

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

Einfluss von Frühgeburtlichkeit und assoziierter Faktoren auf das Auftreten
von Netzhaut- und Sehnervenveränderungen im Erwachsenenalter

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

Vorgelegt von

Sandra Gißler
aus Darmstadt

Mainz, 2022

Tag der Promotion:

12. Juli 2022

Diese Arbeit widme ich meiner wunderbaren Familie

Inhalt

I.	Abkürzungsverzeichnis	i
1.	Einleitung	1
2.	Literaturdiskussion	3
2.1.	Frühgeburtlichkeit allgemein	3
2.1.1.	Definition und Geschichte der Frühgeburtlichkeit	3
2.1.2.	Ursachen von Frühgeburtlichkeit	5
2.1.3.	Aktuelle Situation der Frühgeborenen weltweit	5
2.1.4.	Situation der Frühgeborenen in Deutschland	7
2.1.5.	Pathophysiologische Veränderungen bei Frühgeborenen	8
2.1.6.	Allgemeine Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit	10
2.2.	Frühgeburtlichkeit und morphologische Augenveränderungen	14
2.2.1.	Aufbau der Retina und des N. opticus	14
2.2.2.	Entwicklung der Retina, Fovea und des N. opticus	17
2.2.1.	Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die Sehschärfe und Refraktion	19
2.2.2.	Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf den vorderen Augenabschnitt	20
2.2.3.	Auswirkungen auf den hinteren Augenabschnitt	23
2.3.	Augenerkrankungen	30
2.3.1.	Altersabhängige Makuladegeneration	30
2.3.2.	Glaukom	33
3.	Material und Methoden	37
3.1.	Studienart	37
3.2.	Studiendesign	37
3.2.1.	Zielparameter	39
3.2.2.	Untersuchungszeitraum	39
3.2.3.	Einschluss- und Ausschlusskriterien	39
3.2.4.	Kategorisierung der Studienteilnehmer	39
3.3.	Datenerhebung im Rahmen der Gutenberg Prematurity Eye Study	40
3.3.1.	Patientenakten	40
3.3.2.	Ophthalmologische Untersuchung und Fragebogen	40
3.3.3.	Fundusfotografie	40

3.3.4.	Gesichtsfeldprüfung	41
3.4.	Vermessung der Sehnervenmorphologie	42
3.5.	Untersuchung auf retinale Auffälligkeiten	44
3.5.1.	Beurteilung der Drusen und AMD-Grading	44
3.5.2.	Grading der Funduspigmentierung	45
3.6.	Kofaktoren.....	47
3.7.	Statistik	48
4.	Ergebnisse	49
4.1.	Probandencharakteristika.....	49
4.1.1.	Geburtsparameter	50
4.1.2.	Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen.....	51
4.1.3.	Okuläre Parameter	52
4.2.	Papillenmorphologie.....	53
4.2.1.	Deskriptive Papillenmorphologie	53
4.2.2.	Assoziationsanalyse der Papillenparameter	56
4.2.3.	Verdrehung und Verkipfung des Sehnervs	58
4.2.4.	Assoziationsanalysen zur Papillentorsion.....	60
4.2.5.	Reliabilität der Messung	60
4.3.	Morphologische Veränderungen der Makula	61
4.4.	Grading der retinalen Pigmentierung	62
5.	Diskussion	63
5.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse	63
5.2.	Stärken und Schwächen	63
5.2.1.	Studiendesign	63
5.2.2.	Papillenmorphologie.....	65
5.2.3.	Beurteilung auf Drusen und AMD	65
5.2.4.	Beurteilung der Funduspigmentierung.....	66
5.3.	Validität und Reproduzierbarkeit der Messungen	66
5.4.	Patientencharakteristika	67
5.5.	Sehnervenmorphologie	68
5.5.1.	Papillenvermessung	68

5.5.2.	Konfiguration der Papille (Verkippung und Verdrehung).....	76
5.5.3.	Klinische Implikation.....	78
5.6.	Morphologische Netzhautveränderungen.....	79
5.6.1.	Frühgeburtlichkeit und Drusen sowie AMD.....	79
5.6.2.	Frühgeburtlichkeit und retinale Pigmentierung.....	82
6.	Zusammenfassung	85
7.	Tabellen- und Bildverzeichnis	I
8.	Danksagung	II
9.	Tabellarischer Lebenslauf.....	V
10.	Literaturverzeichnis.....	VII

I. Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
APGAR	Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe
B	Schätzer in der linearen Regression
BMI	Body Mass Index
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CCT	Central corneal thickness
CDR	Cup-to-disc-ratio
CPAP	Continuous positive airway pressure
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ELM	External limiting membrane
FG	Frühgeborene
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCL	Ganglionzellschicht
GCP	Good Clinical Practice
GEE	generalisierte Schätzungsgleichungen
GEP	Good Epidemiological Practice
GHS	Gutenberg Health Study
GPES	Gutenberg Prematurity Eye Study
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HD/VD	horizontaler Durchmesser/vertikaler Durchmesser
HELLP	Haemolysis, Elevated Liver Enzyme Levels, Low Platelet Count
HRT	Heidelberg Retina Tomograph
ICC	Intraclass-Korrelationskoeffizient
ILM	Internal limiting membrane, Membrana limitans interna
INL	inner nuclear layer, Innere Körnerzellschicht
IOD	Intraokulardruck, Augeninnendruck
IQ	Intelligenzquotient
iQR	interquartile Range - Interquartilsabstand
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KI	Konfidenzintervall

KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
max	maximal
min	minimal
MOP	Myopia of prematurity, Frühgeborenenmyopie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatal intensive care unit - Neonatologische Intensivstation
OCT	Optische Kohärenztomographie
OD	rechtes Auge
OHTS	Ocular Hypertension Treatment Study
ONL	outer nuclear layer, äußere Körnerzellschicht
OPL	outer plexiform layer, äußere plexiforme Schicht
OS	linkes Auge
PPROM	Preterm Premature Rupture of Membranes
pRNFL	peripapilläre retinale Nervenfaserschicht
PVH	Periventrikuläre Hämorrhagie
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
QFR-RL	Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene
RDS	Respiratory distress syndrome - Atemnotsyndrom
RG	Reifgeborene
RNFL	Retinal nerve fibre layer, Retinale Nervenfaserschicht
ROP	Retinopathy of prematurity - Frühgeborenenretinopathie
RPE	Retinales Pigmentepithel
SARS-Co-2-Virus	Severe-Acute-Respiratory-Syndrome, Coronavirus der Erkrankung Covid-19
SD-OCT	Spektral-Domänen Optische Kohärenztomographie
SSW	Schwangerschaftswoche
USA	United States of America - Vereinigte Staaten von Amerika
VCDR	vertikale Cup-to-disc-ratio
VD/HD	vertikaler Durchmesser/horizontaler Durchmesser
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VLBW	very low birthweight
WARMGS	Wisconsin Age-related Maculopathy Grading System

WHO	World Health Organisation – Weltgesundheitsorganisation
WPS	Wiesbaden Prematurity Study

1. Einleitung

Weltweit kommen jedes Jahr fast 15 Millionen frühgeborene Kinder zur Welt (1). Aufgrund des sich immer weiter entwickelnden medizinischen Fortschritts bei der Behandlung der Frühgeborenen nach der Geburt überleben mittlerweile sogar extrem Frühgeborene in der 23. und 24. Schwangerschaftswoche (SSW). Doch der Fortschritt und das frühere Überleben haben zahlreiche Konsequenzen für das Frühgeborene: die noch unreifen Organsysteme müssen sich unerwartet früh an eine neue Umwelt anpassen und je geringer das Gestationsalter (GA) und je unreifer das Kind, desto stärker zeigen sich die Auswirkungen auf die spätere Entwicklung (2).

Die Ursachen für Frühgeburtslichkeit vor einem GA von 37 SSW sind vielfältig, oft jedoch multifaktorieller Genese oder nicht auf eine unmittelbare Ursache zurückzuführen (3). Trotz vielfältiger Versuche, mit verschiedenen Methoden die Inzidenz von Frühgeburtslichkeit zu senken, zeigten sich bisher nur bedingt Erfolge. In den industrialisierten und entwickelten Ländern wie Deutschland steigt die Rate an frühgeborenen Kindern entgegen der eigentlichen Erwartung sogar aktuell weiter an (4). Neben dem Versuch, das Auftreten von Frühgeburtslichkeit weiter zu senken, ist es daher umso wichtiger, die vielfältigen Auswirkungen von Frühgeburtslichkeit im späteren Leben zu untersuchen, um eventuell auftretende Erkrankungen möglichst frühzeitig zu erkennen und behandeln zu können.

Neben zahlreichen unmittelbaren Auswirkungen in der Neonatalperiode zeigen sich auch immer mehr Langzeit- beziehungsweise Spätfolgen bis ins Erwachsenenalter. So leiden ehemalige Frühgeborene gehäuft unter Allgemeinerkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes und dem metabolischen Syndrom, die ebenfalls zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen (5-11).

Zusätzlich wirkt sich Frühgeburtslichkeit in vielerlei Hinsicht auf die Augenentwicklung bei Kindern und Jugendlichen aus, einerseits durch die mögliche Entwicklung einer Frühgeborenenretinopathie (engl.: Retinopathy of prematurity – ROP) direkt nach der Geburt, andererseits durch anatomische Veränderungen, die eine Auswirkung auf die Entwicklung der Sehschärfe, die Morphologie und die Entwicklung von Augenerkrankungen haben kann. Neueste Daten deuten sogar darauf hin, dass Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht ein erhöhtes Risiko für altersbedingte Augenerkrankungen wie z.B. die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) (12) und die diabetische Retinopathie (13) im Erwachsenenalter aufweisen. Zusätzlich wurde in zahlreichen Studien bei ehemals frühgeborenen Kindern ein geringeres zerebrales Volumen (14, 15) sowie eine veränderte Netzhaut- und Sehnervenmorphologie nachgewiesen (16-33). Frühgeburtslichkeit beeinflusst die neurologische Entwicklung, was sich möglicherweise auch auf die Entwicklung des Sehnervs auswirkt, da dieser ein Teil des zentralen Nervensystems ist (34). Deshalb besteht die Möglichkeit, dass eine veränderte Morphologie des Sehnervs und der Netzhaut bei

Frühgeborenen im Kindesalter auch zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Netzhaut- und Sehnervenerkrankungen im Erwachsenenalter führen könnte.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, erstmals die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit und assoziierten Faktoren auf die Netzhaut- und Sehnervenmorphologie bei ehemals Frühgeborenen mit unterschiedlichen Reifegraden sowie mit und ohne das postnatale Auftreten einer ROP mit reifgeborenen Personen im Erwachsenenalter zu vergleichen.

2. Literaturdiskussion

2.1. Frühgeburtlichkeit allgemein

2.1.1. Definition und Geschichte der Frühgeburtlichkeit

Als Frühgeborene werden Neugeborene bezeichnet, die vor einem GA von 37+0 Wochen (oder unter 259 Tagen seit Beginn der letzten Menstruation der Mutter) geboren werden. Unterteilt werden diese nochmals in extrem unreife Neugeborene (GA unter 28 SSW) sehr frühe Neugeborene (GA 28 bis <32 SSW), und moderat beziehungsweise späte Frühgeborene (GA 32 bis <37 SSW) (1, 35). Diese Definition hat sich im Verlauf der Jahre etwas verändert, in den fünfziger Jahren wurde das Geburtsgewicht unter 2500g als Frühgeburt gewertet (36). Dies erschwert unter anderem Vergleiche zwischen früheren und aktuelleren Studien. In vielen Studien findet sich eine abgewandelte Form der Definitionen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in Bezug auf die Einteilung und Anwendung des GAs oder des Geburtsgewichtes.

In den vergangenen Jahrzehnten hat sich die Neonatologie aufgrund vielfältiger technischer und medizinischer Fortschritte ständig weiterentwickelt. Ende des 19. Jahrhunderts wurde die politische und soziale Aufmerksamkeit in Europa zum ersten Mal auf die Neonatologie und somit auch auf die Frühgeburtlichkeit gelenkt. Zu dieser Zeit formte Pierre Budin in Paris die ersten Grundsteine für die moderne Neugeborenenmedizin (37). Er beschrieb in seinem Buch „The Nursling“ unter anderem ein Vorgehen zur verbesserten Fütterung der Frühgeborenen und optimierten Hygiene sowie Möglichkeiten der Temperaturregulation mittels Inkubatoren (38). In den USA entwickelte sich unter Julius Hess 1922 das erste Zentrum für Frühgeborene, in dem auch erste Inkubatoren mit Sauerstoffzufuhr genutzt wurden (39). Im Laufe der Zeit fanden jedoch auch teilweise Anwendungen von fraglichem und nicht belegtem wissenschaftlichem Nutzen statt wie z.B. die Isolierung der Kinder zum Schutz vor Infektionen, die zu einer erschwerten Mutter-Kind-Bindung beitrugen (37). Außerdem wurden die Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom zu Beginn ihres Lebens eine Zeit lang nicht gefüttert, da man davon ausging, dass dies zu Aspirationen und hieraus folgenden Pneumonien führen könnte (40, 41). Nach der Ära des zweiten Weltkrieges begann die Nutzung von Antibiotika, Flüssigkeitstherapie und Bluttransfusionen in der Neonatalmedizin, wenn auch noch sehr rudimentär (37). Mit diesen weiteren Verbesserungen in der medizinischen Versorgung stieg die Überlebenschance der Frühgeborenen proportional an. In den 50er Jahren wurde unter anderem die externe Temperaturregulation angepasst, was vor allem das Outcome in den ersten fünf Lebenstagen von frühgeborenen Kindern verbesserte (42). Es zeigten sich jedoch auch neue Folgeerkrankungen der Frühgeburtlichkeit (43). Es wurde beobachtet, dass eine hohe iatrogene Sauerstoffzufuhr für die Entwicklung der ROP, damals noch als retrolentale Fibroplasie bezeichnet, verantwortlich war (44). Dies führte zu einer restriktiveren Sauerstoffnutzung, was wiederum die Sterblichkeit bedingt durch das Atemnotsyndrom sowie das Auftreten von Zerebralpareesen erhöhte (45, 46). In den 60er Jahren wurde der Fokus der

Öffentlichkeit ganz besonders dadurch auf Frühgeburtlichkeit gelegt, dass der frühgeborene Sohn des amerikanischen Präsidenten John F. Kennedy an einem Atemnotsyndrom (engl.: respiratory distress syndrome – RDS) verstarb. Ein weiterer Meilenstein der Neonatologie war die Entwicklung der ersten Beatmungsgeräte, die für den neonatalen Gebrauch umfunktioniert wurden, sowie die Möglichkeit der intravenösen Flüssigkeitstherapie (37). Die initiale Nichtfütterung der Kinder mit Atemnotsyndrom wurde auch in den 60ern weiterhin praktiziert, jedoch entwickelte sich die Möglichkeit parenteraler Substitution mit Glucose und Bikarbonat, welche wiederum die Mortalität, insbesondere von leichten Neugeborenen mit RDS und einem Geburtsgewicht von über 1500 Gramm erheblich verringerte (47). Insgesamt entwickelte sich in dieser Zeit die erste Umwandlung von Neugeborenenstationen in spezialisierte Neugeborenenintensivstationen (NICUs). In den 1960er Jahren galten Frühgeborene unter einem GA von 28 SSW als nicht überlebensfähig (48). Die 70er Jahre markierten mit der Einführung von CPAP-Beatmungsgeräten (Continuous positive airway pressure) eine erneute Verbesserung der Versorgung von Kindern mit Atemnotsyndrom (49). Es wurden speziell auf Neugeborene angepasste Beatmungsgeräte entwickelt und die Überwachung wurde durch die Nutzung von nichtinvasivem Sauerstoffmonitoring verbessert (50). Pränatale Glukokortikoidapplikation zur Induktion der Lungenreife fällt ebenso in dieses Jahrzehnt wie die Nutzung von extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO), die bei kritisch kranken Kindern erneut die Mortalitätsrate sinken ließ (51, 52). Ein weiterer großer Durchbruch der Neonatologie erfolgte in den 1980er Jahren mit der Applikation von Surfactant bei Kindern mit Atemnotsyndrom, welches die Mortalitätsraten ebenso wie die Morbiditätsraten erneut dramatisch sinken ließ (53). Mitte der 80er Jahre wurden in Deutschland die ersten Perinatalzentren gegründet (54), was eine unmittelbare Direktversorgung nach der Geburt der Frühgeborenen ermöglichte. Allerdings entwickelten sich über die Jahre so viele Zentren, dass sich die Expertise in den einzelnen Zentren aufgrund geringer Fallzahlen verringerte.

Im Jahr 2015 wurden von der WHO neue Leitlinien entwickelt, welche die medizinische Versorgung von Frühgeborenen und deren zukünftige Entwicklung verbessern sollen. Als wesentliche Therapieansätze zur Verbesserung des Behandlungsergebnisse sind Steroidinjektionen der Mutter, die Tokolyse zur Hemmung der Wehentätigkeit, Magnesiumsulfat gegen neurologische Folgeerkrankungen wie z.B. infantile Zerebralparese, Antibiotikaadministration bei vorzeitlicher Amnionmembranruptur, optimaler Geburtsvorgang, gute Wärmetherapie und Kangaroo-Care des Frühgeborenen, CPAP-Therapie und Surfactantadministration bei Respiratory distress syndrome sowie eine adäquate Sauerstoffadministration aufgeführt (55).

Insgesamt hat sich die Säuglingssterblichkeit in Deutschland mit den angewandten Methoden seit 1870 stark reduziert. Lag sie damals noch bei etwa 250/1000 Säuglingen (56), so liegt sie heute bei etwa 3/1000 (57). Auch die Mortalitätsursachen haben sich über die Jahrzehnte verändert. Waren zu Beginn des 20. Jahrhunderts noch Infektionen und Hygienemängel die

Hauptursache für Kindersterblichkeit, so nimmt heute die Frühgeburtlichkeit einen sehr viel größeren Stellenwert als Kindersterblichkeitsursache ein (58). Während die medizinischen Erfolge die Kindersterblichkeit reduzierten, erhöhten sie jedoch gleichzeitig auch die Möglichkeit des Überlebens von extrem frühgeborenen Kindern. Diese leiden jedoch gehäuft unter vielfältigen Erkrankungen, die nicht nur im Säuglings- und Kindesalter relevant sind, sondern auch für die weitere Entwicklung bis ins Erwachsenenalter eine bedeutende Rolle spielen (6, 9).

2.1.2. Ursachen von Frühgeburtlichkeit

Die Ursachen von Frühgeburtlichkeit sind vielfältig. Der Frühgeburtlichkeitsmechanismus wird zudem unterteilt in 1.) aufgrund besonderer maternaler oder fetaler Situationen absichtlich früh herbeigeführte Geburt via Induktion oder Sectio caesarea, 2.) die vorzeitige Ruptur der kindlichen Membranen (PPROM), oder 3.) eine spontane Frühgeburt ohne eine vorzeitige Membranruptur (59). In den meisten Fällen ist die Frühgeburt nicht auf eine bestimmte Ursache zurückzuführen. Mechanismen wie Infektionen, Stress, Entzündungen, uteroplazentäre Ischämie oder Blutung, Uterusüberdehnung sowie diverse immunologische Prozesse nehmen Einfluss auf die Geburtseinleitung (60). Einige Charakteristika der Mutter sowie des Fetus können Frühgeburtlichkeit ebenfalls beeinflussen, so wie demografische Unterschiede, Ernährungszustand, vorherige Schwangerschaften, Verlauf der aktuellen Schwangerschaft, psychologische Charakteristika und Verhaltensweisen, Infektionen, Uteruskontraktionen und Länge der Zervix, ebenso wie biologische und genetische Marker (3, 61-63). Als häufiger mütterlicher Risikofaktor gilt zudem die Ethnie beziehungsweise die Herkunft der Mutter. So zeigt sich in diversen Studien eine Häufung von Frühgeburtlichkeit bei schwarzen Frauen, die fast doppelt so hoch ist wie die von Frauen kaukasischer Abstammung. Dies könnte eine Erklärung darstellen, warum die USA als Land relativ intakter medizinischer Versorgung bei der Anzahl der Frühgeburten im Vergleich zu anderen Ländern wesentlich überrepräsentiert sind (64).

2.1.3. Aktuelle Situation der Frühgeborenen weltweit

Frühgeburtlichkeit ist heute weltweit die bedeutendste Ursachen für eine erhöhte Sterblichkeit in der Neonatalperiode und beeinflusst darüber hinaus die Sterblichkeitsrate bei Kindern im Alter von unter fünf Jahren (58). Der Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf die Sterblichkeit variiert in Abhängigkeit von den lokalen Begebenheiten, der medizinischen Versorgung und dem sozioökonomischen Status in den verschiedenen Ländern. In den Industrieländern ist eine deutliche niedrigere Sterblichkeitsrate zu beobachten als in subsaharischen Ländern (1, 58, 65).

