblutet werden. Die Entwicklung der Gefäße der Netzhaut ist ein sensibler Prozess, der stark von der Sauerstoffversorgung des Fetus abhängt. Die Netzhautvaskularisation wird über proangiogene Faktoren wie VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) angeregt und unterliegt physiologisch einem Gleichgewicht zwischen Angiogenese und Apoptose.

Im Falle einer vorzeitigen Geburt ist die Netzhautvaskularisierung unter Umständen noch nicht abgeschlossen, sodass die anfängliche Hypoxie und die schwankenden Sauerstoffpartialdrücke zu einer Überstimulation der Angiogenese führen können. Die abnorme Neovaskularisation vor allem im Bereich zwischen schon vaskularisierter und noch

avaskulärer Netzhaut kann ein unkontrolliertes Gefäßwachstum in den Glaskörper auslösen; mit dem Risiko von Netzhautblutungen und Narbenbildung bis hin zu Netzhautablösung und Blindheit. Davon besonders betroffen sind beatmungspflichtige Frühgeborene. Aus diesem Grund nennt man diese Komplikation Frühgeborenen-Retinopathie (ROP).

Die Bruch-Membran, die eine wichtige Barriere- und Filterfunktion zwischen Netz- und Aderhaut einnimmt und für die Blutversorgung der Netzhaut eine essenzielle Rolle spielt, entwickelt sich zum einen aus der ehemaligen Basallamina des retinalen Pigmentepithels und zum anderen durch die voranschreitende Differenzierung des Blutgefäßsystems in der Aderhaut, deren Endothelzellen ebenfalls eine Basallamina entwickeln. Zusammen mit dem Einwandern von kollagenen und elastischen Fasern entsteht die endgültige, dünne Gewebeschicht zwischen Netz- und Aderhaut. Der Entwicklungsprozess der Netzhaut ist zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht vollständig abgeschlossen: Die endgültige Ausreifung der Photorezeptorzellen, die Formung der Fovea centralis sowie die finale Ausdehnung der Netzhautgefäße inklusive des äußeren retinalen Gefäßplexus finden erst nach der Geburt statt (141).

## 2.10.2 Sehnerv

Die Entstehung des Sehnervs ist morphologisch sehr eng mit der der Netzhaut verknüpft, da sich der Sehnerv aus den Axonen der Ganglienzellen der Netzhaut zusammensetzt.

Die Axone der ausdifferenzierten Ganglienzellen wandern nach und nach zur inneren Oberfläche des Augenbläschens und bilden dabei Bündel, die den unreifen Sehnervenansatz darstellen. Im weiteren Wachstumsverlauf wandern die Nervenbündel durch die Netzhautschichten und verlassen schließlich das Auge im Bereich der Papille, die den Sehnervenkopf ausbildet. Zu Beginn der Embryonalentwicklung nimmt die Anzahl der den Sehnerven bildenden Ganglienzellen stetig zu und beträgt nach etwa 3 Entwicklungsmonaten maximal etwa 3,7 Mio. Axone (141). Die weitere Proliferation der retinalen Zellen ist allerdings mit einem Verlust an Ganglienzellen durch Apoptose verbunden, sodass nach circa 7 Entwicklungsmonaten nur noch ca. 1,1 Mio. Axone den Sehnerven bilden (144). Die Nervenfasern wachsen als Sehnerv weiter, bis sie den Thalamus erreichen, von wo visuelle Signale auf den Cortex der Großhirnrinde übertragen und schließlich verarbeitet werden. Im Laufe des Wachstumsprozesses kommt es zu einer Myelinisierung der Axone durch Oligodendrozyten mit Beginn nahe des Chiasma opticums nach etwa 6 Entwicklungsmonaten zwecks Verbesserung der elektrischen Leitungsgeschwindigkeit. Diese Markscheidenbildung verläuft von zentral nach peripher und ist erst einige Zeit postpartal abgeschlossen.

## 2.11 Gehirnentwicklung bei Hypotrophie und Hypertrophie

Die vorliegende Arbeit analysiert die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke bei ehemals termingerecht entbundenen Kindern. Die retinale Nervenfaserschicht enthält die Nervenfasern, die sich im Bereich der Papilla nervi optici zum Sehnerven vereinigen. Da der Sehnerv als ein vorgelagerter Anteil des zentralen Nervensystems verstanden werden kann, ist die retinale Nervenfaserschicht für die Entwicklung des Gehirns bei Hypotrophie und Hypertrophie von zentralem Interesse.

Die strukturelle Organisation und Ausbildung neuronaler Strukturen und Verbindungen ist ein sensibler Prozess, der bereits in der dritten SSW beginnt und sich über den gesamten Verlauf der Schwangerschaft und darüber hinaus erstreckt und optimale Bedingungen für die kindliche Entwicklung erfordert. Bei einer pathologischen Gewichtsentwicklung in der Schwangerschaft sind diese jedoch nicht immer gegeben.

### 2.11.1 Hypotrophie

Miller et al. beschreiben in ihrer Übersichtsarbeit die Pathophysiologie bei einer fetalen Wachstumsrestriktion in Bezug auf das Sauerstoffangebot des kindlichen Gehirns und dessen Reaktion. Die Plazentainsuffizienz wird den Autoren zufolge als Hauptursache für eine eingeschränkte fetale Entwicklung mit fehlendem Größenwachstum vermutet. Sie führe zu einer chronischen Hypoxie des Fetus mit einer Redistribution des vom Herzen ausgeworfenen Blutvolumens, um die lebenswichtigen Organe Herz, Nebennieren und Gehirn bevorzugt mit Nährstoffen zu versorgen (145). Baschat et al. gehen davon aus, dass die Umverteilung des kindlichen Blutvolumens in einer präklinischen Phase antenatal die Verfügbarkeit von Substraten für Leber und endokrine Organe einschränkt. Die Folge sei ein asymmetrisches fetales Wachstum durch einen geringeren Abdomenumfang (146).

Die Reaktion des kindlichen Körpers auf die Hypoxie wird als Brain Sparing (dt. „Hirnschonung“) bezeichnet. Durch diesen Anpassungsvorgang ist eine physiologische Gehirnentwicklung, wie sie bei einer intakten Sauer- und Nährstoffversorgung möglich wäre, allerdings nicht ausreichend sichergestellt (145).

Beim Brain Sparing kommt es in einer frühen Phase der Hypoxiezustände zuerst zu einer Vasodilatation der Arteria cerebri anterior als Zeichen einer Zentralisation zwecks Aufrechterhaltung der Blutversorgung im kindlichen Gehirn (147). Infolgedessen kann dort in der Doppler-Sonographie ein erniedrigter Gefäßwiderstand gemessen werden. Die bevorzugte Vasodilatation der Arteria cerebri anterior sichert die Versorgung der frontalen

Hirnregionen. Bleibt die Hypoxie weiterhin bestehen, reagiert der Körper durch eine Vasodilatation der Arteria cerebri media mit einem Perfusionsshift zugunsten tiefer gelegener grauer Substanz wie der Basalganglien (148). Wird im Rahmen der fetalen Diagnostik ein solcher Widerstandsverlust in den cerebralen Gefäßen festgestellt, deutet das auf eine deutliche Verschlechterung der kindlichen Situation hin; das Risiko für Defizite in der weiteren Gehirnentwicklung steigt (149). Das Brain Sparing ist folglich eine Reaktion des Körpers bei einer Wachstumsretardierung mit dem Ziel, vorhandene Energiereserven einzusparen und eine möglichst normale Zellfunktion aufrechtzuerhalten. Initial schützt dieser Prozesse die cerebrale Hämodynamik. Im weiteren Verlauf folgt dann eine Phase der Dekompensation mit der Entstehung von Schäden am kindlichen Gehirn (148). Das Ausmaß der veränderten Blutzirkulation kann diagnostisch als Hinweis für die Ausprägung des Wachstumsdefizits genutzt werden: Je nach Schwere der Perfusionseinschränkung der jeweiligen Gehirnregionen und des aktuellen Gestationsalters kann das Stadium der pränatalen Entwicklungsverhältnisse abgeschätzt werden (148).

Darüber hinaus stellten Sanz-Cortés et al. fest, dass bei SGA-Kindern eine mikrostrukturelle Reorganisation des Gehirns und pathologische Metabolisierungsprozesse in utero und neonatal stattfinden (150). De Bie et al. untersuchten mittels Magnetresonanztomografie (MRT) die Gehirne von 55 Kindern im Alter von 4-7 Jahren, von denen 36 Kinder als SGA und 19 Kinder als AGA klassifiziert wurden. Die SGA-Gruppe wurde zudem in Probanden unterteilt, die eine im Vergleich zur Durchschnittspopulation normale Körpergröße aufwiesen und in eine Gruppe mit einer kleineren Statur. Die Studie ermittelte in beiden Kohorten das globale Klein- und Großhirnvolumen sowie die Schichtdicke des Kortex. Bei der Gruppe der SGA-Kinder stellten sie ein signifikant geringeres globales Gehirnvolumen fest im Vergleich zur Kontrollgruppe mit AGA-Kindern ( $895,83 \pm 89,78 \text{ cm}^3$  vs.  $978,79 \pm 99,58 \text{ cm}^3$ , gemittelt über beide SGA-Gruppen;  $p=0,002$ ). Auch bei den kortikalen Oberflächenarealen konnten deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (rechte Hemisphäre:  $883 \pm 89 \text{ cm}^2$  bei AGA vs.  $789 \pm 81 \text{ cm}^2$  gemittelt über beide SGA-Gruppen;  $p < 0,0001$ , linke Hemisphäre  $880 \pm 87 \text{ cm}^2$  bei AGA vs.  $783 \pm 76 \text{ cm}^2$  gemittelt über beide SGA-Gruppen;  $p < 0,0001$ ) (151). Laut Samuelson et al. weisen Kinder mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung eine geringere Gesamtzellzahl in den Hirnrindenregionen auf. Demnach sei das tägliche Zellwachstum bei den post mortem untersuchten Gehirnen von Kindern mit einer Hypotrophie im Vergleich zu der Kontrollgruppe um die Hälfte reduziert. Die Autoren schlussfolgern aus dieser Untersuchung eine deutliche Wachstumseinschränkung der Gehirnrinde bei den beeinträchtigten Kindern (152). Bei Untersuchungen kurz nach der Geburt konnte außerdem festgestellt werden, dass wachstumsretardierte Kinder eine veränderte Gyrfikation der Kortexareale aufweisen, möglicherweise bedingt durch die geringere Dicke des Kortex (153). Martinussen et al. untersuchten ehemals reifgeborene 15-jährige Jugendliche mit niedrigen

Geburtsgewichten und konnten in MRT-basierten Messungen feststellen, dass das Kortexareal und das kortikale Volumen in der Kohorte mit sehr niedrigem Geburtsgewicht ( $\leq 1500$  g) geringer war als in der Vergleichsgruppe (154).

Es existiert ein großes Spektrum an potenziell möglichen Entwicklungsstörungen des Gehirns. Diese Tatsache spiegelt die zeitliche Bandbreite des kindlichen intrauterinen Wachstums wider. Der Zeitpunkt des Auftretens einer Minderversorgung oder anderweitigen, möglicherweise auch koexistenten Pathologien, spielt eine besonders wichtige Rolle für die Ausbildung zentralnervöser Verbindungen. Diesbezüglich stünden nach Miller et al. zwei Faktoren im Mittelpunkt: die Schwere der placentaren Dysfunktion und das Gestationsalter des Kindes. Aus medizinischer Sicht sei es demnach wichtig, ein Gleichgewicht zu erreichen zwischen dem auszuschöpfenden kindlichen Wachstumspotenzial trotz einer bestehenden Plazentainsuffizienz und einer auf der anderen Seite drohenden Frühgeburtlichkeit bei einer iatrogenen Beendigung der Schwangerschaft (145).

Mehrere im Folgenden benannte Studien wiesen bei Kindern mit einer Hypotrophie zum Geburtszeitpunkt entsprechend der pathophysiologisch beeinträchtigten Gehirnentwicklung Auffälligkeiten in der späteren neurologischen Entwicklung nach: De Bie et al. veröffentlichten im Jahr 2011 Untersuchungsergebnisse zu gemessenen IQ-Werten in den jeweiligen Studienpopulationen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass SGA-Kinder durchschnittlich geringere IQ-Werte aufwiesen im Vergleich zu AGA-Kindern ( $104,3 \pm 11,3$  vs.  $113,1 \pm 5,7$ ;  $p=0,01$ ) (151). In Bezug auf die kognitiven Leistungen im Schulalter untersuchten Hollo et al. 2002 eine Gruppe von 118 Kindern, 110 davon reifgeboren, mit einem Geburtsgewicht  $< 2,5$  Perzentilen im Alter von zehn Jahren sowie 105 gleichaltrige Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen den Perzentien 10-90 (AGA). Die Kinder aus der SGA-Kohorte fielen durchschnittlich häufiger mit Lernschwierigkeiten und Unaufmerksamkeit in der Schule auf. Demnach wiesen reifgeborene Kinder mit einer Hypotrophie eher schlechtere kognitive Entwicklungen auf als Kinder mit einem normalen Geburtsgewicht (155). Geva et al. berichten, dass bei wachstumsretardierten Kindern vermehrt neuropsychologische Probleme auftreten, wie z.B. eine schlechter ausgeprägte Sprachentwicklung, Störungen des Gedächtnis oder geringere visomotorische Fähigkeiten (156).

Figueras et al. verglichen 100 AGA- mit 102 SGA-Kindern mit einer normalen placentaren Funktion in Bezug auf Verhalten, motorische Fähigkeiten, Aufmerksamkeit und sozialer Interaktion und kamen zu dem Ergebnis, dass die neurologischen Verhaltensweisen in der SGA-Gruppe allesamt schlechter ausfielen als in der Vergleichsgruppe (157).

### 2.11.2 Hypertrophie

Die aktuelle Studienlage zu hypertroph geborenen Kindern umfasst wenige Daten über das langfristige neurologische Outcome. Es ist an dieser Stelle wichtig zu betonen, dass in der vorhandenen Literatur unter anderem eine positive Assoziation zwischen einem hohen Geburtsgewicht und späteren kognitiven Fähigkeiten beschrieben wird. Diese Beziehung ist möglicherweise in der Tatsache begründet, dass größere Kinder gleichermaßen ein größeres Gehirnvolumen aufweisen (158).

Eine weitere Erklärung wäre der Effekt von Wachstumsfaktoren wie IGF-1 auf das somatische Wachstum und die Gehirnentwicklung: Gunnell et al. fanden einen positiven Zusammenhang zwischen der IGF-1-Konzentration im Serum und einer höheren Intelligenz bei Kindern im Alter von 8 bis 9 Jahren. Pro Steigerung des IGF-1 im Blut um 100 ng/ml beschrieben die Autoren eine durchschnittliche Steigerung des IQs um 3,18 Punkte (95 % KI [0,52; 5,84];  $p=0,019$ ) (159).

Khambalia et al. unterstützen die These einer besseren neurologischen Entwicklung bei LGA-Kindern und kommen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass positive Effekte wie ein besseres Leseverständnis und bessere schulische Leistungen bei diesen Kindern beobachtet werden können. Nichtsdestotrotz verweisen die Autoren hier auf den nicht zu unterschätzenden Einfluss von Umweltfaktoren auf die Bildung eines Kindes (128).

Im Widerspruch zu diesen Daten stehen die Ergebnisse von Paulson et al., die keinen signifikanten Unterschied der kognitiven Funktionen im Alter von 2, 3,5 und 5,5 Jahren zwischen AGA- und LGA-Kindern feststellen konnten ( $p=0,068$ ) (160). Darüber hinaus gibt es in der Literatur Hinweise darauf, dass Kinder, deren Mütter unter einem Gestationsdiabetes litten oder in der Schwangerschaft einen Diabetes mellitus Typ II aufwiesen, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Erkrankung aus dem Bereich der Autismus-Spektrum-Störungen haben (161, 162). Wie in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben, erhöht ein Gestationsdiabetes oder ein Diabetes mellitus Typ II wiederum das Risiko für ein LGA-Kind (97).

Der Einfluss von Wachstumsfaktoren auf die kindliche Entwicklung und der genaue Einfluss des Geburtsgewichts auf das kognitive und neurologische Langzeitoutcome sind aktuell in wissenschaftlichen Veröffentlichungen noch nicht genauer ausgeführt und bedürfen weiterer Untersuchungen.

## 2.12 Einflussfaktoren auf die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke

Die retinale Nervenfaserschicht ist eine Schicht der Netzhaut, die, wie in den obigen Abschnitten erläutert, aus Axonen der Ganglienzellen besteht, deren Nervenfortsätze für die Weiterleitung visueller Signale und Sinneseindrücke der Photorezeptorzellen verantwortlich sind und schlussendlich den Sehnervenkopf bilden.

Im Bereich um die Papille kann die peripapilläre RNFL (pRNFL) in Sektoren eingeteilt werden, die zusammen einen Bereich von 360° um den Sehnerv abbilden. Die Dicke der pRNFL kann in der Ophthalmologie eine Aussage über den Zustand der retinalen Nervenzellen liefern. Dies kann sich diagnostisch zunutze gemacht werden.

Der peripapilläre Aufbau der Nervenfasern folgt aus anatomischer Sicht einem festen Muster: Im Bereich des Sehnervenkopfes werden die Axone der Ganglienzellen zusammengeführt. Dabei verlaufen die Nervenfasern, die ihren Ursprung in nasalen, inferioren und superioren Netzhautbereichen haben, auf einem geraden Weg zur Papille. Die Axone der Nervenfasern, die jedoch temporal der Papille liegen, haben einen bogenförmigen Verlauf um den Sehnervenkopf herum und nehmen somit quasi einen Umweg, dessen anatomisches Korrelat als papillomakuläres Bündel bezeichnet wird. Dieses Bündel ist von besonderer Wichtigkeit für die Sehfähigkeit, da es die Axone der Nervenfasern aus dem Bereich der Makula enthält. Durch den besonderen Verlauf erscheint die temporale Nervenfaserschicht in bildgebenden Untersuchungen häufig am dünnsten (163).

Mittels OCT kann die pRNFL-Dicke genau bestimmt und in ein Vergleichskollektiv eingeordnet werden. Somit lassen sich den Sehnerven betreffende Pathologien wie beispielsweise ein Glaukom erkennen und im Verlauf nicht-invasiv und mit einer hohen Auflösung beobachten. Die Besonderheit liegt darin, dass diese Untersuchungstechnik einen direkten Blick auf Strukturen des zentralen Nervensystems ermöglicht.

Die Netzhaut kann als unmyelinisierter Anteil des zentralen Nervensystems angesehen werden. Aus ophthalmologischer Sicht ist die Nutzung der pRNFL-Messung auch von großer Bedeutung für die Früherkennung von Erkrankungen des Sehnervens und der Netzhaut selbst. Aus diesem Grund wurde sie in der vorliegenden Arbeit als Hauptzielparameter definiert und untersucht.

### 2.12.1 Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene

Die RNFL kann als Marker für die Integrität des Sehnervens betrachtet werden und kann bei angeborenen oder erworbenen optischen Neuropathien eine Veränderung in ihrer Dicke durchlaufen (164). Mehrere Autoren konnten einen Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und der pRNFL-Dicke in verschiedenen Entwicklungsstadien beschreiben: Shen et al. untersuchten frühgeborene Kinder, die durchschnittlich bei einem GA von 28 SSW geboren wurden, postpartal mit rechnerisch  $36\pm 1$  SSW vor einer potenziell benötigten ROP-Behandlung. Bereits im Säuglingsalter konnten die Autoren Veränderungen im Sinne einer dünneren pRNFL bei ehemals frühgeborenen Kindern feststellen (164).

In einer zweiten Untersuchung von Shen et al. von frühgeborenen Säuglingen mit einem eigentlichen GA von  $36\pm 1$  SSW fand sich ebenfalls ein positiver Zusammenhang zwischen kindlichem Gewicht und pRNFL-Dicke. Zudem konnten die Autoren eine geringere Dicke bei Kindern feststellen, die Komplikationen wie Sepsis und NEC im Rahmen ihrer Frühgeburtlichkeit aufwiesen (165). Wang et al. untersuchten in ihrer Studie Kinder im Alter von 6 Jahren (166), Tariq et al. Jugendliche im Alter von 12 Jahren (167); beide Forschungsgruppen stellten einen Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und einer dünneren pRNFL fest. Auch Fieß et al. konnten bei der Untersuchung von ehemaligen Frühgeborenen im Alter zwischen 4-10 Jahren eine dünnere pRNFL feststellen (168). Diese Verbindung konnte in der Gutenberg Prematurity Eye Study auch bei jungen Erwachsenen festgestellt werden, die zum Zeitpunkt der Untersuchung  $28,4\pm 8,6$  Jahre alt waren: sowohl in der Kohorte mit extremer (GA  $\leq 28$  SSW), starker (GA 29-32 SSW) als auch bei moderater Frühgeburtlichkeit (GA 33-36 SSW) fanden die Autoren eine signifikant dünnere pRNFL (jeweils  $p < 0,001$ ) (169).

In der Literatur finden sich verschiedene Einflussfaktoren auf die pRNFL, die zu verschiedenen Entwicklungszeitpunkten eine Rolle spielen. Pueyo et al. stellten in ihrer Studie fest, dass mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft Auswirkungen auf die pRNFL-Dicke hat. Bei Kindern, die während ihrer neonatalen Entwicklung dem Einfluss von Zigarettenkonsum ausgesetzt waren, stellte sich die pRNFL als signifikant dünner heraus als bei Kindern in einer Kontrollgruppe ohne Rauchen der Mutter ( $95,63\pm 8,73 \mu\text{m}$  vs.  $105,33\pm 10,59 \mu\text{m}$ ;  $p=0,002$ ) (170).

Die Autoren der Copenhagen Child Cohort 2000 Eye Study kamen zu ähnlichen Ergebnissen: die pRNFL-Dicke bei Kindern im Alter zwischen 11 und 12 Jahren von Müttern, die in der Schwangerschaft rauchten, stellte sich durchschnittlich um  $5,7 \mu\text{m}$  dünner dar als bei Kindern, die diesem Einfluss nicht ausgesetzt waren (95 % KI [4,3; 7,1  $\mu\text{m}$ ];  $p < 0,001$ ) (171).

Poinoosawny et al. beschreiben zudem einen Einfluss des Alters auf die pRNFL-Dicke: mit zunehmendem Alter kommt es zu einer Reduzierung der Nervenfaserschichtdicke ( $p < 0,001$ )

(172). Auch Alamouti et al. kommen zu dem Schluss, dass die pRNFL-Dicke invers korreliert ist mit steigendem Alter der Probanden ( $p < 0,0019$ ) (173).

Auch ophthalmologische Erkrankungen sollten als Einflussfaktoren auf die pRNFL in Betracht gezogen werden. Das Glaukom ist eine progressive Schädigung des Sehnervenkopfes, oft bedingt durch einen zu hohen Augeninnendruck. Es kommt zu Degenerationen der Nervenfasern im Bereich der Papille, einhergehend mit einer messbaren Ausdünnung der pRNFL (174). Eine einfach durchführbare und genaue Glaukomdiagnostik ist aus ophthalmologischer Sicht von großem Interesse, da das Glaukom eine der Hauptursachen für Blindheit in modernen Industrienationen darstellt (175). Im Rahmen der Diagnostik ophthalmologischer Pathologien fanden die Autoren der Wiesbaden Prematurity Study einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten pRNFL-Dicke und einer verminderten Sehschärfe ( $p < 0,001$ ) (168). Aus diesem Grund scheint es von Bedeutung zu sein, die pRNFL für eine Aussage zur Sehschärfe in der weiteren Entwicklung miteinzubeziehen.

Die pRNFL kann zudem als Teil des neuronalen Gewebes untersucht werden, um Veränderungen der Dicke im Zusammenhang mit bestimmten neurodegenerativen Pathologien beurteilen zu können: Mehrere Autoren beschreiben einen Einfluss neurodegenerativer Erkrankungen auf die retinalen Nervenfaserschichten im Erwachsenenalter. Dies geht mit einer Zerstörung der Ganglienzellschicht einher. Diese Veränderungen können im OCT durch eine dünnere pRNFL gemessen werden. In diesem Zusammenhang fanden Sotirchos et al. eine Korrelation zwischen multipler Sklerose und Veränderungen der pRNFL. Bei erwachsenen Probanden mit einer multiplen Sklerose beschreiben die Autoren eine schnellere Ausdünnung der retinalen Nervenschichten ( $p < 0,001$ ) (176). Darüber hinaus veröffentlichten Unlu et al. Daten, welche zeigen, dass die pRNFL bei Patienten mit Morbus Parkinson ebenfalls verändert erscheint. Sowohl in den temporalen als auch in den superotemporalen Sektoren fanden sich geringere pRNFL-Dicken bei an Morbus Parkinson erkrankten Probanden (temporal  $p = 0,001$ , superotemporal  $p = 0,04$ ) (177). Cunha et al. beschreiben im Spektrum der neurodegenerativen Erkrankungen zudem einen Einfluss von Alzheimer auf die pRNFL. Sie untersuchten knapp 200 Patienten mit einer Alzheimer-Erkrankung im Alter von durchschnittlich 73 Jahren und verglichen sie mit einer Gruppe von etwa 150 nicht betroffenen Patienten im Alter von durchschnittlich 71 Jahren. Dabei kamen sie zu dem Schluss, dass die pRNFL in der erkrankten Kohorte signifikant dünner gemessen wurde als in der Kontrollgruppe ( $85,72 \pm 14,42 \mu\text{m}$  vs.  $96,51 \pm 9,36 \mu\text{m}$ ;  $p < 0,001$ ) (178). Der Einfluss von Frühgeburtlichkeit und Geburtsgewicht auf die pRNFL von Säuglingen und Kindern mit ihren Auswirkungen auf die Adoleszenz wird in den folgenden Abschnitten genauer behandelt.

## 2.12.2 Frühgeburtlichkeit

Frühgeburtlichkeit unterbricht die vorgesehene physiologische kindliche Entwicklung in der Neonatalperiode und hat einen großen Einfluss auf die okuläre Funktion. Zusätzlich zu der durch die frühe Geburt bestehende kindliche Unreife unterliegen die betroffenen Kinder einem hohen Risiko für die Ausbildung assoziierter Pathologien, die die Augenentwicklung und die spätere Sehfunktion negativ beeinflussen können. Die ROP beispielsweise stellt eine häufige Erkrankung frühgeborener Kinder dar, mit immensen Auswirkungen auf die Augenentwicklung, weswegen sie in der folgenden Darstellung des Einflussfaktors Frühgeburtlichkeit besprochen wird. Zunächst zeigt die unreife Netzhaut bei Frühgeburtlichkeit signifikante Anomalien in ihrer mikrostrukturellen Anordnung. So untersuchten Åkerblom et al. als Erste die Auswirkungen einer ROP auf die pRNFL und kommen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass das ROP-Stadium invers mit der pRNFL-Dicke korreliert ist. In der Kohorte der frühgeborenen Kinder beobachteten die Autoren eine signifikante Reduzierung der durchschnittlichen pRNFL-Dicke im Vergleich zur Kontrollgruppe der reifgeborenen Kinder (RA  $p=0,016$ ; LA  $p=0,029$ ). Zudem beschreiben die Autoren, dass auch die Lasertherapie der ROP eine Ausdünnung der pRNFL durch Schädigung der Axone der Ganglienzellen induzieren könnte (179).

Fieß et al. beschreiben eine dünnere pRNFL-Dicke bei Frühgeborenen mit einem GA  $\leq 28$  SSW als bei einem GA zwischen den SSW 29 und 32 ( $p=0,024$ ) und reifgeborenen Kindern ( $p=0,007$ ), unabhängig von der Entwicklung einer Frühgeborenen-Retinopathie. Die pRNFL sei den Autoren zufolge positiv assoziiert mit einem höheren Geburtsgewicht und einem höheren GA. Eine dünner gemessene pRNFL ist in der Studie korreliert mit einer geringeren Sehschärfe in allen peripapillären Sektoren. Die Autoren beschreiben, dass Veränderungen der pRNFL vor allem durch ein niedriges Geburtsgewicht und das Gestationsalter der Frühgeborenen beeinflusst werden. Dementsprechend hätten Frühgeborene ein hohes Risiko für dünnere pRNFL-Dicken mit Einfluss auf die weiteren visuellen Fähigkeiten. Je ausgeprägter die Frühgeburtlichkeit, desto mehr sei die pRNFL-Dicke beeinträchtigt. Dies sei möglicherweise bedingt durch eine Unterbrechung der physiologischen embryonalen RNFL-Entwicklung (168). Park und Oh kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass die pRNFL bei frühgeborenen Kindern dünner ist als in der Kontrollgruppe der reifgeborenen Kinder (global:  $92,7 \pm 16,57 \mu\text{m}$  vs.  $101,63 \pm 9,21 \mu\text{m}$ ;  $p=0,006$ ). Das Stadium und die Ausprägung einer ROP haben laut ihren Studienergebnissen einen Einfluss auf die nasale pRNFL-Dicke ( $p=0,01$ ). Dementsprechend postulieren die Autoren, dass Faktoren, die zur Entwicklung einer ROP beitragen, ebenso die pRNFL beeinflussen. Den Autoren zufolge bestehen Unterschiede in den nasalen und temporalen Sektoren bei frühgeborenen und reifen Kindern. Der nasale Abschnitt der pRNFL ist in der Studie von Park und Oh bei Frühgeborenen signifikant dünner ( $56,02 \pm 17,04 \mu\text{m}$  vs.  $69,14 \pm 14,15 \mu\text{m}$ ;  $p < 0,001$ ), während der temporale Sektor keine

Ausdünnung aufwies (180). Wang et al. beschreiben ebenfalls eine dickere pRNFL im temporalen Bereich bei Frühgeborenen im Vergleich mit reifgeborenen Kindern. Die Autoren benennen eine Zunahme der Dicke von 6 % bei der Kohorte mit einem GA von  $27 \pm 2,7$  SSW, während die pRNFL in allen anderen Sektoren um 9-13 % dünner gemessen wurde. Sie postulieren, die Unterschiede in den Sektoren der pRNFL seien auf eine fehlerhafte Stratifikation der inneren retinalen Schichten im Bereich der Makula zurückzuführen. Frühgeburtlichkeit stört laut den Autoren das Zusammenspiel der Entwicklung neuronaler Strukturen und der Reifung der Blutgefäße, insbesondere bei der Ausbildung der retinalen Ganglienzellen im Bereich der Makula. Frühgeburtlichkeit führe dementsprechend zu einer subklinischen Sehnervhypoplasie (181). Der Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf die retinale Entwicklung und Ausbildung der eigentlich vorgesehenen mikrostrukturellen Anordnung wurde von Wang et al. in einer weiteren Publikation untersucht. Als eine mögliche Erklärung für eine nicht korrekte Migration der retinalen Zellen bei frühgeborenen Kindern mit einer ROP wird von den Autoren die Hypothese aufgestellt, dass sich die retinalen Zellen nicht von der Fovea weg bewegen, was zu den oben genannten Veränderungen im nasalen und temporalen Bereich der pRNFL führe (182).

Park und Oh vermuten, dass eine ROP möglicherweise die Axone der Ganglienzellen schädigt und die Veränderungen der pRNFL bei Frühgeburtlichkeit eine Unreife neurovaskulärer Strukturen um den Sehnerv widerspiegelt (180). Pueyo et al. erklären die temporal gesteigerte Dicke mit der Hypothese, dass es im Zuge der Frühgeburtlichkeit zu einer Reorganisation der Ganglienzellen kommt, um die Funktion des Makulabereichs sicherzustellen (183). Darüber hinaus besteht eine mögliche Theorie darin, dass wachsende Axone der Ganglienzellen die Vaskulogenese unterstützen, wodurch eine dickere pRNFL im temporalen Bereich erklärt werden könnte (169).

Neben der ROP beobachteten Pueyo et al. eine geringere pRNFL-Dicke bei Kindern mit anamnestischer perinataler Infektion ( $p=0,013$ ) und hypoxisch-ischämischen Ereignissen ( $p=0,026$ ) (183). Sie erklären diese Ergebnisse mit der These, dass Inflammationsprozesse in der Neonatalperiode Mikrogliazellen in der Ganglienzell- und der äußeren plexiformen Schicht aktivieren, die wiederum die retinalen Neuronen schädigen können (184). Huang et al. unterstreichen diese Aussagen und postulieren, dass hypoxische Ereignisse über eine Aktivierung von Mikroglia- und Müllerzellen eine Apoptose der Ganglienzellen auslösen (185). In der Literatur herrscht Uneinigkeit darüber, ob die Frühgeburtlichkeit als Faktor an sich oder damit assoziierte Erkrankungen, wie eine ROP oder hypoxisch-ischämische Pathologien, retinale Veränderungen bedingen. Fieß et al. beschreiben, dass das GA einen entscheidenden Einfluss auf die pRNFL-Dicke hat; je früher ein Kind auf die Welt kommt, desto dünner die pRNFL, während eine postpartale Entwicklung einer ROP einen kleineren Effekt auf die Dicke habe (169). Im Gegensatz dazu können Park und Oh in ihrer multivariablen Analyse sowohl

das Gestationsalter als auch das Geburtsgewicht nicht als signifikanten Faktor für die pRNFL-Dicke benennen. Die Autoren beschreiben eine Assoziation zur ROP als einzigen unabhängigen Faktor mit der pRNFL-Dicke (180).

Die Autoren merken außerdem an, dass GA und Geburtsgewicht eng miteinander und mit der Entstehung einer ROP verbunden sind, sodass es schwer sei, auszumachen, welcher der genannten Faktoren den größten Einfluss auf die pRNFL und die Sehnervenentwicklung ausübt (180). Darüber hinaus sei es wichtig, Geburtsgewicht und das fetale GA zurückhaltend und in einem Zusammenhang zu bewerten, um den Einfluss des Faktors Frühgeburtlichkeit an sich besser darstellen zu können (169).

### 2.12.3 Hypotrophie und Hypertrophie

Es finden sich in der Literatur bislang wenige Daten, die die pRNFL-Dicke bei reifgeborenen Kindern beurteilen, die aufgrund ihres Geburtsgewichtes als SGA oder LGA klassifiziert werden. Gleichzeitig variieren die Ergebnisse in der Literatur bezüglich pRNFL, Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit bzw. Gestationsalter je nach vorgenommener Korrelation.