Jährlich kommen weltweit fast 15 Millionen Frühgeborene zur Welt (1). Die Frühgeburtlichkeitsraten sind länderabhängig extrem unterschiedlich, die höchste Rate an Frühgeborenen wurde in Bangladesch mit 18,1% (Stand 2014) beobachtet, Nordafrika verzeichnet eine durchschnittliche Rate von 13,4%, die niedrigsten Raten verzeichnen die europäischen Staaten mit durchschnittlich 8,7% (Stand 2014), wobei auch hier große Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern zu verzeichnen sind. Asien und das subsaharische Afrika tragen zu 81,1% zur absoluten Zahl der Frühgeburten bei (66). Von 1990 bis 2010 ist die Frühgeburtlichkeitsrate in den entwickelten Regionen von durchschnittlich 7,2% auf 8,6% im Jahr 2010 gestiegen (1). Insgesamt ist global ein Anstieg der Frühgeburtlichkeitsrate zu beobachten (66). Ursächlich hierfür sind in Ländern mit höherem Einkommen am ehesten die Nutzung der reproduktionsmedizinischen Möglichkeiten, die immer späteren Schwangerschaften der Mütter, vermehrte Anwendung von Kaiserschnitten, BMI-Variationen (Body Mass Index), Migration und Umwelteinflüsse (4, 67, 68). In den Ländern mit niedrigerem Einkommen ist der Anstieg am ehesten auf Infektionen und niedriges maternales Alter zurückzuführen. Allerdings ist auch zu berücksichtigen, dass eine vermehrte Registrierung von extrem Frühgeborenen zu einem Anstieg der Rate führt, was primär als positiv zu werten ist, da in den vergangenen Jahren die Grenze der Überlebenswahrscheinlichkeit gesunken ist und im Bereich der Registrierung und der Datenlage noch große Unterschiede in den einzelnen Ländern vorherrschen (1).

Während in den 1990er Jahren die 50%-ige Überlebenswahrscheinlichkeit noch bei einem GA von 25 bis 26 SSW lag, hat sich diese bis in die 2000er Jahre auf ein GA von 23 bis 24 SSW verbessert (69). Insbesondere bei den extrem Frühgeborenen im GA von 22 bis 26 SSW verbesserte sich die Überlebenswahrscheinlichkeit in den letzten Jahren erheblich (70).

Durch die verbesserte Überlebenswahrscheinlichkeit der extrem Frühgeborenen ergeben sich jedoch neue Probleme. Besonders extreme Frühgeburtlichkeit hat schwerwiegende Auswirkungen auf das Langzeitergebnis der Neugeborenen und deren Familien und führt zu neurologischen Auffälligkeiten, Lern- und Verhaltensauffälligkeiten, zu reduzierter physischer und psychischer Gesundheit, die zum Teil langfristige Einschränkungen und zusätzliche Kosten und Aufwand bedeuten (71).

Darüber hinaus bedeutet Frühgeburtlichkeit und deren medizinische Versorgung auch eine ökonomische Herausforderung. Frühgeborene benötigen zum Teil teure neonatologische Intensivbetreuung mit Inkubatortherapie, invasiver und nicht-invasiver Beatmung und operativen Eingriffen bei z.B. intraventrikulären Hämorrhagien (IVH) oder nekrotisierender Enterokolitis (NEC), was sehr lange Aufenthalte auf den Intensivstationen notwendig macht (72).

2.1.4. Situation der Frühgeborenen in Deutschland

In Deutschland kamen im Jahr 2019 62.308 Frühgeborene zur Welt, die Frühgeburtlichkeitsrate betrug 8,17% (73). Im europäischen Raum und generell im Vergleich mit anderen medizinisch fortgeschrittenen Nationen schneidet Deutschland mit einer der höchsten Frühgeburtlichkeitsraten eher schlecht ab. Allerdings muss betont werden, dass ein Vergleich der Raten der einzelnen Länder nur bis zu einem gewissen Grad möglich ist, da teilweise verschiedene Standards für das Errechnen des GAs vorhanden sind, ebenso hat jedes Land andere Grenzen für die Interventionen am Rande der Überlebenswahrscheinlichkeit festgelegt. Nimmt man die Frühgeborenen im GA von 22 bis 23 Wochen aus den Zahlen heraus, so zeigt sich eine gewisse Vergleichbarkeit. Trotzdem bestehen weiterhin unterschiedliche Raten zwischen den einzelnen Ländern (74).

Warum die Raten so stark differieren, ist zum aktuellen Zeitpunkt nur ansatzweise erforscht. Abgesehen von unterschiedlichen Messmethoden hinsichtlich des GAs sowie der Registrierung der extrem Frühgeborenen an der Grenze der Überlebensfähigkeit spielen noch weitere Faktoren eine Rolle: Eine Studie von Delnord und Kollegen aus dem Jahr 2015 zeigt tabellarisch die Unterschiede von zu Frühgeburtlichkeit beitragenden Faktoren in den einzelnen europäischen Ländern im Jahr 2010 auf (67). Hier weist Deutschland vergleichsweise hohe Raten von Mehrlingsgeburten auf. Diese gehen mit einer erhöhten Rate an Frühgeburtlichkeit einher (75). Ebenfalls auffällig ist die hohe Anzahl der Mütter über 35 Jahren, hier liegt Deutschland mit 23,6% im Vergleich auf Platz 5 hinter Italien, Spanien, Irland und der Schweiz. Auch hinsichtlich eines hohen BMI der Mütter von über 30 liegt Deutschland auf Platz 2 hinter Schottland, wobei angefügt werden muss, dass nicht alle europäischen Länder hierzu Angaben machten.

Im Rahmen der Analyse des KiGGS-Survey stellte sich zudem heraus, dass in Deutschland insbesondere ein niedriger sozioökonomischer Status, ein Zustand nach Immigration sowie der Wohnsitz in größeren städtischen Regionen für Frühgeburtlichkeit prädisponieren. Insbesondere bei immigrierten Müttern zeigte sich in den ersten zehn Jahren der Ansiedlung in Deutschland eine erhöhte Rate an Frühgeburten, die sich erst nach dieser Zeit an die Rate der Nicht-Immigranten anglich (76).

Die Versorgung der Frühgeborenen in Deutschland wird von Perinatalzentren und Geburtszentren übernommen und gliedert sich in vier verschiedene Versorgungsstufen. Die Versorgungsstufenvergabe sowie die risikoadaptierte Einteilung sind in der GBA-Richtlinie festgelegt (77): Perinatalzentren mit Stufe I entbinden Kinder ab unter 1250g oder mit einem GA unter 29+0 SSW. Zudem werden hier auch Geburten ab drei Mehrlingen vorgenommen. Die Perinatalzentren mit Stufe I bieten außerdem die Möglichkeit einer intensivmedizinischen Behandlung. Perinatalzentren mit Stufe II sind für Kinder mit einem Geburtsgewicht ab 1250 bis 1499g und darüber sowie einem GA von 29+1 bis 31+6 SSW und darüber vorgesehen.

Zusätzlich kümmern sie sich um Schwangere mit bedrohlichen schwangerschaftsassozierten Erkrankungen wie dem HELLP-Syndrom oder einem insulinpflichtigen Diabetes mit erwarteter Neugeborenengefährdung. Das Zentrum mit perinatalem Schwerpunkt (Stufe III) kümmert sich um Kinder mit mindestens 1500g Geburtsgewicht sowie einem GA von 32+0 bis 35+6 SSW. Außerdem werden hier wachstumsretardierte Kinder zwischen der 3. und 10. Perzentile behandelt, ebenso wie Mütter mit insulinpflichtigem Diabetes ohne absehbare Kindesgefährdung. Die unterste Versorgungsstufe bieten die Geburtskliniken (Stufe IV), die sich um Geburten ab einem GA von 36+0 SSW ohne zu erwartende Komplikationen kümmern. Weiterhin wichtig für die Stufeneinteilung sind die geburtshilfliche und neonatologische Versorgung, Infrastruktur (Lokalisation, Geräteausstattung, Notfallversorgung, Kinderchirurgie), ärztliche und nicht-ärztliche Dienstleistungen und Qualitätssicherungsverfahren. Zur Qualitätssicherung sowie der Einschätzung der einzelnen Perinatalzentren (Stufen 1 und 2) müssen deren Ergebnisdaten in regelmäßigen Abständen im Sinne von § 3 QFR-RL veröffentlicht werden (www.perinatalzentren.org). Die Veröffentlichung der frühen Ergebnisqualität beinhaltet die Angaben zu Folgeschäden der Kinder wie IVH und periventrikuläre Hirnblutungen (PVH), ROP, NEC und bronchopulmonale Dysplasie (BPD, moderat oder schwer) bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm. Die Veröffentlichung der späten Ergebnisqualität berücksichtigt die Follow-up-Untersuchungen im reife-korrigierten Alter von 2 Jahren (reife-korrigiertes Alter bedeutet das Alter nach dem errechneten Geburtstermin). Es werden Angaben zu Blindheit, Schwerhörigkeit, Zerebralparese, schwerer mentaler Retardierung und keiner oder geringfügiger mentaler Retardierung gemacht. Diese Daten tragen zu einer verbesserten Transparenz der Frühgeborenen-situation bei und dienen bei Follow-Up-Untersuchungen als Referenz.

Im Zeitraum von 2014 bis 2018 wurden in den Perinatalzentren 49.000 Kinder mit extrem niedrigem Geburtsgewicht behandelt (engl: very low birth weight - VLBW), davon 46.240 in Stufe-1-Zentren und 2.680 in Stufe-2-Zentren (78). Problematisch waren in der Vergangenheit vor allem die geringen Fallzahlen der einzelnen Zentren. Da sich über die Jahre immer mehr Zentren bildeten, verringerte sich die Expertise und Erfahrung in den einzelnen Zentren, was das Ergebnis der Frühgeborenen verschlechterte (79, 80). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschloss daher im Jahr 2009, dass sich nur Zentren mit einer Fallzahl von über 14 Kindern als Perinatalzentrum mit Stufe 1 bezeichnen dürfen.

2.1.5. Pathophysiologische Veränderungen bei Frühgeborenen

Veränderte Umweltbedingungen

Unmittelbar nach der Geburt muss das frühgeborene Kind, wie später die Reifgeborenen auch, eine ganze Reihe von verschiedenen Anpassungen an seine veränderten

Umweltbedingungen bestehen, um sein Überleben zu sichern. Entwicklungstechnisch ist das Frühgeborene darauf jedoch wesentlich schlechter vorbereitet, die Organe sind zum Teil unzureichend ausgereift, sodass die Anpassung eine wesentlich größere Herausforderung darstellt als für die Reifgeborenen.

Verschiedene Faktoren sind bekannt, die das Überleben und die Anpassung an die Umwelt in den ersten Tagen nach der Geburt bei Frühgeborenen erschweren und zu einem erhöhten Risiko für chronische Erkrankungen bis zum Erwachsenenalter beitragen können. So kann zum Beispiel eine Inflammation, bedingt unter anderem durch Präeklampsie, Übergewicht und Diabetes der Mutter sowie durch Infektionen in der Schwangerschaft eine verstärkte beziehungsweise veränderte Zytokinproduktion bewirken (81, 82). Zytokine beeinflussen das Wachstum und die Ausreifung von Zellen, können Entzündungsprozesse und zum Beispiel die Gerinnung aus dem Gleichgewicht bringen. So wirkt sich zum Beispiel eine Präeklampsie laut einer Studie von Kedar Sade und Kollegen in der Schwangerschaft auf die Augenentwicklung bis ins Erwachsenenalter aus. Vor allem Erkrankungen mit vaskulärer Genese traten gehäuft auf (83).

Eine besondere Rolle spielt der oxidative Stress bei der Entwicklung sehr vieler verschiedener Erkrankungen. Frühgeborene weisen bei Geburt noch eine unzureichende Menge an Enzymen auf, die antioxidantisch wirken können, ebenso wie Glutathion, welches einen Schlüsselfaktor bei der Entgiftung von Oxidantien darstellt (84). Oxidativer Stress kann eine DNA-Schädigung bewirken und somit unter anderem zur Entstehung von Tumorzellen beitragen. Außerdem spielt er eine Rolle bei der Entstehung von kardiovaskulären (insbesondere Atherosklerose), neurodegenerativen, respiratorischen, rheumatoiden und nephrologischen Erkrankungen sowie der Geschlechtsreife (85). Auch die ROP ist in Zusammenhang mit oxidativem Stress zu setzen (86). Eine proinflammatorische Gewichtung der Zytokine bedingt unter anderem auch die Ausbildung einer BPD, da die ausgeschütteten Zytokine einen strukturellen Umbau des Lungengewebes initiieren, um nur ein Beispiel der vielen Auswirkungen zu nennen. Auch parenterale Ernährung bedingt eine Zunahme des oxidativen Stresses. So entstehen bei der parenteralen Ernährung anorganische und organische Peroxide (wie H_2O_2 und Lipidperoxide), bedingt durch eine Reaktion von Riboflavin (Katalysator) und Lichtzufuhr (81, 87).

Frühgeborene Kinder haben zudem Probleme mit der Temperaturregulation, was ebenfalls die Mortalität und Morbidität erhöht (88). Inkubatoren dienen dazu, eine wärmere Umgebungstemperatur zu halten, bis die Frühgeborenen dazu in der Lage sind, ihre eigene Temperatur zu regulieren. Im Zusammenhang mit der Augenentwicklung von Frühgeborenen postulierten Fielder und Kollegen 1986, dass die Umstellung von der intrauterinen Temperatur auf die postnatale Umgebungstemperatur einen Einfluss auf die Augengeometrie hat und somit auch Einfluss auf die Entwicklung einer Myopie nimmt (89). Er stellte die Hypothese auf,

dass eine geringere extrauterine Umgebungstemperatur im Vergleich zum intrauterinen Milieu zu einer verminderten Abflachung der Hornhaut führt.

Barker-Hypothese

Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht sind mit zahlreichen altersbedingten Erkrankungen assoziiert. Bereits Mitte der 90er Jahre stellten Barker und Kollegen fest, dass ein niedriges Geburtsgewicht zu einem gehäuftem Auftreten des metabolischen Syndroms im späteren Erwachsenenalter führt (arterielle Hypertonie, Typ-2-Diabetes sowie Hyperlipidämien) (5, 6, 8, 9). Die von Barker aufgestellte Theorie, dass intrauterine Malnutrition und deren entwicklungsbedingte Auswirkungen eine Veränderung der Organreifung und des Stoffwechsels bewirken, um das fetale Überleben zu sichern und später im Erwachsenenalter zu Erkrankungen wie koronarer Herzerkrankung und Schlaganfällen führen (7), lässt sich vereinfacht am Beispiel des Diabetes Typ 2 beschreiben: Die veränderte Regulation („Programmierung“) des Glucosestoffwechsels über die Beta-Langerhans'schen Inselzellen im Fötus mit einer Wachstumsrestriktion erlaubt eine bessere Ausschöpfung des Glucoseangebotes. Es wird fortan weniger Insulin benötigt. Im Erwachsenen führt eine solche irreversible Programmierung zu vermehrter relativer Insulinresistenz und somit zur diabetischen Stoffwechsellage. Angelehnt an diese Hypothese gibt es jedoch nur wenige Untersuchungen, die den Einfluss von Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht auf die Augenentwicklung im Erwachsenenalter untersucht haben. In neueren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass ein niedriges Geburtsgewicht (<2500g) als Surrogatmarker für eine pränatale Wachstumsrestriktion und Frühgeburtlichkeit zu einer reduzierten Sehschärfe, höherem Refraktionsfehler, veränderter Organmorphologie sowie erhöhtem Auftreten von Augenerkrankungen beitragen kann (12, 13, 90-92). Diese Untersuchungen waren allerdings teilweise limitiert aufgrund der Tatsache, dass das Geburtsgewicht in diesen Studien nur selbstberichtet war und keine extrem frühgeborenen Kinder eingeschlossen wurden. Inwiefern die Programmierung und eine frühkindliche Prägung auch für eine veränderte Netzhaut- und Sehnervenmorphologie vor allem bei extrem unreifen Neugeborenen im Erwachsenenalter prädisponiert, soll anhand dieser Dissertation untersucht werden.

2.1.6. Allgemeine Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit

Frühgeburtlichkeit birgt verschiedene unmittelbare Risiken für das frühgeborene Kind. Noch nicht vollständig ausgereifte Organsysteme führen zu diversen postnatalen Schwierigkeiten, von denen die relevantesten im Folgenden aufgeführt werden:

Peri- und postnatale Auswirkungen:

Neurologische Folgen:

IVH sowie PVH und periventrikuläre Leukomalazie (PVL) treten bei Frühgeborenen umso häufiger auf, je unreifer das Kind geboren wurde (93, 94). Neugeborene mit diesen postnatalen Komplikationen haben ein hohes Risiko für neurologische Komplikationen im weiteren Verlauf, zum Beispiel weisen sie häufiger spastische Plegien der Extremitäten auf. Als Ursache für IVH gelten unreifebedingte Durchblutungsstörungen in der germinalen Matrix, einer sehr gut durchbluteten periventrikulären Region, aus der die späteren Neurone und Gliazellen in die spätere Großhirnrinde aufsteigen. Als Folge kann es bei Einblutungen höherer Grade zu Nekrosen der weißen Hirnsubstanz und Schädigungen der motorischen Bahnen kommen (95, 96). Ebenso kann sich ein Hydrozephalus ausbilden, der gegebenenfalls eine Shuntanlage zur Sicherung des Liquorabflusses notwendig macht. Diese Shuntanlagen bieten jedoch ebenfalls ein gewisses Komplikationsrisiko, unter anderem durch Operationsrisiken und verstärkte Infektionsgefahr des Shuntsystems (97). Die PVL zeichnet sich vor allem durch eine Störung der Durchblutung in Endstromarterien aus, die noch unzureichend ausgebildet sind und je nach Stärke des zerebralen Blutflusses ischämisch werden können. Daraus resultiert entweder eine fokale oder eine diffuse Schädigung. Bei der fokalen Variante bilden sich nekrotische Zysten aus, die diffuse Variante betrifft eine Schädigung der Oligodendrozyten-Vorläuferzellen und beeinflusst somit die Ausbildung weißer Hirnsubstanz (98).

Gastrointestinale Folgen:

Eine weitere schwerwiegende Komplikation von Frühgeburtlichkeit zeigt sich in der NEC, einer Erkrankung, die vor allem den Magen-Darm-Trakt betrifft, in fortgeschrittenen Stadien jedoch Auswirkungen auf diverse Abläufe im Körper haben kann: Die Unreife des Magen-Darm-Traktes bewirkt eine Inflammation, die eine bakterielle Einwanderung in die Darmwand zur Folge hat. Diese Bakterien produzieren Gase, was sich in der radiologisch sichtbaren und für die NEC bezeichnenden transmuralen Pneumatosis intestinalis zeigt. Die Nekrosen können die komplette Darmwand befallen und zum Pneumoperitoneum führen, welches mit diversen Methoden chirurgisch therapiert werden kann. Als Folge kann es jedoch zu Strikturen und Funktionseinschränkungen des Darms mit Anämien und Malnutrition kommen, die sich in der Maximalform als Kurzdarmsyndrom äußern, welches nicht nur die Mortalität, sondern auch die Morbidität der ehemals Frühgeborenen bis ins Erwachsenenalter hinein deutlich erhöht (99).

Pulmonale Folgen:

Bedingt durch die verminderte Organreife ist auch die Lungenfunktion der Frühgeborenen häufig eingeschränkt. Während moderat und sehr früh Geborene in der sakkulären

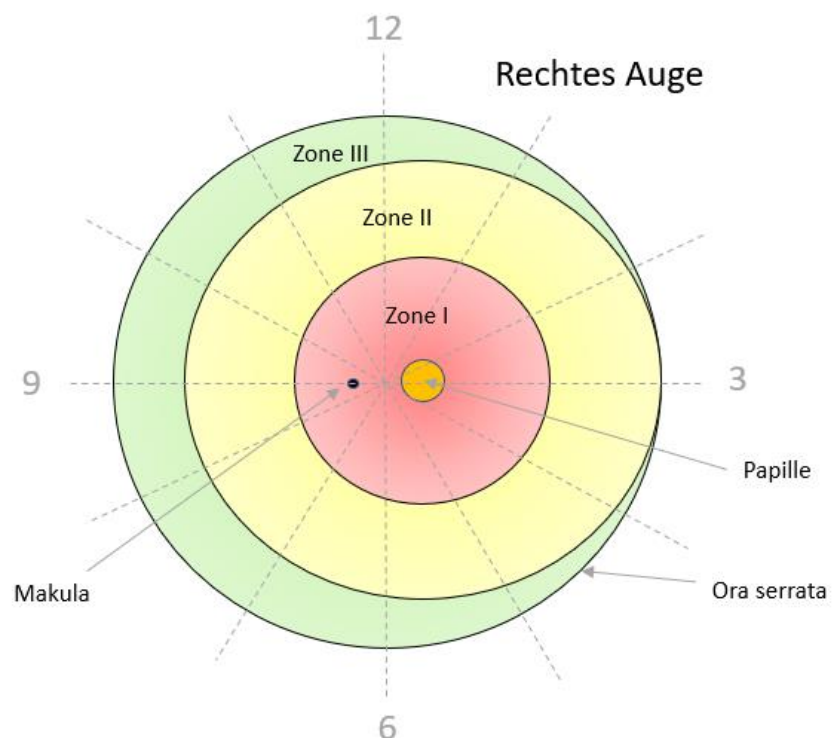
Entwicklungsphase der Lungenreife zur Welt kommen, in der die Blut-Luft-Schranke der Lunge noch sehr breit ist und die Alveolarzellen Typ II noch unzureichend ausgereift sind, kommen extrem Frühgeborene in der kanalikulären pulmonalen Entwicklungsphase zur Welt, in der die Vaskularisierung sowie die Differenzierung der Alveolarzellen in Typ I und II noch nicht abgeschlossen ist. Beides schlägt sich in Form des Atemnotsyndroms Frühgeborener nieder, bei dem eine künstliche Beatmung notwendig ist, um eine ausreichende Oxygenierung zu gewährleisten (100). Sehr leicht geborene Kinder ebenso wie extrem frühgeborene Kinder weisen zudem ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer BPD auf (101). Die Definition der bronchialen Dysplasie hat sich aufgrund der verschiedenen Einflussfaktoren durch immer extremere Frühgeburtslichkeit im Verlauf der Zeit geändert. Für die Neonatalerhebung wurde für die BPD definiert, dass alle Frühgeborenen, die im Alter von 36 postmenstruellen Wochen zusätzlich Sauerstoff benötigen, um eine Sättigung von 90% zu erhalten, unter einer BPD leiden. Diese bronchiale Dysplasie bedingt eine eingeschränkte Lungenfunktion, auch im weiteren Entwicklungsverlauf bis hin ins Erwachsenenalter (102). Als problematisch gilt auch heute noch die Frage, wie viel Sauerstoff bei der Beatmung von Frühgeborenen genutzt werden sollte, da die Frühgeborenenretinopathie, welche im folgenden Abschnitt behandelt wird, durch ein Überangebot von Sauerstoff entsteht.

Ophthalmologische Folgen:

Frühgeburtslichkeit hat vielfältige Auswirkungen auf die Sehfunktion, Refraktionsentwicklung und Augenmorphologie. Insbesondere extrem Frühgeborene haben ein hohes Risiko für die Entwicklung einer postnatalen ROP. Diese resultiert aus einem verhältnismäßig erhöhten Sauerstoffangebot postnatal, was zunächst so hoch ist, dass die retinalen Gefäße obliterieren, um unter anderem einen Schutz vor toxischen Sauerstoffradikalen zu bieten. Im zweiten Schritt wird die Retina stark hypoxisch. Hieraus resultiert ein verstärkter Vasoproliferationsreiz, es bilden sich vermehrt auch pathologische Gefäße vor allem an dem Übergang von der avaskulären zur vaskulären Netzhaut aus. Durch diese Gefäße kann es zu Einblutungen sowie zur retinalen Ablösung kommen, was zur vollständigen Erblindung führen kann. Die Einteilung der ROP erfolgt in Zonen des Auftretens in Relation zur Lokalisation des Nervus opticus, in denen sich malformierte Gefäße befinden (Zone I, II, III; siehe Abbildung 1), sowie in fünf verschiedene Stadien (1: Demarkationslinie, 2: Prominente Leiste, 3: Prominente Leiste und extraretinale fibrovaskuläre Proliferationen, 4a: Partielle Netzhautablösung ohne Makulabeteiligung, 4b: Partielle Netzhautablösung mit Makulabeteiligung, 5: Vollständige Netzhautablösung). Die Schwelle der Erkrankung, ab der man behandelt, ist in Deutschland definiert als Stadium 3 (Leiste mit extraretinalen Proliferationen) in Zone I oder in Zone II mit fünf zusammenhängenden oder acht nicht zusammenhängenden betroffenen Uhrzeiten (103, 104). Die Uhrzeitangaben unterteilen die Retina tortenstückähnlich in zwölf Bereiche. Treten besonders stark geschlängelte Gefäße auf, so bezeichnet man dies als „Plus disease“, was

ein hohes Progressionsrisiko mit sich bringt. Prophylaktisch wird versucht, Langzeitbeatmung sowie zu hohe Sauerstoffzufuhr zu minimieren, was sich jedoch bei extrem Frühgeborenen als besonders schwierig erweist. Therapeutisch existieren mehrere Optionen: Das älteste Verfahren ist die Netzhautkryotherapie, welche aktuell nicht mehr durchgeführt wird. Als zweites Verfahren hat sich die Lasertherapie etabliert. Bei beiden Interventionen ist das Ziel die Verödung der avaskulären Netzhautareale, die aufgrund der Hypoxie vermehrt Wachstumsfaktoren wie „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) ausschütten, um eine weitere Proliferation, insbesondere der malformierten Gefäße zu verhindern. In den letzten Jahren hat sich zudem die Nutzung von VEGF-Inhibitoren wie Ranibizumab etabliert, welches ursprünglich als Medikament für die AMD-Therapie eingesetzt wurde. Hierzu gibt es neueste Daten, dass diese Medikamente der Lasertherapie überlegen sein könnten (105, 106).

Abbildung 1- Zoneneinteilung der ROP



Diese Grafik wurde einer Grafik von Jalali und Kollegen (107) in leichter Abwandlung nachempfunden

Langfristige Auswirkungen:

Frühgeburtlichkeit führt nicht nur zu zahlreichen Komplikationen direkt nach der Geburt, sondern auch zu vielfältigen langfristigen Organveränderungen und Erkrankungen. Sie geht generell mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre, renale und metabolische Erkrankungen einher (6, 8, 9). So entwickeln ehemalige Frühgeborene eher eine arterielle Hypertension (10) und haben häufiger Probleme mit kardiovaskulären Erkrankungen (11). Aufgrund der Tatsache, dass Frühgeborene in der Phase der Nephrogenese geboren werden, resultiert je nach GA eine geringere Anzahl an funktionsfähigen Nephronen (108). Insbesondere sehr früh geborene Kinder weisen daher eine eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate auf (109).

Zusätzlich besteht eine verstärkte Anfälligkeit für sogenannte Second Hits wie neonatales Nierenversagen und somit später auch chronisches Nierenversagen. Metabolisch ist bekannt, dass ehemalige Frühgeborene im Vergleich zu Reifgeborenen eine verstärkte Glucoseintoleranz aufweisen und früher einen Diabetes Typ 2 entwickeln (8). Es konnte darüber hinaus beobachtet werden, dass nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen bei ehemaligen Frühgeborenen ebenfalls häufiger beziehungsweise früher auftreten (81).

Auch für psychiatrische Erkrankungen weisen ehemalige Frühgeborene ein erhöhtes Risiko auf. Insbesondere bei extrem Frühgeborenen gibt es Hinweise einer vermehrten Entwicklung von Angststörungen, Aufmerksamkeitsdefiziten (110) und Autismus (111). Studien zeigten zudem, dass sie vermehrt introvertiertes, neurotisches Verhalten sowie ein sozial eher zurückgezogenes Verhalten aufwiesen (112). Die kognitive Funktion zeigte sich bei Eryigit und Kollegen eingeschränkt mit reduzierten IQ-Werten bis zu einer Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes und dies auch bis ins Erwachsenenalter (113). Diese kognitiven Defizite könnten sich möglicherweise auch auf die spätere ökonomische Situation auswirken, so vermuteten Raju und Kollegen (108). Insgesamt existieren äußerst zahlreiche und vielfältige Untersuchungen zu den Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf verschiedene Organsysteme und das Auftreten von Erkrankungen bis ins Erwachsenenalter. Im Gegensatz dazu gibt es jedoch kaum Daten über die langfristige Auswirkung von extremer Frühgeburtlichkeit auf die Augenentwicklung sowie die Sehnerven- und Netzhautmorphologie, welche in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

2.2. Frühgeburtlichkeit und morphologische Augenveränderungen

Neben der Frühgeborenenretinopathie, die im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit und Augenerkrankungen häufig als Erstes genannt wird, wirken sich Frühgeburtlichkeit und assoziierte Faktoren auf vielfältige Weise auf die Ausreifung des Auges als Organ und dessen spätere Funktionen aus. Zunächst wird im Folgenden der physiologische Aufbau und die Entwicklung des Auges beschrieben und anschließend auf die veränderte Augenentwicklung bei Frühgeborenen eingegangen.

2.2.1. Aufbau der Retina und des N. opticus

Die Retina besteht aus vielen verschiedenen Zellschichten mit komplexen Interaktionsvorgängen. Zur Erklärung der Entwicklung, auf die die Frühgeburtlichkeit einen Einfluss zu nehmen scheint, sollen hier im Kurzen die Schichten der Retina erläutert werden, eine schematische Darstellung findet sich in Abbildung 2. Die Schicht, die als Erste an den Glaskörper grenzt, wird als ILM (= „Internal limiting membrane“ (engl.), Membrana limitans interna) bezeichnet. Sie grenzt die Retina vom Glaskörper ab. Unterhalb der ILM befindet sich

die RNFL (= „retinal nerve fibre layer“ (engl.), Retinale Nervenfaserschicht), welche aus den Axonen der Ganglienzellen gebildet wird, die sich letztendlich in der Papille zum N. opticus vereinen. Die besagten Ganglienzellen, die die 3. Neuronen der Sehbahn darstellen, liegen in der namensgebenden Ganglionzellschicht (=GCL) unterhalb der RNFL. Die darunter folgende IPL (= „inner plexiform layer“ (engl.), Innere plexiforme Schicht) beinhaltet die Fortsätze und Synapsen der Ganglionzellen zu den darunter gelegenen Bipolarzellen, welche die 2. Neuronen der Sehbahn darstellen und zum Großteil die INL (= „inner nuclear layer“ (engl.), Innere Körnerzellschicht) ausmachen. Weiterhin in der INL finden sich auch die Zellkörper der Amakrinen Zellen (vernetzen die Ganglionzellen untereinander) sowie der Horizontalzellen (vernetzen die Bipolarzellen untereinander). In der anschließenden OPL (= „outer plexiform layer“ (engl.), Äußere plexiforme Schicht) finden sich nun wiederum die Fortsätze und Synapsen der Bipolarzellen und der Photorezeptoren. In der ONL (= „outer nuclear layer“ (engl.), äußere Körnerzellschicht) liegen die Zellkerne der Fotorezeptorzellen, deren Ausläufer durch die ELM (= „external limiting membrane“ (engl.)) zur eigentlichen Fotorezeptorzellsicht ziehen. Hier finden sich die Ausläufer der Stäbchen sowie der Zapfen, die das erste Neuron der Sehbahn darstellen. Abschließend nach außen hin bildet das RPE (= Retinales Pigmentepithel) einen Abschluss als Teil der Blut-Retina-Schranke, darunter schließt sich noch die Bruch-Membran an. Die Choriokapillaris und die Choroidea bilden die Gefäßplexus zur Versorgung der Retina (114).

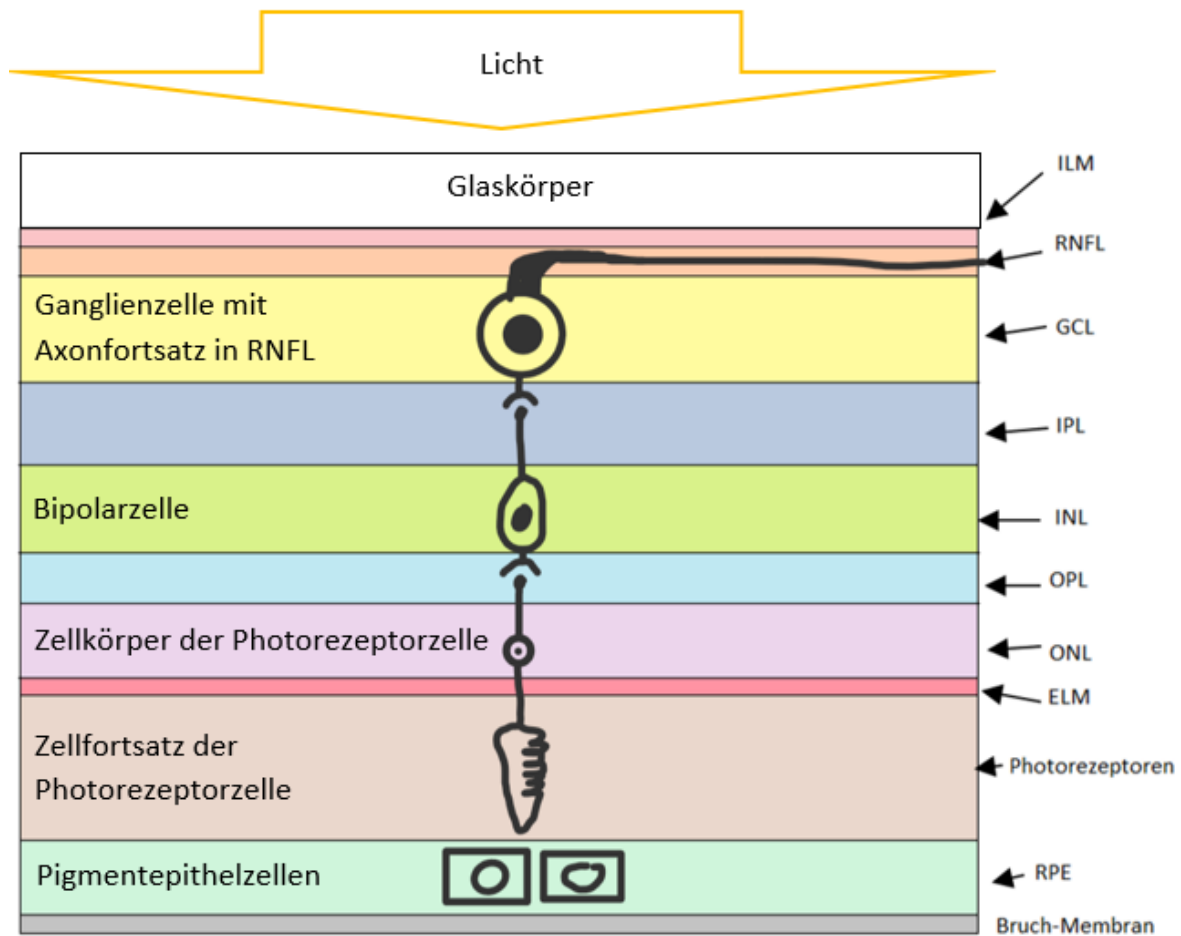


Abbildung 2 - Schematische Darstellung der retinalen Schichten und ihrer vorrangigen Zellen, die Verschaltung ist wesentlich komplexer als hier dargestellt, weiterhin wurde zur Vereinfachung auf die Darstellung von amakrinen Zellen und Horizontalzellen verzichtet. Die Abkürzungen der Schichten werden im oben stehenden Text erläutert.

Eine Ausnahme von dieser Schichtung bietet die Fovea centralis als Punkt des schärfsten Sehens. Im Erwachsenen befinden sich hier idealerweise lediglich Photorezeptorzellen (ausschließlich Zapfen, die in der Fovea im Verhältnis 1:1 mit Ganglienzellen verschaltet sind) sowie die Schichten unterhalb dieser (114). Wie sich die Grube bildet und warum dies eine Relevanz im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit hat, wird in den folgenden Abschnitten noch genauer erläutert.

Der N. opticus ist der zweite Hirnnerv und besteht aus den im Auge noch unmyelinisierten Axonen der Ganglienzellen, die über die RNFL zur Papille ziehen und etwa 15° lateral der Fovea durch alle retinalen Schichten aus dem Auge austreten. Von hier ziehen die myelinisierten Fasern zum Chiasma opticum, wo die nasalen Fasern kreuzen. Anschließend ziehen die Fasern als Tractus opticus weiter zum Corpus geniculatum laterale, wo die Verschaltung auf das 4. Neuron folgt und die Fasern dann als Sehstrahlung (Radiatio optica) zur Sehrinde laufen. Etwa 4/5 der Sehrindenfläche sind für die Seheindrücke aus der Makula

reserviert, was deren Bedeutung als schärfsten Sehpunkt noch verdeutlicht. Eine Besonderheit besteht in der retinotopen Anordnung der Sehbahn, was bedeutet, dass die Verteilung der Neuronen in der Sehrinde derer der Ganglienzellen in der Retina entspricht (115). Trotz der Kürze dieser Ausführungen soll verdeutlicht werden, dass eine neurologische Schädigung, die durch Frühgeburtlichkeit entstehen kann, je nach Ort und entwicklungsbedingt auch nach dem Zeitpunkt, das Auge und seine weitere Entwicklung beeinflussen kann.

2.2.2. Entwicklung der Retina, Fovea und des N. opticus

Die Entwicklung der Retina und insbesondere der Fovea ist für Frühgeborene im GA von 20 bis 37 SSW von besonderer Bedeutung, da die Frühgeborenen in dieser Entwicklungsperiode zur Welt kommen und die plötzlich veränderten Umweltbedingungen möglicherweise einen Einfluss auf die Entwicklung der Retina und des N. opticus nehmen könnten. Ursprünglich hinweisend auf die sogenannte foveale Hypoplasie bei ehemaligen Frühgeborenen ist eine Studie von Ecsedy und Kollegen aus dem Jahr 2007, die eine verdickte Fovea bei ehemaligen Frühgeborenen entdeckten und dies auf eine Störung der Migration der Zellen der inneren retinalen Zellschichten zurückführte (116), welche bei einer normalen Entwicklung abläuft.

Die Entwicklung der Retina erfolgt aus dem Augenbecher. Dieser entsteht als Weiterentwicklung des Augenbläschens, welches eine Ausstülpung des Neuralrohres in der 5. Entwicklungswoche darstellt. Die Entwicklung von Auge und zentralem Nervensystem sind also sehr eng verknüpft, da das Neuralrohr auch den Ursprung für die spätere Bildung von Gehirn und Rückenmark bildet. Das innere Blatt des Augenbechers bildet die spätere Neuroretina aus, die äußere das Pigmentepithel (117).

Die Stelle der späteren Fovea lässt sich um ein GA von 11 SSW aufgrund einer Einzelzellschicht von Zapfenzellkernen (118, 119), einer retinalen Lamina oberhalb dieser Zapfen (119, 120) sowie daran erkennen, dass die Retina in diesem Bereich ausgedünnt erscheint (119, 120). Die Synaptogenese beginnt mit der Zapfendifferenzierung um das GA von 11 SSW (121). In der IPL entwickeln sich erst Synapsen zwischen Bipolarzellen und Ganglionzellen, dann zwischen amakrinen Zellen und Ganglionzellen (119, 122, 123). Die Synaptogenese der zentralen Retina zeigt sich um ein GA von 15 SSW bereits fortgeschritten, deshalb wird davon ausgegangen, dass zum späteren Zeitpunkt der zentripetalen Photorezeptorwanderung sowie der zentrifugalen Wanderung der inneren retinalen Zellen bereits Synapsen vorhanden sind (119, 124). Zwischen einem GA von 11 und 17 SSW verringert sich der retinale Anteil mit aktiver Neurogenese und um ein GA von 30 SSW sind die mitotischen Teilungen beendet, die retinale Fläche vergrößert sich dennoch weiter aufgrund der wachsenden und sich vergrößernden Zellen (119, 120). Das GA von 16 bis 17 SSW stellt eine Umbruchphase in der retinalen Entwicklung dar. Bis zum GA von 17 SSW

befindet sich die Anzahl der Optikusfasern auf ihrem Maximum bei ca. 3,7 Millionen Fasern, diese reduzieren sich bis zu einem GA von 30 SSW auf etwa ein Drittel des Maximums (125). Weiterhin verringert sich die Zelldichte der GCL durch natürlichen Zelltod, insbesondere im mittleren peripheren Bereich der Retina, woraufhin eine Vorwölbung („Dom“) im Bereich der zukünftigen Fovea sichtbar wird. Ab einem GA von 20 SSW wird vermutet, dass Zellen der GCL und der INL aus dem Bereich der zukünftigen Fovea in die Peripherie abwandern und somit den fovealen Rand ausbilden und sich die Grube formt (119, 120).

Ab einem GA von 24 bis 26 SSW ist eine erste foveale Depression erkennbar (126). Zu dieser Zeit ist die zentripetale Wanderung der Photorezeptoren sowie die zentrifugale Wanderung der Ganglionzellen bereits in vollem Gange. Die Henlefasern (Ausläufer der Zapfen zu ihren Synapsen mit den Bipolarzellen) entwickeln und verlängern sich in diesem Wanderungsprozess weiter (127). Die zentrifugale Wanderung der INL- und GCL-Zellen dauert kürzer als die der Photorezeptoren, welche noch bis zum vierten Lebensjahr weiterwandern und sich weiterentwickeln. Die inneren retinalen Zellen wandern nur bis etwa vier Monate postnatal (126, 127). Insgesamt ist die Fovea also bei Geburt noch unzureichend ausgebildet und wird sich bis zum vierten Lebensjahr noch weiterentwickeln. Provis und Kollegen vermuteten, dass obwohl die foveale Depression im postnatalen Alter von 16 Wochen bereits größtenteils abgeschlossen ist, die Dichte der Photorezeptoren sich dennoch lange verändert und 16 Wochen postnatal geschätzt nur bei 40.000 und 80.000 Zapfen pro mm² liegt, während sie im Erwachsenenalter auf über 100.000 bis 324.000 steigt (119, 128, 129).

Die Entwicklung von neuronalem Gewebe ist von besonderer Bedeutung, da die Augenentwicklung eng mit der neuronalen Entwicklung verknüpft ist, was eine Erklärung für die veränderte Augenanatomie bei unvollständiger neuronaler Entwicklung sowie insbesondere neurologischen perinatalen Komplikationen durch Frühgeburtlichkeit darstellen kann. Die neurologischen Folgen der postnatalen Hirnblutungen bei Frühgeborenen zeigen zum Beispiel auch Auswirkungen auf die Augenfunktion. So zeigten sich in einer Studie von O’Keefe et al. (130) bei ehemaligen Frühgeborenen (GA 24 - 35 SSW im Alter von einem bis 12,5 Jahren) mit Zustand nach IVH höhere Prävalenzen bei der Ausbildung einer Optikusatrophie, einer Hypoplasie des N. opticus sowie eines Nystagmus, Hydrocephalus, infantiler Zerebralparese und reduzierter Sehkraft. Zudem war ein gehäuftes Auftreten von Strabismus concomitans (insbesondere von Esotropie) sowie von ROP auffällig.

Zudem untersuchten Rothmann und Kollegen die Zusammenhänge auffälliger Hirnschädigungen im MRT mit der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht ehemaliger Frühgeborener und konnten einen Zusammenhang von Schädigungen der weißen Hirnmasse im Bereich der Sehrinde mit einer dünneren RNFL in bestimmten Bereichen der Retina nachweisen. Diese Bereiche der veränderten RNFL-Dicke zeigten sich aufgrund der retinotopen Anordnung der Sehrinde passend zu den Schädigungsorten der weißen

Hirnmasse. Es wurde außerdem ein Zusammenhang zwischen einer geringeren peripapillären RNFL-Dicke und einer vergrößerten vertikalen Cup-to-disc-Ratio (VCDR) bei ehemaligen Frühgeborenen festgestellt (34).