Während einige Autoren nur einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer dünneren pRNFL und einem niedrigen Gestationsalter zum Geburtszeitpunkt beschreiben (181, 186), sehen andere Autoren in diesem Punkt keinen unabhängigen Faktor, der eine Veränderung der pRNFL-Dicke erklärt (179, 180, 183). Es wird in der Konsequenz von einigen Autoren angenommen, dass sich die signifikanten Ergebnisse bei der pRNFL-Dicke und einem niedrigen Gestationsalter eigentlich durch ein geringes Geburtsgewicht erklären: Wang et al. untersuchten für ein besseres Verständnis dieser Problematik in der Sydney Childhood Eye Study die pRNFL bei Kindern im Alter von 6 Jahren. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Kinder mit einem niedrigen Geburtsgewicht (<2500 g) eine signifikant dünnere pRNFL aufweisen im Vergleich zu normotrophen Kindern im selben Alter (100,4  $\mu\text{m}$  vs. 104,1  $\mu\text{m}$ ;  $p=0,006$ ). Darüber hinaus beschreiben die Autoren eine Korrelation zwischen einer dickeren pRNFL und einem größeren Kopfumfang ( $p=0,001$ ), während das GA die pRNFL in dieser Studie nicht beeinflusst (166). Auch Tariq et al. betrachteten den Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und der pRNFL-Dicke. In ihrer Studie wiesen sie analog zu Wang et al. (166) bei Kindern mit einem niedrigen Geburtsgewicht (<2500 g) im Vergleich zu normotrophen Kindern (Geburtsgewicht 2500-4000 g) ebenfalls eine signifikant dünnere pRNFL nach (98,2  $\mu\text{m}$ , 95 % KI [95,9; 100,4  $\mu\text{m}$ ] vs. 103,5  $\mu\text{m}$ , 95 % KI [102,6; 104,4  $\mu\text{m}$ ];  $p<0,0001$ ). In einem Vergleich der Populationen mit niedrigen und normalen Geburtsgewichten fanden die Autoren bei einer Zunahme des Geburtsgewichts eine Zunahme der pRNFL-Dicke (mixed model

Koeffizient  $\beta=2,97 \mu\text{m}/\text{kg}$ ;  $p<0,0001$ ). Allerdings inkludierten die Autoren der Studie in der Kohorte der reifgeborenen Kinder nur solche mit einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von  $3420\pm 500 \text{ g}$ . Die eingeschlossenen Kinder mit einem niedrigen Geburtsgewicht wurden vor Vollendung von 36 SSW geboren (167). Ashina et al. untersuchten ebenfalls den Einfluss von Geburtsgewicht auf die pRNFL und kamen zu dem Schluss, dass ein niedriges Geburtsgewicht  $<2500 \text{ g}$  zu einer durchschnittlichen Abnahme der pRNFL um  $3,5 \mu\text{m}$  führt (95 % KI  $[0,6-6,3 \mu\text{m}]$ ;  $p=0,02$ ). Allerdings wurde in dieser Studie das jeweilige Gestationsalter der Probanden nicht berücksichtigt (171). Eine spanische Forschungsgruppe um Pueyo und Oros führte mehrere Untersuchungen zum Einfluss von Geburtsparametern auf retinale Strukturen durch und betrachtete dabei den Einfluss von SGA auf die pRNFL. Die Autoren verglichen im Jahr 2014 SGA- mit normotrophen Kindern und stellten fest, dass die pRNFL in der SGA-Kohorte mit einem Geburtsgewicht  $<10$  Perzentilen sowie  $<3$  Perzentilen im OCT signifikant dünner gemessen wurde als in der Vergleichsgruppe ( $94,6\pm 8,9 \mu\text{m}$  vs.  $92,5\pm 11,1 \mu\text{m}$  vs.  $98,8\pm 10,3 \mu\text{m}$ ;  $p=0,021$ ). (187). In dieser Studie lag das durchschnittliche Alter der Teilnehmenden bei 9 Jahren. Zudem veröffentlichten die Autoren eine Untersuchung, die sich mit einem Zusammenhang zwischen niedrigen Geburtsgewichtspersentilen und mikrostrukturellen Netzhautveränderungen befasst. Sie konnten nachweisen, dass eine geringe Gewichtsperzentile zum Geburtszeitpunkt mit einer geringeren pRNFL-Dicke ( $p=0,041$ ) und dementsprechend mit einem axonalen Schaden verbunden ist (183). Interessanterweise beschrieben die Autoren in ihrer Studie neben der Abnahme der pRNFL-Dicke im Rahmen von geringen Geburtsgewichtspersentilen eine dickere RNFL im Bereich der Fovea im Vergleich zu einer AGA-Kontrollgruppe ( $p=0,046$ ) (183).

Im Jahr 2017 untersuchte die Forschungsgruppe um Pueyo SGA-Kinder, um strukturelle Veränderungen der Netzhaut als möglichen Biomarker für die Gehirnentwicklung zu bewerten. Dafür wurden jeweils 25 AGA- (GA  $36,2\pm 4,3$  SSW) und 25 SGA-Kinder (GA  $34,7\pm 4,5$  SSW) eingeschlossen und mittels OCT und MRT-Bildgebung untersucht. Die Forscher kamen zu dem Ergebnis, dass die Netzhaut bei Probanden der SGA-Gruppe signifikante strukturelle Veränderungen vor allem im Bereich der Ganglienzellschichten und der inneren plexiformen Schicht aufwies ( $p<0,005$ ). Diese retinalen Auffälligkeiten waren SGA-Kindern mit den schwersten Veränderungen von grauer und weißer Substanz im Gehirn zuzuordnen. Die eingeschlossenen SGA-Kinder waren in dieser Studie allesamt von Frühgeburtlichkeit betroffen (188).

Im Rahmen der Gutenberg Gesundheitsstudie konnte eine Assoziation zwischen einer dünneren globalen pRNFL und einem geringen Geburtsgewicht ( $<2500 \text{ g}$ ) bei Erwachsenen im Alter von  $54,9\pm 10,0$  Jahren nachgewiesen werden ( $\beta=0,13 \mu\text{m}/100 \text{ g}$ , 95 % KI  $[0,08; 0,18 \mu\text{m}/100 \text{ g}]$ ;  $p<0,001$ ). In dieser Studie wurde das GA ebenfalls nicht in die Untersuchung aufgenommen (6).

Zusammenfassend lässt sich anhand der aktuellen Studienlage festhalten, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine Daten darüber existieren, wie sich ein als SGA definiertes Geburtsgewicht auf die pRNFL-Dicke bei ehemals reifgeborenen Kindern im Erwachsenenalter auswirkt, unabhängig von dem beeinflussenden Faktor der Frühgeburtlichkeit.

Den hier dargestellten Studien lässt sich entnehmen, dass Frühgeburtlichkeit einen erheblichen Einfluss auf die pRNFL und damit auf die Sehnervenmorphologie und die neurologische Entwicklung ausübt. Es ist bisher jedoch nicht untersucht worden, ob Reifgeborene mit einer perinatalen Hypotrophie diesem Einfluss ebenfalls ausgesetzt sind oder nicht.

Darüber hinaus existieren kaum wissenschaftliche Artikel, die den Einfluss zwischen hohen und sehr hohen Geburtsgewichten auf die pRNFL untersuchen.

Die vorliegende Arbeit hat erstmalig das Ziel, den Zusammenhang von einer perinatalen Hypotrophie und Hypertrophie mit der pRNFL Dicke im Erwachsenenalter zu analysieren. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Hypothese untersucht, dass eine perinatale Hypotrophie zu einer dünneren pRNFL-Dicke führen könnte.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Studienart**

Die Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES) ist eine monozentrische retrospektive Kohortenstudie mit prospektiven Augenuntersuchungen, die an der Universitätsmedizin in Mainz durchgeführt wurde.

Die im Rahmen der GPES durchgeführten ophthalmologischen Untersuchungen erfolgten an ehemaligen reifgeborenen Probanden, die zwischen 1969 und 2002 an der Universitätsmedizin Mainz geboren wurden und dementsprechend zu dem Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 18 und 52 Jahre alt waren.

Die Studie beinhaltete eine ausführliche Augenuntersuchung, einschließlich einer optischen Kohärenztomografie. Die vorliegende Arbeit analysiert den Zusammenhang von Hypotrophie und Hypertrophie bei ehemals reifgeborenen Personen mit Veränderungen der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke. Diese wurde mittels der OCT-Untersuchung bildgebend dargestellt.

### 3.2 Studiendesign

Für die Rekrutierung der Probanden wurden diese per Post und Telefon eingeladen, an der vorliegenden Studie teilzunehmen. Potenziell für die GPES infrage kommende, an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz geborene Probanden, wurden mithilfe der Geburtenbücher der Jahrgänge 1969 bis 2002 nach einem festgelegten Algorithmus ausgewählt. Aus den Geburtenbüchern wurden sowohl Daten zur Person der Mutter als auch Daten bezüglich der Geburt selbst ermittelt. Folgende Informationen wurden aus den Geburtenbüchern erhoben:

- (1) Name von Mutter und Kind
- (2) Alter der Mutter und Geburtsdatum des Kindes
- (3) Geschlecht des Kindes
- (4) Informationen zum Geburtsvorgang
- (5) Gestationsalter des Kindes
- (6) Apgar-Werte des Kindes nach 1, 5 und 10 Minuten
- (7) pH-Wert des Nabelschnurblutes
- (8) Eine eventuell notwendige Verlegung des Kindes auf die perinatale Intensivstation oder in die Kinderklinik
- (9) Eine eventuell vorliegende Mehrlingsschwangerschaft

Mit dem klinikeigenen Patienteninformationssystem wurden die Adressen und Telefonnummern der Mütter recherchiert. Wenn die Informationen über die aktuellen Kontaktdaten nicht aus dem Patienteninformationssystem erhoben werden konnten oder die postalische Kontaktierung der Mütter fehlschlug, erfolgte eine Anfrage bei den Bürgerbüros der Städte Wiesbaden und Mainz zur Ermittlung des aktuellen Wohnortes.

Bei Zutreffen der zuvor festgelegten Einschlusskriterien erhielten die Mütter der potenziellen Probanden über den Postweg eine Einladung zur GPES, sowie Studieninformationsmaterial mit der Bitte, das Anschreiben an ihre Kinder weiterzuleiten. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte anschließend per E-Mail- oder Telefonkontakt. Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurde an ehemals reifgeborenen Personen (Gestationsalter  $\geq 37+0$  SSW) durchgeführt, die im Rahmen der GPES nach ihren Geburtsgewichtperzentilen nach Voigt unterteilt wurden (189). Insgesamt wurden in der GPES 300 reifgeborene Probanden untersucht.

Die Durchführung der Studie erfolgte nach den Vorgaben der Good Clinical Practice und der Good Epidemiological Practice und folgte den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki. Das Studienprotokoll sowie die für die Durchführung der Studie erforderlichen und verwendeten Dokumente, inklusive der Einverständniserklärung, wurden geprüft und

zugelassen von der Ethikkommission der Ärztekammer Rheinland-Pfalz, Deutschland (Referenznummer 2019-14161, Originalvotum am 29.05.2019, letztes Update am 02.04.2020) (169, 190-207).

### 3.2.1 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke für ehemals reifgeborene Kinder sektoral (nasal, superonasal, inferonasal, temporal, superotemporal, inferotemporal) und global zu bestimmen und sie in Bezug auf das Geburtsgewicht und die Geburtsgewichtspersentilen zu beurteilen. Somit soll der Einfluss von Hypotrophie und Hypertrophie auf den Sehnerv und damit auf das zentrale Nervensystem untersucht und Zusammenhänge mit einer pränatalen Malnutrition analysiert werden. Dies ermöglicht erstmalig die Analyse dieser Zusammenhänge unabhängig von dem Auftreten einer vorzeitigen Geburt, da nur reifgeborene Personen in die Analysen der vorliegenden Arbeit einbezogen wurden.

### 3.2.2 Patientenauswahl

Die an der GPES teilnehmenden reifgeborenen Probanden wurden anhand ihrer jeweiligen nach Voigt (189) berechneten Geburtsgewichtspersentile in fünf Gruppen kategorisiert:

- Gruppe 1: extrem SGA mit einer Geburtsgewichtspersentile <3
- Gruppe 2: moderat SGA mit einer Geburtsgewichtspersentile von 3 bis <10
- Gruppe 3: AGA mit einer Geburtsgewichtspersentile von 10 bis 90
- Gruppe 4: moderat LGA mit einer Geburtsgewichtspersentile von >90 bis 97
- Gruppe 5: extrem LGA mit einer Geburtsgewichtspersentile von >97

In die Gruppen 1 und 2 wurden jeweils 40 Probanden eingeschlossen, in die 3. Gruppe 140 Probanden und in die Gruppen 4 und 5 ebenfalls jeweils 40 Probanden. Jeder Teilnehmende wurde vor der augenärztlichen Untersuchung durch einen Studienmitarbeiter über die Untersuchung und den Studienablauf aufgeklärt und noch bestehende Fragen von den

Studienmitarbeitern beantwortet. Zusätzlich unterschrieben die Probanden eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie. Diese beinhaltete die Zustimmung zu einer freiwilligen Studienteilnahme, sowie der Möglichkeit zur Zustimmung zu der Gewinnung von Biomaterialien für die Durchführung einer genetischen Analyse, eines Abgleichs der Daten mit dem Krebsregister Rheinland-Pfalz und einer Weitergabe von Daten an Kooperationspartner der GPES.

### 3.2.2.1 Untersuchungszeitraum

Die augenärztlichen Untersuchungen sowie die Erhebung der Fragebögen im Rahmen der GPES wurden zwischen 2019 und 2021 durchgeführt. Aufgrund der besonderen gesetzlichen Regelungen bezüglich der SARS-Cov-19-Pandemie wurden die Untersuchungen für eine kurze Zeit unterbrochen. Die Auswertung der statistischen Daten der vorliegenden Arbeit erfolgte bis Mitte des Jahres 2021.

### 3.2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Auswahl der potenziellen Probanden für die Studie der vorliegenden Arbeit orientierte sich an folgenden Ein- und Ausschlusskriterien:

#### Einschlusskriterien:

Geburt der Teilnehmenden in der Universitätsmedizin Mainz zwischen den Jahren 1969 und 2002 mit einem daraus folgenden Alter bei den Untersuchungen von 18 bis 52 Jahren. Volljährigkeit und eine unterschriebene Einwilligungserklärung der Teilnehmenden wurden ebenfalls vorausgesetzt. Es erfolgte eine Stratifizierung für Alter und Geschlecht zwischen den verschiedenen Gruppen bei der Einladung.

#### Ausschlusskriterien:

Fehlende Bildaufnahme der Netzhaut mittels OCT sowie mangelnde Bildqualität der Aufnahmen.

Für eine endgültige Teilnahme der Probanden mussten alle Einschlusskriterien zutreffend sein, gleichzeitig durfte keines der Ausschlusskriterien vorliegen.

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

#### **3.3.1 Retrospektive Sichtung der Patientenakten**

Für jeden teilnehmenden Probanden wurden detaillierte Daten der Schwangerschafts- und Neonatalzeit erhoben und analysiert. Dazu wurden in den Archiven des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin sowie der Klinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit des Universitätsklinikums Mainz die Patientenakten der Probanden retrospektiv gesichtet.

Die retrospektiv erhobenen Daten umfassen das jeweilige Geburtsgewicht und Gestationsalter, anhand denen die Geburtsgewichtspersentilen nach Voigt (189) definiert wurden. Zudem wurden die Parameter Präeklampsie, Stillen der Mutter nach der Geburt, mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft, Gestationsdiabetes und Plazentainsuffizienz aus den Akten der Probanden und deren Mütter erhoben.

#### **3.3.2 Augenärztliche Untersuchung**

Die durchgeführte ophthalmologische Untersuchung beinhaltete einen Lang- und Cover-Test, eine Untersuchung des vorderen Augenabschnittes mittels Spaltlampe, eine Messung der objektiven Refraktion und des bestkorrigierten Visus mithilfe eines Autorefraktors (ARK-1s der Firma Oculus/NIDEK, Wetzlar, Deutschland). Es erfolgte zudem eine Messung des gemittelten Augeninnendrucks (Non-Kontakt-Tonometer NT-2000TM der Firma NIDEK Co., Japan). Die Studie beinhaltete darüber hinaus eine ausführliche Untersuchung mit einem SD-OCT-Gerät (Spektral-Domänen optische Kohärenztomographie- Spectralis® HRA+OCT der Firma Heidelberg Engineering). Hierbei wurde ein Makula-Blockscan, eine Messung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke, eine Glaukommessung sowie eine OCT-Angiographie von Makula und Papille durchgeführt. Die beschriebenen Untersuchungsschritte erfolgten sowohl für das linke als auch für das rechte Auge der Probanden.

### 3.3.3 Fragebogen und grundlegende Untersuchung

Die Teilnehmenden erhielten im Rahmen der Studie vor der ophthalmologischen Untersuchung einen ausführlichen Fragebogen. Dieser beinhaltete Fragen über die gesundheitliche und augenärztliche Anamnese des Probanden sowie eventuell eingenommene Medikamente. Zudem wurden die Probanden über die jeweilige soziale und familiäre Situation und über die Geburt und Kindheit befragt. Des Weiteren wurde eine ausführliche Schmerzanamnese erhoben. Die Teilnehmenden wurden gebeten, den Fragebogen vor der Untersuchung auszufüllen und zu dieser mitzubringen. Der zuvor ausgehändigte Fragebogen wurde am Untersuchungstag von den Studienmitarbeitern entgegengenommen und auf Vollständigkeit geprüft.

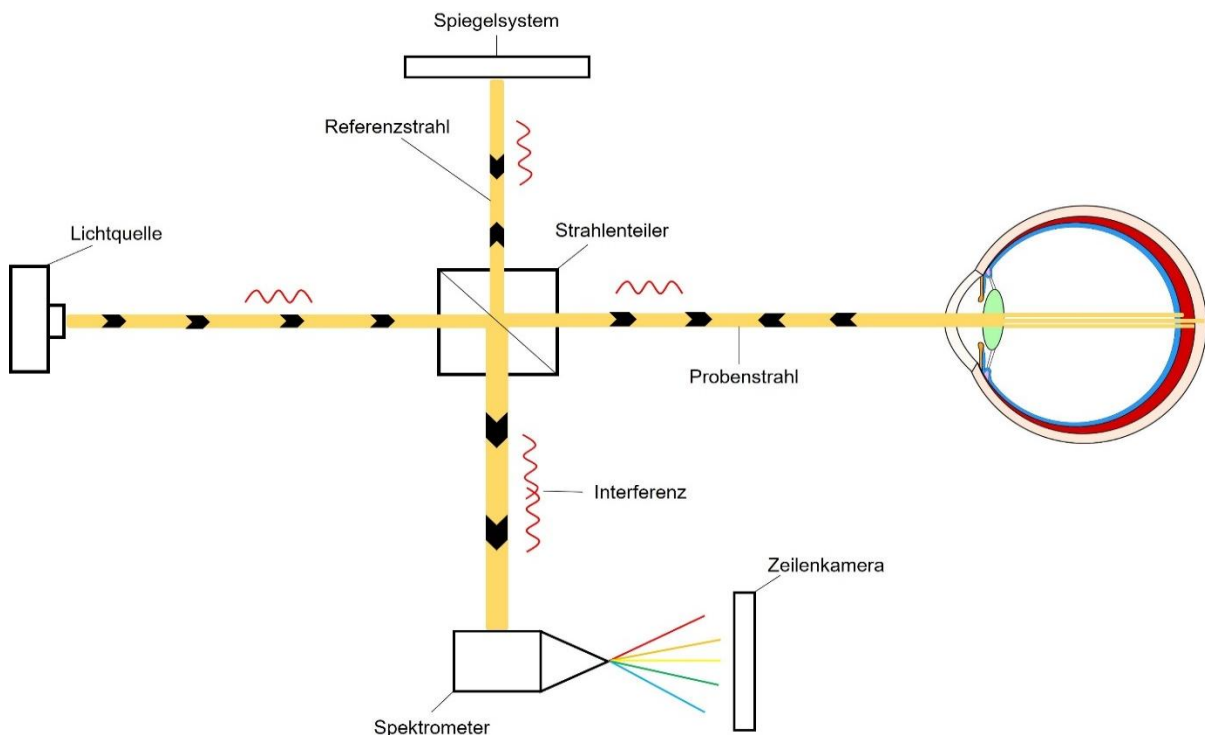
Die allgemeine Untersuchung beinhaltete eine Blutentnahme, eine Messung von Blutdruck- und Pulswerten im Hinblick auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, eine Erhebung der Körpermaße mit Bestimmung von Größe, Kopf-, Hals-, Taillen- und Hüftumfang sowie des aktuellen Gewichts.

### 3.4 Vermessung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke mittels OCT

#### 3.4.1 Funktionsweise der OCT

Die optische Kohärenztomografie ist ein bildgebendes Verfahren, das detailreiche Aufnahmen von Geweben mit brechenden Eigenschaften liefert und eine kontaktlose nicht-invasive Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnittes ermöglicht (208). Huang et al. publizierten im Jahr 1991 erstmalig eine in-vitro Darstellung des Messverfahrens und verglichen die Funktionsweise der OCT aufgrund ihrer ähnlichen Arbeitsweise mit der Sonographie (209, 210). Anstatt der Verwendung von Ultraschallwellen arbeitet das OCT hingegen mit Licht (211). Im Vergleich zu der Sonographie kann die OCT das zu untersuchende Gewebe circa 10- bis 100-mal genauer darstellen, da seine axiale Auflösung im Bereich weniger Mikrometer liegt (212, 213).

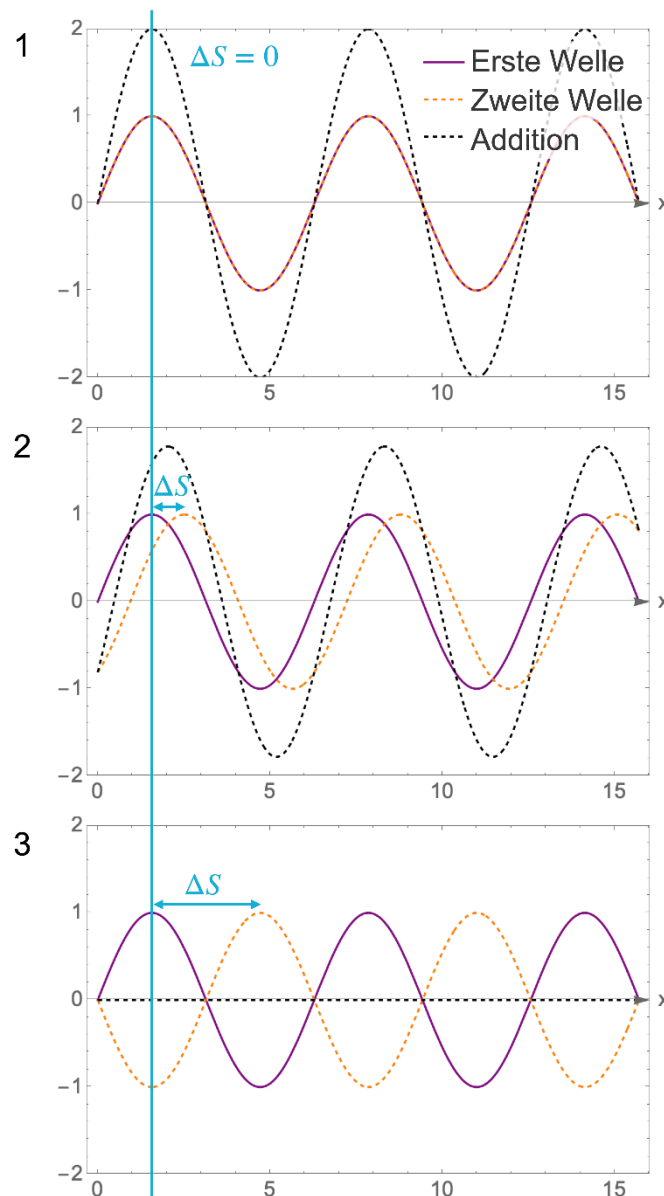
Die OCT macht sich dabei die physikalischen Eigenschaften von Licht zunutze, um biologische Strukturen wie die Netzhaut darzustellen. Lichtteilchen, Photonen genannt, treffen ausgehend



**Abbildung 4:** Funktionsweise der SD-OCT

*Kohärentes Licht einer bestimmten Wellenlänge trifft ausgehend von einer Lichtquelle auf den Strahlenteiler, welcher das Licht in einen Proben- und einen Referenzstrahl trennt. Der Referenzstrahl trifft auf ein Spiegelsystem, das sich in einer festgelegten Entfernung vom Strahlenteiler befindet. Der Probenstrahl hingegen trifft auf die Netzhaut und wird von den unterschiedlichen Gewebetiefen reflektiert. Referenz- und Probenstrahl treffen nach ihrer jeweiligen Reflektion wieder auf den Strahlenteiler. Es kommt zur Interferenz der beiden Strahlen. Das Interferenzspektrum wird von einem Spektrometer aufgespalten. Mithilfe einer Zeilenkamera wird darauffolgend ein elektrisches Signal generiert. Eigene Abbildung.*

von einer Lichtquelle auf das darzustellende Gewebe und werden von diesem entweder absorbiert oder reflektiert (214). Für die Messung sind vor allem die Photonen relevant, die von dem Gewebe reflektiert und somit detektiert werden können. In der grundlegenden Arbeitsweise der OCT (**Abbildung 4**) wird Licht in einem bestimmten Wellenlängenbereich von einer Lichtquelle ausgestrahlt. Dieses Licht trifft auf einen Strahlenteiler, welcher das Licht in einen Proben- und einen Referenzarm aufteilt und die voneinander getrennten Lichtstrahlen nach der Reflektion wieder zusammenführt. Der Referenzstrahl trifft auf einen Spiegel, der sich in einem bekannten Abstand von dem Strahlenteiler befindet.



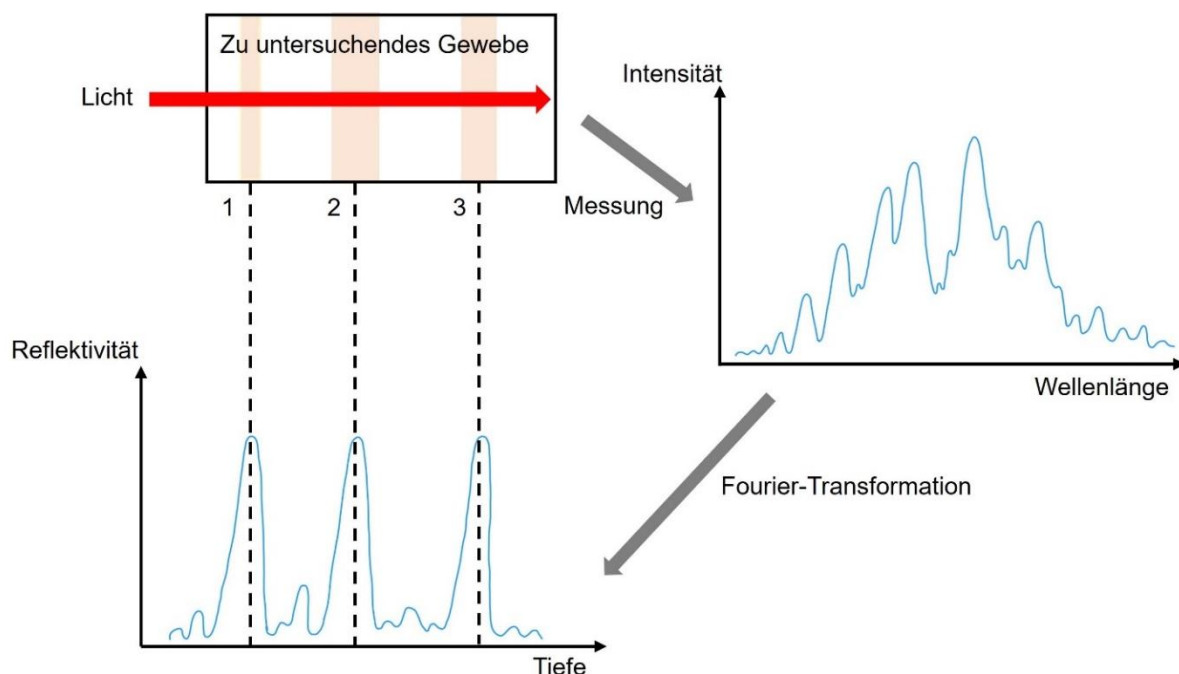
**Abbildung 5:** Interferenz von Lichtwellen

Darstellung der Interferenz (schwarz) je nach den unterschiedlichen Gangunterschieden  $\Delta S$  der verschiedenen ausgesendeten Wellenlängen (lila und orange). In (1) kommt es durch die Addition der Amplituden ohne Gangunterschied zu einer konstruktiven Interferenz mit einer Amplitudenverstärkung. Bei (2) beträgt der Gangunterschied beispielsweise 15 % einer Wellenlänge. Durch den moderaten Gangunterschied ist die Gesamtamplitude im Vergleich zu (1) verringert. In (3) kommt es durch den Gangunterschied von einer halben Wellenlänge dagegen zu einer destruktiven Interferenz mit Auslöschung der Amplituden. Eigene Abbildung.

Der Probenstrahl hingegen trifft auf das zu untersuchende Objekt, als Beispiel sei hier die Netzhaut angenommen. Der auf die Netzhaut treffende Referenzstrahl wird nun von den einzelnen Netzhautschichten unterschiedlich reflektiert.

Der Referenz- und der Probenstrahl legen aufgrund der verschiedenen Gewebetiefen und den jeweiligen Reflektionseigenschaften des Gewebes unterschiedliche Strecken zurück. Referenz- und Probenstrahl treffen, nachdem sie reflektiert wurden, zurück auf den Strahlenteiler. Da man die zeitliche Differenz des Wegunterschiedes aufgrund der hohen Lichtgeschwindigkeit nicht direkt erfassen kann, nutzt man das Prinzip der Interferenz. Das Licht kann im Wellenmodell als Welle mit verschiedenen Wellenlängen betrachtet werden. Die Interferenz beschreibt die Überlagerung von Wellenlängen des Lichts (**Abbildung 5**).

Man nutzt für die Untersuchung kohärentes Licht, also Licht mit fester Phasenbeziehung. Dieses monochromatische Licht besitzt eine gleiche Wellenlänge und Frequenz. Treffen zwei kohärente Lichtstrahlen wieder aufeinander, nachdem sie eine unterschiedliche Strecke zurückgelegt haben, kommt es zur Interferenz. In Abhängigkeit des Gangunterschiedes der Wellenlängen kommt es entweder zu einer konstruktiven oder einer destruktiven Interferenz. Bei der konstruktiven Interferenz kommt es zu einer Verstärkung der Wellen, bei der destruktiven Interferenz schwächen sich die Wellen gegenseitig ab bis hin zur Auslöschung. Diese verschiedenen entstehenden Interferenzmuster werden detektiert und lassen Rückschlüsse auf die Gewebeeigenschaften zu.



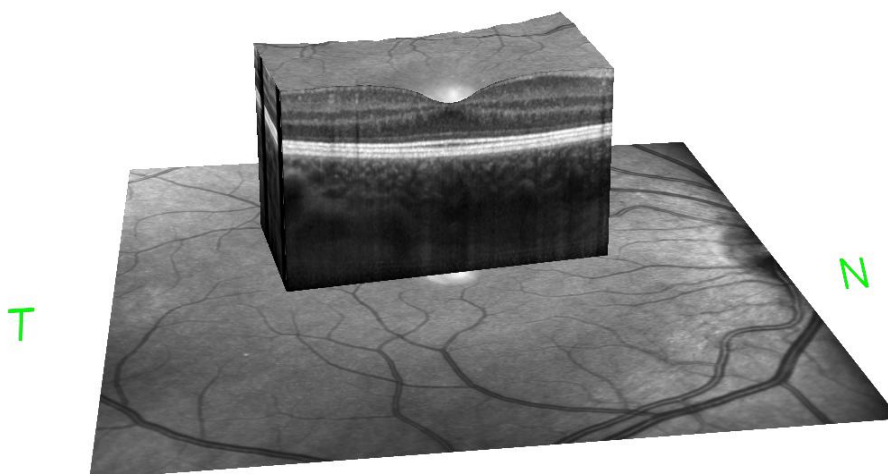
**Abbildung 6:** Darstellung der Bildentstehung bei einer FD-OCT

Das Licht dringt tiefenabhängig in das zu untersuchende Gewebe ein und es entsteht ein von Tiefe und den Eigenschaften des jeweiligen Gewebes abhängiges Interferenzmuster. Dieses Muster stellt somit kein einheitliches Spektrum dar, sondern bildet eine Superposition verschiedener Signale. Diese Überlagerung wird mittels der Fourier-Transformation mathematisch tiefenabhängig aufgetrennt. Eigene Abbildung modifiziert nachempfunden nach Horstmann et al. (214).

Grundsätzlich kann zwischen der Time-Domain-OCT (TD-OCT) und der Frequency-(Fourier) Domain-OCT (FD-OCT) unterschieden werden (215). Bei einer TD-OCT wird der Referenzstrahl bei jeder Messung angepasst, das heißt, die Weglänge wird durch Verstellen des Spiegelsystems verändert. Die auf das Interferometer treffenden Strahlen treten dementsprechend nur dann in Interferenz, wenn die zurückgelegte Strecke annähernd gleich ist. Diese Variante des OCT ist zeitaufwendiger, da die Stellung des Spiegelsystems immer angepasst werden muss. Aus diesem Grund wurde die TD-OCT immer häufiger von der FD-OCT ersetzt.

Bei der FD-OCT wird die Interferenz durch die Nutzung einzelner spektraler Elemente moduliert, das Spiegelsystem selbst wird folglich nicht bewegt (216). Zum einen können die einzelnen spektralen Anteile zeitlich versetzt nacheinander aufgenommen werden, in dem Stück für Stück verschiedene Wellenlängenbereiche durchlaufen werden, was bei der Swept Source-OCT (SS-OCT) der Fall ist. Zum anderen kann ein Spektrometer zum Einsatz kommen, wie bei der spektralen optischen Kohärenztomografie (Spectral Domain Optical Coherence Tomography), kurz SD-OCT.

Bei der SD-OCT wird als Lichtquelle eine Superlumineszenzdiode verwendet, welche Licht eines breiteren Wellenlängenbereichs generiert. Die SD-OCT sendet gleichzeitig Licht verschiedener Wellenlängen aus, die auf das Gewebe treffen. Das Spektrometer trennt diese unterschiedlichen Wellenlängenbereiche voneinander, sodass die Informationen der Interferenz für jeden Bereich einzeln aufgenommen werden können. Eine Zeilenkamera, die dem Spektrometer nachgeschaltet ist, detektiert das verwendete Lichtspektrum, aus welchem Daten registriert werden können. Zusätzlich ist in der SD-OCT ein Scannerspiegel eingebaut, der es ermöglicht, verschiedene Bereiche der Netzhaut zu erreichen, wodurch ein breites Areal aufgenommen werden kann.



**Abbildung 7:** Volumenscan der OCT

*Darstellung eines dreidimensionalen Volumenscans der Makula der Netzhaut, aufgenommen mit dem Spectralis® HRA OCT der Firma Heidelberg Engineering. Legende: T- temporal, N- nasal. Eigene Abbildung zur Verfügung gestellt von der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz.*

Durch die unterschiedlichen Gewebetiefen und Wellenlängen entsteht ein individuelles Interferenzmuster, das tiefenabhängig durch die Fourier-Transformation aufgetrennt wird (**Abbildung 6**) und so Rückschlüsse auf die Dimension des Gewebes ermöglicht (214). Die Fourier-Transformation ist ein mathematischer Algorithmus, der die aufgenommenen Datenpakete rechnerisch umsetzt (217). Durch die simultane Detektion verschiedener Wellenlängenbereiche und ihrer jeweiligen Interferenz bietet die Gruppe der FD-OCT eine praktikablere und zeitsparendere Untersuchungsmöglichkeit als die TD-OCT (217).

Aus den mathematisch ermittelten Informationen lässt sich ein sogenannter A-Scan ableiten. Dieser ist das Produkt einer tiefenabhängigen Messung an einem einzelnen Punkt. Die OCT misst die Reflektivität an vielen einzelnen Punkten nebeneinander und erzeugt so ein Schnittbild, auch B-Scan genannt. Werden diese Schnittbilder in einem nächsten Schritt zusammengesetzt, erhält man eine dreidimensionale Abbildung des untersuchten Gewebes (**Abbildung 7**). Moderne SD-OCT-Geräte nehmen bis zu 50 000 A-Scans pro Sekunde mit einer axialen Auflösung von mehreren  $\mu\text{m}$  auf, was die detaillierte dreidimensionale Gewebedarstellung ermöglicht (215, 218). Die Aufnahmequalität der erzeugten Bilder kann durch verschiedene Aspekte beeinflusst werden und soll für eine gute und möglichst artefaktarme Darstellung der Netzhaut möglichst hoch sein. A-Scans spiegeln die von den Gewebeeigenschaften bewirkte zurückgeworfene und detektierte Lichtintensität wider (215). Die Signalstärke wird folglich von der Gewebestruktur und ihren individuellen Reflexionseigenschaften beeinflusst. Ein wichtiger Einflussfaktor auf die Bildqualität ist das Rauschen. Das sogenannte Signal-Rausch-Verhältnis (Signal-to-Noise-Ratio), kurz SNR, beschreibt das Verhältnis dieser Signalstärke zum Hintergrundrauschen, also zu Reflexionen, die nicht eindeutig einer anatomischen Schichtstruktur zugeordnet werden können. Um eine qualitativ hochwertige Aufnahme zu generieren, sollte das Hintergrundrauschen möglichst gering, die SNR also dementsprechend hoch sein. Die SNR stellt somit die Sensitivität eines OCT-Gerätes dar. Moderne OCT-Geräte sind in der Lage, alle Rauschursachen, bis auf das Rauschen, das direkt durch die Detektion der einzelnen Lichtteilchen verursacht wird, zu beseitigen (215). Diese technische Grenze wird Shot Noise genannt. Die Einheit in der die SNR gemessen wird, ist Dezibel (dB). Im klinischen Alltag eingesetzte OCT-Geräte erreichen typischerweise eine Sensitivität von etwa 100 dB, was bedeutet, dass auch Strukturen dargestellt werden können, die  $10^{-10}$  mal schwächer reflektieren als ein normaler Spiegel (219). Weitere mögliche Störfaktoren werden durch Bewegungsartefakte verursacht. Um diese zu minimieren, arbeiten neue OCT-Geräte mit einem Eye-Tracking, bei welchem die Bewegungen des Auges entweder passiv durch eine mathematische Anpassung oder durch eine aktive Mitbewegung der Spiegelsysteme ausgeglichen werden (208). Somit kann die Bildqualität der Aufnahme verbessert und die Genauigkeit der Untersuchungen gewährleistet werden.

### 3.4.2 Darstellung der Netzhautschichten mittels OCT

Die OCT wird in der Augenheilkunde unter anderem verwendet, um die Schichten der Netzhaut im Detail mit einer hohen Auflösung darzustellen. Die Morphologie der Netzhaut korreliert mit der histologischen Anordnung und stellt die retinale Anatomie in situ als Schnittbild dar (218, 220, 221), was Huang et al. bereits 1991 postulierten (209).

Die OCT hat sich zum Goldstandard im Diagnostikspektrum von Erkrankungen der Netzhaut wie das Glaukom oder der diabetischen Retinopathie entwickelt (215, 218, 222, 223). Da viele dieser Netzhautpathologien mit Veränderungen der retinalen Dicke einhergehen und die Tiefenaufklärung für die Darstellung der Netzhautschichten essentiell ist, ist die OCT in der Diagnostik von Pathologien und der detaillierten Darstellung der Morphologie der Netzhaut ein geeignetes und vielfach genutztes Instrument (224).

Aufgrund ihrer kontaktlosen und nicht-invasiven Anwendungsmöglichkeit und im Zusammenspiel mit der höheren Auflösung und einfacheren Durchführbarkeit als alternative Bildgebungsmöglichkeiten wie beispielsweise der Sonographie oder der Magnetresonanztomografie, bietet die OCT die Möglichkeit, Gewebe wie die Netzhaut darzustellen, an denen keine Biopsien durchführbar sind (215).

Man macht sich bei der Anwendung der OCT-Geräte zunutze, dass sich der Brechungsindex von Licht in Gewebe von dem in der Luft unterscheidet. Die für jedes Gewebe unterschiedlichen Brechungsindizes basieren auf kleinsten Unterschieden im histologischen Gewebeaufbau und den daraus folgenden Dichteveränderungen (215). Lichtwellen breiten sich in Luft mit einer Brechzahl  $n \approx 1$  anders aus als in Gewebe mit der Brechzahl  $n > 1$ . In diesen dichteren Medien ist die Ausbreitung der Lichtwellen dementsprechend langsamer und es resultiert ein Gangunterschied  $\Delta S$ . Der Brechungsindex  $n$  ist als eine Konstante für das jeweilige Medium anzusehen; dies kann sich bei der Berechnung der Gewebedicke der Struktur zunutze gemacht werden. Sind die Brechungsindizes des Gewebes, das man darstellen möchte, bekannt, kann man über den optischen Weg die tatsächliche Dicke der jeweiligen Netzhautstruktur bestimmen (208, 225).

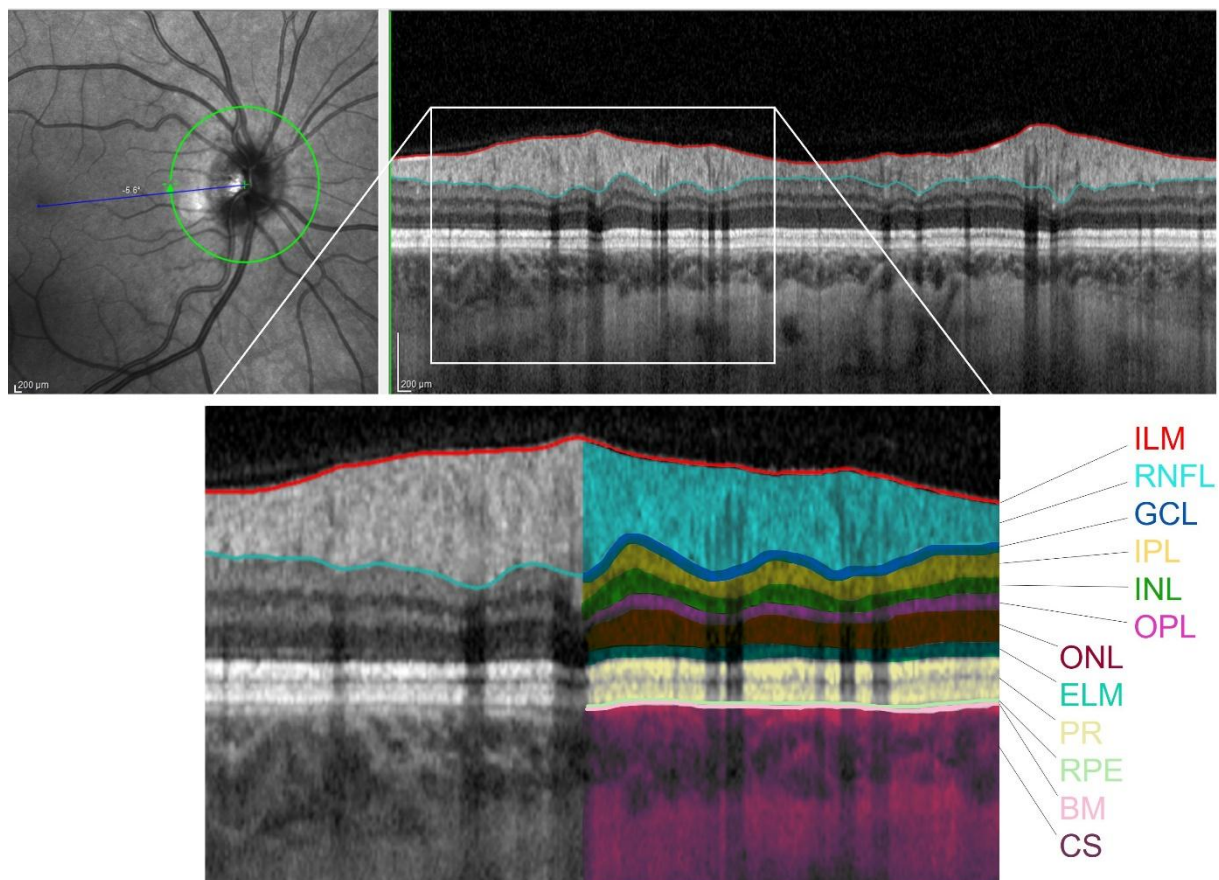
Zur Darstellung der einzelnen intraretinalen Strukturen wird ein Segmentierungs-Algorithmus verwendet, der die Netzhautschichten optisch voneinander trennt, was für die Dickenmessung und die folgende Diagnostik erforderlich ist (215, 221, 225).

Da die OCT mit Licht und den wegabhängigen Wellenlängeninterferenzen arbeitet, ist die Abbildung von morphologischen Strukturen von verschiedenen Faktoren abhängig. Zum einen ist relevant, wie viele Lichtteilchen in die zu detektierende Gewebetiefe gelangen, und zum anderen bestimmt die jeweilige Reflektivität, wie die Bilder im OCT dargestellt werden. Plexiforme Netzhautschichten, die Nervenfasern enthalten, werfen das Licht stärker zurück als die nukleären, also Zellkerne enthaltenden, Schichten der Netzhaut (218, 222, 225, 226). Je

nach verwendetem Farbschema werden hyperreflektive Areale hell und hyporeflektive dunkel dargestellt. Dieses Muster kann auch invertiert wiedergegeben werden.

Die zehn Schichten der Netzhaut werden je nach ihrer Reflektivität im OCT abgebildet.

**Abbildung 8** zeigt die einzelnen Netzhautschichten in der peripapillären Region. Die Nervenfaserschicht und das retinale Pigmentepithel markieren jeweils die anteriore und posteriore Grenze der Netzhaut und erlauben somit die Quantifizierung ihrer Dicke (218). Die innere Grenzmembran (ILM) liegt direkt dem Glaskörper an. Direkt unterhalb befindet sich die retinale Nervenfaserschicht (RNFL) mit einer hohen Reflektivität, deren Dicke zur Papille hin zunimmt. Gegensätzlich dazu verhält sich die Ganglienzellschicht (GCL), deren Dicke parafoveal ihr Maximum aufweist und peripapillär wieder abnimmt, ebenso wie die innere plexiforme Schicht (IPL). Die folgende innere Körnerschicht (INL) reflektiert weniger, da sie die Zellkörper der bipolaren Zellen enthält. Die äußere plexiforme Schicht (OPL) wirft das ausgesendete Licht hingegen wieder stark zurück, was laut Drexler et al. bedingt wird durch die quer verlaufenden Axone der Fotorezeptoren in dieser Schicht (225). Die äußere Körnerschicht (ONL) wird von den Zellkörpern der Fotorezeptorzellen gebildet und reflektiert das auftreffende Licht somit wieder weniger stark. Die folgende äußere Grenzschicht (ELM) stellt eine Verbindung zwischen den die Retina durchziehenden Müllerzellen und den beiden



**Abbildung 8:** Peripapilläre Netzhautschichten in der OCT

Aufnahme der Darstellung mit der Spectralis® HRA + OCT der Firma Heidelberg Engineering. Abkürzungen siehe Text. Eigene Abbildung zur Verfügung gestellt von der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz.

tieferliegenden Fotorezeptorschichten (PR) dar, deren hohe Reflektivität durch den hohen Mitochondriengehalt verursacht wird (226). Das retinale Pigmentepithel (RPE) liegt direkt auf der Bruchmembran (BR) und begrenzt die Netzhaut nach posterior. Das retinale Pigmentepithel enthält Melanin, wodurch die starke Spiegelung des Lichts erklärt werden kann (226). Neben den Netzhautschichten kann auch das choroideale Stroma (CS) dargestellt und beurteilt werden.

Die in **Abbildung 8** zu erkennenden senkrechten Verschattungen stellen größere intraretinale Gefäße dar, die mit der optischen Kohärenztomografie-Angiografie (OCTA) separat beurteilt werden können.

Die OCT ermöglicht Messungen der Netzhautdicke mit einer sehr hohen Genauigkeit und Reproduzierbarkeit (222). Aus diesem Grund ist die OCT auch ideal für Verlaufskontrollen geeignet (227). Die Abbildung der Gesamtdicke und der Dicke der einzelnen Netzhautschichten ermöglicht die Erstellung eines Dickenprofils für einen bestimmten Netzhautabschnitt. Die Schichtdarstellung ist für verschiedene Bereiche der Netzhaut anwendbar; neben dem gezeigten peripapillären Schichtprofil kann beispielsweise auch der Bereich der Makula genau untersucht und mögliche pathologische Veränderungen dargestellt werden.

### 3.4.3 Untersuchungen mittels OCT im Probandenkollektiv

Die Untersuchungen der Probanden wurden mit der Spectralis® HRA+OCT der Firma Heidelberg Engineering durchgeführt (**Abbildung 9**). Dieses Gerät arbeitet bei A-Scans mit einer axialen Auflösung von 7 µm und einer lateralen Auflösung von 14 µm. Die Superlumineszenzdiode arbeitet mit einer durchschnittlichen Wellenlänge von 870 nm.

Vor der Durchführung der Untersuchung wurden alle Teilnehmenden über die Nicht-Invasivität und Kontaktlosigkeit aufgeklärt. Die Untersuchungen wurden an Augen mit nicht erweiterten Pupillen in einem abgedunkelten Raum durchgeführt.

Die Teilnehmenden wurden gebeten, ihr Kinn auf der Kinnstütze abzulegen und mit der Stirn den Stirnbügel zu berühren, um eine optimale Kopfposition zu ermöglichen. Bei nicht passender Höhe wurde die Kinnstütze manuell angepasst. Für die Untersuchung wurde mit dem rechten Auge begonnen.

Die Teilnehmenden wurden angeleitet, das in ihrem Sichtfeld befindliche blaue Kreuz während der gesamten Untersuchung zu fixieren. Das Kameraobjektiv wurde nach Aktivierung des Lasers unter Fixierung der Pupille des Probanden langsam auf das Auge zubewegt. Feinjustierungen der auf dem Bildschirm sichtbaren Position wurden über einen Joystick vorgenommen.

Das jeweilige Messfeld wurde manuell über den Bildschirm angepasst. Bevor die Bildaufnahme gestartet wurde, wurde sichergestellt, dass sich die Qualität der Aufnahme ausreichend hoch darstellte, indem Position und Entfernung anhand des angezeigten Vorschaubildes überprüft wurden.

Falls es nicht möglich war, einen Scan zu generieren, wurde ein zweiter Versuch unternommen. Nach Möglichkeit wurde das nicht zu untersuchende Auge abgedeckt. Bei Unschärfe wurde die Aufnahme manuell über den Fokusknopf verbessert. Die Untersuchung des linken Auges erfolgte anschließend nach dem gleichen Prinzip. Die Aufnahmen wurden nicht durch Blinzeln der Probanden beeinflusst. Jedes generierte Bild wurde von einem geschulten Mitarbeiter auf Segmentierungsfehler und mangelnde Aufnahmequalität geprüft. Es wurden nur Aufnahmen in die Auswertung eingeschlossen, wenn die Bildqualität eine ausreichende Signalstärke mit mehr als 15 dB betrug (Wertungsbereich: 0 dB bei keinem bis 40 dB bei einem ausgezeichneten Signal) und die Bilder weder Segmentierungsfehler noch Dezentrierungen aufwiesen. Die Scans wurden manuell auf eine korrekte automatisierte Grenzbestimmung überprüft.



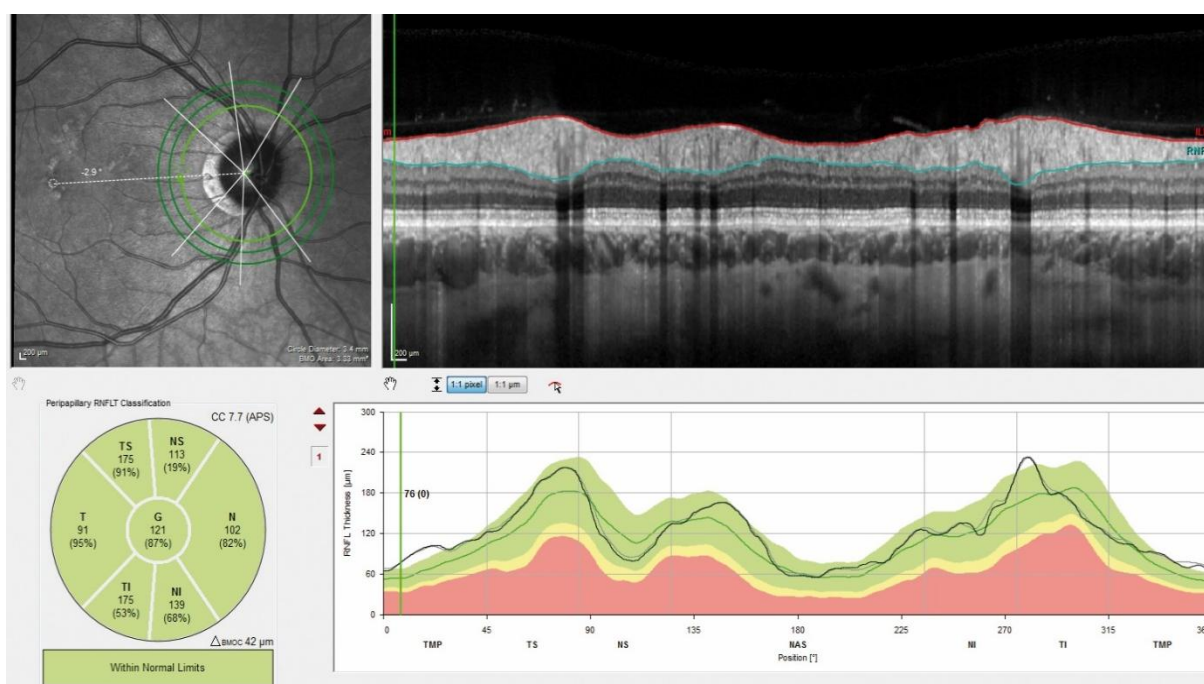
**Abbildung 9:** OCT-Gerät Spectralis® der Firma Heidelberg Engineering

Für die SD-OCT-Untersuchungen verwendetes Gerät im Rahmen der GPES der Universitätsmedizin Mainz. Eigene Aufnahme.

### 3.4.4 Bestimmung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke im Probandenkollektiv

Für die Bestimmung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke bei den Probanden der vorliegenden Studie wurde in der SD-OCT ein peripapillärer zirkulärer Scan mit einem Scanwinkel von 12° vorgenommen. Die Bilder wurden unter Zuhilfenahme des Eye-Trackings mit einer Standardeinstellung der kornealen Krümmung von 7 mm und einem Dioptrienausgleich von 0 Dioptrien aufgenommen. Die automatische Segmentierung wurde mit dem Heidelberg Eye Explorer Software Tool vorgenommen (HEYEX Softwareversion 6.13.3.0).

Um die Dicke der pRNFL fehlerfrei darzustellen, arbeitet die OCT mit einem Anatomic Position System (APS), das eine für jeden Patienten individuelle Karte des Fundus erstellt. Dafür verwendet das Gerät bestimmte feste Punkte auf dem Fundus, um trotz möglicher anatomischer Abweichungen vergleichbare Analysen zwischen den Patienten erstellen zu können. Diese Landmarken sind zum einen das Zentrum der Fovea und zum anderen die Öffnung der Bruchmembran am Sehnervenkopf (215). Die sogenannte Fovea-Papillen-Achse folgt dem natürlichen anatomischen Aufbau der Netzhautschichten (223) und wird als



**Abbildung 10:** Messung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke mit SD-OCT

Die papillenzentrierte zirkuläre Messung wird angepasst an die Fovea-Papillen-Achse vorgenommen (oben links). Es erfolgt die Erstellung eines B-Bildes der einzelnen zirkulär aufgenommen Scans, auf dem die RNFL sowie die ILM farblich markiert sind (oben rechts). Die Messung wird in sechs Sektoren unterteilt und farblich abgebildet (unten links). Zusätzlich berechnet die Software ein Dickenprofil (unten rechts). Auf der y-Achse wird die jeweilige RNFL-Dicke in µm dargestellt. Auf der x-Achse befindet sich die Position der Sektoren in °. Die Reihenfolge der sektoralen Darstellung ist temporal, superior, nasal, inferior, temporal (TSNIT). Aufnahme der Darstellung mit der Spectralis® HRA + OCT der Firma Heidelberg Engineering. Eigene Abbildung zur Verfügung gestellt von der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz.

Orientierung für die Bildposition genutzt. Die aufgenommenen Scans werden im Verhältnis zu der Fovea-Papillen-Achse definiert. Diese Technik ermöglicht auch die Kontrolle der Netzhautschichten bei Folgeuntersuchungen auf eventuelle pathologische Veränderungen, da die Scans an festen Punkten orientiert aufgenommen werden (215).

**Abbildung 10** zeigt die OCT-Aufnahme eines peripapillären Dickenprofils der Netzhaut. Für die Messung der pRNFL wurde ein Kreisscan, der einen Durchmesser von 3,5 mm abbildet, auf die Papille zentriert und die Messung gestartet. Die Messung des zirkulären Scans beginnt und endet nach der Orientierung der Fovea-Papillen-Achse im temporalen Bereich (oben links) und erfolgt zirkulär in 360° im Uhrzeigersinn um die Papille. Die pRNFL-Dicke wird sowohl global als auch in definierten Sektoren erfasst und in  $\mu\text{m}$  gemessen (unten links). Diese Sektoren werden Garway-Heath-Sektoren genannt und umfassen sechs Bereiche: nasal superior (NS, 90°- 135°), nasal (N, 135°- 225°), nasal inferior (NI, 225°- 270°), temporal inferior (TI, 270°- 315°), temporal (T, 315°- 45°) und temporal superior (TS, 45°- 90°).

Die Unterteilung der Netzhautdicke in Sektoren dient der genaueren Beurteilung der peripapillären Netzhautbereiche, um möglicherweise bestehende Pathologien einem definierten Sektor zuordnen zu können und im weiteren Verlauf bei erneuten Kontrollen eine genaue Zuordnung zu einem bestimmten Bereich der peripapillären Netzhaut zu ermöglichen. Zusätzlich wird ein den gesamten Scan umfassender globaler Durchschnittswert (G) abgebildet (unten links). Anhand des erstellten B-Bildes kann die Netzhautmorphologie des Probanden individuell beurteilt werden (oben rechts). Zusätzlich werden die erhobenen Messwerte der Sektoren in einem Dickenprofil farbkodiert dargestellt (unten rechts). Die erfassten Werte werden von der Software automatisch nach einem Scanprofil mit einer altersangepassten, europäischen Referenzgruppe verglichen, die aus 218 Augen zwischen 20 und 87 Jahren besteht. Befindet sich der individuelle Messwert eines Probanden in einem Sektor zwischen der 5.-95. Perzentile, liegt dieser innerhalb der durchschnittlichen Referenzwerte und der betreffende Bereich wird grün dargestellt. Bei einer pRNFL-Dicke, die unterhalb der 5., aber oberhalb der 1. Perzentile liegt, wird der betreffende Sektor gelb gefärbt- im Sinne eines grenzwertigen Befundes. Bei erhobenen Daten, die unterhalb der 1. Perzentile eingruppiert werden, wird der Sektor rot eingefärbt und markiert somit ein auffälliges Ergebnis (228). Die schwarze Linie bildet das pRNFL-Dickenprofil des aktuell untersuchten Patienten ab; die grüne Linie stellt die Werte der Referenzpopulation dar. Eine graue Linie zeigt die Referenzwerte für nachfolgende Untersuchungen des gleichen Patienten (228). Die Grenze der Papille wird durch den Abbruch der Bruchmembran im Schnittbild markiert. Die pRNFL-Messungen wurden an die Brechkraft des Auges angepasst, indem die korneale Krümmung und das sphärische Äquivalent mit einbezogen wurden (229). In Kommunikation mit Heidelberg Engineering wurden diesbezüglich dieselben Parameter verwendet, die auch in der HEYEX-Software genutzt wurden, um die Augenvergrößerung anzupassen (6).

### 3.5 Erfassung von Refraktion und Sehschärfe

Die Untersuchung von Refraktion und Sehschärfe wurde mit einem Autorefraktor- Keratometer durchgeführt (ARK-1 der Firma Oculus/NIDEK, Wetzlar, Deutschland).

Die Sehschärfe wurde mittels sphärischen Äquivalents dargestellt und mittels folgender Formel berechnet:

$$\text{Sphärisches Äquivalent} = 0,5 \cdot \text{Zylinder} + \text{Sphärischer Korrekturwert}$$

Der sphärische Korrekturwert ist als Hauptbrechwert definiert und kann sowohl positive als auch negative Werte annehmen, entsprechend einer Weit- oder Kurzsichtigkeit. Mittels der zylindrischen Korrektur wird ein möglicherweise vorhandener Astigmatismus ausgeglichen. Für die Untersuchung der objektiven Refraktion wurden die Teilnehmenden gebeten, einen ihnen angezeigten Ballon zu fixieren. Die Messung wurde bei korrekten Einstellungen automatisch gestartet.

Die Untersuchung des bestkorrigierten Visus erfolgte mittels des Anzeigens von Sehtafeln. Eine Reihe der Sehtafel wurde als korrekt erkannt eingestuft, wenn die Teilnehmenden 60 % und mehr der angezeigten Symbole richtig erkennen konnten.

Analog zu den weiteren durchgeführten augenärztlichen Tests wurde auch bei der Erfassung von Refraktion und Sehschärfe jedes Auge separat untersucht.

### **3.6 Kovariablen**

Im Rahmen der statistischen Auswertung der vorliegenden Arbeit wurden Variablen bestimmt, die Einfluss auf die Zielparameter haben und somit potenzielle konfundierende Faktoren darstellen können. Diese Variablen sind das Alter (Jahre), das Geschlecht (weiblich), das Gestationsalter (Wochen), das Geburtsgewicht (Gramm), die Geburtsgewichtspersentile (Kategorie), eine Plazentainsuffizienz (ja), eine Präeklampsie (ja), Stillen der Mutter (ja) sowie mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft (ja).

### 3.7 Statistische Analyse

Als Hauptparameter wurde die sektorale und globale peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke festgelegt. Die sektorale Unterteilung umfasst superonasal, inferonasal, nasal, superotemporal, inferotemporal und temporal. Für diesen Hauptparameter erfolgte die Anwendung einer deskriptiven Statistik.

Für dichotome Parameter wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet, für annähernd normalverteilte Werte erfolgte eine Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung. Für nicht-normalverteilte Werte wurden der Median und die Interquartilsabstände bestimmt. Es wurde eine lineare Regressionsanalyse und eine Korrektur mit generalisierten Schätzgleichheiten (General Estimating Equations - GEE) vorgenommen, um Korrelationen und Assoziationen zwischen übereinstimmenden Augen zu berücksichtigen. Die Hauptvariablen wurden in einem ersten Modell in einer univariablen Analyse mit den Parametern Gestationsalter (Wochen), Geburtsgewicht (Gramm), Geburtsgewichtspersentile (Kategorie), Stillen der Mutter (ja), Präeklampsie (ja) und Plazentainsuffizienz (ja) korreliert. In einem zweiten Modell erfolgte eine Assoziation der genannten Parameter mit der Hauptvariable der pRNFL-Dicke und eine Testung mittels multivariabler Analyse.

Der Parameter mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft (ja) wurde in einem univariablen Modell getestet, da nur wenige Teilnehmende in dem vorliegenden Kollektiv diese Bedingung erfüllten. Zudem wurde ein potenzieller Zusammenhang zwischen der globalen pRNFL-Dicke und der Sehschärfe (gemessen in Dioptrien) untersucht und für diese Konstellation der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet.

Die vorliegende Arbeit ist eine explorative Datenanalyse, in welcher keine Angleichungen für multiple Testungen vorgenommen wurden.

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit kommerziell verfügbarer Software (IBM SPSS 20.0 der SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Probandencharakteristika

#### 4.1.1 Allgemeine Charakteristika

Insgesamt wurden im Rahmen der GPES 300 reifgeborene Probanden eingeschlossen. Nach Ausschluss von 15 Probanden und 53 untersuchten Augen aufgrund von nicht durchführbarer pRNFL-Messungen mittels SD-OCT, Segmentierungsfehlern, Dezentrierung oder zu geringer Bildqualität flossen die Untersuchungsbefunde von 547 Augen und 285 Probanden in die Auswertung im Rahmen der vorliegenden Dissertation ein.

Das durchschnittliche Alter der Teilnehmenden lag bei  $29,9 \pm 9,4$  Jahren (MW $\pm$ SD); davon waren 151 weiblich (52,9 %).

Das Gestationsalter zum Geburtszeitpunkt lag bei allen eingeschlossenen Probanden  $\geq 37$  SSW und das Geburtsgewicht jedes Teilnehmenden wurde anhand der Gewichtszentilen nach Voigt (189) einem Perzentilenwert zugeordnet. Der Anteil der Rekrutierungseffizienz lag bei 52,6 % für Individuen, die aufgrund ihres Geburtsgewichts als SGA oder LGA eingestuft wurden, und bei 48,3 % für AGA-Probanden. Die Teilnehmenden wurden in Abhängigkeit von ihrer Geburtsgewichtscharakteristika in fünf Studiengruppen eingeteilt. In Gruppe 1 wurden Probanden mit einem Geburtsgewicht  $< 3$  Perzentilen eingeordnet. Diese beinhaltete 39 Teilnehmende, von denen in der Auswertung die Untersuchungsergebnisse von insgesamt 74 Augen berücksichtigt wurden. Gruppe 2 inkludierte Individuen mit einem Geburtsgewicht zwischen den Perzentilen 3- $< 10$  und setzte sich aus 38 Teilnehmenden mit insgesamt 73 eingeschlossenen Augen zusammen. In Gruppe 3 wurden 253 Augen von 132 Teilnehmenden eingeschlossen, deren Geburtsgewicht zwischen den Perzentilen 10–90 lag. 70 Augen von insgesamt 36 Probanden mit Gewichtszentilen von  $> 90$ -97 bildeten Gruppe 4. In Gruppe 5 wurden 77 Augen von 40 Probanden mit einem Geburtsgewicht  $> 97$  Perzentilen eingruppiert.

## 4.1.2 Geburtssparameter

**Tabelle 1** zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung der in die Studie eingeschlossenen Probanden, sowie das Geburtsgewicht und das individuelle GA. Die Parameter wurden gruppiert nach Perzentilenkategorie dargestellt. Von den insgesamt 285 Teilnehmenden wiesen 13,6 % eine extreme SGA und 13,3 % eine moderate SGA auf. 12,6 % der Probanden wurden als moderat LGA und 14 % als extrem LGA eingestuft. Die restlichen 46,5 % der Teilnehmenden wurden als AGA klassifiziert. Gruppe 1 mit den Probanden mit extremer SGA wies von allen Gruppen das niedrigste GA mit  $37,8 \pm 1,2$  SSW auf, das mit steigender Gewichtssperzentilenkategorie zunahm. Das Alter der Probanden zum Untersuchungszeitpunkt unterschied sich nicht maßgeblich zwischen den fünf Gruppen.

	Extrem SGA	Moderat SGA	AGA	Moderat LGA	Extrem LGA
<b>Geburtsgewichtssperzentile</b>	<3	3 bis <10	10 bis 90	>90 bis 97	>97
Probanden (n) / Augen (n)	<b>39 / 74</b>	<b>38 / 73</b>	<b>132 / 253</b>	<b>36 / 70</b>	<b>40 / 77</b>
Geschlecht (Frauen) (%)	22 (56,4 %)	20 (52,6 %)	75 (56,8 %)	16 (44,4 %)	18 (45,0 %)
Alter (Jahre)	29,0 $\pm$ 9,4	30,1 $\pm$ 9,5	29,6 $\pm$ 9,2	29,4 $\pm$ 9,3	31,6 $\pm$ 10,3
Geburtsgewicht (g)	2082 $\pm$ 334	2694 $\pm$ 350	3420 $\pm$ 397	4281 $\pm$ 296	4740 $\pm$ 591
Gestationsalter (Wochen)	37,8 $\pm$ 1,2	38,5 $\pm$ 1,4	39,3 $\pm$ 1,3	40,0 $\pm$ 1,4	40,3 $\pm$ 1,2
(Minimum - Maximum)	(37–41)	(37–42)	(37–43)	(37–43)	(37–43)

**Tabelle 1:** Charakteristika der Probanden- Allgemeine Charakteristika und Geburtssparameter

Die allgemeinen Patientencharakteristika wie Geschlecht und Alter zum Untersuchungszeitpunkt sowie die Geburtssparameter Geburtsgewicht und Gestationsalter mit Minimum und Maximum wurden anhand der Patientenakte und des Fragebogens erhoben und für die fünf nach Geburtsgewichtssperzentilen kategorisierten Teilnehmergruppen dargestellt.

**Legende:**

g– Gramm, n- Anzahl, SGA- Small for Gestational Age, AGA- Appropriate for Gestational Age, LGA- Large for Gestational Age

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

### 4.1.3 Schwangerschaftsparameter

Die Einflüsse, denen die Probanden während dem Verlauf der Schwangerschaft ausgesetzt waren, sind in **Tabelle 2** dargestellt.

Eine Präeklampsie während der Schwangerschaft trat in allen Gruppen bei insgesamt 32 Probanden auf. Der höchste Anteil an Präeklampsien fand sich in der Gruppe mit extremer SGA, in der 25,6 % der Mütter der Teilnehmenden in der Schwangerschaft von der Erkrankung betroffen waren. In der Gruppe mit extremer LGA lag der Anteil an Präeklampsie bei den Teilnehmenden bei 17,5 %. Der Anteil einer maternalen Plazentainsuffizienz war ebenfalls, an der Anzahl der Probanden pro Gruppe bemessen, am größten in der Gruppe mit schwerer SGA, in der auch hier 25,6 % der Teilnehmenden betroffen waren.

Der Anteil der Probanden, deren Mütter im Verlauf der Schwangerschaft rauchten, lag in der Gruppe mit extremer SGA bei 10,3 %. In den Gruppen mit AGA und extremer LGA lag der Anteil mit 5,3 % und 5 % ähnlich hoch. Ein Gestationsdiabetes kam am häufigsten bei Müttern von Probanden mit schwerer LGA vor und bezifferte sich hier auf 5 %. In Gruppe 1 wurden 43,6 % der Kinder gestillt, in Gruppe 5 hingegen 77,5 %. Die Anzahl der stillenden Mütter steigerte sich mit höheren Gewichtskategorien. Insgesamt betrachtet wies die Gruppe der schweren SGA häufiger Schwangerschaftskomplikationen auf als die restlichen Gruppen.

	<b>Extrem SGA</b>	<b>Moderat SGA</b>	<b>AGA</b>	<b>Moderat LGA</b>	<b>Extrem LGA</b>
<b>Geburtsgewichtspersentile</b>	<b>&lt;3</b>	<b>3 bis &lt;10</b>	<b>10 bis 90</b>	<b>&gt;90 bis 97</b>	<b>&gt;97</b>
Probanden (n) / Augen (n)	<b>39 / 74</b>	<b>38 / 73</b>	<b>132 / 253</b>	<b>36 / 70</b>	<b>40 / 77</b>
Präeklampsie (ja)	10 (25,6 %)	2 (5,3 %)	11 (8,3 %)	2 (5,6 %)	7 (17,5 %)
Plazentainsuffizienz (ja)	10 (25,6 %)	0 (0 %)	2 (1,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Rauchen (ja)	4 (10,3 %)	0 (0 %)	7 (5,3 %)	0 (0 %)	2 (5 %)
Gestationsdiabetes (ja)	1 (2,6 %)	0 (0 %)	1 (0,8 %)	1 (2,8 %)	2 (5 %)
Stillen (ja)	17 (43,6 %)	19 (50 %)	76 (57,6 %)	24 (66,7 %)	31 (77,5 %)

**Tabelle 2:** Charakteristika der Probanden- Schwangerschaft

Die Charakteristika bezüglich der Schwangerschaft (Präeklampsie, Plazentainsuffizienz, Rauchen, Gestationsdiabetes und Stillen) wurden anhand der Patientenakte und des Fragebogens erhoben und für die fünf nach Geburtsgewichtspersentilen kategorisierten Teilnehmergruppen dargestellt.

**Legende:**

n- Anzahl, SGA- Small for Gestational Age, AGA- Appropriate for Gestational Age, LGA- Large for Gestational Age  
Angabe als absolute Zahl oder Anteil an der Gruppe (%)

#### 4.1.4 Okuläre Parameter

Die fünf Gruppen wurden hinsichtlich ihres Augeninnendruckes und ihrer Sehschärfe untersucht. Die Untersuchungsergebnisse sind in **Tabelle 3** dargestellt. Die Refraktion wurde mittels sphärischen Äquivalents in Dioptrien angegeben, dessen Berechnung den Einfluss eines Astigmatismus ausgleicht. Negative Werte des sphärischen Äquivalents weisen auf eine Kurzsichtigkeit hin, positive auf eine Weitsichtigkeit.

Die Werte der Sehschärfe innerhalb der Gruppen unterschieden sich kaum zwischen rechtem und linkem Auge. Die Gruppe mit extremer LGA wies die geringsten Standardabweichungen auf.

Neben der Bestimmung der Sehschärfe wurde der Augeninnendruck in mmHg bei den Teilnehmenden an beiden Augen gemessen. Dabei fiel auf, dass keine der Gruppen einen als pathologisch einzustufenden Augeninnendruck >21 mmHg aufwies und gruppenübergreifend normwertige Drücke gemessen wurden.