Weiterhin findet eine Apoptose der Optikusaxone um ein GA von 17 bis 30 SSW statt (125). In diese Zeit fallen vor allem die extremen Frühgeburten, sodass eine Auswirkung auf die Größe, Morphologie oder Konfiguration der Papille möglich wäre. Bereits Hellström und Kollegen vermuteten einen Zusammenhang der Papillengröße und VCDR mit der Apoptose in dieser Zeit, da sie eine größere VCDR bei einmalig frühgeborenen Kindern entdeckten (21).

Verschiedene Studien existieren bereits, welche die veränderte Anatomie sowie funktionelle Einschränkungen der Augenfunktion bei Frühgeborenen untersuchten. Im Folgenden wird der Stand der Forschung hinsichtlich der aktuellen Entwicklungen diskutiert.

2.2.1. Auswirkungen von Frühgeburtslichkeit auf die Sehschärfe und Refraktion

In der Literatur existieren verschiedene Berichte zum Zusammenhang von Frühgeburtslichkeit und deren Einfluss auf die Refraktion. Die Ergebnisse sind sehr heterogen und das Design der Studien teilweise sehr verschieden, was die Vergleichbarkeit deutlich erschwert. Fielder teilte die auftretenden Myopien bei Frühgeborenen in drei Gruppen ein. Eine Form der Myopie sei durch die ROP und ihre Therapie verursacht, weiterhin existiert eine zunächst physiologische Myopie, die sich später „verwächst“. Als drittes führt er die durch Frühgeburtslichkeit verursachte sogenannte „Myopia of prematurity“ (MOP) an (131). Die Unterscheidungen sind jedoch schwierig, insbesondere im Kleinkindalter, da eine physiologische Myopie initial nicht unbedingt von einer MOP unterschieden werden kann. Fledelius postulierte bereits in den 1990er Jahren, dass nicht nur ehemalige Frühgeborene mit ROP eine verstärkte Myopierate aufweisen, sondern auch unabhängig von der ROP eine sogenannte Frühgeborenenmyopie existiert. Diese steht wohl in Zusammenhang mit der veränderten okulären Geometrie des vorderen Augenabschnitts, die in den folgenden Abschnitten besprochen wird (132-134). Wie genau die augengeometrischen Veränderungen mit der Myopie in Zusammenhang stehen, ist unseren Erkenntnissen zufolge bisher nicht ausreichend geklärt.

In einer koreanischen Follow-up-Studie mit 65 frühgeborenen Kindern im Alter von 6 Monaten, 3 Jahren und 6 Jahren zeigte sich der Beginn der Myopie mit 6 Monaten und die Refraktion verschlechterte sich bis zum 3. Lebensjahr, während sie sich danach bis zum 6. Lebensjahr nicht veränderte. Die Myopie wird auch hier in Zusammenhang mit einer verkürzten Vorderkammer, einer dickeren Linse sowie einer Veränderung der axialen Aufapfellaenge gebracht, nicht jedoch mit der Hornhautgeometrie (135). Zum weiteren Verlauf bis ins Erwachsenenalter gibt es verschiedene Meinungen: Eine verstärkte Myopieprävalenz bei Probanden mit einem Geburtsgewicht unter 1701g wurde zum Beispiel in einer englischen Studie mit 254 Probanden im Alter von 10 bis 12 Jahren durch O'Connor und Kollegen

nachgewiesen. Zusätzlich verstärkte sich die Myopieprävalenz beim Auftreten einer schweren ROP (132). Holmström und Kollegen zeigten, dass ein stabiler Refraktionsfehler bei ehemaligen Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g bis zum Alter von 10 Jahren nachzuweisen ist (136). In der WPS zeigte sich ein Angleichen des Refraktionsfehlers zwischen ehemaligen Frühgeborenen unter 33 SSW und Reifgeborenen bis zum Alter von 8 Jahren (137). Eine Zwillingsstudie aus dem Jahr 2009 mit 1224 Zwillingspaaren im Alter von 18 bis 86 Jahren zeigte keinen signifikanten Effekt des Geburtsgewichts auf die Entwicklung einer Myopie (138). Die Autorengruppe der GHS konnte in einer Publikation zeigen, dass auch Erwachsene im Alter von 35 bis 74 Jahren mit geringem Geburtsgewicht einen höheren myopen Refraktionsfehler aufweisen (90). Zudem konnte etwas später die Myopie im Erwachsenenalter mit der Veränderung der Axiallänge, nicht jedoch mit den Vorderkammerveränderungen korreliert werden (139).

Bei ehemaligen Frühgeborenen lässt sich weiterhin über alle Altersstufen hinweg eine reduzierte Sehschärfe feststellen, vor allem bei Frühgeborenen mit der Entwicklung einer ROP (90, 140, 141).

2.2.2. Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf den vorderen Augenabschnitt

Frühgeburtlichkeit ist assoziiert mit vielfältigen Veränderungen der Augengeometrie, die mit Brechkraftfehlern verbunden sein und ebenso einen Einfluss auf die Entstehung von Augenerkrankungen haben könnten.

Hornhautveränderungen

In einer Studie von Kirwan und Kollegen wiesen Frühgeborene im GA von 31 Wochen eine dickere zentrale Hornhautdicke (CCT = „central corneal thickness“ (engl.), zentrale korneale Dicke) und einen geringeren Hornhautdurchmesser auf, was sich aber bis zu einem GA von 40 SSW veränderte: Der Hornhautdurchmesser vergrößerte sich und die CCT-Dicke nahm ab (142). In der Wiesbaden Prematurity Study (WPS) (mit 503 Probanden im Alter von 4 bis 10 Jahren, die entweder unterhalb 32 SSW oder oberhalb 37 SSW (Kontrollgruppe) geboren wurden) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Frühgeborenen und der Kontrollgruppe hinsichtlich der CCT. Es zeigten sich jedoch signifikante Hornhauradiusunterschiede zwischen den beiden Gruppen: Die Frühgeborenen wiesen einen kleineren Hornhauradius und eine steilere korneale Krümmung auf als die Kontrollgruppe (137). Die CCT und der Hornhauradius bei Erwachsenen mit niedrigem Geburtsgewicht zeigten in der Gutenberg Health Study (GHS) folgenden Zusammenhang: Bei Probanden mit niedrigem Geburtsgewicht (<2500g) zeigte sich eine dünnere und steilere Hornhaut als bei der Kontrollgruppe mit normalem Geburtsgewicht (>2500 bis 4000g) (92). Auch in weiteren

Studien zeigte sich eine Korrelation zwischen GA, Geburtsgewicht und Hornhautradius (143, 144). Aufgrund dieser Beobachtungen wird angenommen, dass Frühgeburtlichkeit und damit assoziierte Faktoren wie ein niedriges Geburtsgewicht Einfluss auf die Hornhautgeometrie bis zum Erwachsenenalter ausüben. Insbesondere die dünnere Hornhaut könnte gegebenenfalls einen Einfluss auf die Entwicklung altersassoziierter Augenerkrankungen haben wie z.B. dem Glaukom. So haben zum Beispiel Gordon und Kollegen bei Probanden mit geringerer Hornhautdicke das gehäufte Auftreten eines primären Offenwinkelglaukoms festgestellt (145).

Astigmatismus und korneale Abberationen

Starke Hornhautverkrümmungen zeigten sich laut Holmstrom und Kollegen in Zusammenhang mit geringerem Geburtsgewicht sowie dem Grad der ROP (146). Yanni und Kollegen beobachteten insbesondere einen Zusammenhang bei Frühgeborenen, die postnatal wegen einer ROP gelasert wurden (147). Dies wurde auch in der Wiesbaden Prematurity Study (WPS) beobachtet (137). Ebenso wurde in der WPS bei ehemaligen extremen Frühgeborenen ($GA \leq 28$ SSW) im Alter von 4 bis 10 Jahren auch unabhängig vom ROP-Status ein gehäuftes Auftreten kornealer Abberationen (höherer und niedriger Ordnung) beobachtet (148). Auch im späteren Kindesalter sowie frühen Jugendalter (7-14 Jahre, $GA \leq 32$ SSW) wurden korneale Abberationen höherer Ordnung von Ecsedy und Kollegen festgestellt (149). Es scheint weiterhin Unterschiede zwischen den einzelnen ROP-Therapien zu geben, was die Wachstumsveränderungen betrifft (137). Laut Harder und Kollegen stellt die Injektion von Bevacizumab eine geringere Gefahr in Bezug auf Wachstumsänderungen und Astigmatismus dar als die Lasertherapie (150).

Vorderkammertiefe

Cook und Kollegen stellten 2008 bei ehemaligen Frühgeborenen im postnatalen Alter von 32 bis 52 Wochen eine kleinere Vorderkammertiefe fest. Zusätzlich korrelierte die Stärke dieser geometrischen Auffälligkeit mit dem Grad der ROP (151). In Kongruenz hierzu berichteten Chen und Kollegen bei Kindern im Alter von 7 bis 9 Jahren (bei Geburt $GA < 35$ SSW sowie Geburtsgewicht unter 1500g), dass die myopen Kinder eine wesentlich kürzere Vorderkammertiefe aufwiesen, als die Kinder mit Emmetropie oder Hyperopie (152). Diese Charakteristik war bis zum Schulalter auffällig. Dies ist ebenfalls kongruent zu Daten von O'Connor und Kollegen bei Kindern (132) und den Daten der GHS bei Erwachsenen (92), was auf einen möglichen Einfluss von Frühgeburtlichkeit bis ins Erwachsenenalter hinweist.

Linsendicke

Die Arbeitsgruppe von Chen und Kollegen berichtete weiterhin bei ehemaligen Frühgeborenen (GA unter 35 SSW, Geburtsgewicht unter 1500g) im Alter von 7 bis 9 Jahren, dass diese eine verdickte Linse aufwiesen, insbesondere bei den Kindern, bei denen auch eine Myopie auftrat (152). Cook und Kollegen vermuten, dass eine nach anterior verlagerte Linse in Kombination mit der veränderten okulären Geometrie der Vorderkammer und Hornhaut eine Frühgeborenenmyopie trotz geringer axialer Augapfellänge, die eigentlich eher in Richtung Hypermetropie prädestinieren würde, bedingt (151). Die Linsendicke im Erwachsenenalter zeigte sich in der GHS bei ehemaligen Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht nicht mehr verändert im Vergleich zur Vergleichsgruppe mit normalem Geburtsgewicht (92).

Augapfellänge

In einer Studie von Cook und Kollegen aus dem Jahr 2008 wurde ein Einfluss von Frühgeburtslichkeit auf die Augenometrie im Alter von unter einem Jahr untersucht. Die Augapfellänge war bei Frühgeborenen kürzer. Dies war besonders ausgeprägt bei Neugeborenen mit höherem ROP-Grad (151). Auch in einer englischen Follow-Up-Studie von O'Connor und Kollegen bei ehemaligen Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1701g zeigte sich im Alter von 10 bis 12 Jahren ebenfalls eine kürzere Augapfellänge, was im Einklang zu anderen Studien bei Kindern (132) und Erwachsenen (92) steht. Im Gegensatz dazu fand eine weitere Studie von Fieß und Kollegen, dass ab einem Alter von 8 Jahren kein signifikanter Unterschied mehr in der Augapfellänge von ehemaligen Frühgeborenen mit geringem Geburtsgewicht und Reifgeborenen existierte. Auch wenn die Ergebnisse auf eine kürzere Augapfellänge bei ehemaligen Frühgeborenen mit geringem Geburtsgewicht hinweisen, existiert insgesamt die Möglichkeit, dass der Augapfel der ehemaligen Frühgeborenen über die Altersspanne eine stärkere Elongation aufweist, als der der Reifgeborenen. Hinweisend dafür sind Ergebnisse von Fledelius, der bereits 1982 eine sonografisch gestützte Studie zum Altersunterschied des Augapfelwachstums ehemaliger zu leicht geborener Probanden in der Altersspanne von 10 bis 18 Jahren veröffentlichte. Die Autoren berichteten, dass sich die Augen der ehemaligen Leichtgeborenen nicht vollständig an die Augapfellänge der reifgeborenen Probanden anpassten, in der deskriptiven Statistik zeigte sich bei den ehemals zu leicht Geborenen jedoch ein größerer Quotient des Augapfelwachstums in der Altersspanne zwischen 10 und 18 Jahren. Weiterhin vermutete Fledelius einen Einfluss der Pubertät auf das Wachstum (153). Interessant ist dies besonders für unsere Fragestellung der Papillenkonfiguration, da Myopie und Augapfelelongation bereits in Zusammenhang mit verkippten oder verdrehten Papillen gebracht wurden (siehe Abschnitt Ovalität der Papille / gedrehte und gekippte Papille).

2.2.3. Auswirkungen auf den hinteren Augenabschnitt

Neben den zahlreichen Veränderungen am vorderen Augenabschnitt in Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit konnten zusätzlich ebenfalls vielfältige Veränderungen am hinteren Pol beobachtet werden.

Fovea centralis und Makula

Ecsedy und Kollegen fanden 2007 heraus, dass ehemalige Frühgeborene (im Alter von 7 bis 14 Jahren) eine vergrößerte zentrale foveale Netzhautdicke aufweisen. Laut ihrer Studie konnte insbesondere die ROP damit in Verbindung gebracht werden, jedoch spielte auch die Frühgeburtlichkeit ($GA \leq 30$ SSW, Geburtsgewicht $\leq 1250g$) selbst eine Rolle. Im Kontext zur Makulaentwicklung erklären Ecsedy und Kollegen ihre Ergebnisse mit einer möglicherweise fehlenden Migration von Zellen aus den inneren retinalen Schichten nach peripher. Diese Schichten waren in ihrer Studie im OCT (=optische Kohärenztomographie) entgegen der normalen Verteilung auch durchgängig bis in den Bereich der Fovea sichtbar (116). Weitere Studien bestätigten Ecsedys Erkenntnisse (154). Maldonado und Kollegen fanden in ihren OCT-Untersuchungen im Säuglingsalter zudem passend zur fehlenden Migration der inneren retinalen Zellen nach peripher auch eine geringere Photorezeptorschicht foveal, was auch für die zentripetale Migrationsstörung der Photorezeptoren sprechen würde und möglicherweise auch eine Erklärung für die verringerte Sehschärfe ehemaliger Frühgeborener darstellt (155). Als Folge weisen ehemalige Frühgeborene eine größere retinale Dicke im Bereich der Fovea centralis und einen flacheren Grubenwinkel in der Kindheit auf (156). Dies wurde in diversen Studien bis ins Jugendalter nachgewiesen (16, 157, 158). Weiterhin fanden Akerblom und Kollegen in ihren Untersuchungen an 5-16-jährigen ehemaligen Frühgeborenen heraus, dass die Probanden mit ROP eine noch dickere zentrale makuläre Dicke aufwiesen als die ehemaligen Frühgeborenen ohne ROP (16). Neben dieser sogenannten fovealen Hypoplasie wurde in OCT-Untersuchungen ehemaliger Frühgeborener ebenfalls eine verkleinerte avaskuläre Zone beobachtet, welche insbesondere wichtig für die Ausbildung der Fovea ist (159). Darüber hinaus wurde in der Studie hinsichtlich der fovealen Entwicklung von Maldonado und Kollegen nebenbefundlich bei 58% der ehemals Frühgeborenen (mittleres GA = 26 Wochen postmenstruell, Untersuchungszeitpunkt 31-41 Wochen postmenstruelles Alter) ein zystoides Makulaödem beobachtet (155). Die fovealen Besonderheiten, die durch Frühgeburt und damit assoziierten Faktoren bedingt sind oder bedingt zu sein scheinen, lassen an eventuelle Auswirkungen auf die Bildung von Erkrankungen, wie zum Beispiel der AMD, auch im späteren Erwachsenenalter denken. Aufgrund dessen untersuchten wir die Fundusfotografien unserer Probanden auf morphologische Besonderheiten, insbesondere auf das Auftreten von Drusen.

Periphere retinale Nervenfaserschicht (pRNFL)

Die pRNFL beschreibt den Anteil der retinalen Nervenfasern zirkulär um den Sehnerv. In OCT-Messungen wird hierfür ein Messkreis mit bestimmter Größe um die Papille herum gelegt. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass ehemalige Frühgeborene eine dünnere peripapilläre Nervenfaserschicht aufweisen: Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer reduzierten pRNFL sowohl mit einem niedrigen GA als auch Geburtsgewicht im Kindes- (26, 160) bis ins Erwachsenenalter (91). Weiterhin zeigte sich bei Akerblom und Kollegen ein inverser Zusammenhang von ROP-Stadium und der pRNFL-Dicke, d.h. je höher das Stadium der ROP, desto dicker zeigte sich die pRNFL (17). Rothman und Kollegen untersuchten die pRNFL-Dicke in Zusammenhang mit der neurologischen Entwicklung sowie der VCDR ehemaliger Frühgeborener und fanden bei ehemaligen sehr Frühgeborenen einen Zusammenhang der geringeren pRNFL-Dicke mit einer größeren VCDR. Da es sich bei der RNFL um die Axone der Ganglionzellen handelt, die als Sehnerv aus dem Auge austreten und die eine Verbindung zum zentralen Nervensystem darstellen, beeinflussen Veränderungen des zentralen Nervensystems vermutlich auch die Entwicklung der RNFL (34). Insgesamt deutet dies darauf hin, dass Frühgeburtlichkeit und perinatale Parameter eine lebenslange Auswirkung auf die Sehnervenmorphologie haben. Welche morphologischen Veränderungen der Sehnerv im Erwachsenenalter aufweist, soll anhand dieser Studie geprüft werden.

Papillengröße, Papillenexkavation und Cup-to-disc-ratio (CDR)

Die Papille stellt den Austrittspunkt des Sehnervenkopfes am hinteren Augenabschnitt dar. Die Papillenexkavation bezeichnet eine kleine Einbuchtung etwa mittig dieses Austrittspunktes, die in kleinem Ausmaß physiologisch auftreten, sich jedoch durch verschiedene Begebenheiten wie zum Beispiel einen erhöhten Augeninnendruck vergrößern und auf eine Schädigung des Sehnervs hinweisen kann (Glaukom). Die CDR stellt mittels Quotientenberechnung das Verhältnis der Papillenexkavation zur Papillengröße dar. In diversen Studien wurden Auffälligkeiten der Exkavation, Papillengröße sowie der CDR bei ehemaligen Frühgeborenen entdeckt, die gegebenenfalls auf eine häufigere und frühere Glaukomentwicklung hinweisen könnten. Allerdings wurden all diese Studien bis auf eine Ausnahme im Kleinkind- bis Jugendalter durchgeführt, eine spätere Auswirkung wurde bisher lediglich bevölkerungsbasiert untersucht. Unsere Studie machte es sich zum Ziel, diese Auswirkungen erstmals bei erwachsenen Frühgeborenen zu analysieren. Die Ergebnisse der relevantesten Vorstudien werden in den kommenden Abschnitten beschrieben, um einen aktuellen Überblick zu geben:

Hellström und Kollegen untersuchten Fundusfotografien von 39 Frühgeborenen unter einem GA von 32 SSW (Mittel 29 SSW) im Alter von knapp fünf Jahren auf morphologische Auffälligkeiten und verglichen sie mit denen Reifgeborener. Es zeigte sich anhand der

deskriptiven Ergebnisse eine Tendenz zu größeren Papillen bei ehemaligen Frühgeborenen, dies war jedoch statistisch nicht signifikant. Ein signifikanter Zusammenhang zur Frühgeburtlichkeit zeigte sich lediglich für die retinalen Gefäße in Papillennähe. Sie wiesen eine vermehrte arterielle und venöse Tortuositas und weniger Verzweigungen im Vergleich zu Reifgeborenen auf, auch unabhängig vom ROP-Status (22). Als ursächlich vermuten die Autoren eine Beeinflussung der Gefäßmorphologie durch veränderte Sauerstoffverhältnisse nach der Geburt und die dadurch bedingte Ausschüttung von VEGF.

Hellström und Kollegen hatten eigentlich kleinere Papillen im Zusammenhang mit der Frühgeburtlichkeit erwartet, bedingt durch eine Hypoplasie des Sehnervs. In einer weiteren Studie untersuchten sie daher ehemalige Frühgeborene mit einem noch geringeren GA als in ihrer Vorstudie (durchschnittliches GA 27 SSW, Altersmedian bei Untersuchung = 7 Jahre). Hier zeigten sich im Gegensatz zur zuvor durchgeführten Studie signifikante Ergebnisse für den Zusammenhang von Frühgeburtlichkeit, einer verkleinerten Papillengröße sowie einem verkleinerten neuroretinalen Randsaum. Die Papillenexkavationsgröße zeigte sich unauffällig. Die Autoren vermuten, dass die in dieser Studie vorliegende Signifikanz bezüglich der Papillengröße im Gegensatz zur Vorstudie mit dem geringeren GA zusammenhängt. Weiterhin vermuten sie als Grund für die kleinere Papillengröße eine verringerte Zahl von Nervenaxonen, die bedingt durch die frühere Geburt vermehrt in Apoptose gehen, da die Zeit der natürlichen Apoptose im Bereich von 16 bis 30 SSW liegt (siehe Abschnitt Entwicklung), und diese durch die Frühgeburt beeinflusst werden könnte (21).

De Silva und Kollegen untersuchten die Papillengröße mittels Höhe und Breite der Papille bei ehemaligen Früh- und Reifgeborenen (mittleres GA ca. 30 SSW, mittleres Geburtsgewicht 1153 g) im postmenstruellen Alter von etwa 37 SSW mittels Fundusfotografien. Die Ergebnisse ihrer Papillengrößen verglichen sie mit denen Erwachsener. Anhand der Ergebnisse zeigten sich kleinere Papillen im Vergleich zur Größe aus Studien an Erwachsenen, woraufhin die Autoren eine Vergrößerung der Papillen bis zum Erwachsenenalter vermuteten. Als mögliche Ursache sahen sie eine Vergrößerung der Ganglienzellen sowie die Myelinisierung während des weiteren Wachstums an (31). Allerdings fand hierbei keine getrennte Untersuchung von Früh- und Reifgeborenen statt.