	<b>Extrem SGA</b>	<b>Moderat SGA</b>	<b>AGA</b>	<b>Moderat LGA</b>	<b>Extrem LGA</b>
<b>Geburtsgewichtspersentile</b>	<b>&lt;3</b>	<b>3 bis &lt;10</b>	<b>10 bis 90</b>	<b>&gt;90 bis 97</b>	<b>&gt;97</b>
Probanden (n) / Augen (n)	<b>39 / 74</b>	<b>38 / 73</b>	<b>132 / 253</b>	<b>36 / 70</b>	<b>40 / 77</b>
Sphärisches Äquivalent (dpt) RA	-0,12±3,50	-0,21±2,35	-0,23±2,56	-0,13±2,28	-0,00±1,6
Sphärisches Äquivalent (dpt) LA	-0,11±3,49	-0,20±2,34	-0,24±2,57	-0,12±2,27	-0,01±1,97
Intraokulärer Druck (mmHg) RA	14,0±2,7	14,2±2,8	14,0±2,8	14,3±3,0	13,9±2,5
Intraokulärer Druck (mmHg) LA	14,1 ±2,8	14,3±2,9	14,0±2,7	14,29±3,0	13,9±2,6

**Tabelle 3:** Charakteristika der Probanden- Okuläre Parameter

Die okulären Parameter sphärisches Äquivalent und intraokulärer Druck zum Untersuchungszeitpunkt wurden anhand der ophthalmologischen Untersuchung jeweils für das linke und rechte Auge erhoben und für die fünf nach Geburtsgewichtspersentilen kategorisierten Teilnehmergruppen dargestellt.

**Legende:**

dpt- Dioptrien, mmHg- Millimeter Quecksilbersäule, RA- rechtes Auge, LA- linkes Auge, n- Anzahl, SGA- Small for Gestational Age, AGA- Appropriate for Gestational Age, LGA- Large for Gestational Age, Mittelwert±Standardabweichung

## 4.2 Veränderungen der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke

### 4.2.1 Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke bei SGA, AGA und LGA

Die gemessenen Veränderungen der pRNFL für die fünf Studiengruppen sind in **Tabelle 4** jeweils für das rechte und linke Auge dargestellt. Die pRNFL-Dicke wurde sowohl global als auch für die einzelnen Sektoren per SD-OCT gemessen.

	Extrem SGA	Moderat SGA	AGA	Moderat LGA	Extrem LGA
<b>Geburtsgewichtszentile</b>	<3	3 bis <10	10 bis 90	>90 bis 97	>97
Probanden (n) / Augen (n)	39 / 74	38 / 73	132 / 253	36 / 70	40 / 77
<b>pRNFL (µm)</b>					
<b>Rechtes Auge</b>					
Global	97,9±8,8**	99,1±11,1**	104,9±9,0	101,4±10,7#	105,2±9,6
Superotemporal	143,7±14,8#	146,4±19,4	150,8±18,5	149,9±21,3	151,5±16,0
Temporal	72,2±9,7	74,8±15,2	73,5±12,0	73,6±16,0	75,1±14,7
Inferotemporal	144,3±16,6	147,9±25,2	151,9±20,0	146,6±19,9	148,3±23,6
Inferonasal	108,0±25,4#	104,6±25,0#	119,6±21,4	113,8±22,1	119,6±22,1
Nasal	68,1±12,3**	72,3±16,1#	78,6±14,8	74,6±11,2	81,2±13,7
Superonasal	106,7±16,7#	111,1±13,7**	113,0±19,1	104,6±16,6#	109,8±17,4
<b>Linkes Auge</b>					
Global	99,1±10,0**	94,3±11,4**	104,7±9,1	102,1±10,7	104,8±10,2
Superotemporal	141,3±16,6#	143,2±23,3#	150,9±16,1	148,3±20,2	147,3±17,1
Temporal	71,5±11,2	72,5±13,5	73,0±10,3	72,9±14,5	75,3±17,2
Inferotemporal	142,9±20,7#	149,0±23,3	154,1±18,5	148,8±22,9	148,7±24,0
Inferonasal	103,9±24,3#	105,4±21,7#	119,0±24,8	116,3±23,5	121,1±23,1
Nasal	62,6±12,5**	67,4± 12,8#	73,2±14,1	70,8±10,7	76,3±13,7
Superonasal	111,5±19,0#	109,4±20,1#	121,5±23,8	115,2±17,8	117,7±16,5

**Tabelle 4:** Okuläre Geometrie der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke

Die in der OCT-Untersuchung gemessenen Werte der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke wurden jeweils für das linke und rechte Auge global und in den einzelnen Segmenten erhoben und für die fünf Teilnehmergruppen nach Geburtsgewichtszentile dargestellt. Die verschiedenen SGA- und LGA-Gruppen wurden mittels linearer Regressionsanalyse mit der AGA-Vergleichskohorte verglichen.

**Legende:**

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

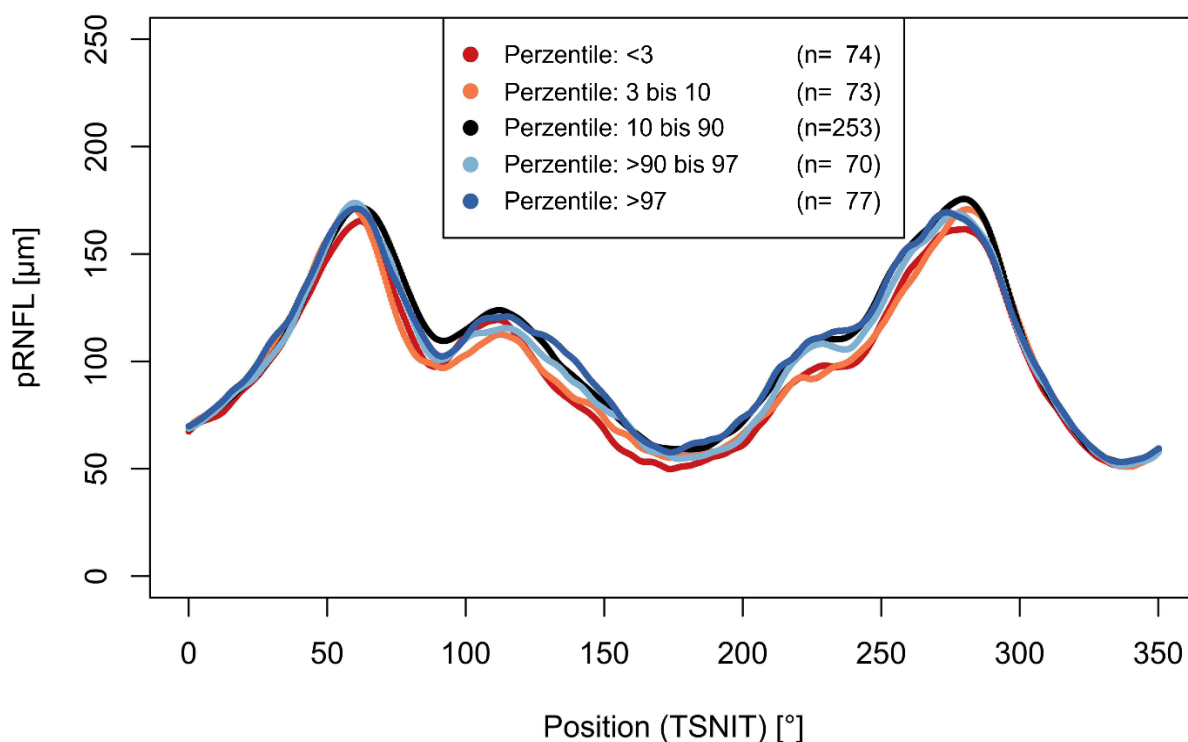
\*\* statistischer Unterschied ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe (AGA)

pRNFL- peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke, µm- Mikrometer, n- Anzahl, SGA- Small for Gestational Age, AGA- Appropriate for Gestational Age, LGA- Large for Gestational Age, Mittelwert±Standardabweichung

Die globale pRNFL-Dicke betrug für das rechte Auge für die Gruppen 1-5 (MW±SD) 97,9±8,8 µm, 99,1±11,1 µm, 104,9±9,0 µm, 101,4±10,7 µm und 105,2±9,6 µm. Damit stellt sich die pRNFL-Dicke in Gruppe 1 mit extremer SGA am dünnsten dar. Der statistische Unterschied wurde mittels linearer Regressionsanalyse berechnet. Der Unterschied zwischen der Gruppe mit extremer und moderater SGA und der AGA-Vergleichsgruppe war mit  $p < 0,001$  statistisch signifikant. In der moderaten LGA-Gruppe zeigte sich die pRNFL-Dicke ebenfalls signifikant erniedrigt, mit  $p < 0,05$  im rechten Auge. Auch bei Betrachtung des linken Auges fiel in den beiden SGA-Gruppen eine signifikant dünnere globale pRNFL im Vergleich zur AGA-Gruppe auf ( $p < 0,001$ ). In beiden Augen war die pRNFL in den SGA-Gruppen deskriptiv in den nasalen Sektoren dünner als in der AGA-Vergleichsgruppe (Gruppe 1: pRNFL nasal  $p < 0,001$  in beiden Augen, Gruppe 2: pRNFL nasal  $p < 0,05$  in beiden Augen).

In den temporalen Sektoren stellte sich die pRNFL-Dicke dagegen bilateral in beiden SGA-Gruppen nicht signifikant dünner dar als in der AGA-Vergleichsgruppe.

**Abbildung 11** stellt diese Ergebnisse in einem Dickenprofil der pRNFL graphisch dar. Gruppe 1 (rot) zeigt besonders im nasalen Bereich eine dünnere pRNFL als die Vergleichsgruppe (schwarz). Auch im inferonasalen Sektor ist graphisch eine Einsenkung der pRNFL-Dicke für die SGA-Gruppen 1 und 2 (orange) zu erkennen. Gruppe 5 (dunkelblau) mit den Probanden mit einer extremer LGA zeigte im Vergleich zu der AGA-Kohorte keine auffällig veränderte



**Abbildung 11:** 360°-Dickeprofile der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht für die Gewichtspersentilengruppen SGA, AGA und LGA

y-Achse: Darstellung der pRNFL-Dicke in µm (Mikrometer)

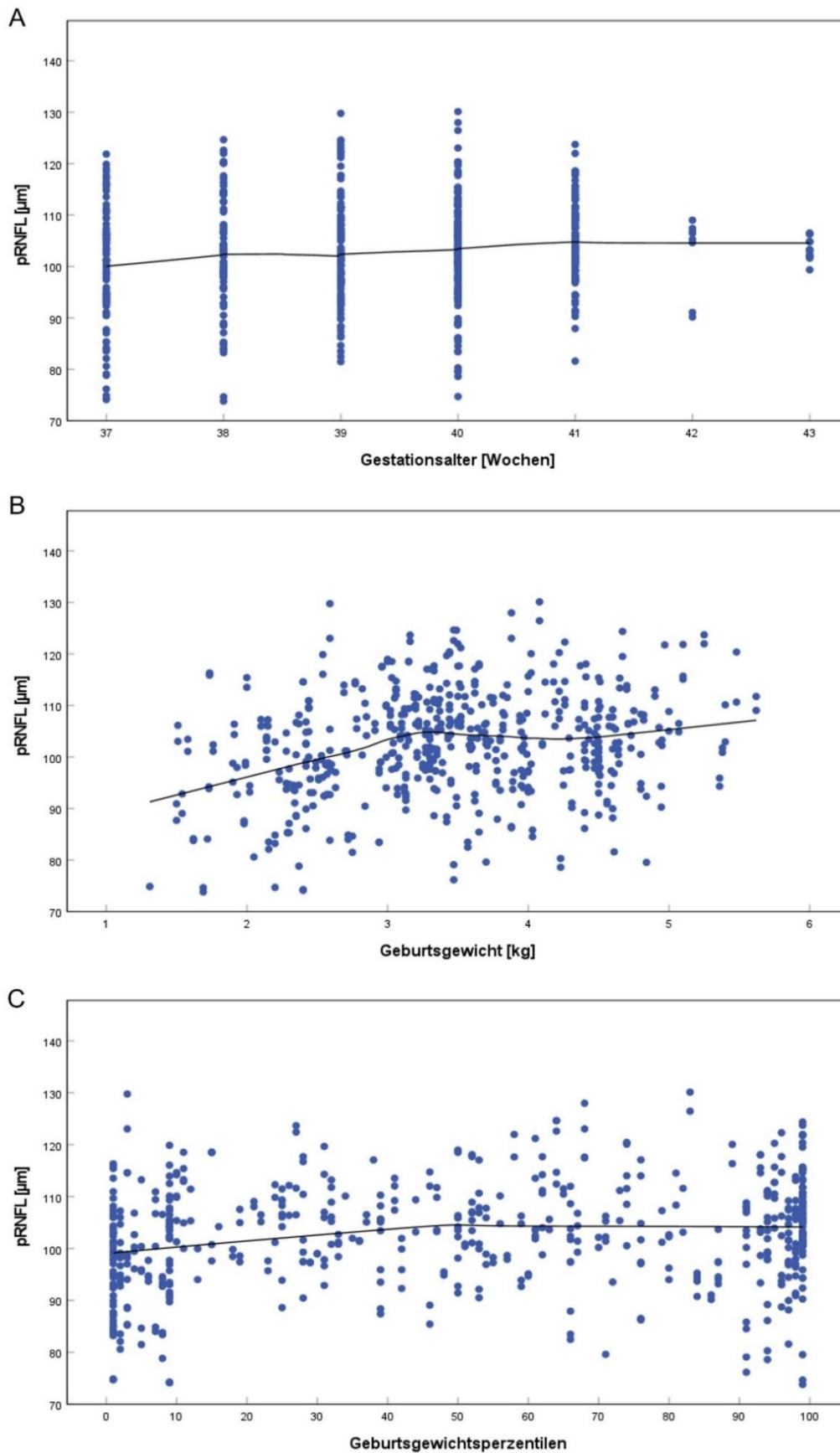
x-Achse: Darstellung der Position (TSNIT) des zirkulären peripapillären Scans im OCT in ° (0-45° temporal, 45-90° superotemporal, 90-135° superonasal, 135-225° nasal, 225-270° inferonasal, 270-315° inferotemporal, 315-360° temporal).

pRNFL-Dicke, weder global noch in den einzelnen Sektoren. Die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung erhobenen Messwerte für die pRNFL-Dicke für die AGA-Kontrollgruppe zeigten für beide Augen beinahe identische globale pRNFL-Dicken (RA  $104,9 \pm 9,0 \mu\text{m}$ , LA  $104,7 \pm 9,1 \mu\text{m}$ ). Die pRNFL-Dicke zeigte sich im inferotemporalen Sektor am ausgeprägtesten (RA  $151,9 \pm 20,0 \mu\text{m}$ ), gefolgt von den superotemporalen Anteilen (RA  $150,8 \pm 18,5 \mu\text{m}$ ). Die geringsten pRNFL-Dicken wiesen der nasale ( $78,6 \pm 14,8 \mu\text{m}$ ) sowie der temporale Bereich auf ( $73,5 \pm 12,0 \mu\text{m}$ ). Im peripapillären Dickeprofil folgten alle pRNFL-Werte der untersuchten Gruppen dem Trend altersangepasster Referenzgruppen im Sinne der Auftragung dem inferior-superior-nasal-temporal-Muster (ISNIT), welches die physiologische Anordnung der Nervenfasern um den Sehnervenkopf widerspiegelt.

Zur Darstellung der Trends und Korrelationen zwischen der globalen pRNFL und den Variablen GA, Geburtsgewicht und Geburtsgewichtspersentile wurden die Datenpunkte zur explorativen Datenanalyse in einem Scatterplot dargestellt (**Abbildung 12**).

In **(A)** ist das GA in Wochen in Bezug auf die pRNFL abgebildet. Es zeigt sich im Scatterplot kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen dem GA und einer geringen pRNFL-Dicke im untersuchten reifgeborenen Probandenkollektiv ohne den Einfluss einer Frühgeburtlichkeit. Scatterplot **(B)** bildet die Assoziation zwischen der pRNFL-Dicke und dem Geburtsgewicht ab und zeigt bei niedrigen Geburtsgewichten bis  $<3000 \text{ g}$  einen beinahe linearen Zusammenhang zu einer dünneren pRNFL. Ab einem Geburtsgewicht knapp  $>3000 \text{ g}$  war keine signifikante Assoziation zu Veränderungen der pRNFL-Dicke erkennbar.

In **(C)** sind die Geburtsgewichtspersentilen im Zusammenhang mit der pRNFL abgebildet. Es ist auch in dieser Korrelation eine annähernd lineare Beziehung zwischen dünner gemessenen pRNFL-Werten und geringen Geburtsgewichtspersentilen zu erkennen. Dieser Zusammenhang besteht im Scatterplot bis etwa zu Persentile 25. Im Bereich sehr hoher Persentilenwerte ist wiederum eine leichte Abnahme der pRNFL-Dicke zu erkennen. Scatterplot **(C)** zeigt zudem die Verteilung der Persentilengruppen der eingeschlossenen Probanden. Es finden sich im Bereich der SGA- und LGA-Persentilenwerte jeweils eine Häufung von Datenpunkten, während die Persentilenwerte der AGA-Vergleichsgruppe breit gestreut die Spanne zwischen den Persentilen 10-90 abdecken.



**Abbildung 12:** Scatterplots der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke

y-Achse: Darstellung der globalen pRNFL-Dicke in µm (Mikrometer)

x-Achse: (A) Gestationsalter (Wochen), (B) Geburtsgewicht (kg-Kilogramm), (C) Geburtsgewichtszentilen  
 Jeder dargestellte Datenpunkt entspricht einem der 285 eingeschlossenen Probanden.

#### 4.2.2 Uni- und multivariable Analyse der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke

Zunächst wurde ein univariablen Modell erstellt, in welchem die einzelnen Parameter hinsichtlich ihres individuellen Einflusses auf die globale pRNFL als abhängige Variable untersucht wurden. In einem weiteren Schritt folgte basierend auf den Ergebnissen des univariablen die Entwicklung eines multivariablen Modells.

Die berücksichtigten Parameter im multivariablen Modell wurden nach Alter und Geschlecht der Probanden adjustiert, um potenziell bestehende Einflüsse dieser Faktoren auf die globale pRNFL-Dicke zu vermeiden.

Die Analysen der retinalen Nervenfaserschicht beinhalten die globale pRNFL-Dicke sowie die verschiedenen temporalen und nasalen Sektoren.

##### 4.2.2.1 Globale peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke

Die lineare Regressionsanalyse der globalen pRNFL für beide Modelle ist in **Tabelle 5** dargestellt. Im univariablen Modell zeigte sich eine Steigerung der globalen pRNFL-Dicke mit einem zunehmenden GA ( $\beta$ -Schätzer (B) = 1,049  $\mu\text{m}$  pro SSW; 95 % KI [0,305; 1,793  $\mu\text{m}$ ];  $p=0,006$ ). Eine positive Assoziation zwischen GA und globaler pRNFL-Dicke konnte im multivariablen Modell nicht beobachtet werden ( $\beta$ -Schätzer (B) = 0,256  $\mu\text{m}$  pro SSW; 95 % KI [-0,598; 1,110  $\mu\text{m}$ ];  $p=0,56$ ). Das univariable Modell wies eine deutliche Assoziation zwischen der Perzentilengruppe mit extremer SGA und einer verringerten pRNFL-Dicke auf ( $\beta$ -Schätzer (B) = -6,994  $\mu\text{m}$ ; 95 % KI [-10,17; -3,820  $\mu\text{m}$ ];  $p<0,001$ ). In der Perzentilengruppe mit moderater SGA zeigte sich ebenfalls eine signifikant dünnere pRNFL ( $\beta$ -Schätzer (B) = -4,291  $\mu\text{m}$ ; 95 % KI [-7,921; -0,661  $\mu\text{m}$ ];  $p=0,021$ ). Dabei zeigte sich in der Gruppe mit extremer SGA eine stärkere Erniedrigung der pRNFL-Dicke als in der Perzentilengruppe mit moderater SGA. Der signifikante Zusammenhang zwischen der pRNFL-Dicke und niedrigen sowie sehr niedrigen Geburtsgewichtspersentilen blieb auch in der multivariablen Analyse bestehen. In der Gruppe der extremen SGA zeigte sich ein noch stärker ausgeprägter negativer Effekt der geringen Geburtsgewichtspersentile auf die globale pRNFL-Dicke ( $\beta$ -Schätzer (B) = -8,990  $\mu\text{m}$ ; 95 % KI [-12,682; -5,298  $\mu\text{m}$ ];  $p<0,001$ ).

Ebenso verhielt es sich in der multivariablen Analyse der moderaten SGA-Gruppe. Es konnte ein signifikanter Einfluss der geringen Geburtsgewichtspersentile auf die globale pRNFL-Dicke gezeigt werden, der sich in dieser Analyse ebenfalls stärker negativ zeigte als in der univariablen Analyse ( $\beta$ -Schätzer (B) = -6,398  $\mu\text{m}$ ; 95 % KI [-10,295; -2,501  $\mu\text{m}$ ];  $p=0,001$ ).

Die Gruppe der normotrophen AGA-Probanden diente in beiden Analysen als Referenzpopulation.

Die Perzentilengruppe mit moderater LGA zeigte sowohl in der uni- als auch in der multivariablen Analyse einen negativen Effekt auf die globale pRNFL, der sich in beiden Analysen jedoch nicht als statistisch signifikant herausstellte. In der Probandengruppe mit extremer LGA zeigte sich ein positiver Effekt auf die globale pRNFL-Dicke, der sich in beiden Analysegruppen jedoch ebenfalls nicht als statistisch signifikant erwies.

Die Parameter Plazentainsuffizienz, Präeklampsie und Stillen zeigten keinen Zusammenhang mit der globalen pRNFL-Dicke auf. Darüber hinaus zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Veränderungen der pRNFL-Dicke und bestkorrigierter Sehschärfe.

Mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft zeigte in der univariablen Analyse einen geringen Zusammenhang mit einer geringeren globalen pRNFL-Dicke ( $p=0,05$ ).

	Univariables Modell #		Multivariables Modell *	
	B [95 % KI]	p	B [95 % KI]	p
<b>Globale pRNFL [<math>\mu\text{m}</math>]</b>				
Gestationsalter (Wochen)	1,049 (0,305; 1,793)	0,006	0,256 (-0,598; 1,110)	0,56
Geburtsgewichtspertzile (<3)	-6,994 (-10,17; -3,820)	<0,001	-8,990 (-12,682; -5,298)	<0,001
Geburtsgewichtspertzile (3 - <10)	-4,291 (-7,921; -0,661)	0,021	-6,398 (-10,295; -2,501)	0,001
Geburtsgewichtspertzile (10 – 90; Ref.)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Geburtsgewichtspertzile (>90-97)	-0,745 (-4,354; 2,863)	0,67	-3,148 (-6,726; 0,430)	0,085
Geburtsgewichtspertzile (>97)	3,224 (-0,051; 6,499)	0,054	0,885 (-2,805; 4,575)	0,64
Plazentainsuffizienz (ja)	-2,177 (-8,908; 4,553)	0,53	2,538 (-3,740; 8,817)	0,43
Präeklampsie (ja)	-0,480 (-3,036; 2,076)	0,71	0,680 (-2,268; 3,629)	0,65
Stillen (ja)	-1,108 (-1,301; 3,517)	0,37	-0,572 (-2,979; 1,835)	0,64

**Tabelle 5:** Lineare Assoziationen der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke für die Gewichtspertzilengruppen und Kovariablen

Darstellung der Ergebnisse mit linearer Regressionsanalyse unter Verwendung der Generalized Estimating Equations (GEE) zur Überprüfung der Korrelationen zwischen rechtem und linkem Auge.

**Legende:**

# univariables Modell ohne Adjustierung

\* multivariables Modell unter Berücksichtigung von Geschlecht (weiblich), Alter (Jahre), sphärischem Äquivalent (Dioptrien), Gestationsalter (Wochen), Geburtsgewichtspertzile (jeweils <3, 3-<10, 10-90, >90-97, >97), Plazentainsuffizienz (ja), Präeklampsie (ja) und Stillen (ja)

B-  $\beta$  (Schätzer), KI- Konfidenzintervall,  $\mu\text{m}$ - Mikrometer, pRNFL- peripapilläre retinale Nervenfaserschicht, Ref.- Referenzgruppe

#### 4.2.2.2 Uni- und multivariable Analyse der temporalen peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke

Die Assoziationen zwischen der pRNFL in den temporalen Sektoren und den beschriebenen Kovariablen sind in **Tabelle 6** abgebildet. Die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse in der uni- und multivariablen Analyse sind jeweils für den superotemporalen, den temporalen und den inferotemporalen Sektor dargestellt.

Der Effekt des GA zeigte sich in beiden Modellen in den superotemporalen und inferotemporalen Sektoren nicht statistisch signifikant. Im Gegensatz dazu ergab sich im temporalen Sektor im univariablen Modell ein statistisch signifikanter positiver Effekt des GA auf die pRNFL-Dicke ( $\beta$ -Schätzer (B) = 1,087  $\mu\text{m}$  pro SSW; 95 % KI [0,189; 1,984  $\mu\text{m}$ ];  $p=0,018$ ), der auch noch nach Adjustierung im multivariablen Modell vorliegend war ( $\beta$ -Schätzer (B) = 1,115  $\mu\text{m}$  pro SSW; 95 % KI [0,074; 2,156  $\mu\text{m}$ ];  $p=0,036$ ). Im superotemporalen Bereich fand sich in der univariablen Analyse ein signifikant negativer Effekt der Geburtsgewichtspersentilengruppe mit extremer SGA ( $\beta$ -Schätzer (B) = -7,571  $\mu\text{m}$ ; 95 % KI [-12,62; -2,524  $\mu\text{m}$ ];  $p=0,003$ ), der auch noch in der multivariablen Analyse nach Adjustierung vorhanden war ( $\beta$ -Schätzer (B) = -8,311  $\mu\text{m}$ ; 95 % KI [-14,03; -2,597  $\mu\text{m}$ ];  $p=0,004$ ). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich im inferotemporalen Bereich für die extreme SGA-Gruppe: Die pRNFL in diesem Sektor zeigte sowohl in der univariablen ( $\beta$ -Schätzer (B) = -8,270  $\mu\text{m}$ ; 95 % KI [-14,34; -2,200  $\mu\text{m}$ ];  $p=0,008$ ) als auch in der multivariablen Analyse ( $\beta$ -Schätzer (B) = -11,66  $\mu\text{m}$ ; 95 % KI [-18,44; -4,883  $\mu\text{m}$ ];  $p=0,001$ ) einen statistischen Zusammenhang. Im Gegensatz zu diesen Assoziationen fand sich in den temporalen Subsektoren kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen geringen Geburtsgewichtspersentilen beider SGA-Gruppen und verringerten pRNFL-Dicken.

Die Probandengruppen mit moderater oder extremer LGA zeigten in allen temporalen Bereichen keine signifikant veränderte pRNFL-Dicke, sowohl in der uni- als auch in der multivariablen Analyse.

Ebenso zeigte sich in beiden Analysen kein Zusammenhang zwischen Plazentainsuffizienz, Präeklampsie und Stillen mit der pRNFL.

## Ergebnisse

	Univariables Modell #		Multivariables Modell *	
	B [95 % KI]	p	B [95 % KI]	p
<b>Temporale superiore pRNFL [<math>\mu\text{m}</math>]</b>				
Gestationsalter (Wochen)	1,150 (-0,143; 2,442)	0,081	0,314 (-1,186; 1,815)	0,68
Geburtsgewichtspersentile (<3)	-7,571 (-12,62; -2,524)	0,003	-8,311 (-14,03; -2,597)	0,004
Geburtsgewichtspersentile (3 - <10)	-3,910 (-10,53; 2,709)	0,25	-6,294 (-13,06; 0,564)	0,072
Geburtsgewichtspersentile (10 - 90; Ref.)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Geburtsgewichtspersentile (>90-97)	1,115 (-5,601; 7,831)	0,75	-2,237 (-8,714; 4,239)	0,50
Geburtsgewichtspersentile (>97)	1,879 (-3,330; 7,087)	0,48	-0,106 (-5,655; 5,443)	0,97
Plazentainsuffizienz (ja)	-4,849 (-13,42; 3,720)	0,27	0,116 (-8,224; 8,457)	0,98
Präeklampsie (ja)	-5,081 (-10,44; 0,274)	0,063	-2,581 (-8,401; -3,239)	0,39
Stillen (ja)	2,374 (-1,609; 6,303)	0,25	0,020 (-3,828; 3,868)	0,99
<b>Temporale pRNFL [<math>\mu\text{m}</math>]</b>				
Gestationsalter (Wochen)	1,087 (0,189; 1,984)	0,018	1,115 (0,074; 2,156)	0,036
Geburtsgewichtspersentile (<3)	-1,958 (-5,443; 1,528)	0,27	0,092 (-4,327; 4,511)	0,97
Geburtsgewichtspersentile (3 - <10)	0,435 (-4,032; 4,901)	0,85	-0,605 (-5,238; 4,028)	0,80
Geburtsgewichtspersentile (10 - 90; Ref.)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Geburtsgewichtspersentile (>90-97)	0,094 (-4,885; 5,073)	0,97	-0,909 (-5,431; 3,613)	0,69
Geburtsgewichtspersentile (>97)	2,221 (-2,724; 7,166)	0,38	1,888 (-3,090; 6,866)	0,46
Plazentainsuffizienz (ja)	-3,999 (-9,305; 1,307)	0,14	-5,006 (-10,50; 0,480)	0,074
Präeklampsie (ja)	0,113 (-4,508; 4,733)	0,96	1,604 (-3,162; 6,370)	0,51
Stillen (ja)	-0,236 (-3,109; 2,638)	0,87	-2,456 (-5,274; 0,362)	0,088
<b>Temporale inferiore pRNFL [<math>\mu\text{m}</math>]</b>				
Gestationsalter (Wochen)	0,996 (-0,414; 2,405)	0,17	0,678 (-1,061; 2,417)	0,45
Geburtsgewichtspersentile (<3)	-8,270 (-14,34; -2,200)	0,008	-11,66 (-18,44; -4,883)	0,001
Geburtsgewichtspersentile (3 - <10)	-1,204 (-9,029; 6,620)	0,76	-5,708 (-14,10; 2,687)	0,183
Geburtsgewichtspersentile (10 - 90; Ref.)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Geburtsgewichtspersentile (>90-97)	-2,099 (-9,280; 5,083)	0,57	-5,897 (-13,10; 1,306)	0,11
Geburtsgewichtspersentile (>97)	-1,339 (-8,747; 6,068)	0,72	-3,511 (-11,35; 4,325)	0,38
Plazentainsuffizienz (ja)	1,029 (-10,77; 12,83)	0,86	7,564 (-3,638; 18,77)	0,19
Präeklampsie (ja)	-4,964 (-10,99; 1,065)	0,11	-3,173 (-9,173; 2,828)	0,30
Stillen (ja)	-0,251 (-5,023; 4,521)	0,92	-1,924 (-6,770; 2,922)	0,44

**Tabelle 6:** Lineare Assoziationen der temporalen Sektoren der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht für die Gewichtspersentilengruppen und Kovariablen

Darstellung der Ergebnisse mit linearer Regressionsanalyse unter Verwendung der Generalized Estimating Equations (GEE) zur Überprüfung der Korrelationen zwischen rechtem und linkem Auge.

### Legende:

# univariables Modell ohne Adjustierung

\* multivariables Modell unter Berücksichtigung von Geschlecht (weiblich), Alter (Jahre), sphärischem Äquivalent (Dioptrien), Gestationsalter (Wochen), Geburtsgewichtspersentile (jeweils <3, 3-<10, 10-90, >90-97, >97), Plazentainsuffizienz (ja), Präeklampsie (ja) und Stillen (ja)

B-  $\beta$  (Schätzer), KI- Konfidenzintervall,  $\mu\text{m}$ - Mikrometer, pRNFL- peripapilläre retinale Nervenfaserschicht, Ref.- Referenzgruppe

#### 4.2.2.3 Uni- und multivariable Analyse der nasalen peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke

In **Tabelle 7** sind die uni- und multivariablen Analysen der nasalen Sektoren der pRNFL dargestellt. Die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse sind jeweils für den superonasalen, den nasalen und den inferonasalen Sektor abgebildet und beinhalten ebenfalls ein uni- sowie ein multivariablen Modell.

Das GA zeigte im univariablen Modell lediglich in den nasalen Bereichen einen statistisch signifikanten Zusammenhang ( $\beta$ -Schätzer (B) = 1,536  $\mu\text{m}$  pro SSW; 95 % KI [0,522; 2,551  $\mu\text{m}$ ];  $p=0,018$ ). Im multivariablen Modell zeigte sich jedoch kein Zusammenhang mehr. Der Einfluss von niedrigen oder sehr niedrigen Geburtsgewichtsperszentilen zeigte sich in den nasalen Bereichen stärker als in den temporalen. So konnte im nasal superioren Sektor ein deutlich negativer Effekt von extremer SGA auf die pRNFL beobachtet werden ( $\beta$ -Schätzer (B) = -4,998  $\mu\text{m}$ ; 95 % KI [-10,51; 0,508  $\mu\text{m}$ ];  $p=0,075$ ), der sich ebenfalls im multivariablen Modell deutlich statistisch signifikant darstellte ( $\beta$ -Schätzer (B) = -9,859  $\mu\text{m}$ ; 95 % KI [-16,80; -2,923  $\mu\text{m}$ ];  $p=0,005$ ). Ein ausgeprägter negativer Effekt auf die pRNFL stellte sich in der Gruppe mit extremer SGA in den nasalen Bereichen dar, sowohl im univariablen ( $\beta$ -Schätzer (B) = -9,515  $\mu\text{m}$ ; 95 % KI [-13,55; -5,479  $\mu\text{m}$ ];  $p<0,001$ ), als auch im multivariablen Modell ( $\beta$ -Schätzer (B) = -11,69  $\mu\text{m}$ ; 95 % KI [-17,09; -6,293  $\mu\text{m}$ ];  $p<0,001$ ). In den inferonasalen Sektoren der gleichen Probandengruppe konnte die größte Verringerung der pRNFL-Dicke beobachtet werden: In der univariablen Analyse zeigte sich eine deutlich erniedrigte pRNFL ( $\beta$ -Schätzer (B) = -11,24  $\mu\text{m}$ ; 95 % KI [-19,17; -3,306  $\mu\text{m}$ ];  $p=0,005$ ). Auch das multivariable Modell zeigte diesbezüglich einen signifikant negativen Einfluss ( $\beta$ -Schätzer (B) = -17,00  $\mu\text{m}$ ; 95 % KI [-26,23; -7,773  $\mu\text{m}$ ];  $p<0,001$ ). Die stärkere Beeinträchtigung der nasalen Sektoren zeigt sich auch in der moderaten SGA-Gruppe. In den nasal superioren Bereichen wiesen beide Modelle eine signifikant dünnere pRNFL-Dicke nach (jeweils  $p<0,001$ ). Auch in dieser Population zeigte sich der nasal inferiore Sektor am stärksten negativ beeinflusst. Im univariablen Modell wies die moderate SGA-Gruppe eine signifikant dünnere pRNFL auf ( $\beta$ -Schätzer (B) = -11,91  $\mu\text{m}$ ; 95 % KI [-19,35; -4,471  $\mu\text{m}$ ];  $p=0,002$ ). Dieser Zusammenhang zeigte sich auch noch im multivariablen Modell ( $\beta$ -Schätzer (B) = -13,94  $\mu\text{m}$ ; 95 % KI [-22,03; -5,839  $\mu\text{m}$ ];  $p=0,001$ ). In den nasalen Sektoren zeigte sich kein Zusammenhang zwischen pRNFL und den verschiedenen ausgewählten Variablen der Geburtsparametern.

Die nasalen, globalen und temporalen Sektoren wiesen keinen Zusammenhang mit den Geburtsgewichtsperszentilengruppen der moderaten und extremen LGA-Gruppe auf.