In einer weiteren Studie von Wikstrand und Kollegen konnte gezeigt werden, dass Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht und einem GA unter 32 SSW zudem eine größere Papillenexkavation sowie einen verringerten neuroretinalen Randsaum aufwiesen. Die Autoren nahmen an, dass eine frühe Gewichtszunahme nach der Geburt wichtig für die neuronale Entwicklung ist. Weiterhin fiel in dieser Studie auf, dass Frühgeborene mit bekannter Hirnschädigung eine noch größere Papillenexkavation als die Frühgeborenen ohne Hirnschaden aufwiesen (19).

Ein Hinweis für den Zusammenhang von einer Hirnschädigung und der morphologischen Entwicklung des Sehnervs könnte auch sein, dass Hirnschäden bei ehemaligen Frühgeborenen bereits in Zusammenhang mit Sehnervenhypoplasie gebracht wurden: Bei McLoone und Kollegen konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Frühgeborenen mit viertgradigen IVH und hypoplastischen Papillen beobachtet werden (32). Jacobson und Kollegen fanden einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von PVL und einer größeren Papillenexkavation und brachten dies in Zusammenhang mit der sogenannten transsynaptischen Degeneration, die über eine Hirnschädigung retrograd auch eine Reduzierung der retinalen Ganglionzellen bewirkt (20). In einer weiteren Studie beobachteten sie zusätzlich einen Zusammenhang vom Zeitpunkt der Schädigung der weißen Hirnmasse und der Papillengröße. Kleinere Papillen traten nur bei Hirnschädigungen vor 28 SSW auf. Sie vermuteten, dass eine Schädigung vor Ausbildung eines schützenden Gewebes um die Sehnervenaxone die Verkleinerung der Papille bewirkt (23) und eine Schädigung nach dieser vulnerablen Phase zur größeren Papillenexkavation führt.

Park und Kollegen fanden 2011 bei 92 Probanden zwischen 0 und 10 Jahren heraus, dass Frühgeburtlichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht mit einer sich vergrößernden Papillenexkavation im Altersverlauf assoziiert sind. Besonders in der frühen Kindheit zeigten sich weniger stark ausgeprägte Unterschiede hinsichtlich der CDR (Papillenexkavation im Verhältnis zum Papillendurchmesser) zwischen Früh- und Reifgeborenen, bei ehemaligen Frühgeborenen nahm diese Rate jedoch schneller zu als bei ehemaligen Reifgeborenen. Die Autoren der Studie beschrieben die schnelle Veränderung der Papillenexkavation im Kontext zu einem Glaukomverdacht (161).

Samarawickrama und Kollegen fanden in ihren OCT-Untersuchungen an ehemaligen Frühgeborenen im Alter von 12 Jahren (GA unterhalb 37 SSW, Geburtsgewicht unter 2500g) einen Zusammenhang von geringem Geburtsgewicht und einer größeren CDR. Es zeigte sich kein Zusammenhang zur Papillengröße. Sie stellten die Hypothese auf, dass ihre Ergebnisse mit der Unterbrechung der Reifung der Ganglionzellen zusammenhängen, deren Reifung normalerweise nach 33 SSW eine Vergrößerung des neuroretinalen Randsaums und eine Verringerung der VCDR bewirken würden (25).

In einer malaysischen Studie untersuchten Alshaarawi und Kollegen die Papillen von 64 Kindern im Alter von 8 bis 16 Jahren, die unterhalb 32 SSW zur Welt gekommen waren mit dem Heidelberg Retina Tomographen (HRT). Bei den Teilnehmern zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der CDR und der Papillengröße mit dem GA (24).

Ovalität der Papille / Gedrehte und gekippte Papille

Eine Untersuchung des Sehnervs hinsichtlich der Ovalität, Verdrehung und Verkipfung und deren Zusammenhang zur Frühgeburtlichkeit existiert bisher in der Literatur nicht. Die Papille

kann man sich vereinfacht als runde Scheibe oder bedingt durch die Exkavation als eine Art Trichter vorstellen, der in allen drei Dimensionen verkippt sein kann. Verkipnungen aus der annähernden Frontalebene heraus werden vom Untersucher im zweidimensionalen Bild als Ovalität wahrgenommen, bei verdrehten Papillen erkennt der Untersucher eine Verdrehung des längeren oder kürzeren Papillendurchmessers innerhalb der Frontalebene beziehungsweise um die Sagittalachse des Optikusnerven (siehe Abbildung 3).

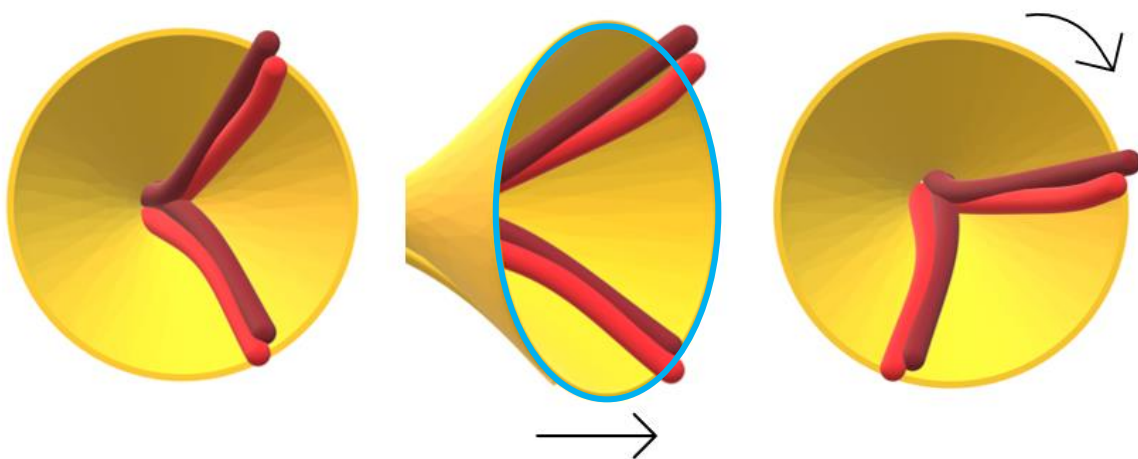


Abbildung 3 – Schematische Darstellung einer bedingt durch die Exkavation leicht trichterförmigen Papille, links die Sicht von frontal, mittig die Sicht auf eine nach rechts verkippte Papille sowie rechts Sicht auf eine in der Frontalebene verdrehte Papille. Mittig sind die Papillenränder als Oval (blaue Linie) im Fundusfoto zu erkennen

Eine gewisse Ovalität ist jedoch auch im gesunden Auge zu beobachten, so beschrieben Jonas und Kollegen 1988, dass die normal konfigurierte Papille bereits eine leichte vertikale Ovalität aufweist, der vertikale Durchmesser war in ihrer Studie um etwa 9% größer als der horizontale (30). Das Phänomen der verkippten Papillen ist bisher unzureichend erforscht, ätiologisch gibt es mehrere Erklärungsvarianten, zum einen bedingt durch einen schrägen Eintritt des Optikusnerven, zum anderen bedingt durch einen unzureichenden Schluss der embryologischen okulären Fissur beim sogenannten Tilted Disc Syndrome (162). Die Prävalenz verkippter Papillen in der Bevölkerung beläuft sich anhand der Ergebnisse verschiedener Studien auf etwa 1,6% bis 3,5% (163). Die große Differenz wird von How und Kollegen mit den verschiedenen Einschlusskriterien, Ethnien und Beurteilungssystemen der Papillen erklärt (164).

Es existieren mehrere Situationen, wann Papillen verkippt sein können: Zum einen beim Tilted Disc Syndrome, welches zusätzlich zur Papillenverkippfung auch weitere Auffälligkeiten wie unter anderem eine nicht-progressive Myopie, Vorhandensein eines inferioren oder nasalen Halbmondes (Fuchs-Kolobom), Ausdünnung von RPE und Choroidea, Situs inversus (die zentralen Gefäße entstammen einer temporalen Stelle des Sehnervs und ziehen zunächst nach nasal, um dann schließlich im weiteren Gefäßverlauf ihren eigentlichen Verlauf nach

temporal zu nehmen), posteriores Staphylom sowie Gesichtsfelddefekte aufweist. Die Läsionen befinden sich zumeist im inferioren Bereich. Weiterhin wurden myope Papillen gehäuft in Zusammenhang mit Verkippung beschrieben, hierbei entstehen laut Apple und Kollegen im Verlauf der Zeit vor allem temporale Läsionen, womit die beiden Ursachen voneinander abzugrenzen wären. Die Hypothese der Myopie und einer Veränderung der Papillenkonfiguration basiert auf der Annahme, dass sich durch das Augapfelwachstum die Insertionsstelle des Sehnervs „verzieht“ (162).

Bei ehemaligen Frühgeborenen wurde in vorhergehenden Studien bereits ein verstärktes Auftreten von Myopie festgestellt (s. Abschnitt Refraktion), zudem wurde Myopie bereits in Zusammenhang mit glaukomatöser Entwicklung gebracht (165). Weiterhin weisen ehemalige Frühgeborene einige anatomische Auffälligkeiten wie eine verkürzte Augapfellänge auf (132, 137), die sich zwar bis ins Erwachsenenalter nicht anzugleichen scheint (92), jedoch möglicherweise trotzdem ein stärkeres Elongationswachstum als bei ehemaligen Reifgeborenen aufweist. Bei ehemaligen Frühgeborenen wurde zusätzlich eine verdickte Fovea mit persistierenden inneren retinalen Schichten vorgefunden und auf eine Migrationsstörung der inneren retinalen Zellen zurückgeführt (116). Die inneren retinalen Zellen beinhalten auch die Ganglionzellen, deren Axone sich in der Papille vereinen. Möglicherweise könnte diese Migrationsstörung auch die Konfiguration der Papille beeinflussen. Außerdem weisen ehemalige Frühgeborene eine dünnere RNFL auf (91), eine Änderung der Verteilung der retinalen Nervenfaserschicht beziehungsweise der Dichte der Ganglionzellen könnte ebenfalls eine Verkippung oder Verdrehung der Papille hervorrufen. Zusätzlich könnte auch die sklerale Konfiguration einen Einfluss auf die Papillenkonfiguration nehmen. Hinweise eines Einflusses der Sklera auf die Papillenkonfiguration geben die Ergebnisse einer Studie von Park und Kollegen (166), die einen signifikanten Zusammenhang der Dicke der inferioren Sklera und dem Tilt sowie der Torsion in glaukomatösen myopen Augen vorfanden. Auch Kim und Kollegen beschrieben einen Einfluss der Sklera auf die Torsion der Papille und hegten den Verdacht, dass bei einer Inzidenz von 3,5% (164) eine kongenitale Genese von Torsionen nicht ausgeschlossen werden sollte (167). Als entwicklungsbedingtes Korrelat zeigten die Untersuchungen der Augen von acht Embryonen und Feten nach legalem Abort von Sellheyer und Spitznas, dass sich die Sklera noch bis zu 24 SSW veränderte, danach wies sie die Konfiguration eines Erwachsenen auf. Allerdings wurden auch nur Skleren bis zu 24 SSW untersucht und bis zu einem GA von 24 SSW vergrößerte sich noch der Durchmesser der Kollagenfibrillen (168). Dies passt auch zu den Ergebnissen einer chinesischen Studie, in der sich die Dicke der Strukturen der Lamina cribrosa noch bis zu einem Jahr nach Geburt vergrößerten (169).

In der Literatur gibt es bisher keine Beschreibung der Verkippung und Verdrehung von Papillen im Erwachsenenalter in Zusammenhang mit Frühgeburtslichkeit. Lediglich Hackl und Kollegen berichteten in ihrer Studie an ehemaligen Frühgeborenen im Alter von 5 bis 6 Wochen

(mittleres GA bei Geburt 28,3 SSW, mittleres Geburtsgewicht 1135g) hinsichtlich der Papillenkonfiguration, dass je geringer das Geburtsgewicht oder das GA war, die Papillen vertikaler-ovaler wurden. Der durchschnittliche Quotient des vertikalen durch den horizontalen Durchmesser betrug 1,28. Bei ihrer zweiten Untersuchung im Alter des eigentlich geplanten Geburtstermins zeigte sich ein geringerer Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und GA mit dem Ovalitätsquotienten. Hackl und Kollegen vermuteten daher eine verstärkte Änderung der Papillenform durch Frühgeburtlichkeit, die jedoch mit einer Normalisierung über einige Wochen nach der Geburt einhergeht (29). Zu sehr ähnlichen Ergebnissen gelangten auch Kuruvilla und Kollegen (170). Beide Studien sprachen jedoch von einer papillären Ovalität und nicht von einem Tilt. Da eine Verkippung beziehungsweise eine Verdrehung der Papille abhängig von der Genese möglicherweise mit einer Beeinflussung der Nervenfasern im Sinne von Zug- oder Scherkräften oder Apoptose zusammenhängt, könnte dies eine glaukomatöse Genese beeinflussen (171). Für unsere Studie sollte daher eine Untersuchung der Fundusfotografien auf die papilläre Verdrehung und Verkippung im Erwachsenenalter erfolgen.

Choroidea

Die Aderhaut beziehungsweise Choroidea besteht neben der Bruch-Membran aus einem kapillären Geflecht, versorgt die Fotorezeptoren der Netzhaut und dient der Temperaturregulation. Sie grenzt über die Bruch-Membran an das RPE und spielt eine Rolle bei der Entwicklung der AMD, vor allem bei der feuchten Form, da bedingt durch die VEGF-Ausschüttung malformierte Gefäße aus der Choroidea entweder unterhalb des RPE einwachsen oder in fortgeschrittenen Formen auch subretinal einwachsen und einbluten können (114) (weitere Erklärungen folgen im Abschnitt „Augenerkrankungen“).

In der Literatur wird ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Choroidea und Frühgeburtlichkeit beschrieben. So wiesen ehemalige Frühgeborene (GA < 35 SSW) im Alter von 4 bis 10 Jahren in einer Studie von Park und Kollegen eine signifikant dünnere Choroidea 3 Millimeter temporal der Fovea auf (157). Bei Moreno und Kollegen zeigte sich ebenfalls eine signifikant dünnere Choroidea, je geringer das GA war und ehemalige Frühgeborene (GA 30 - 36 SSW) wiesen im Vergleich zu Reifgeborenen und Erwachsenen eine dünnere Choroidea auf. Bei ihren Untersuchungen wies die subfoveale choroidale Dicke eine Korrelation zum GA, nicht jedoch zum Geburtsgewicht auf. Weiterhin fiel eine Reduktion der Choroideadicke mit dem Altersverlauf der reifgeborenen Erwachsenen zwischen 20 und 37 Jahren auf, was die Autoren mit dem Alterungsprozess erklärten (172). Eine bereits dünnere Choroidea bedingt durch Frühgeburtlichkeit, in Kombination mit der aufgrund des Alterungsprozess dünner werdenden Choroidea könnte bei den ehemaligen Frühgeborenen im Erwachsenenalter die Durchblutung der äußeren retinalen Schichten, zu der auch das Pigmentepithel zählt, vermindern und den

Alterungsprozess beschleunigen, was wiederum ein Risiko für das schnellere Auftreten altersbedingter Erkrankungen wie zum Beispiel der AMD darstellen könnte. Hinweisend hierfür ist eine Studie von Gattoussi und Kollegen, die mittels SD-OCT anhand einer Kohorte der Alienor-Studie mit 261 einschussfähigen Probanden eine signifikante Abnahme der subfovealen choroidalen Dicke bei Probanden mit retinalen Pigmentauffälligkeiten beobachteten, welche sie als Manifestation einer RPE-Degeneration sahen. Daraus schlossen sie, dass eine Degeneration der Choroidea in Zusammenhang mit dem Alterungsprozess der RPE steht, was wiederum das Auftreten einer AMD beschleunigen würde. Allerdings konnten sie keinen Zusammenhang einer dünneren Choroidea mit dem Auftreten später AMD-Formen sowie des Auftretens von Drusen feststellen. Sie betonten allerdings auch die geringe Probandenzahl mit den genannten Auffälligkeiten. Weiterhin fanden sie einen signifikanten Zusammenhang einer dünneren Choroidea mit einem erhöhten Nüchternblutglucosewert (173).

Aufgrund der vielfältigen morphologischen Veränderungen des retinalen Fundus, der Makula und der Papille in Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit und geringem Geburtsgewicht ist es das Ziel der GPES (=Gutenberg Prematurity Eye Study) als Beobachtungsstudie und der vorliegenden Dissertation, die Netzhaut- und Sehnervenmorphologie bei ehemals Früh- und Reifgeborenen im Erwachsenenalter zu untersuchen. Somit könnten bei weiterhin bestehenden morphologischen Auffälligkeiten möglicherweise Faktoren gefunden werden, die zu den im Erwachsenenalter häufig auftretenden Erkrankungen wie der AMD und dem Glaukom führen könnten.

2.3. Augenerkrankungen

Neue Daten weisen darauf hin, dass ein niedriges Geburtsgewicht und assoziierte Faktoren wie Frühgeburtlichkeit zu einem gehäuften Auftreten einer diabetischen Retinopathie (13) und einer AMD (12) führen können. Deshalb werden in dieser Arbeit morphologische Netzhaut- und Sehnervenveränderungen im Erwachsenenalter mit dem Ausblick auf möglicherweise später eintretende ophthalmologische Erkrankungen im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit untersucht.

2.3.1. Altersabhängige Makuladegeneration

Die AMD ist eine der häufigsten Erblindungsursachen weltweit. In einer großen populationsbasierten Studie zeigte sich die Prävalenz von frühen AMD-Stadien bereits mit 3,8% in der jüngsten Gruppe mit 35 bis 45 Jahren und stieg auf 24,2% in der ältesten Gruppe von 65 bis 74 Jahren. Die späten Stadien wiesen eine Prävalenz von 0,2% über die gesamte Gruppe auf, in der ältesten Gruppe stieg sie auf 0,7% (174). Bei der AMD handelt es sich um

eine fortschreitende Erkrankung. Die Aufgabe des RPE ist unter anderem die Phagozytose von molekularen Abfallprodukten der Zapfen und Stäbchen (siehe folgender Abschnitt „Die retinale Pigmentierung und deren mögliche Rolle in der AMD-Entwicklung“). Bei einer altersbedingten Funktionsstörung des RPE reichern sich lipidhaltige Ablagerungen in Form von Drusen in der Bruch'schen Membran an (175), die die RPE-Zellen über den Anschluss an die Choroidea mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt, was nun wiederum die Funktion der RPE-Zellen vermindert. Es werden zwei Formen der AMD unterschieden, die trockene (nicht-exsudative) und die feuchte (exsudative): Die trockene AMD ist durch atrophe Netzhautveränderungen insbesondere im Bereich des RPE bedingt und bis heute nicht kausal therapierbar. Bei der feuchten AMD entstehen, bedingt durch die vermehrte Ausschüttung des VEGF malformierte Gefäße in der Choroidea. Diese können zu Blutungen und Flüssigkeitsablagerungen unterhalb der Retina führen und somit eine Ablösung des Pigmentepithels bewirken, was in der maximalen Form bis zur vollständigen Erblindung führt (176, 177). Zur Behandlung der feuchten AMD gibt es seit einigen Jahren die Möglichkeit, VEGF-Inhibitoren wie Bevacizumab intravitreal zu applizieren, um das Gefäßwachstum einzudämmen und die Blutungen und retinale Flüssigkeit zu vermeiden und somit die Sehfähigkeit aufrecht zu erhalten (178). Als Risikofaktoren sind vor allem das Alter (179), Übergewicht (180), Rauchen (181), Sonnenlichtexposition beziehungsweise sonnenempfindliche Haut (182), familiäre Vorgeschichte (Genetik), vorausgegangene Kataraktoperationen sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt (183, 184). Der Zusammenhang mit Lichtexposition wird in der Literatur allerdings sehr kontrovers diskutiert (185).

Frühgeburlichkeit und AMD-Entwicklung

Hinsichtlich des Zusammenhangs von Frühgeburlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht mit dem Auftreten einer AMD gibt es in der Literatur nur wenige Daten. Generell wird in den wenigen Studien das Geburtsgewicht als Surrogatmarker für Hypotrophie und Frühgeburlichkeit genutzt, ohne zusätzlich den Einfluss des GAs zu analysieren, da dieses in der Vergangenheit oft unzuverlässig messbar war und erst in den letzten Jahren zunehmend durch Ultraschalluntersuchungen dokumentiert werden konnte.

In einer englischen Studie mit 380 untersuchten Probanden im Alter von 66 bis 75 Jahren fanden Hall und Kollegen entgegen ihrer Erwartungen heraus, dass ein höheres Geburtsgewicht mit einem erhöhten Risiko für ein Auftreten der AMD einhergeht. Aufgrund der geringen Fallzahl der Probanden mit späten AMD-Stadien wurde nicht zwischen dem Auftreten von Früh- und Spätstadien unterschieden. Weiterhin zeigte sich ein Zusammenhang von einem kleineren Kopfumfang im Vergleich zum Geburtsgewicht mit einem höheren AMD-Risiko. Es konnte jedoch keine Kausalität für diese Zusammenhänge abgeleitet werden (186).

In einer populationsbasierten Studie mit 1497 isländischen Probanden im mittleren Alter von 75,2 Jahren (bei Teilnahme an der ersten Untersuchung) wurde von 2002 bis 2006 eine erste Untersuchung hinsichtlich der AMD vorgenommen und nach 5 Jahren wurde ein Follow-up durchgeführt. Es wurde hierbei kein Zusammenhang zwischen Größe bei Geburt oder Geburtsgewicht mit dem Auftreten der AMD festgestellt (187).

Eine weitere populationsbasierte Studie aus dem Jahr 2007 untersuchte bei 4474 Probanden ebenfalls den Zusammenhang von Geburtsgewicht und dem Auftreten einer AMD. Die Autoren fanden keinen signifikanten Zusammenhang in der Gesamtgruppe. Bei Reduzierung der Untersuchungsgruppe auf lediglich die kaukasischen Teilnehmer zeigte sich ein Zusammenhang zwischen hohem Geburtsgewicht und dem Auftreten von frühen AMD-Stadien. Der Anteil der afro-amerikanischen Teilnehmer mit dunkler Haut war jedoch zu gering, um Vergleiche diesbezüglich anzustellen und es bleibt unklar, ob die Unterschiede tatsächlich aufgrund der Abstammung zu beobachten waren (188).

Im Vergleich zu den vorher genannten Studien zeigte eine kürzlich erschienene Arbeit in einer populationsbasierten deutschen Studie, dass Probanden mit niedrigem Geburtsgewicht (<2500g) eine bis zu 70% höhere Prävalenz einer AMD aufwiesen als die Kontrollgruppe mit normalem Geburtsgewicht (>2500 bis 4000g). Insbesondere das Auftreten früher AMD-Stadien zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Geburtsgewicht (12). In Einklang mit den vorher genannten Studien zeigte sich bei Auftragung des Geburtsgewichts gegen die AMD eine U-förmige Kurve, die beschreibt, dass sowohl Probanden mit geringem Geburtsgewicht als auch hohem Geburtsgewicht ein höheres Risiko für Frühstadien der AMD haben. Die Autoren vermuten, dass die vorherigen Studien keinen Zusammenhang fanden, weil möglicherweise die Probandenzahlen zu gering waren. Die Autoren hatten in ihrer Arbeit jedoch selbst Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1000g (aufgrund des lediglich selbstberichteten Geburtsgewichts) ausgeschlossen. Deshalb besteht die Möglichkeit, dass vor allem extrem Frühgeborene mit extrem niedrigem Geburtsgewicht ein noch höheres Risiko für die Entwicklung einer AMD schon im frühen Erwachsenenalter haben könnten.

Hinsichtlich des Zusammenhangs von GA und dem postnatalen Auftreten einer ROP mit dem Auftreten einer AMD existieren in der medizinischen Literatur bislang keine Daten, weshalb dies an der Kohorte der GPES untersucht wurde.

Neben den bereits erwähnten rein populationsbasierten Studien bezüglich der Untersuchungen ehemaliger Frühgeborener und der AMD, die größtenteils keine Zusammenhänge zwischen Frühgeburtlichkeit (meist bezogen auf das Geburtsgewicht) und AMD festmachen konnten, weisen ehemalige Frühgeborene diverse anatomische Besonderheiten der Makula (16, 116, 158, 189) sowie der darunter liegenden Choroidea (157, 172) auf, ebenso ist für diese eine Häufung der Risikofaktoren für die AMD zu beobachten was insbesondere für Stoffwechselerkrankungen und den Diabetes zutrifft (8).

Die retinale Pigmentierung und deren mögliche Rolle in der AMD-Entwicklung

Das RPE spielt eine zentrale Rolle bei der Entwicklung einer AMD (175). Es dient als äußere Blut-Retina-Schranke zwischen der Choroidea und den Photorezeptorzellen. Die Aufgaben des retinalen RPE belaufen sich auf Nährstofftransport, Lichtabsorption und Schutz vor lichtbedingter Oxidation, Umwandlung von all-trans in 11-cis-Retinal, Phagozytose von veralteten Photorezeptorbestandteilen sowie Absonderung von Faktoren, die für die Struktur der Retina von Bedeutung sind (190). Für die Entwicklung einer AMD wurde bereits Sonnenlichtexposition und Sonnensensitivität der Haut diskutiert (182). Die Retina ist dem Licht fast dauerhaft ausgesetzt. Als Resultat werden vermehrt reaktive Sauerstoffspezies gebildet und die lichtbedingte Oxidation von Lipiden führt zur Anhäufung toxischer Produkte für die Retina. Das RPE übernimmt also durch Lichtabsorption und -filterung eine protektive Aufgabe. Dieser Schutz wird bedingt durch verschiedene Pigmente, wie zum Beispiel Melanin. Ebenso beinhaltet sie Antioxidantien wie die Superoxid-Dismutase und die makulären Karotinoide. Auch Melanin und Glutathion tragen zur antioxidativen Wirkung bei (190). Ein Ziel unserer Untersuchungen war daher, anhand der Fundusfotografien eine Einschätzung über die Pigmentierung des Fundus der ehemaligen Frühgeborenen im Erwachsenenalter zu erlangen, um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Pigmentierung, der AMD und der Frühgeburtlichkeit zu untersuchen. Als Anhaltspunkt dienten hierzu die Methodik und Ergebnisse von Fan und Kollegen, die einen Zusammenhang von hellerer Funduspigmentierung und dem Auftreten höherer ROP-Stadien beobachteten und vermuteten, dass verringerte schützende Melaninvorkommen bei Probanden mit ROP dafür verantwortlich sind. Diese Ergebnisse waren allerdings auch unabhängig von Geburtsgewicht und GA feststellbar (191).

2.3.2. Glaukom

Das Glaukom ist ein Sammelbegriff für eine Gruppe von Erkrankungen, die durch verschiedene Mechanismen zu einem Verlust retinaler Ganglienzellen, einer Ausdünnung der retinalen Nervenfaserschicht sowie einer verstärkten Exkavation des Sehnervenkopfes führen (192). Die globale Prävalenz eines primären Offenwinkelglaukoms im Alter von 40 Jahren lag laut Kapetanakis und Kollegen bei etwa 0,4%, bei den 50-jährigen bei 0,5%, während sie im Alter von 75 Jahren bereits 3,8% und bei den 90-jährigen 10,0% betrug (193). Eine allgemeine Einschätzung zur Glaukomprävalenz ergab die Studie von Tham und Kollegen, die anhand einer Metaanalyse die Gesamtprävalenz im Alter von 40 bis 80 Jahren auf 3,54% schätzten, mit zunehmender Tendenz (194).

Zu den pathophysiologischen Ursachen zählt ein erhöhter Augeninnendruck, ein verminderter Perfusionsdruck oder ein erniedrigter Liquordruck, was als Folge zu einer Beeinflussung der Druckverhältnisse über der Lamina cribrosa führt und eine Störung der Perfusion der Papille

sowie eine verminderte Versorgung der retinalen Ganglienzellen bedingt (192). Ein Verlust des neuroretinalen Randsaums sowie eine Vergrößerung der Exkavation sind bedeutende Merkmale für eine glaukomatöse Entwicklung (30, 195). Glaukomerkrankungen äußern sich – außer beim akuten Winkelblock, der unter anderem mit Schmerzen und visuellen Einschränkungen einhergeht und einen akuten Notfall darstellt – durch keine spezifischen Symptome und sind meist asymptomatisch in den Frühstadien, in späteren Stadien können Gesichtsfeldeinschränkungen detektiert werden. Diese Symptome treten oft schleichend auf und werden von Patienten aufgrund der binokularen Wahrnehmung oft erst spät bemerkt (192). Ätiologisch unterscheidet man primäre und sekundäre Offenwinkelglaukome, sowie primäre und sekundäre Winkelblockglaukome. Die Ätiologie der primären Offenwinkelglaukome ist bisher nicht abschließend geklärt, das Trabekelwerk scheint frei von Ablagerungen, auch der Augeninnendruck ist nicht zwangsweise erhöht (sog. Normaldruckglaukom). Die sekundären Offenwinkelglaukome werden durch Ablagerungen im Trabekelwerk bedingt. Beim primären Winkelblockglaukom verschließt die Iris den Abfluss des Kammerwassers, während beim sekundären Winkelblockglaukom eine Verlegung des Kammerwinkels durch weitere ophthalmologische Erkrankungen bedingt ist (196). Zu den relevantesten bekannten Risikofaktoren von Glaukomerkrankungen gehören ein höheres Alter (193, 197), hoher Augeninnendruck (197), verschiedene Ethnie (193, 194), positive Familienanamnese sowie hochgradige Myopie (197). Therapiert wird durch die Senkung des Augeninnendrucks, welches die einzige wirksame Therapie darstellt. Dieser wird mithilfe von Augentropfen, Lasertherapie oder chirurgischen Interventionen gesenkt (192).

Frühgeburtlichkeit und deren assoziierte Faktoren im Zusammenhang mit Glaukomerkrankungen

Neben den bereits zuvor diskutierten morphologischen Papillenauffälligkeiten weisen ehemalige Frühgeborene weitere Risikofaktoren auf, die in Zusammenhang mit einer Glaukomentwicklung stehen könnten.

In der aktuellen Literatur gibt es keine Daten, die den direkten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Glaukoms mit niedrigem GA und Geburtsgewicht untersuchen. Es gibt jedoch vereinzelte Hinweise, dass die postnatale Entwicklung einer ROP mit einem erhöhten Risiko für eine Glaukomentwicklung verbunden sein könnte (198, 199). Weiterhin fiel in der Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) von Gordon und Kollegen ein Zusammenhang zwischen einer dünneren zentralen Hornhautdicke und dem Auftreten eines primären Offenwinkelglaukoms auf. Teilnehmer mit einer Hornhautdicke von 555µm oder weniger hatten ein dreifach erhöhtes Risiko gegenüber Probanden mit einer Hornhautdicke von über 588µm (145). Die veränderte Hornhautgeometrie bei ehemals Frühgeborenen könnte möglicherweise ebenfalls einen Einfluss auf die Entwicklung eines Glaukoms haben. Eine

Metaanalyse von Marcus und Kollegen aus dem Jahr 2011 beschreibt außerdem einen Zusammenhang von myopem Refraktionsfehler und dem Risiko, ein Offenwinkelglaukom zu entwickeln (165). Laut Fieß und Kollegen weisen Personen mit niedrigem Geburtsgewicht (Surrogatmarker für Frühgeburtlichkeit) gehäuft myope Refraktionsfehler auf, sodass hier ein möglicher Zusammenhang zu einem erhöhten Risiko für Glaukomerkrankungen bestehen könnte.

Aufgrund der vielfältigen papillären morphologischen Auffälligkeiten, die bereits im Kindes- und Jugendalter beschrieben wurden, lässt dies neben einer „Normvariante“ bei Frühgeburtlichkeit mit einem geringeren neuroretinalen Randsaum von Geburt an ebenso wie einer vergrößerten Exkavation an eine erhöhte Suszeptibilität für Schädigungen des Sehnervs im weiteren Verlauf des Lebens denken. Bleibende morphologische Auffälligkeiten des Sehnervs im Erwachsenenalter würden bedeuten, dass sich diese nach dem Kindesalter nicht „verwachsen“, was vor allem im Hinblick auf eine veränderte Morphologie der Papille möglicherweise zu einer erhöhten Suszeptibilität einer Glaukomerkrankung im noch späteren Erwachsenenalter führen könnte. Park und Kollegen berichteten über eine Zunahme der VCDR bei ehemaligen Frühgeborenen im Kindesalter im Vergleich zu Reifgeborenen (161). Aufgrund dieser Tatsache war es in der vorliegenden Arbeit von Bedeutung, die Morphologie der Papille im Erwachsenenalter zu untersuchen, um abschätzen zu können, inwiefern sich die morphologischen Auffälligkeiten ehemaliger Frühgeborener im Kindesalter bis ins Erwachsenenalter fortsetzen. Bei persistierenden morphologischen Auffälligkeiten wie beispielsweise einer vergrößerten VCDR könnten ehemalige Frühgeborene im Verlauf weiterer Untersuchungen möglicherweise als Risikogruppe für Glaukomerkrankungen im Erwachsenenalter identifiziert und besser beobachtet werden. Auch wenn aktuell die einzig mögliche Therapie die Senkung des Augeninnendrucks ist, so könnten Screeninguntersuchungen diesbezüglich das Auftreten eines Glaukoms erkennen und der vermehrten Beanspruchung einer dann ohnehin schon geringeren retinalen Nervenfaserschicht mit frühzeitigem Therapieansatz entgegenwirken, sodass ein Krankheitsprogress mit Erblindung frühzeitig abgewendet oder abgemildert werden könnte.

3. Material und Methoden

3.1. Studienart

Die GPES ist eine prospektive, monozentrische, beobachtende Querschnittsstudie an der Universitätsmedizin Mainz. Im Rahmen der GPES wurden ehemalige früh- und reifgeborene Personen der Universitätsmedizin Mainz im aktuellen Alter von 18 bis 52 Jahren untersucht.

Bei allen Teilnehmern wurde eine umfassende Augenuntersuchung durchgeführt, inklusive einer Fotografie der Makula und der Papille. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang von Frühgeburtlichkeit und assoziierter Faktoren mit dem Auftreten einer AMD und Pigmentierungsveränderungen der Netzhaut sowie Sehnervenveränderungen im Erwachsenenalter untersucht.

3.2. Studiendesign

In der Rekrutierungsphase der GPES wurden ehemalige Früh- und Reifgeborene der Universitätsmedizin Mainz mittels Post und Telefon kontaktiert und zur Studie eingeladen (siehe Selektionsalgorithmus Abbildung 4). Die potenziellen Probanden sowie deren Mütter wurden mithilfe der Geburtenbücher der Jahrgänge 1969 bis 2002 ermittelt. Aus den Geburtenbüchern wurden folgende Daten erhoben: Geburtsvorgang, Grund für die Frühgeburtlichkeit, GA, Geburtsgewicht, Größe, APGAR, pH-Wert und Verlegung in die Kinderklinik beziehungsweise auf Intensivstation. Weiterhin erfolgte eine Recherche der aktuellen Adressen und Telefonnummern über die universitätsmedizinbasierte Patientendatenbank. Bei nicht auffindbaren Adressen oder nicht möglicher Zustellbarkeit erfolgte eine Recherche aktueller Adressen über die Bürgerbüros der Städte Mainz und Wiesbaden.

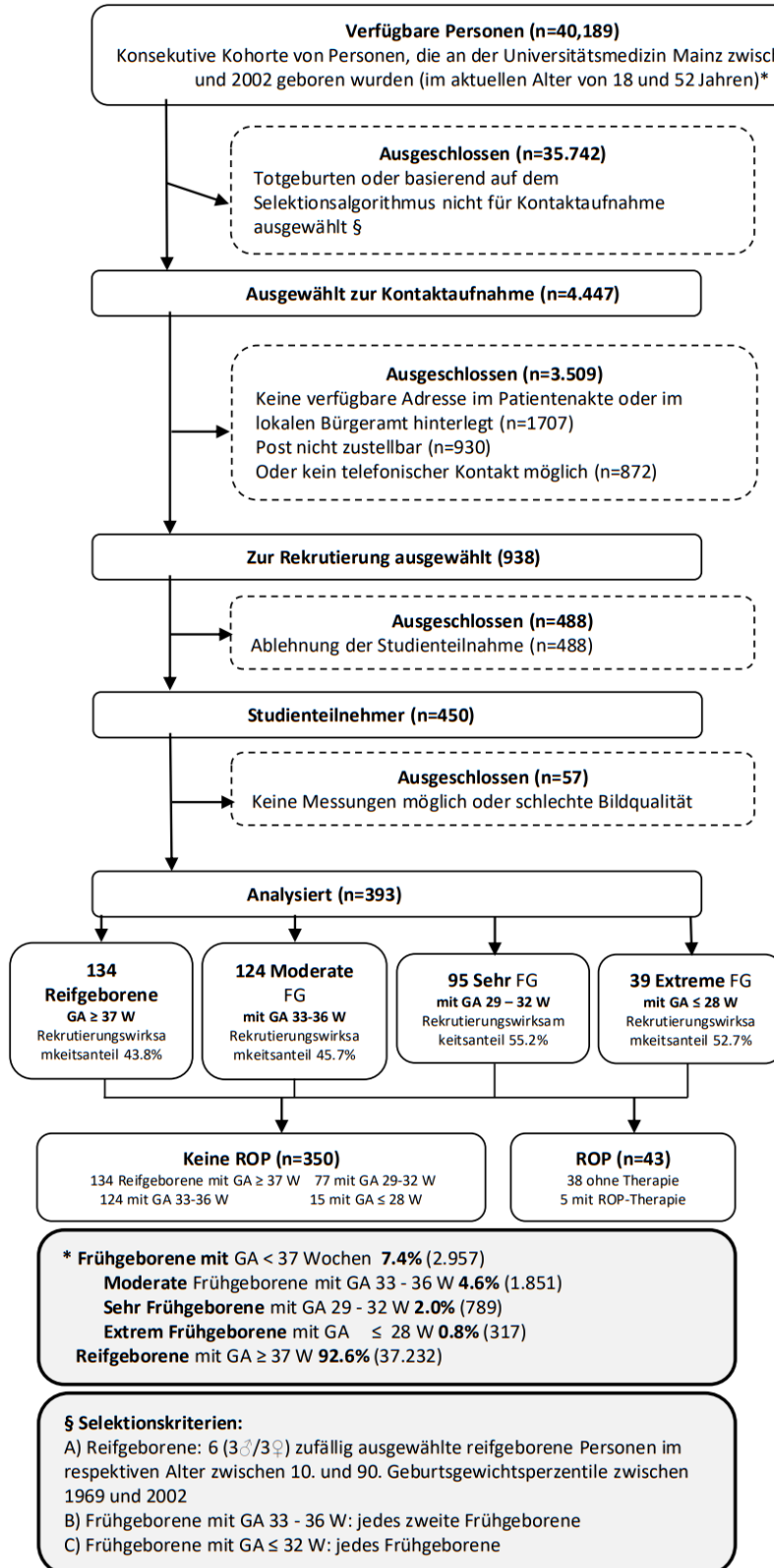
Über das Anschreiben der Mütter (mit Bitte um Weiterleitung der Unterlagen an die Kinder) und der Kinder mit einem Einladungsschreiben sowie den telefonischen Kontakt oder den Kontakt per Mail konnten so potenzielle Probanden ermittelt und erreicht werden.

Der Algorithmus zur Probandenselektion umfasste den Einschluss von pro Geburtsmonat jeweils 6 ehemaligen reifgeborenen Kindern zwischen der 10. und 90. Geburtsgewichtspersentile nach Voigt (200) (hiervon jeweils 50% männlich und weiblich), jedes zweite Frühgeborene des Monats im GA von 33 bis 36 SSW sowie jedes Frühgeborene mit einem GA kleiner gleich 32 SSW (siehe Abbildung 4 -Studienalgorithmus).

Die GPES wurde mit den Rahmenbedingungen der Good Clinical Practice (GCP) sowie der Good Epidemiological Practice (GEP) durchgeführt und basiert auf den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki. Das Studienprotokoll sowie weitere Studiendokumente wurden

vom Ethikkomitee der Ärztekammer Rheinland-Pfalz, Deutschland genehmigt (Referenznummer 2019-14161, Originalvotum 29.05.2019, letztes Update 02.04.2020).

Abbildung 4 - Studiendesign der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES) mit Auswahlalgorithmus der Probanden. Die Grafik beinhaltet den Rekrutierungswirksamkeitsanteil der einzelnen Gruppen



3.2.1. Zielparameter

- Grading der Fundusfotos hinsichtlich des Vorliegens einer AMD/AMD-relevanter Auffälligkeiten
- Beurteilung der Fundusfotos in Bezug auf die Funduspigmentierung
- Vermessung der Papillengröße und Form, VCDR und die Verdrehung (Tort) und Verkipfung (Tilt) des Sehnervenkopfes

3.2.2. Untersuchungszeitraum

In den Jahren 2019 bis 2021 wurden insgesamt 450 Probanden untersucht und die dazugehörigen Fragebögen ausgefüllt. Es erfolgte eine kurzzeitige Unterbrechung der Untersuchungen aufgrund der rechtlichen Vorgaben während der Pandemie mit dem SARS-Co-2-Virus. Die Datenauswertung für die vorliegende Arbeit erfolgte Anfang bis Mitte 2021.

3.2.3. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für die GPES waren:

- Geburt in der Universitätsmedizin Mainz
- Alter zum Untersuchungszeitpunkt 18 bis 52 Jahre

Ausgeschlossen von den Auswertungen im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden:

- Teilnehmer mit fehlender Netzhautfotografie oder mit vorhandener Netzhautfotografie und reduzierter Bildqualität, die nicht für eine Beurteilung verwendet werden konnte

Für jeden Probanden mussten alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien zutreffen.

3.2.4. Kategorisierung der Studienteilnehmer

Die Einteilung der Studienteilnehmer erfolgte in 6 Gruppen:

Gruppe 1: Reifgeborene (Kontrollgruppe)	GA $\geq$ 37 SSW
Gruppe 2: frühgeborene Teilnehmer	GA 33 - 36 SSW ohne ROP
Gruppe 3: frühgeborene Teilnehmer	GA 29 - 32 SSW ohne ROP
Gruppe 4: frühgeborene Teilnehmer	GA $\leq$ 28 SSW ohne ROP
Gruppe 5: frühgeborene Teilnehmer	mit ROP ohne Therapie
Gruppe 6: frühgeborene Teilnehmer	mit ROP und Therapie

Bei Probanden mit nur einem von ROP betroffenen Auge wurde das nicht von ROP betroffene Auge von unseren Analysen ausgeschlossen.

Vorab wurden die Teilnehmer mündlich über die Untersuchung aufgeklärt und unterschrieben eine Einwilligungserklärung über die Studienteilnahme. Es erfolgte eine ausführliche ophthalmologische Untersuchung, eine Blutentnahme, das Ausmessen von Körpermaßen und die Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren mittels Blutdruck- und Pulsmessung sowie die Entgegennahme und Überprüfung des zuvor ausgefüllten und mitgebrachten Fragebogens.