## Ergebnisse

	Univariables Modell #		Multivariables Modell	
	B [95 % KI]	p	B [95 % KI]	p
<b>Nasale superiore pRNFL [<math>\mu\text{m}</math>]</b>				
Gestationsalter (Wochen)	0,267 (-1,150; 1,683)	0,71	-0,776 (-2,456; 0,905)	0,37
Geburtsgewichtspersentile (<3)	-4,998 (-10,51; 0,508)	0,075	-9,859 (-16,80; -2,923)	0,005
Geburtsgewichtspersentile (3 - <10)	-9,585 (-14,97; -4,195)	<0,001	-13,70 (-20,22; -7,172)	<0,001
Geburtsgewichtspersentile (10 - 90; Ref.)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Geburtsgewichtspersentile (>90-97)	-3,109 (-8,846; 2,627)	0,29	-6,830 (-12,99; -0,663)	0,030
Geburtsgewichtspersentile (>97)	1,180 (-4,125; 6,486)	0,66	-2,376 (-8,321; 3,596)	0,43
Plazentainsuffizienz (ja)	-3,146 (-9,912; 3,621)	0,36	-1,326 (-9,873; 7,221)	0,76
Präeklampsie (ja)	0,716 (-5,387; 6,819)	0,81	2,212 (-3,995; 8,418)	0,49
Stillen (ja)	2,540 (-1,856; 6,936)	0,26	1,116 (-3,414; 5,647)	0,63
<b>Nasale pRNFL [<math>\mu\text{m}</math>]</b>				
Gestationsalter (Wochen)	1,536 (0,522; 2,551)	0,003	0,542 (-0,596; 1,680)	0,35
Geburtsgewichtspersentile (<3)	-9,515 (-13,55; -5,479)	<0,001	-11,69 (-17,09; -6,293)	<0,001
Geburtsgewichtspersentile (3 - <10)	-4,153 (-8,776; 0,470)	0,078	-4,048 (-9,041; 0,944)	0,11
Geburtsgewichtspersentile (10 - 90; Ref.)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Geburtsgewichtspersentile (>90-97)	-1,177 (-4,947; 2,593)	0,54	-2,789 (-6,738; 1,161)	0,17
Geburtsgewichtspersentile (>97)	6,191 (1,811; 10,57)	0,006	2,518 (-2,304; 7,339)	0,31
Plazentainsuffizienz (ja)	-0,689 (-11,58; 10,20)	0,90	7,760 (-4,166; 19,69)	0,20
Präeklampsie (ja)	3,049 (-1,954; 8,053)	0,23	3,103 (-2,168; 8,374)	0,25
Stillen (ja)	0,933 (-2,320; 4,186)	0,57	0,069 (-3,132; 3,296)	0,97
<b>Nasale inferiore pRNFL [<math>\mu\text{m}</math>]</b>				
Gestationsalter (Wochen)	0,665 (-1,138; 2,467)	0,47	-1,324 (-3,305; 0,657)	0,19
Geburtsgewichtspersentile (<3)	-11,24 (-19,17; -3,306)	0,005	-17,00 (-26,23; -7,773)	<0,001
Geburtsgewichtspersentile (3 - <10)	-11,91 (-19,35; -4,471)	0,002	-13,94 (-22,03; -5,839)	0,001
Geburtsgewichtspersentile (10 - 90; Ref.)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Geburtsgewichtspersentile (>90-97)	-0,382 (-7,925; 7,162)	0,92	-3,104 (-11,05; 4,838)	0,44
Geburtsgewichtspersentile (>97)	6,666 (-0,553; 13,885)	0,070	3,115 (-5,190; 11,42)	0,46
Plazentainsuffizienz (ja)	-2,906 (-18,11; 12,30)	0,71	6,538 (-10,35; 23,43)	0,45
Präeklampsie (ja)	-0,547 (-9,658; 8,563)	0,91	-0,088 (-9,468; 9,292)	0,99
Stillen (ja)	2,465 (-2,927; 7,857)	0,37	1,242 (-4,223; 6,707)	0,66

**Tabelle 7:** Lineare Assoziationen der nasalen Sektoren der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht für die Gewichtspersentilengruppen und Kovariablen

Darstellung der Ergebnisse mit linearer Regressionsanalyse unter Verwendung der Generalized Estimating Equations (GEE) zur Überprüfung der Korrelationen zwischen rechtem und linkem Auge.

### Legende:

# univariables Modell ohne Adjustierung

\* multivariables Modell unter Berücksichtigung von Geschlecht (weiblich), Alter (Jahre), sphärischem Äquivalent (Dioptrien), Gestationsalter (Wochen), Geburtsgewichtspersentile (jeweils <3, 3-<10, 10-90, >90-97, >97), Plazentainsuffizienz (ja), Präeklampsie (ja) und Stillen (ja)

B-  $\beta$  (Schätzer), KI- Konfidenzintervall,  $\mu\text{m}$ - Mikrometer, pRNFL- peripapilläre retinale Nervenfaserschicht, Ref.- Referenzgruppe

## 5 Diskussion

### 5.1 Kurzzusammenfassung

Die vorliegende Arbeit kann erstmalig in der medizinischen Literatur einen signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigen Geburtsgewichtspersentilen als Surrogatmarker für einen fetalen Mangelzustand mit einer dünneren pRNFL bei reifgeborenen Erwachsenen nachweisen. Die stärksten Veränderungen der pRNFL zeigten sich in den nasalen Subsektoren. Im Gegensatz dazu war bei Probanden, die aufgrund ihres Geburtsgewicht als moderat oder extrem LGA eingeordnet wurden, keine signifikant veränderte pRNFL zu beobachten. Diese Ergebnisse unterstreichen den Einfluss eines niedrigen oder sehr niedrigen Geburtsgewichts im Vergleich zum Gestationsalter auf die pRNFL-Dicke, deren Veränderungen noch Jahrzehnte nach der Geburt am Sehnerven nachweisbar sind. Dies könnte Rückschlüsse bezüglich der Langzeiteffekte der pränatalen Ernährungsentwicklung auf neuronale Strukturen zulassen.

Durch die Vermessung der pRNFL besteht die Möglichkeit, über den Sehnerven als Teil des zentralen Nervensystems, einen Hinweis auf die Auswirkungen des fetalen Ernährungszustandes im Laufe einer Schwangerschaft und zum Geburtszeitpunkt auf neuronales Gewebe zu erhalten. Je ausgeprägter der fetale Mangelzustand, desto dünner ist die pRNFL. Im Gegensatz dazu zeigen Parameter wie das GA oder perinatale Erkrankungen in der multivariablen Analyse keinen eigenständigen Zusammenhang mit der pRNFL-Dicke bei reifgeborenen Personen im Erwachsenenalter.

## 5.2 Stärken und Limitationen

### 5.2.1 Limitationen der Definitionen

Die Definitionen von SGA und IUGR sowie von LGA und Makrosomie sind in der Literatur uneinheitlich getroffen und die Begriffe werden oftmals trotz der bestehenden Unterschiede synonym oder gleichwertig verwendet, was eine einheitliche Zusammenfassung von bestehenden Parametern und ihre Auswirkungen auf die spätere kindliche Entwicklung erschwert.

Gewicht und Größe eines Kindes müssen als dynamische Prozesse verstanden werden (14), was der immer nur zu einem bestimmten Zeitpunkt in der kindlichen Entwicklung stattfindenden Untersuchung als Momentaufnahme entgegensteht. Die Dynamik und fortwährende individuelle Entwicklung eines Kindes betreffend stellt sich die Frage, ob zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft die gleichen Grenzwerte für das kindliche Gewicht zugrunde gelegt werden sollten (23) oder ob es möglicherweise sinnvoll wäre, die Vulnerabilität und Entwicklungsschritte in die Hypo- und Hypertrophiediagnostik mit einzubeziehen. Mayer et al. diskutieren diese Fragestellung und beschreiben mit fortschreitender Schwangerschaft eine Abnahme der uteroplazentaren Reserven, wodurch die fetale Entwicklung eingeschränkt wird (23). Dabei beziehen sie sich auf die Fetuses-at-Risk-Theorie. Diese wurde bereits vor 30 Jahren entworfen und beschreibt einen gestationsaltersspezifischen Anstieg der Totgeburtsraten mit steigendem Gestationsalter (230). Aus diesem Grund diskutieren Mayer et al. die Anwendung der erweiterten Fetuses-at-Risk-Theorie (231) auf perinatale Wachstumsrestriktionen. Die Autoren beziehen sich dabei auf die Vermutung, dass eine steigende Rate an fetalen Wachstumsrestriktionen mit fortschreitender Schwangerschaft beobachtet, diese in den standardmäßig angewendeten Perzentilen- und Wachstumskurven jedoch nicht berücksichtigt werde (23). Eine weitere Limitation liegt in den in 2.3 beschriebenen Grenzen der exakten pränatalen Diagnostik, was die Unterscheidung zwischen SGA und IUGR wesentlich erschwert (7, 232). Die Gründe für ein fehlendes kindliches Wachstum und ihre Einordnung in normal oder pathologisch sind laut dem Amerikanischen College für Geburtshilfe und Gynäkologie vor der Geburt kaum oder nur sehr schwer diagnostisch festzustellen (7).

Für eine exakte Bestimmung und Einordnung des gemessenen kindlichen Gewichtes ist es wichtig, dass das zuvor bestimmte Gestationsalter möglichst genau ist. Bei einem abweichend bestimmten Gestationsalter werden dem ermittelten Gewicht entsprechend andere Perzentilengrenzen zugrunde gelegt, was eine falsche Einordnung bezüglich Hypo- oder Hypertrophie zur Folge haben kann. Die Messung von Gewicht und Größe ist zum einen

untersucherabhängig und zum anderen beeinflusst durch die jeweils angewendete diagnostische Maßnahme und deren individuelle Fehleranfälligkeit und Sensitivität. Die mithilfe der Sonographie ermittelten Gewichtswerte unterliegen zum Teil Abweichungen von bis zu 10 % vom tatsächlichen Gewicht (2) und werden unter anderem beeinflusst durch das kindliche Geschlecht oder dessen intrauterine Lage (233, 234).

In der Literatur wird darüber hinaus diskutiert, ob die Anwendung der Gewichtsperzentile 10 für die Einordnung in SGA oder eine Wachstumsrestriktion noch angemessen ist, da dieser Wert als willkürliche Festlegung kritisiert wird (235-237). Der definierte Cut-Off-Wert der Perzentile 10 ist aus statistischer Sicht für die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Patientenkollektiven durchaus als sinnvoll anzusehen, für den klinischen Alltag in der Anwendung jedoch eher weniger relevant in Bezug auf das postnatale Outcome (7). In der Literatur wird dementsprechend die Verwendung der Perzentilen 5 bzw. 3 als exakterer Grenzwert in Hinblick auf die kindliche Morbidität und Mortalität diskutiert (13).

Eine überarbeitete Einteilung des kindlichen Gewichts in neue Perzentilenkategorien könnte laut Maulik et al. für die klinische Bewertung wesentlich spezifischer sein, böte allerdings den Nachteil einer geringeren Sensitivität mit dem Risiko der Unterdiagnostik von potenziell kranken Kindern und einem fehlenden Anschluss an eine entsprechende medizinische Versorgung (48).

Die Festlegung oberhalb von 90 Perzentilen bei LGA-Kindern wird laut Xu et al. möglicherweise mit einem Symmetrieempfinden bezüglich der SGA-Cut-Off-Werte begründet und dementsprechend ebenso kritisiert. Es gebe keine evidenzbasierten Daten dafür, dass genau dieser Wert mit einem schlechteren perinatalen Outcome verbunden sei (235). Die Autoren diskutieren, dass sich in der Literatur insgesamt keine exakt festgelegte Perzentilengrenze finden würden, ab welchem Cut-Off LGA-Kinder ein signifikant gesteigertes Risiko für eine neonatale Mortalität aufweisen. Als Alternative schlagen sie die Beurteilung und Verwendung der 5-Minuten-Apgar-Werte für eine genauere Definition der Perzentilengrenzen bei SGA- und LGA-Kindern vor (235).

Dies zeigt, dass die festgelegten Definitionen in der Literatur hinterfragt und kritisch beurteilt werden müssen und die Vergleichbarkeit von Hypo- und Hypertrophie mit ihren einhergehenden Outcomes in der Literatur erschwert ist.

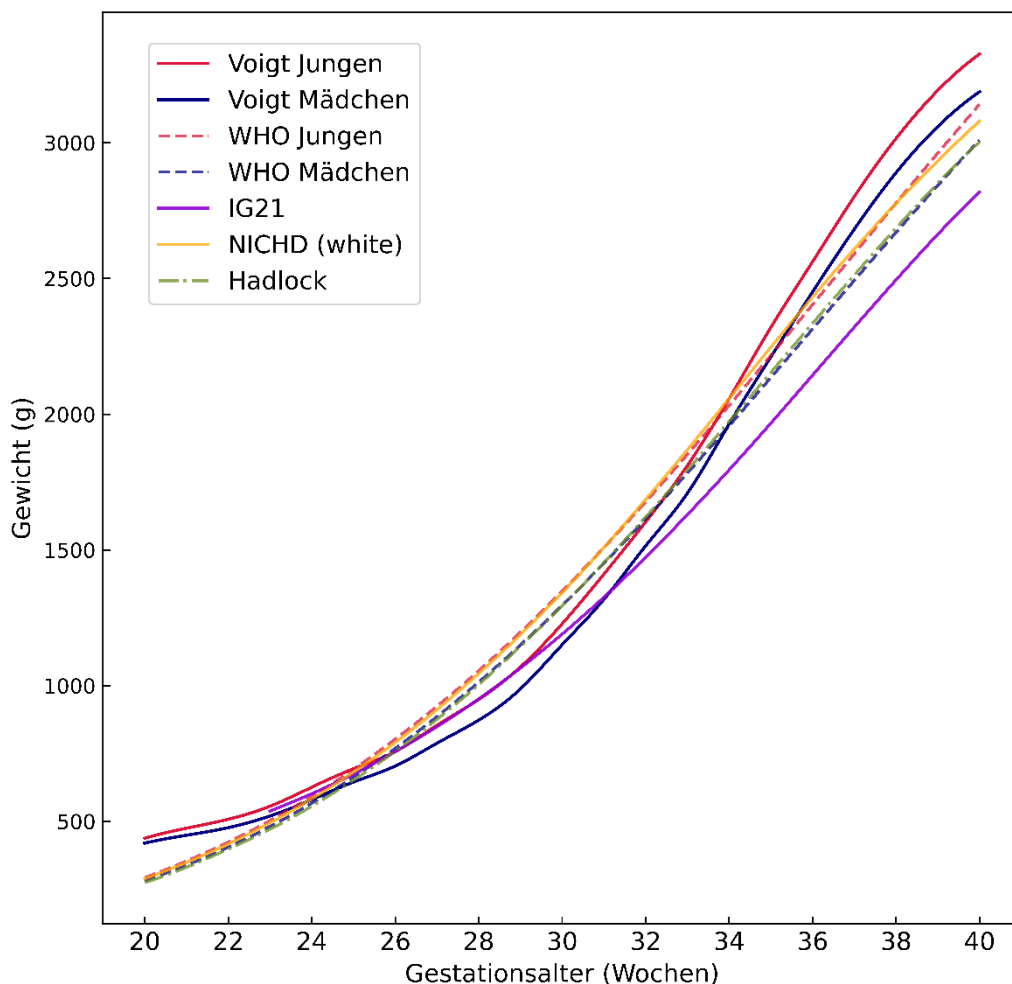
Ein weiterer wichtiger Aspekt für die Einordnung in den klinischen und wissenschaftlichen Kontext ist die Betrachtung der Auswahl der Parameter, die für die Festlegung der Gewichtsperzentilen zur Anwendung kommen. Zudem muss berücksichtigt werden, welche Kurven zur Diagnostik verwendet werden. Es gilt dabei zu unterscheiden, welche Basis einer Wachstumskurve vorausgesetzt wird: das postpartal ermittelte reale Geburtsgewicht oder das mittels Sonographie geschätzte Gewicht zu einem Zeitpunkt in der Schwangerschaft (2). Das reale Geburtsgewicht basiert in der Regel auf anhand von breit angelegten

Querschnittsstudien gesammelten Daten über das tatsächliche zum Geburtszeitpunkt mit dem individuellen GA erfasste kindliche Gewicht. Aus diesen großen Datenmengen ist es mittels mathematischer Analysen anschließend möglich, Perzentilenkurven zu erstellen. Diese Daten sind trotz ihres Umfangs vergleichsweise unkompliziert zu erheben, da sie das kindliche Gewicht bzw. die verschiedenen Körpermaße wie Kopfumfang oder Größe immer nur zu einem Zeitpunkt der kindlichen Entwicklung betrachten und zudem relativ einfach gewonnen werden können, da für ihre Erhebung keinerlei weitere diagnostisch aufwendige Untersuchungsschritte nötig sind. Der größte Nachteil dieser Art der Datenverarbeitung sei laut der FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), dass frühgeborene oder sehr leichte Kinder mit SGA in ihrer Gewichtsentwicklung häufig nicht korrekt eingeordnet werden können und ihr Gewicht eher unterschätzt werde (2).

Die zweite häufig genutzte Möglichkeit, Daten über das kindliche Gewicht in Wachstumskurven mit realen Perzentilengrenzen einzuordnen, besteht in der Datenerhebung mittels Sonographie. Dieses in der Gynäkologie und Geburtshilfe vielfach genutztes Diagnostikinstrument wurde in seinen Nachteilen bereits in den vorangegangenen Abschnitten erläutert. Zusätzlich sei an dieser Stelle zu erwähnen, dass die Anwendung der Sonographie nicht in jeder Situation und Region praktikabel ist, da die Durchführung nicht trivial und die Anschaffung teuer ist. Die sonographisch geschätzten Größenmaße eines Kindes bieten einen longitudinalen Blick auf die Entwicklung des Kindes bezüglich seines Gewichts. Der Untersuchende ist in der Lage, zu mehreren für die kindliche Entwicklung wichtigen Zeitpunkten eine individuelle Momentaufnahme zu generieren, die dann für die Erstellung von Wachstumskurven genutzt werden kann, deren Gewichtsverteilung, gerade in den früheren Schwangerschaftswochen, somit wesentlich genauer abgebildet werden kann (2). Der dynamische Wachstumsprozess kann laut Melamed et al. dadurch besser erfasst werden. Ihnen zufolge bilden sonographisch erhobene Daten im Schwangerschaftsverlauf zudem detaillierte Werte ab, im Vergleich zu Messdaten, die rein auf der Erhebung zum Geburtszeitpunkt basieren (2). Die unterschiedlich angewendeten und beschriebenen Perzentilengrenzen erschweren eine genaue Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext und eine internationale Vergleichbarkeit.

**Abbildung 13** zeigt interpolierte Kurven der unterschiedlichen Verläufe der jeweiligen Wachstumsperzentile 10 im Zusammenhang mit Gestationsalter und Gewicht an beispielhaft zugrunde gelegten Perzentilenkurven. Je nach verwendetem Graph und Autor unterscheiden sich die Werte zum Teil erheblich, wodurch gezeigt wird, dass die ausgewählte Wachstumskurve einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die Diagnostik hat. Der abgebildete Graph von Hadlock et al. wird in der klinischen Anwendung häufig verwendet und basiert auf sonographisch erhobenen Werten. Die Daten wurden anhand einer relativ kleinen Population von 392 Kindern von kaukasischen Müttern mit einer unauffällig verlaufenden

Schwangerschaft in Texas in den Vereinigten Staaten erhoben (238). Dementsprechend bilden die Daten keinerlei ethnische Individualität oder regionale Unterschiede ab und beschreiben vor allem ein optimales kindliches Wachstum. Die Autoren der NICHD-Studie betrachten hingegen das jeweilige Wachstumspotenzial in unterschiedlichen ethnischen Gruppen und bilden so verschiedene Populationen ab (239). Hier sei exemplarisch die Kurve der Perzentile 10 für die kaukasische Ethnie abgebildet. Je nach ethnischer Gruppe unterscheiden sich die Wachstumswerte zwischen den verschiedenen Gruppen (weiße, schwarze oder asiatische Bevölkerungsgruppe oder Hispanoamerikaner) den Autoren zufolge signifikant. Dies impliziert, dass die Anwendung von nach Ethnie gruppierten Werten in gemischten Populationen durchaus ungenau sein kann. Melamed et al. zufolge könnte die Verwendung angepasster Referenzwerte die Rate falsch positiv diagnostizierter SGA senken und gleichzeitig LGA-Kinder besser erkennen (240).



**Abbildung 13:** Vergleich der interpolierten Wachstumskurven der Perzentile 10

Vergleich des Verlaufs der Perzentile 10 bei unterschiedlichen Wachstumskurven. Voigt: Geburtsgewichtbasierte Messungen jeweils für Jungen und Mädchen (189). WHO: Graph der World Health Organization jeweils für Jungen und Mädchen (241). IG21: Intergrowth-21st (242). NICHD (white): Graph des National Institute of Child Health and Human Development exemplarisch für die kaukasische Ethnie (239). Hadlock: Sonographisch basierte Messung (238). Eigene Abbildung.

x-Achse: kindliches Gewicht in Gramm (g)

y-Achse: Gestationsalter in Wochen

In einer vergleichenden Darstellung der Werte der Perzentile 10 in der Publikation der FIGO (2) sind zudem Datenpunkte von Alexander et al. abgebildet (243), die auf Messungen des Geburtsgewichts in einer großen Kohorte von über 3 Mio. Einlingsschwangerschaften basieren. Die größte Schwäche liegt hierbei trotz der großen Studienpopulation darin, dass das Gewicht nur zu einem einzigen Zeitpunkt abgebildet und eingeordnet wird, unabhängig von der vorangegangenen Gewichtsentwicklung in der Schwangerschaft.

Die für die vorliegende Studie verwendeten Perzentilengrenzen basieren auf Voigt et al., die zwischen 1995 und 2000 bei einer Kohorte von 2,3 Mio. Kindern Körpermaße zum Geburtszeitpunkt zusammengetragen haben (189). Eine Schwäche der Verwendung dieser Datenbank könnte demzufolge darin bestehen, dass keine Sonographie-basierten Messwerte angewendet wurden. Zudem decken Voigt et al. mit ihrem Datensatz zeitlich betrachtet nur einen Teil der vorliegenden Studienpopulation ab, da sich die Geburtenjahrgänge unserer Kohorte von 1969 bis 2002 erstrecken und somit kritisiert werden könnte, dass demographische Veränderungen bezüglich des Geburtsgewichts nicht abgebildet werden, beziehungsweise eine diagnostische Einordnung in die verwendeten Perzentilengruppierungen nicht für jeden Probanden exakt möglich ist. Von Vorteil könnte allerdings sein, dass den Referenzwerten von Voigt et al. ein großes Probandenkollektiv zugrunde gelegt wurde.

Die Grundlagen der Perzentilen der World Health Organization (WHO) (241) und Intergrowth-21st (IG21) (242) basieren dagegen auf multinational erhobenen sonographiebasierten Daten, mit dem Ziel einen universell einsetzbaren Datensatz zu konzipieren, der verschiedene Regionen weltweit mit unterschiedlichen Einkommen betrachtet. Den beiden Studienpopulationen wurden jeweils strenge Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt, da die Initiatoren ideale Bedingungen für den Fetus kreieren wollten. Dabei berücksichtigten die Autoren die Prämisse, dass jedes Kind ohne schädlich einwirkende Umwelteinflüsse ein prinzipiell identisches Wachstumspotenzial besitzt. Trotz des ähnlichen Studiendesigns kommen beide Autorengruppen zu unterschiedlichen Ergebnissen mit verschieden konfigurierten Kurven der Perzentile 10. Die Verwendung der Intergrowth-21st Daten führt in Ländern mit vielen ungünstigen Umweltfaktoren für die kindliche Entwicklung zu einer häufigeren Diagnosestellung von SGA, während sie in Ländern mit hohem Einkommen und einer starken Geburtenrate mit hohen Geburtsgewichten eher zu einer Unterdiagnose von SGA-Kindern führt (244).

Visser et al. zufolge besteht zwischen den Ländern bezüglich des Geburtsgewichts ein Unterschied von bis zu 20 %, was je nach Land eine unterschiedliche Beeinflussung der Perzentilen bedeutet (244).

Die Autoren der WHO-Studie empfehlen anhand der Datenlage, die erhobenen Messwerte an die jeweilige lokale Population anzupassen, um Verzerrungen oder Fehldiagnosen zu

vermeiden und anthropometrische Einflüsse besser abschätzen zu können (241). Dem schließen sich auch Visser et al. an und empfehlen für die Auswahl der am besten geeigneten Wachstumskurve die Identifizierung der Perzentile 10 der jeweiligen Population, um keinen zu großen Anteil der Bevölkerung als gefährdet einzustufen. Darüber hinaus empfehlen sie als wichtige Kriterien für die Referenzauswahl die Verwendung von Daten, die auf der Sonographie basieren. Die Autoren unterstreichen, dass nicht für jedes Land eine eigene Kurve erstellt werden müsse, da sich die Populationszusammensetzung häufig zwischen einzelnen Ländern nicht signifikant unterscheidet. Stattdessen sollten Referenzen mit lokal angepassten Risikointerpretationen zur Anwendung kommen (244).

Zudem sollte berücksichtigt werden, ob die verwendeten Perzentilenkurven nach Geschlecht getrennt sind oder eine gemischte Population dem Datensatz zugrunde gelegt wird, da **Abbildung 13** die unterschiedlichen Verläufe der Kurven für Jungen und Mädchen bei den Daten von Voigt (189) und der WHO aufzeigt (241). Die Publikation von Kiserud et al. im Rahmen der WHO zeigt den Einfluss der Kovariable Geschlecht auf die Gewichtsentwicklung (241). Ein weiterer zu diskutierender Aspekt ist, ob die Daten, die für die Erstellung einer Wachstumskurve verwendet wurden, auf Wachstumsreferenzen oder auf Wachstumsstandards basieren. Die FIGO beschreibt die Unterschiede wie folgt: Ein Wachstumsstandard legt den Autoren zufolge der Erstellung eines für die Diagnostik anwendbaren Graphen Daten zugrunde, die auf unkompliziert verlaufenden Schwangerschaften beruhen. Dementsprechend zeigen die ermittelten Werte den optimalen zu erwartenden Gewichtsverlauf eines Fetus, wohingegen Wachstumsreferenzen auf Daten aller Kinder einer ausgewählten Studienpopulation basieren (2). Das bedeutet, dass dabei die gemessenen Werte der Gewichtsentwicklung auch Schwangerschaften mit Komplikationen und Pathologien einschließen. Je nach getroffener Auswahl der Population bedeutet dies andere Schwangerschaftsverläufe und andere Gewichtsgrenzen, die als Grundlage für die Erstellung eines Graphen dienen.

Für die Bewertung der Wachstumskurven kann das, je nach Messwerten, verschobene Grenzen für die jeweils betrachtete Perzentile zur Folge haben (23). Je nach angewandtem Graph liegt der Wert für die Perzentile 10 beispielsweise näher an der Mitte oder ist nach unten verschoben. Das impliziert deutliche Schwankungen in der Diagnostik und der Epidemiologie hinsichtlich des Geburtsgewichts. Je nach Anwendung können in einer Population vermehrt falsch positive SGA- bzw. LGA-Diagnosen gestellt werden (23).

Die allgemein verwendeten Perzentilenkurven bei der Diagnostik von Hypo- und Hypertrophie und der Differenzierung von SGA und IUGR berücksichtigen externe Faktoren wie Ethnie, Geschlecht oder mütterliche Eigenschaften und Umwelteinflüsse eher weniger, was für die Anwendung von an diese Einflüsse angepasste Wachstumskurven sprechen könnte (31-33), mit deren Hilfe man in einem alternativen Ansatz potenziell konstitutionell kleine Kinder mit

einem normalen Wachstum von solchen mit einem wahrscheinlich pathologischen Wachstum unterscheiden und somit das Outcome besser beurteilen könnte (237).

Bei einer Verwendung und Berücksichtigung von anderen Einflussfaktoren neben dem Gestationsalter tritt allerdings die Frage in den Vordergrund, welche möglicherweise als verzerrend eingeschätzten Parameter für die angepassten Wachstumskurven zur Anwendung kommen sollten (23). Die jeweils möglichen anwendbaren Parameter müssten hinsichtlich Signifikanz und klinischer Relevanz genau untersucht werden. Potenzielle Variablen, die in die Erstellung angepasster Standards einfließen könnten, seien laut Mayer et al. beispielsweise mütterliche Größe, Gewicht oder Ethnie, die für sich genommen durchaus signifikante Vorhersagekraft hätten, aber nicht die Variabilität der kindlichen Geburtsgewichte erklären würden (23). Manche Autoren postulieren, dass angepasste Wachstumskurven ein tatsächliches SGA eher identifizieren als unangepasste Kurven, wodurch ein Filtern der betroffenen Kinder inklusive einer angemessenen medizinischen Versorgung besser ermöglicht werden würde (245).

Claussion et al. beschreiben in einer schwedischen Population eine erhöhte Assoziation von Totgeburten bei mit angepassten Wachstumskurven klassifizierten SGA-Kindern (OR 6,1; 95 % KI [5,0; 7,5]) gegenüber SGA-Kindern, die mithilfe von populationsbasierten Gewichtsstandards gruppiert wurden (OR 1,2; 95 % KI [0,8; 1,9]) (246).

Allerdings muss bei der Diskussion um an bestimmte Faktoren angepasste Perzentilenwerte berücksichtigt werden, welche Parameter für die jeweilige zugrundeliegende Datenanpassung letztendlich erhoben wurden. In der Literatur werden die angepassten Daten zum kindlichen Gewicht im Hinblick auf eine genauere Vorhersage der perinatalen Mortalität durchaus kritisch betrachtet. Eine möglicherweise verbesserte Vorhersagekraft dieser Perzentilenwerte wird zum Teil auf die Auswirkungen von Artefakten zurückgeführt (247, 248).

Die beschriebenen Limitationen bezüglich der Einordnung des bestimmten Geburtsgewichts und die in der Literatur bestehende Uneinheitlichkeit, die Parameter und Begrifflichkeiten betreffend, erschweren eine exakte und saubere Trennung zwischen den Perzentilengrenzen sowie die Klassifizierung als SGA. Hinzukommend finden sich in der internationalen Literatur Unschärfen bezüglich der Begriffsdefinitionen. Häufig wird der Begriff „Fetal Growth Restriction“ (deutsch: fetale Wachstumsrestriktion) anstelle von SGA oder IUGR verwendet. Diese Bezeichnung unterliegt ebenso einer uneinheitlichen Definition und wird ungenau verwendet. Die beiden Termini werden darüber hinaus trotz unterschiedlicher pathologischer Einordnung nicht sauber voneinander getrennt. Der Begriff SGA inkludiert konstitutionell kleine Kinder ohne pathologischen Entwicklungshintergrund und solche, die per definitionem die Bedingungen einer IUGR erfüllen.

Ähnlich verhält es sich mit den Termini bei hypertrophen Kindern. Häufig wird in der Literatur

nur sporadisch zwischen LGA und Makrosomie getrennt, beziehungsweise der Fokus zu sehr auf das Geburtsgewicht selbst gelegt ohne eine, dem Gestationsalter entsprechende, Einordnung des Gewichts auf Wachstumskurven.

Einige Autoren fordern, dass in der pränatalen Diagnostik der Fokus weg von der reinen deskriptiven Anwendung und Abschätzung des kindlichen Geburtsgewichts anhand von wie auch immer klassifizierten Wachstumsstandards hin zu einer pluralitätsspezifischen Norm für das fetale Wachstum gelenkt wird (249). Somit könnten für das Outcome relevantere Kriterien eher berücksichtigt werden.

### 5.2.2 Studiendesign

Die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegende Gutenberg Prematurity Eye Study ist als krankenhausbasierte Single-Center-Studie konzipiert. Dementsprechend repräsentieren die eingeschlossenen Teilnehmenden nicht die Gesamtbevölkerung. Eine weitere Limitation besteht darin, dass die Probanden und ihre Mütter im Laufe der Schwangerschaft einen kontinuierlichen Zugang zu medizinischer Versorgung hatten, wodurch Veränderungen im Wachstum potenziell früher detektiert und behandelt werden konnten als in Regionen ohne ausreichende medizinische Versorgung. Auch postpartal standen den Teilnehmenden die medizinischen Ressourcen eines universitätsmedizinischen Standards zur Verfügung, sodass das Outcome zum Untersuchungszeitpunkt im Erwachsenenalter möglicherweise durch eine pädiatrische Maximalversorgung beeinflusst wurde.

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist ein Selektionsbias, da es im Zuge der Probandenrekrutierung nicht möglich war, alle an der Universitätsmedizin Mainz ehemalige reifgeborenen Personen zu kontaktieren. Zudem entschloss sich nicht jeder der kontaktierten Personen zu einer Studienteilnahme. Darüber hinaus fiel die Durchführung der Studie in die SARS-CoV-19 Pandemie, was zu einer kurzzeitigen Studienunterbrechung sowie zu Absagen einiger Teilnehmenden führte, insbesondere solcher mit schwerwiegenden Vorerkrankungen. Dies könnte das vorliegende Teilnehmerkollektiv beeinflusst haben.

Die Hauptstärke der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass nur reifgeborene Probanden in die Studienpopulation inkludiert wurden. Das führt dazu, dass den hier vorgenommenen Untersuchungen eine relativ homogene Stichprobe mit einem schmalen Bereich des GA zugrunde liegt. Die ehemals reifgeborenen Kinder bilden eine große Bandbreite pränataler Wachstumsrestriktionen und Hypertrophie ab, welche mithilfe der Anwendung von Geburtsgewichtszentilen klar kategorisiert und in einen vergleichenden Kontext eingeordnet werden konnte.

In Bezug auf die Erfassung des Geburtsgewichtes und der Einordnung in die

Perzentilenkategorien nach Voigt (189) muss erwähnt werden, dass die Dokumentation des kindlichen Geburtsgewichts eine reine Momentaufnahme darstellt und die Gewichtsentwicklung während des jeweiligen Schwangerschaftsverlaufs im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht analysiert wurde.

Dementsprechend lässt sich keine Aussage über einen potenziellen Einfluss der dynamischen Gewichtsentwicklung oder eine mögliche Auswirkung des Zeitpunkts des Auftretens von SGA oder LGA auf die Entwicklung der pRNFL treffen.

Eine Stärke ist darin zu sehen, dass die Studienpopulation eine große Anzahl an Probanden beinhaltet, insbesondere in der Gruppe der extremen Hypo- und Hypertrophie. Dies erlaubt eine bessere Beurteilung des Einflusses des Geburtsgewichts unabhängig vom individuellen GA. Positiv hervorzuheben ist darüber hinaus die ausführlich erhobene perinatale Anamnese mit einer Auswertung der zugehörigen Patientenakten aller Teilnehmenden und ihrer Mütter. Zudem beinhaltete das Studiendesign die Auswertung eines detaillierten Fragebogens, um die Probandenhistorie noch besser aufarbeiten zu können. Auf dieser Grundlage war es anschließend möglich, ein spezifisches multivariablen Modell zu erstellen, dessen Stärke die Einbeziehung unterschiedlicher, potenziell Einfluss ausübender, perinataler Parameter ist. Somit konnten Veränderungen der pRNFL bezüglich beeinflussender Variablen genau untersucht werden.

Die detaillierte ophthalmologische Untersuchung der ausgewählten Probanden mittels moderner medizinischer Diagnostik sowie ferner die Durchführung der Studie und die Auswertung der erhobenen Befunde gemäß strenger Standardarbeitsanweisungen von geschultem Personal ist ebenfalls positiv hervorzuheben. Die Beurteilung der Untersuchungsbefunde erfolgte nur an Bildmaterial, das ein festgelegtes Qualitätsmaß erfüllte, um Bias aufgrund schlechter Bildqualität zu vermeiden. Die Untersuchung per SD-OCT erfordert eine ausreichende Compliance und Fixierung der Probanden, was insbesondere bei Teilnehmenden mit einer eingeschränkten Sehfähigkeit zu einem Ausschluss aus der Bewertung aufgrund mangelnder Aufnahmequalität führen konnte. Die Bildqualität könnte darüber hinaus durch den Verzicht auf zykloplegischer Augentropfen beeinflusst sein.