3.3. Datenerhebung im Rahmen der Gutenberg Prematurity Eye Study

3.3.1. Patientenakten

Im Rahmen der GPES wurden zusätzlich retrospektiv die Patientenakten der ehemaligen Neugeborenen sowie deren Mütter ausgewertet. Es wurden folgende Parameter retrospektiv aus der Patientenakte erhoben: Das GA, das Geburtsgewicht, das Auftreten, das Stadium und die Behandlung einer ROP, die Präeklampsie und das Stillen. Weiterhin wurde das Auftreten perinataler Komplikationen wie die Entwicklung einer NEC, einer BPD sowie IVH abgefragt. Die Geburtsgewichtszentilen wurden nach Voigt und Kollegen berechnet (200).

3.3.2. Ophthalmologische Untersuchung und Fragebogen

Die ophthalmologische Untersuchung beinhaltete eine Messung der objektiven Refraktion und des bestkorrigierten Visus mittels Autorefraktor (ARK-1s der Firma NIDEK, Oculus, Wetzlar, Deutschland). Es fand eine Messung des Augeninnendrucks mittels Non-Kontakt-Tonometer (NT-2000™ der Firma NIDEK Co., Japan) und eine biometrische Vermessung des Auges mittels LenStar LS 900 (Haag-Streit, Koenitz, Schweiz) statt. Zusätzlich wurde eine Gesichtsfeldprüfung mittels FDT Humphrey Matrix Perimeter (Carl Zeiss Meditec AG, Deutschland) und eine Fundusfotographie beider Augen in Miosis (Papillenübersicht, Papillenfoto in 30° sowie Makulafotografie in 30°) (Visucam Pro NM, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland) durchgeführt. Den Probanden wurde vorab ein ausführlicher Fragebogen übersandt, welchen sie zum Untersuchungstermin mitbringen sollten. Dieser umfasste Fragen zur Person selbst und ihren Augenerkrankungen sowie zu familiär aufgetretenen Augenerkrankungen.

3.3.3. Fundusfotografie

Bei jedem Teilnehmer wurden mit einer nicht-mydriatischen Funduskamera der Firma Zeiss (ZEISS Visucam Pro NM™) Fundusfotografien angefertigt. Dabei wurde für beide Augen jeweils eine Papillenübersichtsaufnahme in 45° mit einem Korrekturfaktor von +4 Dioptrien,

sowie eine Papillenaufnahme und Makulaaufnahme in 30° mit jeweils einem Korrekturfaktor von +2 Dioptrien dokumentiert. Die Untersuchung erfolgte für alle Probanden ohne den Zusatz zykloplegischer Augentropfen in einem abgedunkelten Raum. Vor Beginn der Untersuchung wurden die Probanden aufgrund des Blitzlichtes befragt, ob bei ihnen eine Epilepsie als Vorerkrankung bekannt sei. Falls die Probanden dies bejahten, wurden sie von der Untersuchung ausgeschlossen. Bei der Untersuchung wurde mit dem rechten Auge begonnen. Die Probanden wurden gebeten das Kinn sowie die Stirn in dafür vorgesehenen Halterungen zu fixieren und innerhalb der Kamera auf ein grünes Kreuz zu fixieren, welches zunächst in Position für die papillenzentrierte Fundusübersichtsaufnahme eingestellt war. Hierbei handelte es sich um die Aufnahmen mit einem Korrekturfaktor von +4 Dioptrien sowie einer Betrachtung mit 45° und dem Aufnahmemodus „Optic disc“. Der Auslöser wurde jeweils betätigt, wenn sich die zwei angezeigten Lichtpunkte für den Untersucher innerhalb eines angegebenen Rahmens befanden und das Bild auf dem dazugehörigen Bildschirm klar und scharf dargestellt werden konnte. Begonnen wurde mit dem rechten Auge, anschließend wurde analog die Fotografie am linken Auge durchgeführt. Daraufhin wurde die Einstellung am Gerät auf 30° und einen Korrekturfaktor von +2 Dioptrien abgeändert und somit eine zentrierte Papillenaufnahme links durchgeführt. Im Anschluss daran wurde das grüne Kreuz, auf welches der Proband blickte, mithilfe der Einstellung „Standard“ so in der Position verändert, dass die Makula im 30°-Bild zentriert dargestellt wurde. Diese Untersuchungen wurden anschließend analog am rechten Auge durchgeführt. Bei allen Bildern wurde der Autofokus verwendet. Fixierte der Autofokus nicht richtig, wurde gegebenenfalls manuell nachjustiert, sodass das Bild scharf dargestellt wurde. War eine Aufnahme unscharf, wurde geblinzelt oder zeigten sich andere Artefakte, so wurden die Aufnahmen wiederholt, bis ein zufriedenstellendes Bild sichtbar war oder die Untersuchung aufgrund nicht adjustierbarer Parameter wie einem zu geringen Pupillendurchmesser, Strabismus, Nystagmus, Trübungen oder unzureichender Fixation abgebrochen werden musste. Nach Möglichkeit wurden die Daten für beide Augen in die Auswertungen mit einbezogen.

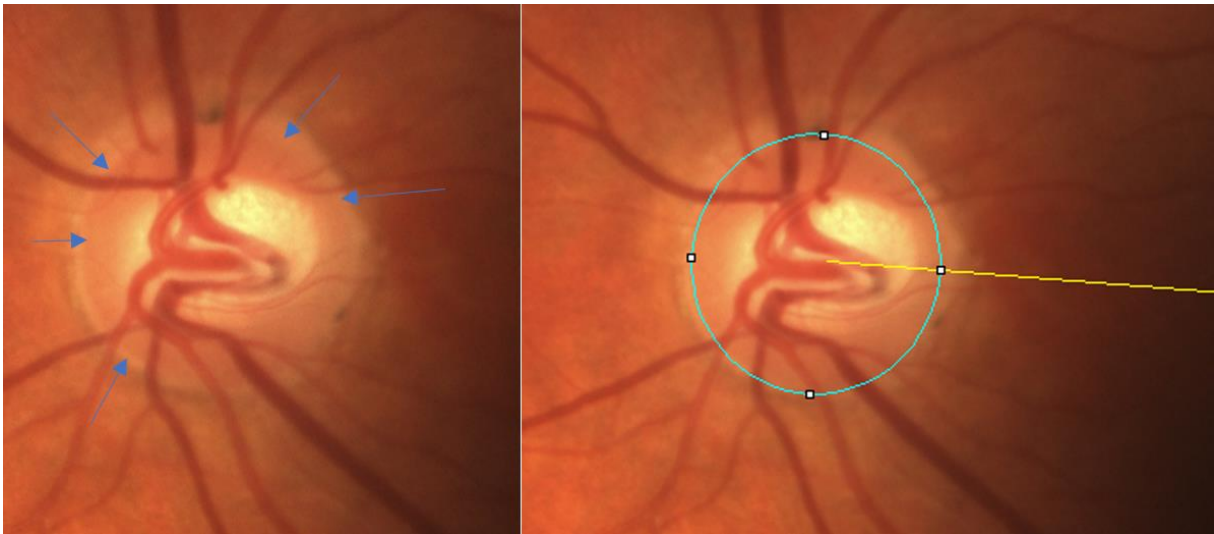
3.3.4. Gesichtsfeldprüfung

Die Gesichtsfeldprüfung erfolgte mit dem FDT Humphrey Matrix Perimeter („frequency doubling technology“ (engl.) = Frequenzdopplungstechnologie, Programm N-30-5, Carl Zeiss Meditec AG, Deutschland). Bei Probanden mit einem sphärischen Äquivalent zwischen -6,0 Dioptrien und +6,0 Dioptrien wurde die Messung ohne Korrektur des Refraktionsfehlers vorgenommen, Probanden mit größerem Refraktionsfehler nutzten ihre eigene Sehhilfe (Brille oder Kontaktlinsen) während der Messung. Als auffällig wurden Messungen definiert, bei denen Probanden mindestens 2 auffällige Messfelder mit $P > 1\%$ aufwiesen.

3.4. Vermessung der Sehnervenmorphologie

Die papillären Messungen erfolgten mit der javabasierten open-source-lizenzierten ImageJ-Software (Version 1.53a). Die Messung der VCDR erfolgte an papillenzentrierten Fundusfotografien in 30°-Einstellung. Zusätzlich wurden die Papillenfläche, der kürzeste und längste Papillendurchmesser und deren Winkel zur Makula-Papillen-Verbindungsline ermittelt. Die Messungen erfolgten in den 45°-papillenzentrierten Bildern (Messbeispiel siehe Abbildung 5 und 6). Der Ovalitätsindex zwischen kürzestem und längstem papillären Durchmesser wurde als Messmethode für das Maß der Papillenkipung aus der annähernden Frontalebene heraus berechnet (201). Die Messungen erfolgten durch Anlage einer passenden elliptischen Form über den Papillenrand. Als zu markierender Rand wurde der innere Rand des peripapillären Skleralrings definiert (Elschnig-Ring) (30). Über den Inhalt der Ellipse konnte auch die Papillenfläche ermittelt werden. Zudem wurde die Drehrichtung der Papille im Verhältnis zur Ausrichtung zur Makula analysiert. Hierzu wurde eine Linie von der Fovea zum Papillenzentrum gezogen und deren Senkrechte mithilfe eines Winkels α mit dem maximalen vertikalen Papillendurchmesser in Bezug gesetzt. Bei einem Winkel von $\geq 15^\circ$ spricht die Literatur von einer gedrehten Papille (202). Die Durchführung der Messungen erfolgte in einem gleichmäßig abgedunkelten Raum von einem zuvor angeleiteten Untersucher, eine Überprüfung und Korrektur erfolgte durch einen erfahrenen Ophthalmologen. Den cut-off-point für eine gekippte Papille definierten wir nach ausgiebiger Literaturrecherche bei einem Index von $\leq 0,8$ bei einem Verhältnis von kürzestem Durchmesser durch längsten Durchmesser. Die Literatur bezüglich der Ovalitätsgrenze weist eine große Heterogenität auf. Für den Index von $\leq 0,8$ als cut-off-point entschieden wir uns neben den anderen cut-offs in der Literatur zu verkippten Papillen (164, 201) auch aufgrund der Studie von Kuruvilla und Kollegen, die die Ovalität selbst, auch ohne den Tilt, bereits bei ehemaligen Frühgeborenen im Säuglingsalter untersucht hatten und bei denen die Frühgeborenen im späteren Alter der eigentlichen reifen Geburt etwa einen horizontaler Durchmesser/vertikaler Durchmesser (HD/VD)-Quotienten von 0,8 aufwiesen (170). Hackl und Kollegen (29) berichten von ähnlichen Zahlen, bei ihnen hatten die ehemaligen Frühgeborenen einen VD/HD-Quotienten von ca. 1,25 beim geplanten Geburtsdatum, es wurde hier lediglich der Kehrwert berichtet. Aufgrund der Tatsache, dass es sich jedoch um ein Verhältnis handelt, sollte dies keine Rolle spielen, muss jedoch bei Vergleichen mit anderen Studien beachtet werden. Eine Korrektur der gemessenen Längenmaße erfolgte nach dem Vorbild von Garway-Heath und Kollegen (203). Zusätzlich erfolgte die Berechnung des arithmetischen Mittels der Makula-Papillen-Verbindungsline zwischen linkem und rechtem Auge zur Korrektur der Kopfposition.

Abbildung 5 - Anlegen der Messellipse an den Elschnig-Ring



Beispiel für das Anlegen der Ellipse entlang des sichtbaren Elschnig-Rings (links mit den blauen Pfeilen verdeutlicht, rechts mit angelegter Ellipse (türkis) sichtbar)

Abbildung 6 - Beispiel der Vermessung von Verkipfung und Verdrehung



Schematisches Beispiel der Vermessung von Verkipfung und Verdrehung anhand einer papillären Übersichtsaufnahme in 45°: Gelb: Makula-Papillenzentrums-Linie, an deren Senkrechte die Orientierung des Torsionswinkels gemessen wird. Türkis: An die Papille angelegte Ellipse. Blau: Senkrechte zur Makula-Papillen-Hilfslinie. Grün: Längster Papillendurchmesser. Orange: Zu ermittelnder Torsionswinkel. Das Programm misst den Winkel der Makula-Papillen-Geraden zur Vertikalen. Dieser betrug hier 11°, der Winkel des längsten Papillendurchmessers zur Vertikalen betrug 49°. Insgesamt ergab sich also ein Torsionswinkel von 30°. Diese Papille würde unserer Definition nach als verdreht gelten. Die Vermessung des Ovalitätsindex dieser Papille ergab sich aus dem Quotienten kürzester durch längster Durchmesser und belief sich auf 0,69. Damit galt diese Papille unserer Definition zufolge ($<0,8$) auch als verkippt.

3.5. Untersuchung auf retinale Auffälligkeiten

3.5.1. Beurteilung der Drusen und AMD-Grading

Für die Beurteilung der makulären Auffälligkeiten wurden die Fundusfotografien mit Makulazentrierung in 30° und bei schlechter Qualität dieser die Fundusübersichtsaufnahmen in 45° auf das Auftreten von Drusen und Hyperpigmentierung oder RPE-Depigmentierung untersucht. Die Pigmentierungsauffälligkeiten wurden unabhängig von ihrer Bereichsgröße gewertet. Die vorliegenden Drusen wurden nach ihrer Größe beurteilt: Drupelets ($\leq 63 \mu\text{m}$), mittlere Drusen (>63 und $\leq 125 \mu\text{m}$), große Drusen ($>125 \mu\text{m}$). Die Beurteilung bezüglich einer AMD erfolgte nach der Vorlage des AMD-Konsortiums (204) (Siehe Tabelle 1), welches sich bereits im Jahr 2014 zum Ziel gemacht hatte, die global eher diversen und teilweise auch sehr differierenden AMD-Bewertungssysteme zu vereinheitlichen. *Keine AMD* ist hier definiert als keine Drusen oder Drusen unter einem Durchmesser von $125 \mu\text{m}$ unabhängig von der Ausbreitungsfläche ohne das Auftreten von Hypo- oder Hyperpigmentierung *oder* keine definierten Drusen mit Pigmentierungsauffälligkeiten. Die *milde Frühform* der AMD wurde unter anderem als Vorliegen von Drusen $\leq 125 \mu\text{m}$ *inklusive* einer auffälligen Pigmentation definiert. Die *moderate Frühform* beinhaltet insbesondere Drusen $> 125 \mu\text{m}$ im Durchmesser und eine definierte involvierte Drusenfläche. Die *schwere Form* der AMD wird mit besonders großer involvierter Drusenfläche mit großen Drusen definiert, während die *Spätform* durch geographische Atrophie oder Exsudationen gekennzeichnet ist.

Tabelle 1 – Grading-System des AMD-Konsortiums (204)

Keine AMD	Keine oder nur fragliche, kleine oder mittlere Drusengröße ($<125 \mu\text{m}$ im Durchmesser) unabhängig von der involvierten Fläche und keine Pigmentierungsauffälligkeiten (definiert als verstärkte retinale Pigmentierung oder RPE-Depigmentierung) ODER Keine definierten Drusen mit jeglichen Pigmentierungsauffälligkeiten
Milde Frühform der AMD	Kleine bis mittlere Drusen ($<125 \mu\text{m}$ im Durchmesser) unabhängig von der involvierten Fläche mit jeglicher Pigmentierungsauffälligkeit ODER Große Drusen ($\geq 125 \mu\text{m}$ im Durchmesser) mit involvierter Drusenfläche $<331,820 \mu\text{m}^2$ (entspricht dem O2-Kreis, der definiert wird als Kreis mit einem Durchmesser von $650 \mu\text{m}$) und keine Pigmentierungsauffälligkeiten

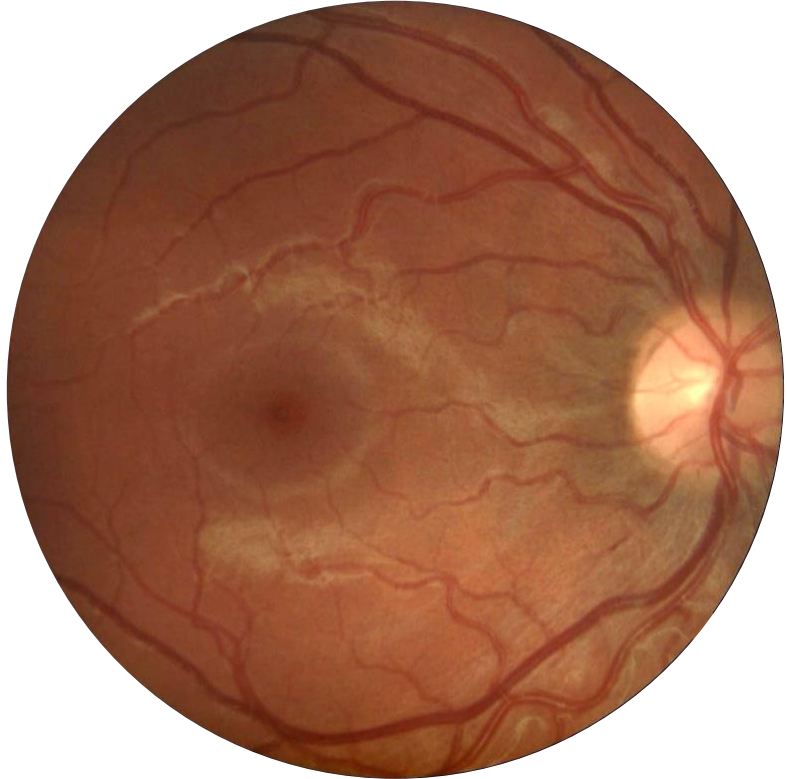
Moderate Frühform der AMD	Große Drusen ($\geq 125 \mu\text{m}$ im Durchmesser) mit involvierter Drusenfläche $< 331,820 \mu\text{m}^2$ und jeglicher Pigmentierungsauffälligkeit ODER Große Drusen ($\geq 125 \mu\text{m}$ im Durchmesser) mit involvierter Drusenfläche $\geq 331,820 \mu\text{m}^2$ mit oder ohne verstärktem retinalen Pigment aber ohne RPE-Depigmentation
Schwere Frühform der AMD	Große Drusen ($\geq 125 \mu\text{m}$ im Durchmesser) mit involvierter Drusenfläche $\geq 331,820 \mu\text{m}^2$ mit RPE-Depigmentation mit oder ohne verstärkte retinale Pigmentierung
Spätform der AMD	Geographische Atrophie in Abwesenheit exsudativer Makuladegeneration ODER Exsudative Makuladegeneration mit oder ohne geographische Atrophie

3.5.2. Grading der Funduspigmentierung

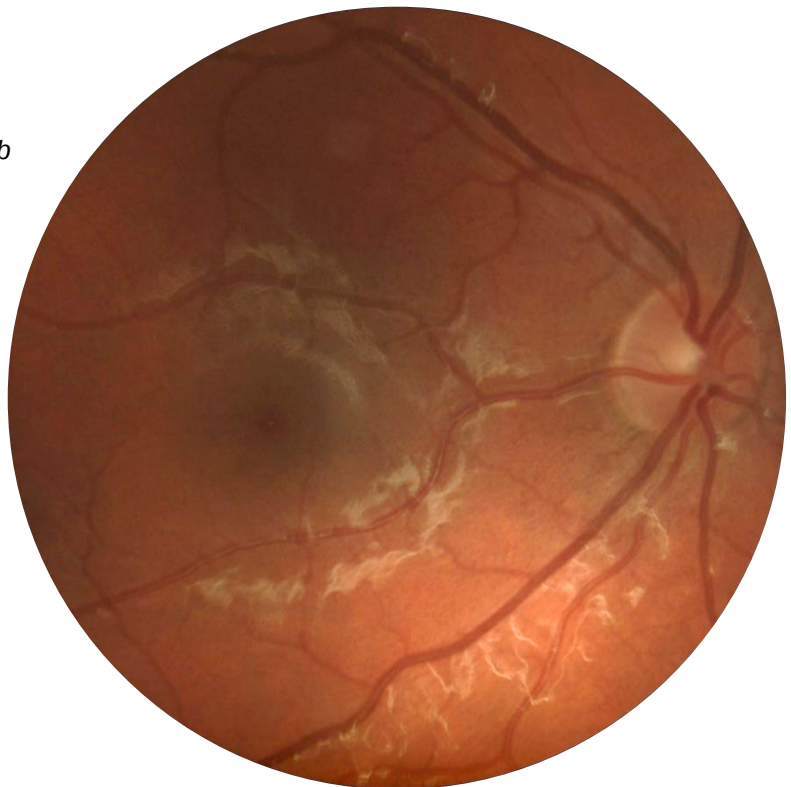
Zusätzlich zum Screening auf das Vorliegen einer AMD untersuchten wir die Makulaaufnahmen in 30°-Fotografien auf ihre Funduspigmentierung. Hierzu teilten wir die Fundusdarstellungen nach dem Vorbild von Fan und Kollegen in drei verschiedene Helligkeitsgrade ein: Hell (sichtbare Choroidalgefäße in der Makula), Mittel (Sichtbare Choroidalgefäße außerhalb der Hauptgefäßbögen aber nicht in der Makula) und Dunkel (Keine

sichtbaren Choroidalgefäße im hinteren Pol oder der Makula) (191). Beispielbilder zu diesem Grading finden sich in den Abbildungen 7-9.