### 5.3 Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke

#### 5.3.1 Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke

Wie bereits in Abschnitt 2.12.2 erläutert, sind in der Literatur Veränderungen der pRNFL im Rahmen einer ehemaligen Frühgeburtlichkeit beschrieben. Es finden sich wenige Daten über den Einfluss von Wachstumsrestriktionen mit niedrigen Geburtsgewichten auf die pRNFL. Einige vorhandene Daten bilden die Veränderungen der pRNFL im Laufe der Entwicklung bei ehemals frühgeborenen Kindern ab. Shen et al. betrachteten in ihrer Kohorte frühgeborene Säuglinge und beobachteten einen Zusammenhang zwischen einer Steigerung des kindlichen Geburtsgewichts und der pRNFL-Dicke. Bei einer Erhöhung des Geburtsgewichtes um 250 g wurde durchschnittlich eine 5,2 µm dickere pRNFL gemessen (95 % KI [3,3; 7,0 µm]). Die Autoren beschreiben einen Unterschied der Dicke bei frühgeborenen Kindern im Vergleich zu extremen Frühchen, der nach einer Adjustierung nach Geburtsgewicht nicht bestätigt werden konnte. Insgesamt zeigte sich in der Studie bei extrem niedrigem Geburtsgewicht (<1000 g) eine um 11,2 µm dünnere pRNFL im Vergleich zu sehr niedrigen Geburtsgewichten (≥1000g bis <1500 g) (55,5±10,2 µm vs. 66,7±10,2 µm;  $p<0,0001$ ). Der gemessene Unterschied behielt in dieser Studie seine statistische Signifikanz nach einer Adjustierung mit dem GA bei. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass die retinale Ganglionzellreserve in der RNFL durch intrauterine Prozesse beeinflusst werde, für die das kindliche Gewicht von Bedeutung sei (164).

Es muss bei der Beurteilung von Daten bezüglich der pRNFL-Dicke bei ehemals frühgeborenen Probanden berücksichtigt werden, dass die Frühgeburtlichkeit, neben der Unterbrechung der physiologischen intrauterinen Entwicklung, häufig mit weiteren Komplikationen im klinischen Verlauf verbunden ist. Dazu gehören sowohl postpartale Komplikationen, die aufgrund der Frühgeburtlichkeit und der nicht abgeschlossenen fetalen Entwicklung entstehen, als auch der Einfluss der potenziellen Ursachen für die Frühgeburtlichkeit selbst. Shen et al. beispielsweise beschrieben Veränderungen der pRNFL bei frühgeborenen Säuglingen, die an einer Sepsis oder einer NEC erkrankten. Dabei fiel auf, dass Kinder mit diesen Komplikationen eine um 10,4 µm dünnere pRNFL aufwiesen als Frühgeborene ohne Sepsis oder NEC (95 % KI [-15,9; -4,9 µm];  $p<0,001$ ) (165).

Diese Ergebnisse zeigen, dass auch mit der Frühgeburtlichkeit assoziierte Pathologien einen Einfluss auf die pRNFL ausüben und damit auch auf die neurologische Entwicklung, die anhand retinaler Strukturen beurteilt werden kann (165). Diese These korrespondiert mit den Ergebnissen von Ehrenkranz et al., die in ihrer Studie bei frühgeborenen Kindern mit extrem

niedrigen Geburtsgewichten (501-1000 g) im korrigierten Alter von 18 bis 22 Monaten Veränderungen in der neurologischen Entwicklung beschreiben (250).

Der Ganglionzelluntergang bei Sepsis oder NEC könnte Shen et al. zufolge durch die stattfindenden inflammatorischen Prozesse begünstigt werden, da diese möglicherweise einen Einfluss auf die Blut-Retina-Schranke ausüben und somit Axone und dazugehörige Ganglienzellen in der RNFL irreparabel schädigen (165). Eine weitere Hypothese der Autoren bezieht sich auf die Möglichkeit, dass durch septische Vorgänge geschädigte Gehirnregionen eine Degeneration der Ganglienzellen über eine retrograde Signaltransduktion auslösen, was wiederum in eine dünnere RNFL münde (165). Solche transsynaptischen Prozesse mit einer daraus folgenden Schädigung der RNFL nach einer Verletzung des Kortex werden auch von Dinkin beschrieben (251).

Fieß et al. veröffentlichten im Rahmen der Wiesbaden Prematurity Study bei Kindern im Alter zwischen 4-10 Jahren Daten, die unabhängig von dem Auftreten von ROP Veränderungen der pRNFL zeigten. Je unreifer das Kind geboren wurde, desto dünner erschien die globale pRNFL. In der durchgeführten multivariablen Analyse zeigte sich eine positive Korrelation des GA sowie des Geburtsgewichts mit der pRNFL-Dicke. Die Autoren beschreiben in ihrer Untersuchung, dass dieser Effekt durch eine Unterbrechung der physiologischen pRNFL-Entwicklung zustande käme, diese aber verschiedene Ursachen haben könne. Dazu gehören laut ihnen die Frühgeburtlichkeit im Sinne des zum Teil extrem niedrigen GA selbst oder aber möglicherweise auch niedrige Geburtsgewichte oder andere Komorbiditäten (168). Wang et al. beschreiben eine dünnere pRNFL bei Kindern im Alter von 6 Jahren mit niedrigen Geburtsgewichten, allerdings treffen die Autoren keine Aussage über das jeweilige GA der untersuchten Kinder (166).

Tariq et al. untersuchten Kinder im Alter von 7 Jahren und beschrieben eine Steigerung der durchschnittlichen pRNFL-Dicke mit steigendem Geburtsgewicht (mixed model Koeffizient  $\beta=2,97 \mu\text{m}/\text{kg}$ ;  $p<0,0001$ ), während sich bei der Betrachtung der pRNFL nach GA keine signifikanten Veränderungen nachweisen ließen (167). In diesem Modell wurden die Geburtsgewichte der Teilnehmenden allerdings nicht nach GA geordnet, sodass keine Aussage über den Einfluss von niedrigen Geburtsgewichten in den individuellen Entwicklungsstufen getroffen werden kann.

Åkerblom et al. beschreiben in ihrer Kohorte untersuchter Kinder Veränderungen der pRNFL bei Frühgeborenen im Vergleich zu reifgeborenen Kindern und begründen diese Ergebnisse mit dem Auftreten einer ROP in der Frühgeborenen-Gruppe. Die durchschnittliche pRNFL-Dicke steigerte sich bei frühgeborenen Kindern mit einem höheren Geburtsgewicht (RA:  $p=0,05$ ; LA:  $p=0,028$ ) (179).

Bei Untersuchungen von ehemals Frühgeborenen im Erwachsenenalter beschreiben Fieß et al. ebenfalls im Rahmen der GPES, dass geringe Geburtsgewichtspersentilen <25 Persentilen

( $p=0,9$ ) und auch die Koexistenz einer ROP ( $p=0,9$ ) keinen signifikanten Einfluss auf Veränderungen der pRNFL haben. Dagegen beschreiben die Autoren nach einer Adjustierung im multivariablen Modell einen signifikanten Einfluss des jeweiligen GA auf die pRNFL. Die pRNFL-Dicke zeigte eine negative Assoziation zu geringerem GA (33-36 SSW:  $\beta=-4,68$ ; 95 % KI [-7,19; -2,17  $\mu\text{m}$ ];  $p<0,001$ ; 29-32 SSW:  $\beta=-5,72$ ; 95 % KI [-8,02; -3,43  $\mu\text{m}$ ];  $p<0,001$ ;  $\leq 28$  SSW:  $\beta=-8,69$ ; 95 % KI [-12,1; -5,23  $\mu\text{m}$ ];  $p<0,001$ ) (169). Pueyo et al. beschreiben bei Teilnehmenden mit schwerer Frühgeburtlichkeit und ROP (GA  $<32$  SSW) Netzhautveränderungen in der inneren plexiformen Schicht im Vergleich zu Probanden desselben GA ohne ROP ( $36,75\pm 27,97 \mu\text{m}$  vs.  $70,31\pm 14,26 \mu\text{m}$ ;  $p<0,001$ ). Aufgrund dieser Ergebnisse postulieren sie, dass hypoxische und inflammatorische Prozesse einen signifikanteren Einfluss auf die Entstehung einer Schädigung retinaler und neuronaler Strukturen aufweisen als die Frühgeburtlichkeit selbst (183).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Tremblay et al., die den Einfluss systemischer Inflamationsprozesse auf die retinale Angiogenese und die neuroretinale Funktion im Tiermodell betrachteten. Dabei schlussfolgern sie, dass die pathologische Entwicklung eines frühen und schweren postnatalen inflammatorischen Stresses zu einer abnormalen Evolution retinaler Gefäße sowie insgesamt zu einer eingeschränkten retinalen Funktion führe (184). McLoone et al. beobachteten in ihrer Untersuchung, dass hämorrhagische intraventrikuläre Events bei Frühgeborenen zu einer Schädigung des Sehnervenkopfes führen können (252). Fieß et al. schließen aus diesen Ergebnissen, dass eine solche Beeinflussung der Sehnervenmorphologie ebenfalls zu Veränderungen der pRNFL führen könnte, insbesondere bei Individuen mit niedrigen Geburtsgewichten, die einem erhöhten Risiko für die Entstehung cerebraler Pathologien ausgesetzt sind (6).

Rothmann et al. konnten in ihrer Publikation einen Zusammenhang zwischen einer dünneren pRNFL bei sehr früh geborenen Kindern (GA  $25,9\pm 2,3$  SSW) und Veränderungen in der Gehirnstruktur sowie im neurologischen Entwicklungsverhalten nachweisen. Die Autoren fanden in der Kohorte der Kinder mit Frühgeburtlichkeit eine dünnere pRNFL im Vergleich zu termingerecht geborenen Kindern (papillomakulärer Bereich:  $61\pm 17 \mu\text{m}$  vs.  $72\pm 13 \mu\text{m}$ ;  $p<0,001$ ). Eine dünnere pRNFL war dabei mit einem höheren Läsionsindex verbunden, der die Gesamtheit von Schäden im Gehirn in einer MRT-Untersuchung aufzeigt ( $p=0,001$ ). Darüber hinaus zeigten Kinder mit einer dünneren pRNFL weniger gute kognitive ( $p=0,01$ ) und motorische Ergebnisse in den Bayley-Scores ( $p=0,02$ ) (5).

Es fanden sich ebenfalls in einer Untersuchung von Hodel et al. bei ehemals frühgeborenen Kindern (GA  $<32$  SSW) kognitive Defizite, die sich auch im Erwachsenenalter noch nachweisen ließen (253). Dem folgend könnte man die Vermutung aufstellen, dass eine dünnere pRNFL als Marker für das zentrale Nervensystem gesehen werden kann (169). Aufgrund dieser Basis liegt die Schlussfolgerung nahe, dass sich die Ergebnisse bezüglich

mikrostruktureller Veränderungen der pRNFL bei Frühgeburtlichkeit auch auf hypotrophe reifgeborene Kinder übertragen lassen, deren pRNFL, womöglich auf Grund ihres zu niedrigen Geburtsgewichts im Verhältnis zum Gestationsalter bei Geburt, ebenfalls dünner ist als bei einer AGA-Kontrollgruppe.

### 5.3.2 Einfluss von Hypotrophie und Hypertrophie auf die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke

#### 5.3.2.1 Hypotrophie

Die Ergebnisse, die im Rahmen der GPES in der vorliegenden Arbeit erhoben wurden, eröffnen eine neue Perspektive bezüglich der Einflüsse pränataler Wachstumseinschränkungen auf das neuronale Gewebe des Sehnervenkopfes bei Kindern, die zum Geburtszeitpunkt keiner Frühgeburtlichkeit ausgesetzt waren, sondern reif geboren wurden.

Die vorliegenden Daten zeigen eine signifikant dünnere pRNFL im Erwachsenenalter in den Gruppen mit extremer sowie moderater SGA. Die Probanden, deren Geburtsgewicht <3 Perzentilen lag, zeigten dabei die größten pRNFL-Veränderungen, insbesondere in den nasalen Bereichen. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Umstände, die für die Entwicklung einer pränatalen Wachstumsrestriktion mitverantwortlich sind, auch das neuronale Gewebe in dessen Ausbildung und Entwicklung beeinflussen. Die aufgezeigten Daten zeigen, dass retinale und damit potenziell auch neuronale Veränderungen bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben.

Die Daten, die im Rahmen der GPES erhoben wurden, ermöglichen die Bewertung der pRNFL in einer relativ homogenen, reifgeborenen Probandenkohorte, welche ein breites Spektrum an individuellen Geburtsgewichten abbildet, insbesondere in den Gruppen mit moderater und extremer SGA. Anhand der vorliegenden Daten ist es möglich, einen Trend zwischen den verschiedenen Perzentilengruppen auszumachen und zu beschreiben: Je schwerwiegender die SGA ausgeprägt war, desto stärker wurde die pRNFL-Dicke negativ beeinflusst. Dieser Trend war sowohl in der global betrachteten pRNFL als auch in den einzelnen Sektoren auszumachen. Zwar wurde ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen GA und einer geringeren pRNFL-Dicke in der Kindheit in der Literatur bereits beschrieben (168), frühere Studien unterschieden jedoch häufig nicht zwischen den Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit und fetaler Wachstumsrestriktion, da beiden eine pathologische Entwicklung mit einem nicht ausgeschöpften intrauterinen Wachstumspotenzial zugrunde liegt, was sich klinisch in

niedrigen Geburtsgewichten äußert. Der Zusammenhang zwischen einer verringerten pRNFL-Dicke und Geburtsgewichten wurden somit bei einigen Autoren nicht unabhängig vom jeweiligen kindlichen GA zur Geburt betrachtet (166, 167). Dementsprechend existieren in der Literatur wenige Daten über morphologische Veränderungen der pRNFL und des neuronalen Gewebes bei reifgeborenen Kindern, deren Entwicklung unbeeinflusst von Unterbrechungen durch Frühgeburtlichkeit war, die jedoch für ihr jeweiliges GA mit einem zu geringen Gewicht geboren wurden und somit einer pränatalen Wachstumsrestriktion ausgesetzt waren.

Fieß et al. beschreiben im Rahmen der WPS eine Abhängigkeit der pRNFL-Dicke vom GA und Geburtsgewicht und postulieren, dass je niedriger das individuelle GA als auch das Gewicht zur Geburt, desto mehr sei die pRNFL strukturell verändert (168). Das Team um Oros et al. untersuchte ebenfalls den Einfluss von niedrigen Geburtsgewichtspersentilen auf die pRNFL-Dicke und die kognitive Entwicklung im Kindesalter. Die Autoren konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass Veränderungen der pRNFL auch bei Kindern mit einer moderaten Frühgeburtlichkeit auffallen. Dabei konnten sie eine signifikant dünnere pRNFL in der SGA-Kohorte nachweisen ( $p=0,007$ ). Darüber hinaus verglichen die Autoren eine SGA-Gruppe mit einem Geburtsgewicht <3 Perzentilen mit einer moderaten SGA-Gruppe mit einem Geburtsgewicht <10 Perzentilen und kamen zu dem Schluss, dass die pRNFL bei von extremer SGA betroffenen Kindern nochmals deutlich dünner gemessen wurde als in der Gruppe mit moderater SGA ( $92,5\pm 11,1 \mu\text{m}$  vs.  $94,6\pm 8,9 \mu\text{m}$ ;  $p=0,021$ ) (187).

Dementsprechend postulieren Pueyo et al., dass der entstandene Schaden an den Ganglionzellen einem biologischen Gradienten folgt und das Geburtsgewicht aus diesem Grund als unabhängiger Faktor betrachtet werden müsse (183).

Kongruierend mit den Ergebnissen von Oros et al. (187) lässt sich auch in der vorliegenden Untersuchung eine Steigerung der pRNFL-Dicke sowohl global als auch in den temporalen und nasalen Sektoren mit höheren Geburtsgewichtspersentilen erkennen.

Die spanische Forschungsgruppe um Pueyo et al. konnte in einer Untersuchung von ehemals reifgeborenen Kindern im Alter von etwa 5-6 Jahren zeigen, dass die Kohorte der als SGA definierten Kinder eine dünnere pRNFL aufwies, als die AGA-Gruppe ( $98,02\pm 9,41 \mu\text{m}$  vs.  $104,05\pm 11,4 \mu\text{m}$ ;  $p=0,012$ ) (254).

Diese Ergebnisse zeigen, dass Veränderungen der pRNFL auch bei Reifgeborenen ohne den Einfluss von Frühgeburtlichkeit bei Geburtsgewichtspersentilen <10 auszumachen sind. Die in dieser Arbeit dargestellten Untersuchungen zeigen erstmals die Veränderungen der pRNFL im Erwachsenenalter bei ehemals reifgeborenen und von einer pränatalen Wachstumsrestriktion betroffenen Probanden.

In einer populationsbasierten Untersuchung der Gutenberg Gesundheitsstudie beschrieben die Autoren um Fieß et al. in einer multivariablen Analyse eine positive Assoziation zwischen niedrigen Geburtsgewichten (<2500 g) und einer dünneren pRNFL bei erwachsenen

Probanden im Vergleich zu einer normotrophen Kontrollgruppe (Geburtsgewicht 2500-4000 g), die zum Untersuchungszeitpunkt  $54,9 \pm 10$  Jahre alt waren ( $\beta = 0,13 \mu\text{m}/100 \text{ g}$ , 95 % KI [0,08; 0,18  $\mu\text{m}/100 \text{ g}$ ];  $p < 0,001$ ) (6). Diese Daten weisen jedoch die Limitation auf, dass das GA der Probanden bei der Erhebung des Geburtsgewichtes nicht berücksichtigt und somit ehemals Frühgeborene nicht von der Untersuchung ausgeschlossen wurden. Darüber hinaus basierte die Erfassung der postnatalen Daten auf den Aussagen der Probanden; es erfolgte keine Sichtung medizinischer Unterlagen über den Zeitpunkt der Geburt.

Pueyo et al. publizierten eine Untersuchung aus dem Jahr 2014, die mikrostrukturelle Retinaveränderungen in einer Kohorte betrachtete, die sowohl früh- als auch reifgeborene Kinder umfasste. Dabei kamen sie zu dem Schluss, dass bei Frühgeburtlichkeit ohne die Notwendigkeit einer ROP-Therapie keine morphologischen Veränderungen der Netzhaut zu beobachten waren im Vergleich zu einer reifgeborenen Vergleichsgruppe. Dagegen stellten die Autoren signifikant dünnere durchschnittliche pRNFL-Dicken bei geringen Geburtsgewichtspersentilen (<10 Persentilen) fest, sowohl in der reifgeborenen als auch in der frühgeborenen Gruppe (AGA  $97,4 \pm 10,57 \mu\text{m}$  vs. SGA  $93,35 \pm 12,73 \mu\text{m}$ ;  $p = 0,041$ ) (183). Die eingeschlossenen SGA-Probanden in dieser Studie wurden allerdings nicht nochmals anhand ihres individuellen GA in eine früh- und eine reifgeborene Kohorte getrennt. Aus diesem Grund lässt sich auf Basis dieser Studie keine Aussage über eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf reifgeborene SGA-Kinder treffen.

Im Gegensatz zu früheren Ergebnissen der Autoren (183) und den Beobachtungen von Oros et al. (187) konnten Pueyo et al. in einer weiteren Untersuchung im Jahr 2017 keine signifikanten Veränderungen der durchschnittlichen pRNFL-Dicke bei ehemals als SGA-klassifizierten Kindern im Alter von etwa 10 Jahren nachweisen ( $p = 0,699$ ) (188). Dem widersprechen die hier vorliegenden Ergebnisse.

In der Literatur existieren verschiedene Berichte über den Einfluss fetaler Wachstumsrestriktionen auf das neurologische Outcome und die morphologische Entwicklung des ZNS. Die cerebralen Anpassungsvorgänge im Zusammenhang mit Brain Sparing führen zu Veränderungen von Metabolisierungsprozessen und können die Auswirkungen von hypoxischen Zuständen nicht vollständig ausgleichen (255).

In der Folge käme es laut Maunu et al. zu reduzierten Gehirnvolumina im Rahmen von MRT- und Ultraschall-Untersuchungen bei frühgeborenen Kindern mit niedrigen Geburtsgewichten und bei eingeschränkter cerebraler Perfusion zum eigentlichen Geburtszeitpunkt ( $p = 0,012$ ) (256). Das Vorliegen einer fetalen Wachstumsrestriktion bei Frühgeborenen zeigte eine Assoziation zu geringeren cerebralen Volumina und einer Reduktion der weißen und grauen Substanz in postpartalen MRT-Untersuchungen (257). Solche Veränderungen waren laut Padilla et al. auch noch 12 Monate postpartal (258) sowie im Alter von 6-16 Jahren darstellbar (188). Meher et al. konnten zeigen, dass es auch ohne Frühgeburtlichkeit bei Reifgeborenen

mit niedrigen Geburtsgewichtspersentilen zu langfristigen Veränderungen in der neurologischen Entwicklung kommen kann. Die Autoren beschreiben, dass Vorgänge cerebraler Redistribution bei reifgeborenen SGA-Probanden mit einem erhöhten Risiko für schlechtere motorische Funktionen sowie mit Einschränkungen in kommunikativen Fähigkeiten assoziiert waren. Sie weisen in ihrer Übersichtsarbeit darauf hin, dass es zum jetzigen Zeitpunkt wenige Daten über die Langzeiteffekte cerebraler Redistribution bei Anpassungsvorgängen im Rahmen einer fetalen Wachstumsrestriktion gebe und empfehlen bezüglich dieser Thematik weiterführende Untersuchungen (255).

Gordon-Lipkin et al. konnten bei Erwachsenen mit Multipler Sklerose eine Korrelation zwischen Veränderungen der cerebro-visuellen Leitungsbahnen, Gehirnatrophie und einer Reduktion der pRNFL-Dicke nachweisen ( $p < 0,003$ ). Die Autoren schlussfolgern daraus, dass die Quantifizierung der pRNFL-Dicke mittels OCT Informationen über strukturelle Veränderungen im Gehirn von Patienten mit Multipler Sklerose liefern kann und empfehlen eine Berücksichtigung dieser diagnostischen Methode in weiteren Studien (259).

Aus diesen Ergebnissen könnte eine Übertragbarkeit des diagnostischen Nutzens der pRNFL-Messung auf andere neurologische Erkrankungen geschlussfolgert werden, insbesondere bei Patienten mit niedrigen Geburtsgewichten, die im Rahmen ihrer fetalen Entwicklung möglicherweise höheren Risiken für mikrostrukturellen Veränderungen im zentralen Nervensystem ausgesetzt waren.

Rothmann et al. beschrieben einen Zusammenhang zwischen neurologischen Läsionen und einer reduzierten pRNFL-Dicke bei Probanden mit schwerer Frühgeburtlichkeit. Die Autoren beschreiben, dass die in ihrer Untersuchung nachgewiesenen retinalen Anomalien keine Entwicklungsveränderungen darstellen, da sie bereits im Neugeborenenalter nachgewiesen werden konnten (5).

Zum aktuellen Zeitpunkt finden sich keine pathophysiologischen Hypothesen, die die Assoziation zwischen Veränderungen des Sehnervenkopfes und Variationen der Gehirnvolumina erklären. Jacobson et al. (260) vermuten, dass eine retrograde transsynaptische Degeneration die retinalen Veränderungen im Sinne eines Verlusts von Ganglionzellen bei cerebralen Läsionen erklärt, insbesondere bei frühgeborenen Individuen im Falle perinataler Komplikationen. Pueyo et al. schlussfolgern, dass ein eingeschränktes fetales Wachstum und neurologische Schädigungen in einem frühen Entwicklungsstadium retinale Veränderungen begünstigen (188). Diese Hypothese könnte durch die Ergebnisse von Dineen und Hendrickson gestützt werden, die bereits 1981 im Tiermodell eine Differenz der neuronalen Vulnerabilität zu unterschiedlichen Entwicklungszeitpunkten aufzeigen konnten (261). Pueyo et al. postulieren, dass die Ganglionzellen in der Netzhaut und ihre in der RNFL verlaufenden Axone gegenüber schädlichen Umwelteinflüssen am stärksten vulnerabel erscheinen. Die Autoren vermuten, dass ein eingeschränktes fetales Wachstum während der

fetalen Entwicklung sowohl zu retinalen Strukturveränderungen als auch zu pathologischen adaptiven Mechanismen führt (188).

Shen et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass das Geburtsgewicht unabhängig vom individuellen GA einen Einfluss auf die pRNFL-Dicke hat. Diesen Effekt erklären die Autoren damit, dass ein höheres Geburtsgewicht mit einer größeren Reserve retinaler Ganglionzellen verknüpft sei. Dies könnte den Autoren zufolge an pränatalen Einflüssen liegen, die auch das kindliche Gewicht im Laufe einer Schwangerschaft beeinflussen (164).

Ley et al. beschreiben strukturelle Veränderungen der Netzhaut bei intrauterinen Wachstumseinschränkungen und erklären dies damit, dass eine fetale Malnutrition die Differenzierung und das Wachstum der betreffenden Zellen negativ beeinflusst. Je niedriger das kindliche Geburtsgewicht, desto stärker ausgeprägt erschienen die axonalen Veränderungen im Bereich des Sehnerven (262).

Die These, dass pränatale Nutrition einen Einfluss auf die Ausbildung retinaler Strukturen hat, findet sich auch in den Untersuchungen von Garcia-Filion et al., die bei Müttern von Probanden mit einer Sehnervenhypoplasie im Vergleich zu einer Durchschnittspopulation häufiger eine geringere Gewichtszunahme während der Schwangerschaft beobachten konnten (263). Darüber hinaus wird in der Literatur die Vermutung aufgestellt, dass die intrauterine Exposition gegenüber Toxinen sowohl das Geburtsgewicht selbst als auch die retinalen Ganglionzellen beeinflussen kann: Es findet sich in der Literatur Evidenz, dass maternales Rauchen während der Schwangerschaft zu einer dünneren pRNFL-Dicke in der Kindheit sowie zu einer Sehnervenatrophie führt (170, 171). Ebenfalls von Garcia-Filion et al. untersucht wurde der Einfluss von Drogen, Alkohol oder mütterlichem Rauchen während der Schwangerschaft auf die Sehnervenmorphologie, wobei die Autoren zu dem Schluss kamen, dass Probanden, die in ihrer pränatalen Entwicklung solchen Einflüssen ausgesetzt waren, häufiger an einer Hypoplasie des Sehnervens litten (264).

Die Forschungsgruppe um Shen et al. beobachtete in ihrer Untersuchung hingegen keine Assoziation zwischen maternalem Rauchen in der Schwangerschaft und einer dünneren pRNFL (165). In der vorliegenden Studie konnte in der univariablen Analyse ein geringfügiger Zusammenhang zwischen mütterlichem Nikotinkonsum und einer dünneren globalen pRNFL-Dicke nachgewiesen werden ( $p=0,05$ ). Es ist jedoch diesbezüglich zu beachten, dass die Anzahl an Probanden, deren Mütter in der Schwangerschaft rauchten, in der vorliegenden Studienpopulation vergleichsweise gering war, was diese Ergebnisse limitiert.

Die perinatale Umgebung sowie beeinflussende Faktoren scheinen die Migration und Reifung retinaler Zellen stark zu beeinflussen (183). Es ist bei der Betrachtung von potenziellen interferierenden Einflüssen auf das retinale Entwicklungspotenzial jedoch von Bedeutung, Frühgeburtlichkeit und die Ursachen, die zu einer solche führen, strikt voneinander zu trennen. Die vorliegenden Ergebnisse, die sich auf die reine Betrachtung von reifgeborenen Probanden

mit verschiedenen Geburtsgewichtspersentilen konzentrieren, zeigen, dass die Hintergründe, die schlussendlich zu einer Frühgeburtlichkeit führen, wie beispielsweise zu geringe Geburtsgewichte, die retinale Entwicklung schädigend beeinflussen und nicht die Frühgeburtlichkeit im Sinne eines niedrigen GA selbst. Studien, die den Einfluss auf mit Frühgeburtlichkeit assoziierte Pathologien wie ROP (180), NEC (165) oder weiteren Komorbiditäten (183) untersuchen, zeigen, dass die eine Frühgeburtlichkeit begleitenden Faktoren einen größeren Einfluss auf die Unterbrechung des retinalen Entwicklungspotenzials aufweisen, als ein geringes GA selbst.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen nach einer Einordnung in den literarischen Kontext eine Aussage über die Bedeutung des Einflusses des Geburtsgewichts auf die pränatale Entwicklung sowie spätere Auswirkungen im Erwachsenenalter zu. Retinale Veränderungen der pRNFL scheinen begünstigt zu werden durch die Schaffung suboptimaler pränataler Wachstumsbedingungen in einem für den Fetus kritischem Entwicklungsstadium, die neben einem unausgeschöpften fetalen Wachstumspotenzials auch die Entwicklung retinaler und neuronaler Strukturen beeinflussen.

Die Ergebnisse, die im Rahmen der GPES erhoben wurden, ermöglichen somit erstmals eine eindeutige Aussage über den Einfluss von Geburtsgewichten, eingeordnet in Perzentilenkategorien, auf die Langzeitentwicklung der pRNFL unabhängig von möglichen beeinflussenden Faktoren im Hinblick auf das GA und Frühgeburtlichkeit.

### 5.3.2.2 Hypertrophie

Die Auswirkungen von schweren und sehr schweren Geburtsgewichten auf die pRNFL-Dicke wurden im literarischen Kontext bisher wenig beleuchtet. Es finden sich in der Literatur bezüglich dieser Thematik unterschiedliche Forschungsergebnisse: Fieß et al. beschrieben in ihrer Untersuchung im Rahmen der Gutenberg Gesundheitsstudie (GHS) eine Korrelation von höheren Geburtsgewichten (>4000 g) mit einer Steigerung der pRNFL-Dicke im multivariablen Modell in den superonasalen ( $\beta=2,73 \mu\text{m}$ ; 95 % KI [0,8; 4,66  $\mu\text{m}$ ];  $p=0,006$ ), inferonasalen ( $\beta=3,98 \mu\text{m}$ ; 95 % KI [1,85; 6,11  $\mu\text{m}$ ];  $p<0,001$ ) und inferotemporalen Sektoren ( $\beta=2,43 \mu\text{m}$ ; 95 % KI [1,13; 3,72  $\mu\text{m}$ ];  $p<0,001$ ) (6). Ashina et al. benennen kongruierend eine Steigerung der pRNFL-Dicke um 0,17  $\mu\text{m}$  pro Erhöhung des Geburtsgewichts um 1 g (95 % KI [0,08;0,26  $\mu\text{m}$ ];  $p=0,004$ ) (171).

Die vorliegenden Ergebnisse folgen dem Trend dieser Forschungsgruppen jedoch nicht. Sowohl global als auch in den nasalen und temporalen Sektoren konnte im Zusammenhang mit den Untersuchungen der GPES keine signifikante Steigerung der pRNFL-Dicke bei Perzentilenwerten der Geburtsgewichte in den Subgruppen mit moderater oder extremer LGA

beobachtet werden. Möglicherweise liegt der Unterschied der vorhandenen Daten im individuellen GA der Probanden begründet, da sowohl Fieß et al. (6), als auch Ashina et al. (171) in ihrer Untersuchung keine Anpassung nach GA vornehmen. Die Forschungsgruppe der GHS stellt aufgrund ihrer Ergebnisse die Vermutung auf, dass eine größere pRNFL-Dicke möglicherweise einen protektiven Einfluss auf die Entstehung von Pathologien des Sehnervs oder den Verlust von Ganglienzellen aufweise (6).

Dagegen untersuchten Pacheco-Cervera et al. die pRNFL-Dicke von Kindern und Jugendlichen im Alter von 5-14 Jahren mit einem erhöhten BMI. Dabei stellten sie fest, dass Probanden mit einem schweren Übergewicht ( $\text{BMI} > 4 \text{ SD}$  vom BMI für Normalgewicht) eine deutlich dünnere pRNFL aufwiesen als normalgewichtige Studienteilnehmene ( $90,2 \pm 10,0 \mu\text{m}$  vs.  $100,5 \pm 13,6 \mu\text{m}$ ;  $p=0,008$ ). Dabei zeigte sich eine inverse Korrelation der pRNFL-Dicke mit Übergewicht-assoziierten Entzündungsmarkern wie Leptin ( $p=0,029$ ) oder Interleukin-6 ( $p=0,03$ ) (163). Khawaja et al. verfolgten ein ähnliches Studiendesign bei einer Probandengruppe im Erwachsenenalter und kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass ein erhöhter BMI mit einer geringeren pRNFL-Dicke assoziiert war ( $-0,30 \mu\text{m}/5 \text{ kg}/\text{m}^2$ , 95 % KI  $[-0,58; -0,02 \mu\text{m}/5 \text{ kg}/\text{m}^2]$ ;  $p=0,039$ ) (265).

Diese Ergebnisse könnten auf einen negativen Effekt von Übergewicht auf neuroretinale Parameter hindeuten, wobei Pacheco-Cervera et al. im Rahmen ihrer Studienergebnisse die Hypothese aufstellen, dass Adipositas und damit verbundene sekundäre inflammatorische Prozesse ein Risiko für eine Schädigung retinaler Ganglionzellen und ihrer entsprechenden Axone darstellen (163). Sie argumentieren, dass ein Überschuss adipösen Gewebes zu einem Ungleichgewicht zugunsten proinflammatorischer Zytokine führe. Es sei den Autoren zufolge folgende Kausalkette möglich: Adipositas und hohe Leptinwerte führen zu einer verringerten Antwort von endothelen Vasodilatoren mit der Folge erhöhten oxidativen Stresses (163). Infolgedessen könne die Nährstoffversorgung im Netzhautkreislauf beeinträchtigt sein (266). Elfa et al. fanden im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Ergebnissen jedoch keinen signifikanten Einfluss des Gewichts auf die pRNFL-Dicke bei Kindern ( $p=0,652$ ) (267).

Die hier vorliegenden Daten zeigen in der multivariablen Analyse keine signifikant dünneren pRNFL-Dicken bei ehemals hypertrophen Reifgeborenen. Die Hypothese, dass ein verändertes Milieu im Rahmen der Nährstoffversorgung mit der Förderung inflammatorischer Mechanismen einhergeht, könnte jedoch auf die Veränderungen der pRNFL bei SGA-Kindern angewandt werden.

Insgesamt muss bei der Bewertung der aktuellen Studienlage in der Literatur berücksichtigt werden, dass das Geburtsgewicht im Hinblick auf das pränatale Wachstum bei den meisten Autoren in ihren Untersuchungen keine Berücksichtigung fand. Bei den wenigen Studien, die Messungen der pRNFL im Rahmen von Erhebungen des Geburtsgewichtes durchführten, erfolgte keine Anpassung des kindlichen Gewichts an das individuelle GA sowie keine

vergleichbare Einordnung in Perzentilenkategorien für die Definition eines LGA. Dementsprechend ist die Einordnung der vorliegenden Daten in vergleichbare Literatur erschwert und es bedarf weiterer Studien, um den Zusammenhang zwischen Makrosomie und retinalen Veränderungen auch im Hinblick auf Langzeitfolgen für die ophthalmologische und neurologische Entwicklung genauer zu untersuchen.

#### **5.4 Sehschärfe im Zusammenhang mit Veränderungen der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht**

Unter der Annahme, dass Veränderungen im mikrostrukturellen Aufbau der Netzhaut in der Nervenfaserschicht womöglich einen langfristigen Einfluss auf die Sehstärke bedingen, erfolgte im Rahmen der vorliegenden Untersuchung eine Analyse dieser ophthalmologischen Parameter. Es sollte diskutiert werden, ob Messungen der pRNFL im Kindesalter das Potenzial für die Vorhersage von visuellen Problemen im Laufe der späteren Entwicklung bieten könnten, um solche frühzeitig zu erkennen und geeignete interventionelle Maßnahmen treffen zu können. In einer Untersuchung an frühgeborenen Kindern konnte gezeigt werden, dass ein veränderter psychomotorischer Entwicklungsindex im Alter von 2 Jahren im Follow-Up mit einer reduzierten Sehschärfe bei ehemaligen Frühgeborenen im Alter zwischen 4-10 Jahren verbunden war ( $p=0,001$ ) (4).

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Sehschärfe eng mit der neurologischen Entwicklung verbunden ist. Somit wird die Bedeutung einer genaueren Betrachtung solcher Parameter auch im Zusammenhang mit der pRNFL-Dicke unterstrichen, da Rothmann et al. eine Assoziation zwischen veränderten pRNFL-Werten und der neurologischen Entwicklung zeigen konnten (5).

Fieß et al. konnten im Gegensatz zu früheren, in der Wiesbaden Prematurity Study (WPS) veröffentlichten Ergebnissen (168), in der GPES keinen Zusammenhang zwischen einer dickeren globalen pRNFL und einer besseren Sehschärfe bei ehemals frühgeborenen Erwachsenen beobachten ( $p=0,2$ ) (169). In der WPS zeigte sich eine signifikant verringerte Sehstärke für die Probanden mit einer dünneren pRNFL für alle Sektoren (global, superior und inferior  $p<0,001$ , nasal  $p=0,001$ , temporal  $p=0,0014$ ). Die Untersuchungen um Fieß et al. betrachteten insgesamt Kohorten mit frühgeborenen Probanden (168). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen nennen Wang et al. in ihrer Publikation eine negative Korrelation der Sehstärke mit einer temporal dickeren pRNFL, ebenfalls in einer Kohorte mit von Frühgeburtlichkeit betroffenen Teilnehmenden (181). In der vorliegenden Untersuchung zeigt sich kein signifikanter Einfluss von Veränderungen der pRNFL auf die Sehschärfe.

## 5.5 Klinische Implikationen

Die vorliegende Arbeit hat es zum Ziel, die Auswirkungen von einer perinatalen Hypo- und Hypertrophie auf die Entwicklung des Sehnervengewebes bzw. der pRNFL zu untersuchen. Die pRNFL kann in diesem Zusammenhang mittels OCT kontaktlos und minimal-invasiv mit einer hochauflösenden Qualität präzise dargestellt und untersucht werden.

Die pRNFL stellt dabei als neuronales Gewebe einen leicht zugänglichen Teil des zentralen Nervensystems dar und bietet eine einzigartige Beurteilungsmöglichkeit für Veränderungen neuronaler Strukturen und Gewebe, insbesondere aufgrund der Tatsache, dass es sich bei der SD-OCT um eine hoch valide und reproduzierbare Messung der pRNFL handelt. Frohman et al. beschreiben die Netzhaut als ideale Struktur, um neurodegenerative Prozesse zu untersuchen, da sie als einzige neuronale Struktur zwar Axone und Gliazellen, aber keine Myelinummantelung besitzt. Frohman und seine Kollegen bezeichnen dies als perfekte Voraussetzung zur Detektion von Prozessen, die einen neuroprotektiven oder neurorestaurativen Effekt aufweisen (268).

Die Messung der pRNFL mittels SD-OCT ermöglicht dementsprechend als Biomarker die Quantifizierung axonaler Schädigungen, da kein störender Einfluss durch Veränderungen der Myelinstruktur vorliegt (187). Die Anwendung der OCT in diesem Bereich bietet laut Pueyo et al. die Möglichkeit eines neuen Verständnisses von Degenerationsprozessen im zentralen Nervensystem sowie von Vorgängen der neuronalen Reorganisation im Hinblick auf neurologische Entwicklungsstörungen (254).

Rothmann et al. konnten einen Zusammenhang zwischen der pRNFL und strukturellen Veränderungen im Gehirn nachweisen: Die Autoren zeigten bei frühgeborenen Probanden per Messungen mittels MRT eine Assoziation zwischen cerebralen Läsionen und einer reduzierten pRNFL-Dicke (5). Die Messung der pRNFL für die Bewertung cerebraler Strukturen unterstreicht ihre Bedeutung für Aussagen über die Entwicklung und den Zustand des zentralen Nervensystems.

Pueyo et al. konnten zudem nachweisen, dass es bei frühgeborenen SGA-Kindern einen Zusammenhang zu totalem intrakraniellen und globalen Volumen der weißen und grauen Substanz in Gehirn und Kleinhirn sowie zu strukturellen retinalen Veränderungen gibt. Diese Korrelation zeigte sich laut den Autoren noch ausgeprägter bei einer dünneren inneren plexiformen Schicht (188). Dementsprechend könnte man die Messung retinaler Strukturen als Indikator für Veränderungen in Gehirn und Kleinhirn verwenden.

Laut Pueyo et al. sind die Mechanismen, die den Zusammenhang zwischen Veränderungen in retinalen Strukturen und cerebralen Läsionen erklären, noch unklar und bedürfen weiterer Untersuchungen, wobei die Autoren die Theorie retrograder transsynaptischer Degeneration unterstützen (188).

Mehrere Autoren konnten bereits nachweisen, dass neurodegenerative Erkrankungen die retinalen Nervenfasern beeinflussen: Die an Alzheimer erkrankten Probanden in einer Untersuchung von Cunha et al. wiesen zum Untersuchungszeitpunkt eine milde Form der Erkrankung auf, zeigten allerdings bereits Veränderungen in der Dicke der pRNFL (178). Es existieren mehrere Erklärungsansätze für die beschriebene Schädigung der Ganglienzellen. Kirbas et al. vermuten, dass es zu einer Ablagerung von Amyloid- $\beta$ -Plaques in der Netzhaut kommt (269), während Ascaso et al. ebenfalls die These der retrograden transsynaptischen Schädigung befürworten (270).

Trotz verschiedener Erklärungsansätze postulieren Cunha et al., dass die nachgewiesenen Auffälligkeiten bereits sichtbar sind, bevor die typischen Gedächtnislücken eintreten (178). Auch Mutlu et al. beschreiben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Demenz-Erkrankung bei Patienten mit einer dünneren pRNFL (hazard ratio pro gesunkener SD der pRNFL-Dicke 1,44; 95 % KI [1,19; 1,75]) (271).

Gordon-Lipkin et al. beschrieben darüber hinaus bereits 2007 einen Zusammenhang zwischen der pRNFL-Dicke und Gehirnatrophie bei erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (259). Zudem konnten einige Autoren Veränderungen cerebraler Strukturen und metabolischer Stoffwechselfvorgänge bei SGA-Probanden beobachten (150, 153, 154).

Daraus könnte man die Schlussfolgerung ziehen, dass die Bestimmung der pRNFL als ein Diagnostiktool in der Früherkennung bestimmter neurodegenerativer Prozesse genutzt werden könnte. Dies würde die Möglichkeit bieten, betroffene Patienten in einem Frühstadium der jeweiligen Erkrankung zu detektieren und eine rasche Progredienz durch geeignete therapeutische Standards zu verhindern. Eine dünnere pRNFL spiegelt dabei einen Verlust von Axonen wider, was auf das zentrale Nervensystem übertragen dort ebenfalls einen Schaden der Nervenzellaxone bedeuten würde (268).

Neben der Bedeutung der pRNFL als potenzieller diagnostischer Indikator für strukturelle zentralnervöse Veränderungen konnten einige Gruppen einen Zusammenhang zwischen pRNFL-Veränderungen und neurologischen Entwicklungsdefiziten beschreiben: Ley et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass Probanden mit leichten neurologischen Dysfunktionen häufiger morphologische Veränderungen der Netzhaut aufwiesen als Probanden ohne neurologische Auffälligkeiten ( $p < 0,0001$ ) (262). Darüber hinaus stellten Rothmann et al. eine Assoziation zwischen der pRNFL-Dicke und einer geringeren psychomotorischen ( $p = 0,01$ ) und kognitiven Entwicklung ( $p = 0,02$ ) fest (5). Fieß et al. kamen im Rahmen der WPS zu dem Schluss, dass in der univariablen Analyse ein Zusammenhang zwischen den Bayley-Entwicklungsscores, die sowohl den psychomotorischen als auch den mentalen Entwicklungsindex berücksichtigen, und der pRNFL-Dicke ( $p = 0,013$ ) besteht (4). Bei der Bewertung von Veränderungen der neurologischen Entwicklung sollten jedoch stets die Effekte beeinflussender Umweltfaktoren berücksichtigt werden (258).

Die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen einer niedrigen Geburtsgewichtspersentile als Surrogatmarker für eine perinatale Hypotrophie und Langzeiteffekten auf die Sehnerven- und Netzhautmorphologie. Neben der Möglichkeit, Veränderungen der pRNFL als einen Marker für zentralnervöse strukturelle Läsionen zu verwenden, spielen die hier beobachteten Auffälligkeiten auch eine Rolle für die Entwicklung von Pathologien, die Netzhaut und Sehnerv selbst betreffen.

Von klinischer Relevanz ist in diesem Fall, dass ein niedriges Geburtsgewicht bei Reifgeborenen optische Neuropathien, wie beispielsweise Glaukom-Erkrankungen, begünstigen könnte (6). Die pRNFL zeigte neben Veränderungen auf axonaler Ebene auch einen indirekten Schaden der Ganglionzellen der Netzhaut auf (188).

Mehrere Studien konnten bereits zeigen, dass Veränderungen der pRNFL mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von ophthalmologischen Pathologien einhergehen. Gardiner et al. beschrieben, dass eine Ausdünnung der pRNFL negativ mit einem Sensitivitätsverlust in den entsprechenden Gesichtsfeldarealen assoziiert ist (272).

Frohman et al. bezeichnen das Auge als „Modell der Neurodegeneration“ (268). So könnte zusammen mit der Anwendung weiterer Biomarker oder diagnostischer Maßnahmen die nicht-invasive Messung der pRNFL per SD-OCT einen Beitrag zu einer Einschätzung des neurologischen Outcomes leisten. Der Vorteil der SD-OCT-Untersuchung besteht in diesem Kontext auch darin, dass diese in jeglichem Alter angewendet werden kann, um Aussagen über retinale und damit neuronale Strukturen treffen zu können. Shen et al. konnten damit bereits im Säuglingsalter eine Einschätzung über mikrostrukturelle Veränderungen treffen (164).

Die hier vorliegenden Daten sind von großer klinischer Bedeutung, da weltweit etwa jedes zehnte Kind von pränatalen Wachstumseinschränkungen betroffen ist (273). Die Gruppe mit extremer SGA zeigte in der vorliegenden Studie die geringste pRNFL-Dicke, was darauf hindeuten könnte, dass Individuen mit einem Geburtsgewicht <3 Perzentilen dem größten Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen ausgesetzt sind. Diese Vermutung wird durch die Tatsache gestützt, dass sich in der Literatur bereits evidenzbasierte Hinweise für ein eingeschränktes neurologisches und intellektuelles Entwicklungspotenzial bei Vorliegen eines extremen SGA finden (16). In diesem Sinne könnten Messungen der pRNFL mittels OCT auch umgekehrt als potenzieller Biomarker für die Identifikation von SGA-Kindern genutzt werden, welche einem erhöhten Risiko für zentralnervöse Pathologien ausgesetzt sind.

## 6 Zusammenfassung

Eine Hypotrophie zum Geburtszeitpunkt betrifft jedes Jahr knapp 30 Millionen Kinder weltweit (1). Dazu kommen steigende Prävalenzen von Kindern mit hohen oder sehr hohen Geburtsgewichten, vor allem in den globalen Industrienationen (23, 24). Die große Anzahl der von Abweichungen des Geburtsgewichts betroffenen Kinder zeigt die Bedeutung einer guten prä- und postnatalen Diagnostik, um optimale klinische Versorgungsbedingungen schaffen zu können.

Die vorhandenen Definitionen, die eine Einordnung in den medizinischen Kontext ermöglichen sollen, werden in der klinischen Praxis häufig uneinheitlich verwendet. Aus diesem Grund ist die klare Definition als Small for Gestational Age (SGA) oder Large for Gestational Age (LGA) für eine internationale Vergleichbarkeit und die Bewertung kurz- und langfristiger Outcomes von großer Bedeutung.

Verschiedene Autoren konnten bei Untersuchungen sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter bereits zeigen, dass das kindliche Geburtsgewicht bei Frühgeburtlichkeit einen Einfluss auf die Morphologie der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht (pRNFL) aufweist (164, 165, 168, 169). Zudem konnte eine Untersuchung, die das Geburtsgewicht bei reifgeborenen Probanden im Kindesalter analysierte, bei Geburtsgewichten unterhalb von 10 Perzentilen Veränderungen der retinalen Strukturen feststellen (254). Aussagen über die langfristigen Folgen von hohen oder niedrigen Geburtsgewichten auf die retinale Struktur ohne eine bestehende Frühgeburtlichkeit als Risikofaktor bei ehemals reifgeborenen Erwachsenen finden sich in der Literatur bislang jedoch nicht.

In der vorliegenden Arbeit wurde die peripapilläre retinale Nervenfaserschicht mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) vermessen und in uni- und multivariablen Modellen mit Kovariablen analysiert, um Einflussfaktoren auf mögliche Veränderungen der Nervenfaserschichtdicke identifizieren zu können. Dafür wurden 300 an der Universitätsmedizin Mainz ehemals reifgeborene erwachsene Teilnehmende zwischen 18 und 52 Jahren im Rahmen der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES) eingeschlossen und ausführlich ophthalmologisch untersucht. Dabei wurde das individuelle Geburtsgewicht mittels Perzentilenkategorien nach Voigt (189) eingeordnet, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Die vorliegenden Ergebnisse konnten diesbezüglich erstmals einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer kindlichen Hypotrophie mit einer Einordnung des kindlichen Gewichts in standardisierte Perzentilengruppen und einer dünneren pRNFL bei reifgeborenen Erwachsenen beschreiben. Je leichter das Geburtsgewicht eines Kindes und je niedriger die damit verbundene Einordnung in eine Perzentilenkategorie, desto dünner stellte sich die pRNFL dar. Die vorliegenden Analysen konnten zeigen, dass das Geburtsgewicht auch nach Berücksichtigung anderer Parameter einen unabhängigen Einfluss auf die pRNFL-

Dicke aufweist. Dieser Einfluss beschränkt sich darüber hinaus nicht auf einzelne Sektoren der pRNFL, sondern kann in jedem betrachteten Bereich beobachtet werden. Im Gegensatz dazu zeigen Parameter wie das Gestationsalter keinen eigenständigen Einfluss auf die pRNFL-Dicke. Auch Kovariablen, wie möglicherweise in der Schwangerschaft auftretende Pathologien, konnten in der statistischen Analyse nicht in einen signifikanten Zusammenhang mit verringerten pRNFL-Dicken gebracht werden.

Zudem konnten in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten retinalen Veränderungen der pRNFL bei ehemals hypertrophen Kindern festgestellt werden.

Die beschriebenen Ergebnisse zeigen den weitreichenden Einfluss eines niedrigen oder sehr niedrigen Geburtsgewichts im Vergleich zum Gestationsalter auf die pRNFL-Dicke. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen im Erwachsenenalter verdeutlichen, dass Veränderungen der pRNFL-Dicke noch Jahrzehnte nach der Geburt nachweisbar sind und unterstreichen somit eine weitreichende Beeinflussung der Sehnervenmorphologie. Die Besonderheit der Ergebnisse mit der Betrachtung der pRNFL als Hauptzielparameter liegt in der anatomischen Sonderstellung der Netzhaut als vorgelagerter unmyelinisierter Anteil des zentralen Nervensystems. Es konnten bereits cerebrale Veränderungen in bildgebenden Verfahren bei geringeren Nervenfaserschichtdicken beschrieben werden (5), sodass die Beurteilung der retinalen Nervenfaserschicht mittels OCT zukünftig als potenzieller Marker für zentralnervöse neurodegenerative Prozesse verstanden werden könnte, um so neben ophthalmologischen auch neurologische Pathologien frühzeitig minimal-invasiv zu detektieren, um eine optimale medizinische Versorgung der Betroffenen zu gewährleisten.

## 7 Danksagung

Zuallererst möchte ich meinen Betreuern, insbesondere meinem Doktorvater danken, durch dessen große Unterstützung und Überlassung des Themas die Arbeit an der vorliegenden Dissertation überhaupt erst ermöglicht wurde. Die Arbeit an der Dissertation wurde durch die jahrelange vertrauensvolle und stets motivierende Zusammenarbeit enorm erleichtert.

Ich möchte mich bei allen Mitwirkenden und Doktoranden der GPS bedanken, ohne die die Arbeit an meiner Dissertation nicht möglich gewesen wäre, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen und von Kollegen zu Freunden wurden. Ein besonderer Dank gilt an dieser Stelle auch den vielen Probanden, die sich für die Teilnahme an dieser Studie entschieden und so den Grundstein für die wissenschaftliche Aufarbeitung der Thematik gelegt haben. Dank ihres Einsatzes konnte das Team der Gutenberg Prematurity Eye Study vielen Fragestellungen und Themen nachgehen, die die Versorgung künftiger Patientinnen und Patienten hoffentlich langfristig und nachhaltig verbessern werden.

Natürlich möchte ich meinem Partner, meiner Familie und meinen Freunden an dieser Stelle von Herzen ein großes Dankeschön ausrichten. Sie haben mich während allen Phasen der Dissertation stets mit viel Geduld unterstützt und motiviert. Sie hatten jederzeit ein offenes Ohr oder hielten die ein oder andere Schokolade für den weiteren Antrieb bereit. Meinen Großeltern gilt ein besonderer Dank, da sie mich mit ihren Erzählungen und Geschichten bereits als Kind mit viel Inspiration für das Thema Promotion begeistert haben.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Chiavaroli V., Castorani V., Guidone P., Derraik J.G., Liberati M., Chiarelli F., *et al.* *Incidence of infants born small- and large-for-gestational-age in an Italian cohort over a 20-year period and associated risk factors.* Ital J Pediatr. 2016;42:42.
2. Melamed N., Baschat A., Yinon Y., Athanasiadis A., Mecacci F., Figueras F., *et al.* *FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction.* Int J Gynaecol Obstet. 2021;152 Suppl 1(Suppl 1):3-57.
3. *DDG S3-Leitlinie "Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge", AWMF-Registernummer 057-008, 2. Auflage.* 2018.
4. Fieß A., Kölb-Keerl R., Schuster A.K., Knuf M., Kirchhof B., Muether P.S., *et al.* *Correlation of morphological parameters and visual acuity with neurological development in former preterm children aged 4-10 years.* Acta Ophthalmol. 2018;96(8):e1010-e7.
5. Rothman A.L., Sevilla M.B., Mangalesh S., Gustafson K.E., Edwards L., Cotten C.M., *et al.* *Thinner Retinal Nerve Fiber Layer in Very Preterm Versus Term Infants and Relationship to Brain Anatomy and Neurodevelopment.* Am J Ophthalmol. 2015;160(6):1296-308.e2.
6. Fieß A., Nickels S., Urschitz M.S., Münzel T., Wild P.S., Beutel M.E., *et al.* *Association of Birth Weight with Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Adulthood-Results from a Population-Based Study.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2020;61(8):4.
7. *Intrauterine growth restriction. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetricians and Gynecologists.* Int J Gynaecol Obstet. 2001;72(1):85-96.
8. *DGGG S2k Leitlinie "Intrauterine Wachstumsrestriktion" AWMF Registernummer 015/080, Version 1.0.* 2016.
9. Battaglia F.C. & Lubchenco L.O. *A practical classification of newborn infants by weight and gestational age.* J Pediatr. 1967;71(2):159-63.
10. Jahn A., Razum O. & Berle P. *Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases.* Acta Obstet Gynecol Scand. 1998;77(6):643-8.
11. Weissmann-Brenner A., Simchen M.J., Zilberberg E., Kalter A., Weisz B., Achiron R., *et al.* *Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies.* Acta Obstet Gynecol Scand. 2012;91(7):844-9.
12. *DGGG S2k Leitlinie "Prävention und Therapie der Frühgeburt" AWMF-Registernummer 015-025 Version 1.1.* 2020.
13. McIntire D.D., Bloom S.L., Casey B.M. & Leveno K.J. *Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants.* N Engl J Med. 1999;340(16):1234-8.

14. Alberry M. & Soothill P. *Management of fetal growth restriction*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92(1):F62-7.
15. de Jong C.L., Gardosi J., Dekker G.A., Colenbrander G.J. & van Geijn H.P. *Application of a customised birthweight standard in the assessment of perinatal outcome in a high risk population*. Br J Obstet Gynaecol. 1998;105(5):531-5.
16. Figueras F. & Gratacós E. *Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol*. Fetal Diagn Ther. 2014;36(2):86-98.
17. Unterscheider J., Daly S., Geary M.P., Kennelly M.M., McAuliffe F.M., O'Donoghue K., et al. *Definition and management of fetal growth restriction: a survey of contemporary attitudes*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;174:41-5.
18. Kramer M.S., Morin I., Yang H., Platt R.W., Usher R., McNamara H., et al. *Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants*. J Pediatr. 2002;141(4):538-42.
19. Zhang X., Joseph K.S. & Kramer M.S. *Decreased term and postterm birthweight in the United States: impact of labor induction*. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(2):124.e1-7.
20. Unterscheider J., Daly S., Geary M.P., Kennelly M.M., McAuliffe F.M., O'Donoghue K., et al. *Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study*. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(4):290.e1-6.
21. Black R.E. *Global Prevalence of Small for Gestational Age Births*. Nestle Nutr Inst Workshop Ser. 2015;81:1-7.
22. Ruiz M., Goldblatt P., Morrison J., Kukla L., Švancara J., Riitta-Järvelin M., et al. *Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts*. J Epidemiol Community Health. 2015;69(9):826-33.
23. Mayer C. & Joseph K.S. *Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;41(2):136-45.
24. Schack-Nielsen L., Mølgaard C., Sørensen T.I., Greisen G. & Michaelsen K.F. *Secular change in size at birth from 1973 to 2003: national data from Denmark*. Obesity (Silver Spring). 2006;14(7):1257-63.
25. Henriksen T. *The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008;87(2):134-45.
26. Sparks T.N., Cheng Y.W., McLaughlin B., Esakoff T.F. & Caughey A.B. *Fundal height: a useful screening tool for fetal growth?* J Matern Fetal Neonatal Med. 2011;24(5):708-12.
27. Bais J.M., Eskes M., Pel M., Bonsel G.J. & Bleker O.P. *Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation by abdominal palpation as screening test in a low risk population: an observational study*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;116(2):164-9.

28. Hadlock F.P., Harrist R.B., Sharman R.S., Deter R.L. & Park S.K. *Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study*. Am J Obstet Gynecol. 1985;151(3):333-7.
29. Shepard M.J., Richards V.A., Berkowitz R.L., Warsof S.L. & Hobbins J.C. *An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound*. Am J Obstet Gynecol. 1982;142(1):47-54.
30. Vayssière C., Sentilhes L., Ego A., Bernard C., Cambourieu D., Flamant C., et al. *Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;193:10-8.
31. Groom K.M., Poppe K.K., North R.A. & McCowan L.M. *Small-for-gestational-age infants classified by customized or population birthweight centiles: impact of gestational age at delivery*. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(3):239.e1-5.
32. Gardosi J., Chang A., Kalyan B., Sahota D. & Symonds E.M. *Customised antenatal growth charts*. Lancet. 1992;339(8788):283-7.
33. Figueras F., Figueras J., Meler E., Eixarch E., Coll O., Gratacos E., et al. *Customised birthweight standards accurately predict perinatal morbidity*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92(4):F277-80.
34. Chien P.F., Owen P. & Khan K.S. *Validity of ultrasound estimation of fetal weight*. Obstet Gynecol. 2000;95(6 Pt 1):856-60.
35. Dudley N.J. *A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;25(1):80-9.
36. Warsof S.L., Cooper D.J., Little D. & Campbell S. *Routine ultrasound screening for antenatal detection of intrauterine growth retardation*. Obstet Gynecol. 1986;67(1):33-9.
37. Lindell G., Maršál K. & Källén K. *Predicting risk for large-for-gestational age neonates at term: a population-based Bayesian theorem study*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;41(4):398-405.
38. Chamberlain P.F., Manning F.A., Morrison I., Harman C.R. & Lange I.R. *Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome*. Am J Obstet Gynecol. 1984;150(3):245-9.
39. Philipson E.H., Sokol R.J. & Williams T. *Oligohydramnios: clinical associations and predictive value for intrauterine growth retardation*. Am J Obstet Gynecol. 1983;146(3):271-8.
40. Magann E.F., Haas D.M., Hill J.B., Chauhan S.P., Watson E.M. & Learman L.A. *Oligohydramnios, small for gestational age and pregnancy outcomes: an analysis using precise measures*. Gynecol Obstet Invest. 2011;72(4):239-44.
41. Chauhan S.P., Magann E.F., Doherty D.A., Ennen C.S., Niederhauser A. & Morrison J.C. *Prediction of small for gestational age newborns using ultrasound estimated and actual*

*amniotic fluid volume: published data revisited.* Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2008;48(2):160-4.

42. Nabhan A.F. & Abdelmoula Y.A. *Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome.* Cochrane Database Syst Rev. 2008;2008(3):Cd006593.

43. Nabhan A.F. & Abdelmoula Y.A. *Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Int J Gynaecol Obstet. 2009;104(3):184-8.

44. Chang T.C., Robson S.C., Spencer J.A. & Gallivan S. *Ultrasonic fetal weight estimation: analysis of inter- and intra-observer variability.* J Clin Ultrasound. 1993;21(8):515-9.

45. Mongelli M., Ek S. & Tambyrajia R. *Screening for fetal growth restriction: a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error.* Obstet Gynecol. 1998;92(6):908-12.

46. Wu X., Niu Z., Xu Z., Jiang Y., Zhang Y., Meng H., et al. *Fetal weight estimation by automated three-dimensional limb volume model in late third trimester compared to two-dimensional model: a cross-sectional prospective observational study.* BMC Pregnancy Childbirth. 2021;21(1):365.

47. Eydoux P., Choiset A., Le Porrier N., Thépot F., Szpiro-Tapia S., Alliet J., et al. *Chromosomal prenatal diagnosis: study of 936 cases of intrauterine abnormalities after ultrasound assessment.* Prenat Diagn. 1989;9(4):255-69.

48. Maulik D. *Fetal growth compromise: definitions, standards, and classification.* Clin Obstet Gynecol. 2006;49(2):214-8.

49. Chard T., Costeloe K. & Leaf A. *Evidence of growth retardation in neonates of apparently normal weight.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1992;45(1):59-62.

50. Figueras F., Eixarch E., Gratacos E. & Gardosi J. *Predictiveness of antenatal umbilical artery Doppler for adverse pregnancy outcome in small-for-gestational-age babies according to customised birthweight centiles: population-based study.* Bjog. 2008;115(5):590-4.

51. Salafia C.M., Minior V.K., Pezzullo J.C., Popek E.J., Rosenkrantz T.S. & Vintzileos A.M. *Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features.* Am J Obstet Gynecol. 1995;173(4):1049-57.

52. Costa S.L., Proctor L., Dodd J.M., Toal M., Okun N., Johnson J.A., et al. *Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better?* Placenta. 2008;29(12):1034-40.

53. Laurini R., Laurin J. & Marsál K. *Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation.* Acta Obstet Gynecol Scand. 1994;73(7):529-34.

54. Abraham M., Alramadhan S., Iniguez C., Duijts L., Jaddoe V.W., Den Dekker H.T., *et al.* *A systematic review of maternal smoking during pregnancy and fetal measurements with meta-analysis.* PLoS One. 2017;12(2):e0170946.
55. Gouin K., Murphy K. & Shah P.S. *Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses.* Am J Obstet Gynecol. 2011;204(4):340.e1-12.
56. Shu X.O., Hatch M.C., Mills J., Clemens J. & Susser M. *Maternal smoking, alcohol drinking, caffeine consumption, and fetal growth: results from a prospective study.* Epidemiology. 1995;6(2):115-20.
57. Spinillo A., Capuzzo E., Nicola S.E., Colonna L., Egbe T.O. & Zara C. *Factors potentiating the smoking-related risk of fetal growth retardation.* Br J Obstet Gynaecol. 1994;101(11):954-8.
58. Perkins S.L., Belcher J.M. & Livesey J.F. *A Canadian tertiary care centre study of maternal and umbilical cord cotinine levels as markers of smoking during pregnancy: relationship to neonatal effects.* Can J Public Health. 1997;88(4):232-7.
59. Nordentoft M., Lou H.C., Hansen D., Nim J., Pryds O., Rubin P., *et al.* *Intrauterine growth retardation and premature delivery: the influence of maternal smoking and psychosocial factors.* Am J Public Health. 1996;86(3):347-54.
60. Odibo A.O., Nelson D., Stamilio D.M., Sehdev H.M. & Macones G.A. *Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction.* Am J Perinatol. 2006;23(5):325-8.
61. Nieto A., Matorras R., Serra M., Valenzuela P. & Molero J. *Multivariate analysis of determinants of fetal growth retardation.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1994;53(2):107-13.
62. Gardosi J. & Francis A. *Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles.* Am J Obstet Gynecol. 2009;201(1):28.e1-8.
63. Neggers Y.H., Goldenberg R.L., Tamura T., Cliver S.P. & Hoffman H.J. *The relationship between maternal dietary intake and infant birthweight.* Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 1997;165:71-5.
64. Blumenshine P., Egerter S., Barclay C.J., Cubbin C. & Braveman P.A. *Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review.* Am J Prev Med. 2010;39(3):263-72.
65. Ounsted M., Moar V. & Scott W.A. *Perinatal morbidity and mortality in small-for-dates babies: the relative importance of some maternal factors.* Early Hum Dev. 1981;5(4):367-75.
66. Ananth C.V., Peltier M.R., Chavez M.R., Kirby R.S., Getahun D. & Vintzileos A.M. *Recurrence of ischemic placental disease.* Obstet Gynecol. 2007;110(1):128-33.

67. Maulik D. *Fetal growth restriction: the etiology*. Clin Obstet Gynecol. 2006;49(2):228-35.
68. Allen V.M., Joseph K., Murphy K.E., Magee L.A. & Ohlsson A. *The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study*. BMC Pregnancy Childbirth. 2004;4(1):17.
69. Odegård R.A., Vatten L.J., Nilsen S.T., Salvesen K.A. & Austgulen R. *Preeclampsia and fetal growth*. Obstet Gynecol. 2000;96(6):950-5.
70. Rasmussen S. & Irgens L.M. *Fetal growth and body proportion in preeclampsia*. Obstet Gynecol. 2003;101(3):575-83.
71. Fink J.C., Schwartz S.M., Benedetti T.J. & Stehman-Breen C.O. *Increased risk of adverse maternal and infant outcomes among women with renal disease*. Paediatr Perinat Epidemiol. 1998;12(3):277-87.
72. Howarth C., Gazis A. & James D. *Associations of Type 1 diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy*. Diabet Med. 2007;24(11):1229-34.
73. Yasuda M., Takakuwa K., Tokunaga A. & Tanaka K. *Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy*. Obstet Gynecol. 1995;86(4 Pt 1):555-9.
74. Khoury M.J., Erickson J.D., Cordero J.F. & McCarthy B.J. *Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study*. Pediatrics. 1988;82(1):83-90.
75. van Vugt J.M., Karsdorp V.H., van Zalen-Sprock R.M. & van Geijn H.P. *Fetal growth retardation and structural anomalies*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1991;42 Suppl:S79-83.
76. Snijders R.J., Sherrod C., Gosden C.M. & Nicolaides K.H. *Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities*. Am J Obstet Gynecol. 1993;168(2):547-55.
77. Bahado-Singh R.O., Lynch L., Deren O., Morroti R., Copel J.A., Mahoney M.J., et al. *First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age*. Am J Obstet Gynecol. 1997;176(5):976-80.
78. Stipoljev F., Latin V., Kos M., Miskovic B. & Kurjak A. *Correlation of confined placental mosaicism with fetal intrauterine growth retardation. A case control study of placentas at delivery*. Fetal Diagn Ther. 2001;16(1):4-9.
79. Wilkins-Haug L., Roberts D.J. & Morton C.C. *Confined placental mosaicism and intrauterine growth retardation: a case-control analysis of placentas at delivery*. Am J Obstet Gynecol. 1995;172(1 Pt 1):44-50.
80. Powers W.F. & Kiely J.L. *The risks confronting twins: a national perspective*. Am J Obstet Gynecol. 1994;170(2):456-61.

81. Chew L.C. & Verma R.P. Fetal Growth Restriction. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
82. Dashe J.S., McIntire D.D., Lucas M.J. & Leveno K.J. *Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes.* Obstet Gynecol. 2000;96(3):321-7.
83. Johnston L.B., Clark A.J. & Savage M.O. *Genetic factors contributing to birth weight.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002;86(1):F2-3.
84. Akin Y., Cömert S., Turan C., Piçak A., Ağzikuru T. & Telatar B. *Macrosomic newborns: a 3-year review.* Turk J Pediatr. 2010;52(4):378-83.
85. Bakker R., Steegers E.A., Biharie A.A., Mackenbach J.P., Hofman A. & Jaddoe V.W. *Explaining differences in birth outcomes in relation to maternal age: the Generation R Study.* Bjog. 2011;118(4):500-9.
86. Vora N. & Bianchi D.W. *Genetic considerations in the prenatal diagnosis of overgrowth syndromes.* Prenat Diagn. 2009;29(10):923-9.
87. Bergmann R.L., Richter R., Bergmann K.E., Plagemann A., Brauer M. & Dudenhausen J.W. *Secular trends in neonatal macrosomia in Berlin: influences of potential determinants.* Paediatr Perinat Epidemiol. 2003;17(3):244-9.
88. Ju H., Chadha Y., Donovan T. & O'Rourke P. *Fetal macrosomia and pregnancy outcomes.* Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2009;49(5):504-9.
89. Kim S.Y., Sharma A.J., Sappenfield W., Wilson H.G. & Salihu H.M. *Association of maternal body mass index, excessive weight gain, and gestational diabetes mellitus with large-for-gestational-age births.* Obstet Gynecol. 2014;123(4):737-44.
90. Alberico S., Montico M., Barresi V., Monasta L., Businelli C., Soini V., et al. *The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study.* BMC Pregnancy Childbirth. 2014;14:23.
91. Radaelli T., Varastehpour A., Catalano P. & Hauguel-de Mouzon S. *Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways.* Diabetes. 2003;52(12):2951-8.
92. Palatianou M.E., Simos Y.V., Andronikou S.K. & Kiortsis D.N. *Long-term metabolic effects of high birth weight: a critical review of the literature.* Horm Metab Res. 2014;46(13):911-20.
93. Kong L., Nilsson I.A.K., Gissler M. & Lavebratt C. *Associations of Maternal Diabetes and Body Mass Index With Offspring Birth Weight and Prematurity.* JAMA Pediatr. 2019;173(4):371-8.

94. Bowers K., Laughon S.K., Kiely M., Brite J., Chen Z. & Zhang C. *Gestational diabetes, pre-pregnancy obesity and pregnancy weight gain in relation to excess fetal growth: variations by race/ethnicity*. Diabetologia. 2013;56(6):1263-71.
95. Ehrenberg H.M., Mercer B.M. & Catalano P.M. *The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia*. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(3):964-8.
96. Clausen T., Burski T.K., Øyen N., Godang K., Bollerslev J. & Henriksen T. *Maternal anthropometric and metabolic factors in the first half of pregnancy and risk of neonatal macrosomia in term pregnancies. A prospective study*. Eur J Endocrinol. 2005;153(6):887-94.
97. Catalano P.M. *Obesity and pregnancy--the propagation of a viscous cycle?* J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(8):3505-6.
98. Hong Y.H. & Lee J.E. *Large for Gestational Age and Obesity-Related Comorbidities*. J Obes Metab Syndr. 2021;30(2):124-31.
99. Temming L.A., Dicke J.M., Stout M.J., Rampersad R.M., Macones G.A., Tuuli M.G., et al. *Early Second-Trimester Fetal Growth Restriction and Adverse Perinatal Outcomes*. Obstet Gynecol. 2017;130(4):865-9.
100. Malin G.L., Morris R.K., Riley R., Teune M.J. & Khan K.S. *When is birthweight at term abnormally low? A systematic review and meta-analysis of the association and predictive ability of current birthweight standards for neonatal outcomes*. Bjog. 2014;121(5):515-26.
101. Lubchenco L.O., 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.
102. Ray J.G., Park A.L. & Fell D.B. *Mortality in Infants Affected by Preterm Birth and Severe Small-for-Gestational Age Birth Weight*. Pediatrics. 2017;140(6).
103. Pallotto E.K. & Kilbride H.W. *Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction*. Clin Obstet Gynecol. 2006;49(2):257-69.
104. S M.K. & Gardosi J. *Perinatal mortality and fetal growth restriction*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004;18(3):397-410.
105. Pilliod R.A., Cheng Y.W., Snowden J.M., Doss A.E. & Caughey A.B. *The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus*. Am J Obstet Gynecol. 2012;207(4):318.e1-6.
106. Flamant C. & Gascoin G. *[Short-term outcome and small for gestational age newborn management]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2013;42(8):985-95.
107. Cavallaro A., Veglia M., Svirko E., Vannuccini S., Volpe G. & Impey L. *Using fetal abdominal circumference growth velocity in the prediction of adverse outcome in near-term small-for-gestational-age fetuses*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;52(4):494-500.

108. Bukowski R., Burgett A.D., Gei A., Saade G.R. & Hankins G.D. *Impairment of fetal growth potential and neonatal encephalopathy*. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(4):1011-5.
109. Wu Y.W., March W.M., Croen L.A., Grether J.K., Escobar G.J. & Newman T.B. *Perinatal stroke in children with motor impairment: a population-based study*. Pediatrics. 2004;114(3):612-9.
110. Hackett G.A., Campbell S., Gamsu H., Cohen-Overbeek T. & Pearce J.M. *Doppler studies in the growth retarded fetus and prediction of neonatal necrotising enterocolitis, haemorrhage, and neonatal morbidity*. Br Med J (Clin Res Ed). 1987;294(6563):13-6.
111. Kramer M.S., Olivier M., McLean F.H., Willis D.M. & Usher R.H. *Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome*. Pediatrics. 1990;86(5):707-13.
112. Snijders R.J., Abbas A., Melby O., Ireland R.M. & Nicolaides K.H. *Fetal plasma erythropoietin concentration in severe growth retardation*. Am J Obstet Gynecol. 1993;168(2):615-9.
113. Ellenberg J.H. & Nelson K.B. *Birth weight and gestational age in children with cerebral palsy or seizure disorders*. Am J Dis Child. 1979;133(10):1044-8.
114. Blair E. & Stanley F. *Intrauterine growth and spastic cerebral palsy. I. Association with birth weight for gestational age*. Am J Obstet Gynecol. 1990;162(1):229-37.
115. Yanney M. & Marlow N. *Paediatric consequences of fetal growth restriction*. Semin Fetal Neonatal Med. 2004;9(5):411-8.
116. Barker D.J., Shiell A.W., Barker M.E. & Law C.M. *Growth in utero and blood pressure levels in the next generation*. J Hypertens. 2000;18(7):843-6.
117. Challa A.S., Evagelidou E.N., Cholevas V.I., Kiortsis D.N., Giapros V.I., Drougia A.A., et al. *Growth factors and adipocytokines in prepubertal children born small for gestational age: relation to insulin resistance*. Diabetes Care. 2009;32(4):714-9.
118. Paz I., Seidman D.S., Danon Y.L., Laor A., Stevenson D.K. & Gale R. *Are children born small for gestational age at increased risk of short stature?* Am J Dis Child. 1993;147(3):337-9.
119. Karlberg J. & Albertsson-Wikland K. *Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height*. Pediatr Res. 1995;38(5):733-9.
120. Eixarch E., Meler E., Iraola A., Illa M., Crispi F., Hernandez-Andrade E., et al. *Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;32(7):894-9.
121. Savchev S., Sanz-Cortes M., Cruz-Martinez R., Arranz A., Botet F., Gratacos E., et al. *Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42(2):201-6.

122. Aviram A., Sherman C., Kingdom J., Zaltz A., Barrett J. & Melamed N. *Defining early vs late fetal growth restriction by placental pathology*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019;98(3):365-73.
123. Wilson J. *The Barker hypothesis. An analysis*. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1999;39(1):1-7.
124. Smith G.C., Pell J.P. & Walsh D. *Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births*. Lancet. 2001;357(9273):2002-6.
125. Grassi A.E. & Giuliano M.A. *The neonate with macrosomia*. Clin Obstet Gynecol. 2000;43(2):340-8.
126. Wollschlaeger K., Nieder J., Köppe I. & Härtle K. *A study of fetal macrosomia*. Arch Gynecol Obstet. 1999;263(1-2):51-5.
127. Kolderup L.B., Laros R.K., Jr. & Musci T.J. *Incidence of persistent birth injury in macrosomic infants: association with mode of delivery*. Am J Obstet Gynecol. 1997;177(1):37-41.
128. Khambalia A.Z., Algert C.S., Bowen J.R., Collie R.J. & Roberts C.L. *Long-term outcomes for large for gestational age infants born at term*. J Paediatr Child Health. 2017;53(9):876-81.
129. Jarvis S., Glinianaia S.V., Torrioli M.G., Platt M.J., Miceli M., Jouk P.S., et al. *Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study*. Lancet. 2003;362(9390):1106-11.
130. Carter E.B., Stockburger J., Tuuli M.G., Macones G.A., Odibo A.O. & Trudell A.S. *Large-for-gestational age and stillbirth: is there a role for antenatal testing?* Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;54(3):334-7.
131. Sparano S., Ahrens W., De Henauw S., Marild S., Molnar D., Moreno L.A., et al. *Being macrosomic at birth is an independent predictor of overweight in children: results from the IDEFICS study*. Matern Child Health J. 2013;17(8):1373-81.
132. Boney C.M., Verma A., Tucker R. & Vohr B.R. *Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus*. Pediatrics. 2005;115(3):e290-6.
133. Rogers I.S., Ness A.R., Steer C.D., Wells J.C., Emmett P.M., Reilly J.R., et al. *Associations of size at birth and dual-energy X-ray absorptiometry measures of lean and fat mass at 9 to 10 y of age*. Am J Clin Nutr. 2006;84(4):739-47.
134. Renom Espineira A., Fernandes-Rosa F.L., Bueno A.C., de Souza R.M., Moreira A.C., de Castro M., et al. *Postnatal growth and cardiometabolic profile in young adults born large for gestational age*. Clin Endocrinol (Oxf). 2011;75(3):335-41.

135. Kuciene R., Dulskiene V. & Medzioniene J. *Associations between high birth weight, being large for gestational age, and high blood pressure among adolescents: a cross-sectional study.* Eur J Nutr. 2018;57(1):373-81.
136. Giapros V., Evagelidou E., Challa A., Kiortsis D., Drougia A. & Andronikou S. *Serum adiponectin and leptin levels and insulin resistance in children born large for gestational age are affected by the degree of overweight.* Clin Endocrinol (Oxf). 2007;66(3):353-9.
137. Zhang F., Chen Y., Heiman M. & Dimarchi R. *Leptin: structure, function and biology.* Vitam Horm. 2005;71:345-72.
138. Algert C.S., McElduff A., Morris J.M. & Roberts C.L. *Perinatal risk factors for early onset of Type 1 diabetes in a 2000-2005 birth cohort.* Diabet Med. 2009;26(12):1193-7.
139. Wei J.N., Sung F.C., Li C.Y., Chang C.H., Lin R.S., Lin C.C., et al. *Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in taiwan.* Diabetes Care. 2003;26(2):343-8.
140. Grehn F. *[Augenheilkunde]*. 32., erweiterte Auflage ed. Berlin: Springer; 2019.
141. Tamm E.R. & Ohlmann A. *[Development of the human eye]*. Ophthalmologe. 2012;109(9):911-28.
142. Kim Y., Park J.R., Hong H.K., Han M., Lee J., Kim P., et al. *In vivo imaging of the hyaloid vascular regression and retinal and choroidal vascular development in rat eyes using optical coherence tomography angiography.* Sci Rep. 2020;10(1):12901.
143. Gariano R.F. *Cellular mechanisms in retinal vascular development.* Prog Retin Eye Res. 2003;22(3):295-306.
144. Provis J.M., van Driel D., Billson F.A. & Russell P. *Development of the human retina: patterns of cell distribution and redistribution in the ganglion cell layer.* J Comp Neurol. 1985;233(4):429-51.
145. Miller S.L., Huppi P.S. & Mallard C. *The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome.* J Physiol. 2016;594(4):807-23.
146. Baschat A.A. *Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;37(5):501-14.
147. Rossi A., Romanello I., Forzano L., Fachechi G. & Marchesoni D. *Evaluation of fetal cerebral blood flow perfusion using power Doppler ultrasound angiography (3D-PDA) in growth-restricted fetuses.* Facts Views Vis Obgyn. 2011;3(3):175-80.
148. Hernandez-Andrade E., Serralde J.A. & Cruz-Martinez R. *Can anomalies of fetal brain circulation be useful in the management of growth restricted fetuses?* Prenat Diagn. 2012;32(2):103-12.

149. Spinillo A., Montanari L., Roccio M., Zanchi S., Tziella C. & Stronati M. *Prognostic significance of the interaction between abnormal umbilical and middle cerebral artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by fetal growth restriction*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(2):159-66.
150. Sanz-Cortés M., Figueras F., Bargalló N., Padilla N., Amat-Roldan I. & Gratacós E. *Abnormal brain microstructure and metabolism in small-for-gestational-age term fetuses with normal umbilical artery Doppler*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;36(2):159-65.
151. De Bie H.M., Oostrom K.J., Boersma M., Veltman D.J., Barkhof F., Delemarre-van de Waal H.A., et al. *Global and regional differences in brain anatomy of young children born small for gestational age*. PLoS One. 2011;6(9):e24116.
152. Samuelsen G.B., Pakkenberg B., Bogdanović N., Gundersen H.J., Larsen J.F., Graem N., et al. *Severe cell reduction in the future brain cortex in human growth-restricted fetuses and infants*. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(1):56.e1-7.
153. Dubois J., Benders M., Borradori-Tolsa C., Cachia A., Lazeyras F., Ha-Vinh Leuchter R., et al. *Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development*. Brain. 2008;131(Pt 8):2028-41.
154. Martinussen M., Fischl B., Larsson H.B., Skranes J., Kulseng S., Vangberg T.R., et al. *Cerebral cortex thickness in 15-year-old adolescents with low birth weight measured by an automated MRI-based method*. Brain. 2005;128(Pt 11):2588-96.
155. Hollo O., Rautava P., Korhonen T., Helenius H., Kero P. & Sillanpää M. *Academic achievement of small-for-gestational-age children at age 10 years*. Arch Pediatr Adolesc Med. 2002;156(2):179-87.
156. Geva R., Eshel R., Leitner Y., Valevski A.F. & Harel S. *Neuropsychological outcome of children with intrauterine growth restriction: a 9-year prospective study*. Pediatrics. 2006;118(1):91-100.
157. Figueras F., Oros D., Cruz-Martinez R., Padilla N., Hernandez-Andrade E., Botet F., et al. *Neurobehavior in term, small-for-gestational age infants with normal placental function*. Pediatrics. 2009;124(5):e934-41.
158. Rushton J.P. & Ankney C.D. *Whole brain size and general mental ability: a review*. Int J Neurosci. 2009;119(5):691-731.
159. Gunnell D., Miller L.L., Rogers I. & Holly J.M. *Association of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein-3 with intelligence quotient among 8- to 9-year-old children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children*. Pediatrics. 2005;116(5):e681-6.
160. Paulson J.F., Mehta S.H., Sokol R.J. & Chauhan S.P. *Large for gestational age and long-term cognitive function*. Am J Obstet Gynecol. 2014;210(4):343.e1-e4.
161. Xiang A.H., Wang X., Martinez M.P., Walthall J.C., Curry E.S., Page K., et al. *Association of maternal diabetes with autism in offspring*. Jama. 2015;313(14):1425-34.

162. Xu G., Jing J., Bowers K., Liu B. & Bao W. *Maternal diabetes and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis*. J Autism Dev Disord. 2014;44(4):766-75.
163. Pacheco-Cervera J., Codoñer-Franch P., Simó-Jordá R., Pons-Vázquez S., Galbis-Estrada C. & Pinazo-Durán M.D. *Reduced retinal nerve fibre layer thickness in children with severe obesity*. Pediatr Obes. 2015;10(6):448-53.
164. Shen L.L., Mangalesh S., McGeehan B., Tai V., Sarin N., El-Dairi M.A., et al. *Birth Weight Is a Significant Predictor of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness at 36 Weeks Postmenstrual Age in Preterm Infants*. Am J Ophthalmol. 2021;222:41-53.
165. Shen L.L., Mangalesh S., Michalak S.M., McGeehan B., Sarin N., Finkle J., et al. *Associations between systemic health and retinal nerve fibre layer thickness in preterm infants at 36 weeks postmenstrual age*. Br J Ophthalmol. 2023;107(2):242-7.
166. Wang X.Y., Huynh S.C., Rochtchina E. & Mitchell P. *Influence of birth parameters on peripapillary nerve fiber layer and macular thickness in six-year-old children*. Am J Ophthalmol. 2006;142(3):505-7.
167. Tariq Y.M., Pai A., Li H., Afsari S., Gole G.A., Burlutsky G., et al. *Association of birth parameters with OCT measured macular and retinal nerve fiber layer thickness*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(3):1709-15.
168. Fieß A., Christian L., Janz J., Kölb-Keerl R., Knuf M., Kirchhof B., et al. *Functional analysis and associated factors of the peripapillary retinal nerve fibre layer in former preterm and full-term infants*. Br J Ophthalmol. 2017;101(10):1405-11.
169. Fieß A., Schäffler A., Mildenerger E., Urschitz M.S., Wagner F.M., Hoffmann E.M., et al. *Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Adults Born Extremely, Very, and Moderately Preterm With and Without Retinopathy of Prematurity: Results From the Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES)*. Am J Ophthalmol. 2022;244:88-97.
170. Pueyo V., Güerri N., Oros D., Valle S., Tuquet H., González I., et al. *Effects of smoking during pregnancy on the optic nerve neurodevelopment*. Early Hum Dev. 2011;87(5):331-4.
171. Ashina H., Li X.Q., Olsen E.M., Skovgaard A.M., Larsen M. & Munch I.C. *Association of Maternal Smoking During Pregnancy and Birth Weight With Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Children Aged 11 or 12 Years: The Copenhagen Child Cohort 2000 Eye Study*. JAMA Ophthalmol. 2017;135(4):331-7.
172. Poinoosawmy D., Fontana L., Wu J.X., Fitzke F.W. & Hitchings R.A. *Variation of nerve fibre layer thickness measurements with age and ethnicity by scanning laser polarimetry*. Br J Ophthalmol. 1997;81(5):350-4.
173. Alamouti B. & Funk J. *Retinal thickness decreases with age: an OCT study*. Br J Ophthalmol. 2003;87(7):899-901.
174. Hwang Y.H., Kim Y., Chung J.K. & Lee K.B. *Glaucomatous progression in the retinal nerve fibre and retinal ganglion cell-inner plexiform layers determined using optical coherence tomography-guided progression analysis*. Clin Exp Optom. 2018;101(5):666-73.

175. Schuster A.K., Erb C., Hoffmann E.M., Dietlein T. & Pfeiffer N. *The Diagnosis and Treatment of Glaucoma*. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(13):225-34.
176. Sotirchos E.S., Gonzalez Caldito N., Filippatou A., Fitzgerald K.C., Murphy O.C., Lambe J., et al. *Progressive Multiple Sclerosis Is Associated with Faster and Specific Retinal Layer Atrophy*. Ann Neurol. 2020;87(6):885-96.
177. Unlu M., Gulmez Sevim D., Gultekin M. & Karaca C. *Correlations among multifocal electroretinography and optical coherence tomography findings in patients with Parkinson's disease*. Neurol Sci. 2018;39(3):533-41.
178. Cunha J.P., Proença R., Dias-Santos A., Almeida R., Águas H., Alves M., et al. *OCT in Alzheimer's disease: thinning of the RNFL and superior hemiretina*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017;255(9):1827-35.
179. Åkerblom H., Holmström G., Eriksson U. & Larsson E. *Retinal nerve fibre layer thickness in school-aged prematurely-born children compared to children born at term*. Br J Ophthalmol. 2012;96(7):956-60.
180. Park K.A. & Oh S.Y. *Retinal nerve fiber layer thickness in prematurity is correlated with stage of retinopathy of prematurity*. Eye (Lond). 2015;29(12):1594-602.
181. Wang J., Spencer R., Leffler J.N. & Birch E.E. *Characteristics of peripapillary retinal nerve fiber layer in preterm children*. American journal of ophthalmology. 2012;153(5):850-5 e1.
182. Wang J., Spencer R., Leffler J.N. & Birch E.E. *Critical period for foveal fine structure in children with regressed retinopathy of prematurity*. Retina. 2012;32(2):330-9.
183. Pueyo V., González I., Altemir I., Pérez T., Gómez G., Prieto E., et al. *Microstructural changes in the retina related to prematurity*. Am J Ophthalmol. 2015;159(4):797-802.
184. Tremblay S., Miloudi K., Chaychi S., Favret S., Binet F., Polosa A., et al. *Systemic inflammation perturbs developmental retinal angiogenesis and neuroretinal function*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(13):8125-39.
185. Huang H.M., Huang C.C., Hung P.L. & Chang Y.C. *Hypoxic-ischemic retinal injury in rat pups*. Pediatr Res. 2012;72(3):224-31.
186. Ruberto G., Angeli R., Tinelli C., Bianchi P.E. & Milano G. *Morphologic and functional analysis of the optic nerve in premature and term children with OCT, HRT, and pVEP: a 10-year resurvey*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(4):2367-75.
187. Oros D., Altemir I., Elia N., Tuquet H., Pablo L.E., Fabre E., et al. *Pathways of neuronal and cognitive development in children born small-for-gestational age or late preterm*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;43(1):41-7.
188. Pueyo V., Pérez T., González I., Altemir I., Gimenez G., Prieto E., et al. *Retinal structure assessed by OCT as a biomarker of brain development in children born small for gestational age*. Br J Ophthalmol. 2017;101(9):1168-73.

189. Voigt M., Fusch C., Olbertz D. & Hartmann K. *Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland, 12. Mitteilung: Vorstellung engmaschiger Perzentilwerte (-kurven) für die Körpermaße Neugeborener*. Geburtsh Frauenheilk. 2006;66: 956-70.
190. Fieß A., Gißler S., Mildenerger E., Urschitz M.S., Zepp F., Hoffmann E.M., 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.
191. Fieß A., Schulze K., Grabitz S.D., Gißler S., Mildenerger E., Urschitz M.S., et al. *Foveal and Peripapillary Choroidal Thickness in Adults Born Extremely, Very, and Moderately Preterm With and Without ROP-Results From the Gutenberg Prematurity Eye Study*. Transl Vis Sci Technol. 2022;11(7):4.
192. Fieß A., Berger L.A., Riedl J.C., Mildenerger E., Urschitz M.S., Hampel U., et al. *The role of preterm birth, retinopathy of prematurity and perinatal factors on corneal aberrations in adulthood: Results from the Gutenberg prematurity eye study*. Ophthalmic Physiol Opt. 2022;42(6):1379-89.
193. Fieß A., Greven K., Mildenerger E., Urschitz M.S., Elflein H.M., Zepp F., et al. *Visual acuity, amblyopia, and vision-related quality of life in preterm adults with and without ROP: results from the Gutenberg prematurity eye study*. Eye (Lond). 2023;37(9):1794-801.
194. Fieß A., Gißler S., Mildenerger E., Urschitz M.S., Fauer A., Elflein H.M., et al. *Anterior Chamber Angle in Adults Born Extremely, Very, and Moderately Preterm with and without Retinopathy of Prematurity-Results of the Gutenberg Prematurity Eye Study*. Children (Basel). 2022;9(2).
195. Fieß A., Pfisterer A., Gißler S., Korb C., Mildenerger E., Urschitz M.S., et al. *RETINAL THICKNESS AND FOVEAL HYPOPLASIA IN ADULTS BORN PRETERM WITH AND WITHOUT RETINOPATHY OF PREMATURITY: The Gutenberg Prematurity Eye Study*. Retina. 2022;42(9):1716-28.
196. Fieß A., Hufschmidt-Merizian C., Gißler S., Hampel U., Mildenerger E., Urschitz M.S., et al. *Dry Eye Parameters and Lid Geometry in Adults Born Extremely, Very, and Moderately Preterm with and without ROP: Results from the Gutenberg Prematurity Eye Study*. J Clin Med. 2022;11(10).
197. Fieß A., Nauen H., Mildenerger E., Zepp F., Urschitz M.S., 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.
198. Fieß A., Grabitz S.D., Mildenerger E., Urschitz M.S., Fauer A., Hampel U., et al. *A lower birth weight percentile is associated with central corneal thickness thinning: Results from the Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES)*. J Optom. 2023;16(2):143-50.
199. Fieß A., Gißler S., Fauer A., Riedl J.C., Mildenerger E., Urschitz M.S., et al. *Short report on retinal vessel metrics and arterial blood pressure in adult individuals born preterm with and without retinopathy of prematurity: results from the Gutenberg Prematurity Eye Study*. Acta Ophthalmol. 2022;100(8):e1769-e70.

200. Fieß A., Fauer A., Mildenerger E., Urschitz M.S., Elflein H.M., Zepp F., *et al.* *Refractive error, accommodation and lens opacification in adults born preterm and full-term: Results from the Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES)*. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(7):e1439-e50.
201. Fieß A., Volmering C., Gißler S., Mildenerger E., Urschitz M.S., Laspas P., *et al.* *Macular Curvature in Adults Born Preterm With and Without ROP: Results from the Gutenberg Prematurity Eye Study*. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2024;65(3):39.
202. Fieß A., Wacker A., Gißler S., Fauer A., Mildenerger E., Urschitz M.S., *et al.* *[Ophthalmic care of adults born preterm and full-term-results from the Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES) : Premature birth and ophthalmological care]*. *Ophthalmologie.* 2023;120(6):608-19.
203. Fieß A., Zange M., Gißler S., Mildenerger E., Urschitz M.S., Laspas P., *et al.* *Foveal avascular zone in adults born preterm with and without retinopathy of prematurity - results from the Gutenberg Prematurity Eye Study*. *Retina.* 2024.
204. Fieß A., Gißler S., Mildenerger E., Urschitz M.S., Laspas P., Stoffelns B., *et al.* *Macular morphology is not affected by low or high birthweight in individuals born at term-Results from the Gutenberg Prematurity Eye Study*. *Acta Ophthalmol.* 2024;102(4):e657-e8.
205. Fieß A., Dautzenberg K., Gißler S., Mildenerger E., Urschitz M.S., Elflein H.M., *et al.* *Prevalence of strabismus and risk factors in adults born preterm with and without retinopathy of prematurity: results from the Gutenberg Prematurity Eye study*. *Br J Ophthalmol.* 2024.
206. Fieß A., Gißler S., Mildenerger E., Urschitz M.S., 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.
207. Fieß A., Brandt M., Mildenerger E., Urschitz M.S., Wagner F.M., Grabitz S.D., *et al.* *Adults Born Small for Gestational Age at Term Have Thinner Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layers Than Controls*. *Eye Brain.* 2022;14:127-35.
208. Horstmann J., Siebelmann S., Schulz-Hildebrandt H., Glasunow I., Schadschneider A. & Hüttmann G. *[Understanding OCT - Part 2: State of the Practice]*. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2017;234(2):233-47.
209. Huang D., Swanson E.A., Lin C.P., Schuman J.S., Stinson W.G., Chang W., *et al.* *Optical coherence tomography*. *Science.* 1991;254(5035):1178-81.
210. Brezinski M.E., Tearney G.J., Bouma B.E., Izatt J.A., Hee M.R., Swanson E.A., *et al.* *Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology*. *Circulation.* 1996;93(6):1206-13.
211. Fujimoto J.G., Brezinski M.E., Tearney G.J., Boppart S.A., Bouma B., Hee M.R., *et al.* *Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography*. *Nat Med.* 1995;1(9):970-2.

212. Fujimoto J.G., Pitris C., Boppart S.A. & Brezinski M.E. *Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy*. Neoplasia. 2000;2(1-2):9-25.
213. Podoleanu A.G. *Optical coherence tomography*. J Microsc. 2012;247(3):209-19.
214. Horstmann J., Siebelmann S., Schulz-Hildebrandt H., Glasunow I., Schadschneider A. & Hüttmann G. *[Understanding OCT - Part 1: Basic Knowledge]*. Klin Monbl Augenheilkd. 2017;234(1):131-43.
215. Aumann S., Donner S., Fischer J. & Müller F. *Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization*. In: Bille J.F., editor. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics*. Cham (CH): Springer Copyright 2019, The Author(s). 2019. p. 59-85.
216. van Velthoven M.E., Faber D.J., Verbraak F.D., van Leeuwen T.G. & de Smet M.D. *Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina*. Prog Retin Eye Res. 2007;26(1):57-77.
217. Schulze A., Lamparter J. & Hoffmann E.M. *[New options of high resolution optical coherence tomography in glaucoma diagnostic]*. Ophthalmologe. 2009;106(8):702-4, 6-8.
218. Arevalo J.F., Lasave A.F., Arias J.D., Serrano M.A. & Arevalo F.A. *Clinical applications of optical coherence tomography in the posterior pole: the 2011 José Manuel Espino Lecture - Part I*. Clin Ophthalmol. 2013;7:2165-79.
219. Baumann B., Merkle C.W., Leitgeb R.A., Augustin M., Wartak A., Pircher M., et al. *Signal averaging improves signal-to-noise in OCT images: But which approach works best, and when?* Biomed Opt Express. 2019;10(11):5755-75.
220. Toth C.A., Narayan D.G., Boppart S.A., Hee M.R., Fujimoto J.G., Birngruber R., et al. *A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy*. Arch Ophthalmol. 1997;115(11):1425-8.
221. Hoffmann E.M. *[Optical coherence tomography (OCT) in glaucoma diagnostics]*. Klin Monbl Augenheilkd. 2012;229(2):135-42.
222. Jaffe G.J. & Caprioli J. *Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma*. Am J Ophthalmol. 2004;137(1):156-69.
223. Mardin C.Y. *[Principles of glaucoma diagnostics with optical coherence tomography]*. Ophthalmologe. 2015;112(8):639-45.
224. Fercher A.F. *Optical coherence tomography*. J Biomed Opt. 1996;1(2):157-73.
225. Drexler W., Morgner U., Ghanta R.K., Kärtner F.X., Schuman J.S. & Fujimoto J.G. *Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography*. Nat Med. 2001;7(4):502-7.
226. Yoshimura N. & Hangai M. *OCT Atlas Berlin, Heidelberg: Springer Medizin; 2014.*

227. Serbecic N., Beutelspacher S.C., Aboul-Enein F.C., Kircher K., Reitner A. & Schmidt-Erfurth U. *Reproducibility of high-resolution optical coherence tomography measurements of the nerve fibre layer with the new Heidelberg Spectralis optical coherence tomography*. Br J Ophthalmol. 2011;95(6):804-10.
228. Hoffmann E.M., Schmidtman I., Siouli A., Schuster A.K., Beutel M.E., Pfeiffer N., et al. *The distribution of retinal nerve fiber layer thickness and associations with age, refraction, and axial length: the Gutenberg health study*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2018;256(9):1685-93.
229. Garway-Heath D.F., Rudnicka A.R., Lowe T., Foster P.J., Fitzke F.W. & Hitchings R.A. *Measurement of optic disc size: equivalence of methods to correct for ocular magnification*. Br J Ophthalmol. 1998;82(6):643-9.
230. Yudkin P.L., Wood L. & Redman C.W. *Risk of unexplained stillbirth at different gestational ages*. Lancet. 1987;1(8543):1192-4.
231. Joseph K.S. *Theory of obstetrics: an epidemiologic framework for justifying medically indicated early delivery*. BMC Pregnancy Childbirth. 2007;7:4.
232. Pardi G., Marconi A.M. & Cetin I. *Placental-fetal interrelationship in IUGR fetuses--a review*. Placenta. 2002;23 Suppl A:S136-41.
233. Melamed N., Ben-Haroush A., Meizner I., Mashiach R., Yogev Y. & Pardo J. *Accuracy of sonographic fetal weight estimation: a matter of presentation*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;38(4):418-24.
234. Melamed N., Yogev Y., Ben-Haroush A., Meizner I., Mashiach R. & Glezerman M. *Does use of a sex-specific model improve the accuracy of sonographic weight estimation?* Ultrasound Obstet Gynecol. 2012;39(5):549-57.
235. Xu H., Simonet F. & Luo Z.C. *Optimal birth weight percentile cut-offs in defining small- or large-for-gestational-age*. Acta Paediatr. 2010;99(4):550-5.
236. Boulet S.L., Alexander G.R., Salihu H.M., Kirby R.S. & Carlo W.A. *Fetal growth risk curves: defining levels of fetal growth restriction by neonatal death risk*. Am J Obstet Gynecol. 2006;195(6):1571-7.
237. Barker E.D., McAuliffe F.M., Alderdice F., Unterscheider J., Daly S., Geary M.P., et al. *The role of growth trajectories in classifying fetal growth restriction*. Obstet Gynecol. 2013;122(2 Pt 1):248-54.
238. Hadlock F.P., Harrist R.B. & Martinez-Poyer J. *In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard*. Radiology. 1991;181(1):129-33.
239. Buck Louis G.M., Grewal J., Albert P.S., Sciscione A., Wing D.A., Grobman W.A., et al. *Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies*. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(4):449.e1-.e41.

240. Melamed N., Ray J.G., Shah P.S., Berger H. & Kingdom J.C. *Should we use customized fetal growth percentiles in urban Canada?* J Obstet Gynaecol Can. 2014;36(2):164-70.
241. Kiserud T., Piaggio G., Carroli G., Widmer M., Carvalho J., Neerup Jensen L., et al. *The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight.* PLoS Med. 2017;14(1):e1002220.
242. Stirnemann J., Villar J., Salomon L.J., Ohuma E., Ruyan P., Altman D.G., et al. *International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21(st) Project.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;49(4):478-86.
243. Alexander G.R., Himes J.H., Kaufman R.B., Mor J. & Kogan M. *A United States national reference for fetal growth.* Obstet Gynecol. 1996;87(2):163-8.
244. Visser G.H.A., Nicholson W.K., Barnea E.R., Ramasauskaite D. & Nassar A.H. *FIGO position paper on reference charts for fetal growth and size at birth: Which one to use?* Int J Gynaecol Obstet. 2021;152(2):148-51.
245. McCowan L.M., Harding J.E. & Stewart A.W. *Customized birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity.* Bjog. 2005;112(8):1026-33.
246. Clausson B., Gardosi J., Francis A. & Cnattingius S. *Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards.* Bjog. 2001;108(8):830-4.
247. Larkin J.C., Hill L.M., Speer P.D. & Simhan H.N. *Risk of morbid perinatal outcomes in small-for-gestational-age pregnancies: customized compared with conventional standards of fetal growth.* Obstet Gynecol. 2012;119(1):21-7.
248. Hutcheon J.A., Zhang X., Platt R.W., Cnattingius S. & Kramer M.S. *The case against customised birthweight standards.* Paediatr Perinat Epidemiol. 2011;25(1):11-6.
249. Joseph K.S., Fahey J., Platt R.W., Liston R.M., Lee S.K., Sauve R., et al. *An outcome-based approach for the creation of fetal growth standards: do singletons and twins need separate standards?* Am J Epidemiol. 2009;169(5):616-24.
250. Ehrenkranz R.A., Dusick A.M., Vohr B.R., Wright L.L., Wrage L.A. & Poole W.K. *Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants.* Pediatrics. 2006;117(4):1253-61.
251. Dinkin M. *Trans-synaptic Retrograde Degeneration in the Human Visual System: Slow, Silent, and Real.* Curr Neurol Neurosci Rep. 2017;17(2):16.
252. McLoone E., O'Keefe M., Donoghue V., McLoone S., Horgan N. & Lanigan B. *RetCam image analysis of optic disc morphology in premature infants and its relation to ischaemic brain injury.* Br J Ophthalmol. 2006;90(4):465-71.

253. Hodel A.S., Senich K.L., Jokinen C., Sasson O., Morris A.R. & Thomas K.M. *Early executive function differences in infants born moderate-to-late preterm*. Early Hum Dev. 2017;113:23-30.
254. Pueyo V., Oros D., Valle S., Tuquet H., Güerri N., Argüelles M., et al. *Axonal loss and cognitive deficits in term infants with normal umbilical artery Doppler born small-for-gestational age*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012;40(3):297-303.
255. Meher S., Hernandez-Andrade E., Basheer S.N. & Lees C. *Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;46(4):398-404.
256. Maunu J., Ekholm E., Parkkola R., Palo P., Rikalainen H., Lapinleimu H., et al. *Antenatal Doppler measurements and early brain injury in very low birth weight infants*. J Pediatr. 2007;150(1):51-6.e1.
257. de Bie H.M., Oostrom K.J. & Delemarre-van de Waal H.A. *Brain development, intelligence and cognitive outcome in children born small for gestational age*. Horm Res Paediatr. 2010;73(1):6-14.
258. Padilla N., Falcón C., Sanz-Cortés M., Figueras F., Bargallo N., Crispi F., et al. *Differential effects of intrauterine growth restriction on brain structure and development in preterm infants: a magnetic resonance imaging study*. Brain Res. 2011;1382:98-108.
259. Gordon-Lipkin E., Chodkowski B., Reich D.S., Smith S.A., Pulicken M., Balcer L.J., et al. *Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis*. Neurology. 2007;69(16):1603-9.
260. Jacobson L., Hellström A. & Flodmark O. *Large cups in normal-sized optic discs: a variant of optic nerve hypoplasia in children with periventricular leukomalacia*. Arch Ophthalmol. 1997;115(10):1263-9.
261. Dineen J.T. & Hendrickson A.E. *Age correlated differences in the amount of retinal degeneration after striate cortex lesions in monkeys*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1981;21(5):749-52.
262. Ley D., Marsal K., Dahlgren J. & Hellstrom A. *Abnormal retinal optic nerve morphology in young adults after intrauterine growth restriction*. Pediatr Res. 2004;56(1):139-43.
263. Garcia-Filion P., Fink C., Geffner M.E. & Borchert M. *Optic nerve hypoplasia in North America: a re-appraisal of perinatal risk factors*. Acta Ophthalmol. 2010;88(5):527-34.
264. Garcia-Filion P. & Borchert M. *Prenatal determinants of optic nerve hypoplasia: review of suggested correlates and future focus*. Surv Ophthalmol. 2013;58(6):610-9.
265. Khawaja A.P., Chan M.P., Garway-Heath D.F., Broadway D.C., Luben R., Sherwin J.C., et al. *Associations with retinal nerve fiber layer measures in the EPIC-Norfolk Eye Study*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(7):5028-34.

266. Gopinath B., Baur L.A., Teber E., Liew G., Wong T.Y. & Mitchell P. *Effect of obesity on retinal vascular structure in pre-adolescent children*. Int J Pediatr Obes. 2011;6(2-2):e353-9.
267. Elía N., Pueyo V., Altemir I., Oros D. & Pablo L.E. *Normal reference ranges of optical coherence tomography parameters in childhood*. Br J Ophthalmol. 2012;96(5):665-70.
268. Frohman E.M., Fujimoto J.G., Frohman T.C., Calabresi P.A., Cutter G. & Balcer L.J. *Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis*. Nat Clin Pract Neurol. 2008;4(12):664-75.
269. Kirbas S., Turkyilmaz K., Anlar O., Tufekci A. & Durmus M. *Retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer disease*. J Neuroophthalmol. 2013;33(1):58-61.
270. Ascaso F.J., Cruz N., Modrego P.J., Lopez-Anton R., Santabárbara J., Pascual L.F., et al. *Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study*. J Neurol. 2014;261(8):1522-30.
271. Mutlu U., Colijn J.M., Ikram M.A., Bonnemaier P.W.M., Licher S., Wolters F.J., et al. *Association of Retinal Neurodegeneration on Optical Coherence Tomography With Dementia: A Population-Based Study*. JAMA Neurol. 2018;75(10):1256-63.
272. Gardiner S.K., Fortune B. & Demirel S. *Localized Changes in Retinal Nerve Fiber Layer Thickness as a Predictor of Localized Functional Change in Glaucoma*. Am J Ophthalmol. 2016;170:75-82.
273. Albu A.R., Anca A.F., Horhoianu V.V. & Horhoianu I.A. *Predictive factors for intrauterine growth restriction*. J Med Life. 2014;7(2):165-71.