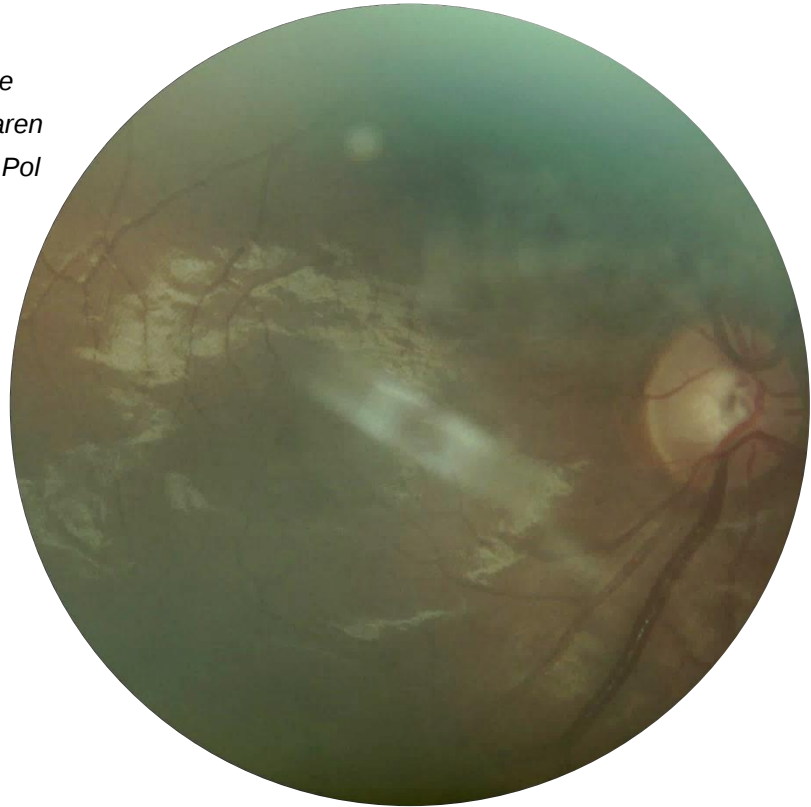
*Abbildung 7 - Grading
Funduspigmentierung, Helle
Pigmentierung, die
Choroidalgefäße sind in der
Makula sichtbar*



*Abbildung 8 - Grading
Funduspigmentierung, Mittlere
Pigmentierung, die
Choroidalgefäße sind außerhalb
der Gefäßbögen sichtbar*



*Abbildung 9 - Grading
Funduspigmentierung, Dunkle
Pigmentierung, Keine sichtbaren
Choroidalgefäße im hinteren Pol
oder der Makula*



3.6. Kofaktoren

Die folgenden Parameter, die möglicherweise einen Einfluss auf die Zielparameter haben können, wurden in der vorliegenden Arbeit als mögliche Konfounder in die multivariable Analyse aufgenommen: Geschlecht (weiblich), Alter (Jahre), sphärisches Äquivalent (Dioptrien), Papillengröße (mm²), GA bei Geburt (SSW), Geburtsgewicht (kg), Geburtsgewichtspersentile, ROP (ja), ROP-Therapie (ja), mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft (ja), Plazentainsuffizienz (ja), Präeklampsie (ja) und Stillen (ja). Perinatale Komplikationen wurden in Übereinstimmung mit der deutschen Abfrage für Qualitätskontrolle (77) in den neonatalen Kliniken als Auftreten von IVH (mindestens Grad 3 oder Parenchymlutungen), Auftreten einer NEC oder einer moderaten bis schweren BPD definiert.

3.7. Statistik

Die wichtigsten Messgrößen stellten die verschiedenen morphologischen Parameter des Sehnervs, der Funduspigmentierung sowie der retinalen Auffälligkeiten im AMD-Grading dar. Diese morphologischen Parameter wurden deskriptiv für die einzelnen Gruppen dargestellt. Für dichotome Parameter wurden absolute und relative Werte berechnet, für annähernd normalverteilte Variablen erfolgte die Berechnung des Mittelwertes inklusive der Standardabweichung und für nicht normalverteilte Werte wurden Median und Interquartilsabstand berechnet. Für die Papillengröße wurden lineare Regressionsanalysen angefertigt und mit generalisierten Schätzungsgleichungen (GEE) korrigiert, um Korrelationen und Assoziationen zwischen korrespondierenden Augen bei Normalverteilung zu berücksichtigen. Im Falle von nicht normal verteilten Variablen (VCDR, absoluter Torsionswinkel) wurden lineare quantile gemischte Modelle für die Assoziationsanalysen genutzt. Im Rahmen der Assoziationsanalysen für die Sehnervenmorphologie wurden folgende Parameter berücksichtigt: GA bei Geburt (SSW), Geburtsgewicht (kg), Geburtsgewichtspersentile, ROP (ja), ROP-Therapie (ja), Plazentainsuffizienz (ja), Präeklampsie (ja), maternales Rauchen in der Schwangerschaft (ja), Stillen (ja) und perinatale Komplikationen (ja). In einem ersten Schritt wurde der univariate Zusammenhang berechnet und in einem zweiten Schritt der Zusammenhang nach Korrektur für Geschlecht (weiblich), Alter (Jahre) und sphärischem Äquivalent (Dioptrien). Das univariate Modell für die VCDR und den absoluten Torsionswinkel wurde zusätzlich in Abhängigkeit von der Papillengröße korrigiert. Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine explorative Datenanalyse, sodass keine Anpassungen für multiple Tests durchgeführt wurden. Das Auftreten von Frühformen von AMD-Veränderungen sowie die Funduspigmentierungen wurde mit dem Chi-Quadrat-Test zwischen den Gruppen verglichen. Die statistischen Berechnungen aller Parameter wurden mit kommerzieller Software durchgeführt (IBM SPSS 20.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA; R, version 4.0.0; R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>; together with r-package: lqmm).

4. Ergebnisse

4.1. Probandencharakteristika

In die vorliegenden Analysen wurden 743 Augen von 393 frühgeborenen und reifgeborenen Individuen eingeschlossen (Alter $28,4 \pm 8,6$ Jahre, 223 weiblich). Insgesamt wurden 256 Augen der 134 Teilnehmer mit einem GA ≥ 37 SSW (Gruppe 1), 237 Augen der 124 Teilnehmer mit einem GA zwischen 33 – 36 SSW ohne ROP (Gruppe 2), 146 Augen der 77 Teilnehmer mit einem GA zwischen 29 – 32 SSW ohne ROP (Gruppe 3), 30 Augen der 15 Teilnehmer mit einem GA ≤ 28 SSW ohne ROP (Gruppe 4), 66 Augen der 38 Teilnehmer mit einem GA zwischen 24 – 32 SSW mit ROP ohne Therapie (Gruppe 5), und 8 Augen der 5 Teilnehmer mit einem GA zwischen 24 – 32 SSW und mit postnataler Therapie der ROP beurteilt (Gruppe 6). In der Gruppe mit ROP-Therapie wurden 2 Teilnehmer (4 Augen) mit Laserkoagulation und 3 Teilnehmer (4 Augen) mit Kryokoagulation therapiert. Die Anzahl der effektiv erreichten Teilnehmer im Verhältnis zu den kontaktierten Teilnehmern ist in Abbildung 4 dargestellt. Insgesamt wurden 57 Teilnehmer aufgrund fehlender Möglichkeit der Fundusfotografie, mangelnder Bildqualität oder nicht messbaren Papillencharakteristika ausgeschlossen. Weiterhin wurden 8 Augen ohne ROP ausgeschlossen, da das dazugehörige zweite Auge eine postnatale ROP aufwies.

4.1.1. Geburtssparameter

Die Geburtssparameter unserer Probanden sind in Tabelle 2 dargestellt. Insgesamt waren 223 von 393 Teilnehmern weiblich (56,7%). Die Probanden in den Gruppen 4, 5 und 6 waren im Durchschnitt etwas jünger als die Teilnehmer in den Gruppen 1, 2 und 3. Es zeigt sich außerdem, dass je unreifer die Teilnehmer geboren waren, desto niedriger war das Geburtsgewicht.

Tabelle 2 - Geburtssparameter

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
Gestationsalter	GA $\geq$ 37	GA 33 – 36 keine ROP	GA 29 – 32 keine ROP	GA $\leq$ 28 keine ROP	GA $\leq$ 32 ROP ohne Therapie	GA $\leq$ 32 ROP mit Therapie
Teilnehmer/Augen (n)	134 / 256	124 / 237	77 / 146	15 / 30	38 / 66	5 / 8
Geschlecht (Frauen) (%)	75 (56,0)	75 (60,5)	44 (57,1)	7 (46,7)	20 (52,6)	2 (40,0)
Alter (Jahre)	29,9 $\pm$ 9,2	29,1 $\pm$ 8,9	28,1 $\pm$ 8,2	22,1 $\pm$ 5,4	24,0 $\pm$ 4,1	26,8 $\pm$ 3,4
Geburtsgewicht (g)	3426 $\pm$ 344	2079 $\pm$ 447	1550 $\pm$ 307	922 $\pm$ 197	1079 $\pm$ 383	793 $\pm$ 230
Geburtsgewicht < 1500 g (ja)	0 (0%)	10 (8,1%)	32 (41,6%)	15 (100%)	33 (86,8%)	5 (100%)
Geburtsgewicht < 1000 g (ja)	0 (0%)	0 (0%)	4 (5,2%)	9 (60,0%)	16 (42,1%)	4 (80%)
Geburtsgewichtspersentile	48,6 $\pm$ 21,6	25,1 $\pm$ 23,7	45,1 $\pm$ 23,4	42,7 $\pm$ 24,1	37,7 $\pm$ 28,7	16,6 $\pm$ 11,6
GA (SSW)	39,3 $\pm$ 1,3	34,3 $\pm$ 0,9	30,6 $\pm$ 1,2	26,5 $\pm$ 1,6	28,1 $\pm$ 1,9	26,8 $\pm$ 2,2
(min – max)	(37 – 43)	(33 – 36)	(29 – 32)	(23 – 28)	(24 – 32)	(24 – 29)
ROP Stadium (1/2/3)	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	27/37/2	0/1/7

g – Gramm; min - mindestens; max - maximal, GA – Gestationsalter in SSW; ROP – Frühgeborenenretinopathie; n – Anzahl;

4.1.2. Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen

Die Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen werden in Tabelle 3 aufgeführt. Es zeigt sich, dass je niedriger die Schwangerschaftswoche und insbesondere, wenn eine postnatale ROP-Behandlung notwendig war, desto häufiger traten perinatale Komplikationen wie z.B. IVH, BPD sowie NEC auf. Diese drei Parameter wurden zusammengefasst als Perinatale Komplikationen. Bezüglich der mütterlichen und schwangerschaftsassozierten Komplikationen hatten insbesondere die Probanden mit ROP-Therapie (40%) gehäuft eine Präeklampsie und mütterliches Rauchen in der Vorgeschichte.

Tabelle 3 – Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
Gestationsalter	GA ≥ 37	GA 33 – 36	GA 29 – 32	GA ≤ 28	GA ≤ 32	GA ≤ 32
		keine ROP	keine ROP	keine ROP	ROP ohne Therapie	ROP mit Therapie
Teilnehmer/Augen (n)	134 / 256	124 / 237	77 / 146	15 / 30	38 / 66	5 / 8
Perinatale Komplikationen (ja)*	1 (0,7%)	2 (1,6%)	3 (3,9%)	1 (6,7%)	10 (26,3%)	4 (80,0%)
Intraventrikuläre Blutungen (ja)#	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5,3%)	0 (0%)
Bronchopulmonale Dysplasie (ja)+	1 (0,7%)	0 (0%)	2 (2,6%)	0 (0%)	7 (18,4%)	2 (40,0%)
Nekrotisierende Enterokolitis (ja)	0 (0%)	2 (1,6%)	1 (1,3%)	1 (6,7%)	3 (7,9%)	2 (40,0%)
Präeklampsie (ja)	11 (8,2%)	23 (18,5%)	9 (11,7%)	3 (20%)	8 (21,1%)	2 (40%)
Plazentainsuffizienz (ja)	2 (1,5%)	13 (10,5%)	2 (2,6%)	0 (0%)	2 (5,3%)	0 (0%)
HELLP-Syndrom	0 (0%)	6 (4,8%)	1 (1,3%)	0 (0%)	3 (7,9%)	0 (0%)
Maternales Rauchen (ja)##	7 (5,2%)	8 (6,5%)	6 (7,8%)	1 (6,7%)	5 (13,2%)	2 (40%)
Gestationsdiabetes (ja)	1 (0,7%)	7 (5,6%)	1 (1,3%)	1 (6,7%)	1 (2,6%)	0 (0%)
Stillen (ja)	76 (56,7%)	68 (54,8%)	36 (46,8%)	8 (53,3%)	18 (47,4%)	2 (40%)

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

4.1.3. Okuläre Parameter

In Tabelle 4 sind die Sehschärfe, das sphärische Äquivalent, der Augeninnendruck, die Gesichtsfelddefekte und die Anamnese eines erhöhten Augeninnendrucks dargestellt. Insgesamt zeigte sich die Sehschärfe lediglich in der Gruppe 6 reduziert (ROP und Therapie). Das sphärische Äquivalent zeigte einen myoperen Refraktionsfehler in den beiden ROP-Gruppen mit und ohne Therapie, wohingegen sich vergleichbare Augeninnendruckwerte zwischen den einzelnen Gruppen zeigten.

Tabelle 4 – Okuläre Parameter

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
Gestationsalter	GA $\geq$ 37	GA 33 – 36 keine ROP	GA 29 – 32 keine ROP	GA $\leq$ 28 keine ROP	GA $\leq$ 32 ROP ohne Therapie	GA $\leq$ 32 ROP mit Therapie
Teilnehmer/Augen (n)	134 / 256	124 / 237	77 / 146	15 / 30	38 / 66	5 / 8
Okuläre Parameter						
Sehschärfe OD (logMAR)	0,0 (0,0/0,0)	0,0 (0,0/0,0)	0,0 (0,0/0,0)	0,0 (0,0/0,0)	0,0 (0,0/0,0)	0,0 (0,0/0,2)
Sehschärfe OS (logMAR)	0,0 (0,0/0,0)	0,0 (0,0/0,0)	0,0 (0,0/0,0)	0,0 (0,0/0,0)	0,0 (0,0/0,0)	0,0 (0,0/0,1)
Sphärisches Äquivalent (Dioptrie) OD	-1,03 $\pm$ 2,22	-1,06 $\pm$ 1,90	-0,62 $\pm$ 2,19	-0,41 $\pm$ 2,11	-0,50 $\pm$ 1,17	-2,35 $\pm$ 2,79
Sphärisches Äquivalent (Dioptrie) OS	-1,00 $\pm$ 2,15	-1,09 $\pm$ 1,88	-0,70 $\pm$ 2,24	-0,67 $\pm$ 1,96	-0,99 $\pm$ 1,60	-0,12 $\pm$ 3,34
Augeninnendruck (mmHg) OD	15,2 $\pm$ 2,9	14,7 $\pm$ 3,0	15,0 $\pm$ 3,1	16,5 $\pm$ 3,2	15,4 $\pm$ 4,6	16,6 $\pm$ 4,5
Augeninnendruck (mmHg) OS	15,2 $\pm$ 2,9	14,6 $\pm$ 2,8	14,5 $\pm$ 3,1	15,2 $\pm$ 3,0	16,2 $\pm$ 3,9	14,7 $\pm$ 1,5
Gesichtsfelddefekt min 2 OD (n/n)	8/129 (6,2%)	7/122 (5,7%)	4/74 (5,4%)	2/15 (13,3%)	4/32 (12,5%)	0/5 (0%)
Gesichtsfelddefekt min 2 OS (n/n)	12/127 (9,4%)	6/115 (5,2%)	3/72 (4,2%)	1/15 (6,7%)	4/34 (11,8%)	0/3 (0%)
IOD selbstberichtet erhöht	5 (3,9%)	7 (5,9%)	5 (6,8%)	2 (13,3%)	2 (6,5%)	1 (20%)

mmHg - Millimeter Quecksilbersäule; dpt – Dioptrien; GA – Gestationsalter in SSW; ROP – Frühgeborenenretinopathie; n – Anzahl; OD – Rechtes Auge; OS – Linkes Auge

4.2. Papillenmorphologie

4.2.1. Deskriptive Papillenmorphologie

In Tabelle 5 sind die vertikale Papillenlänge und der vertikale Exkavationsdurchmesser sowie die VCDR und der längste und kürzeste Papillendurchmesser dargestellt. Es zeigte sich, dass die Gruppe 4 ($GA \leq 28$ SSW ohne ROP) und die Gruppe 5 ($GA \leq 32$ SSW mit ROP ohne Behandlung) eine größere VCDR im Vergleich zur Gruppe der Reifgeborenen aufweisen. Die Teilnehmer mit ROP-Behandlung der Gruppe 6 ($GA \leq 32$ SSW, ROP mit Therapie) weisen im Gegensatz dazu eine kleinere vertikale Exkavation im Vergleich zu den Reifgeborenen auf. Konsistente Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich für die anderen Parameter nicht.

Tabelle 5 – Papillenmorphologie

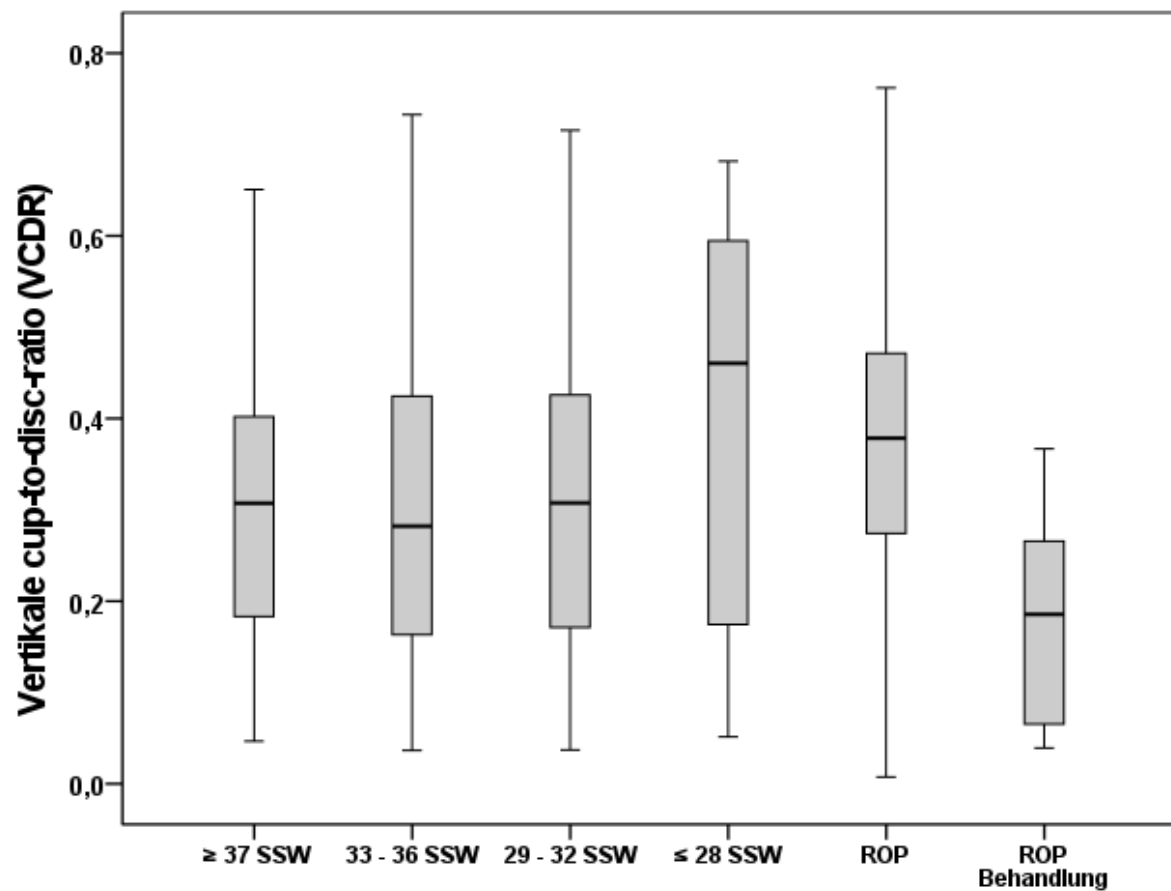
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6	P-
Gestationsalter	GA $\geq$ 37	GA 33 – 36 keine ROP	GA 29 – 32 keine ROP	GA $\leq$ 28 keine ROP	GA $\leq$ 32 ROP ohne Therapie	GA $\leq$ 32 ROP mit Therapie	Wert**
Teilnehmer/Augen (n)	134 / 256	124 / 237	77 / 146	15 / 30	38 / 66	5 / 8	
Rechtes Auge (Augen)	129	122	74	15	32	5	
Vertikale Papillenlänge [mm]	1,77 $\pm$ 0,16	1,73 $\pm$ 0,16	1,69 $\pm$ 0,18 [#]	1,79 $\pm$ 0,24	1,74 $\pm$ 0,21	1,90 $\pm$ 0,22	0,020
Vertikaler Exkavationsdurchmesser [mm]	0,53 $\pm$ 0,28	0,54 $\pm$ 0,31	0,50 $\pm$ 0,32	0,76 $\pm$ 0,45 [#]	0,66 $\pm$ 0,36	0,31 $\pm$ 0,23 [#]	0,040
VCDR	0,30	0,28	0,29	0,41 [#]	0,37 [#]	0,16 [#]	0,017
- VCDR (iQR)	(0,18; 0,40)	(0,17; 0,43)	(0,14; 0,39)	(0,17; 0,60)	(0,26; 0,46)	(0,06; 0,27)	
Längster Papillendurchmesser [mm]	1,83 $\pm$ 0,16	1,79 $\pm$ 0,16	1,73 $\pm$ 0,18	1,85 $\pm$ 0,23	1,78 $\pm$ 0,20	1,92 $\pm$ 0,17	0,003
Kürzester Papillendurchmesser [mm]	1,63 $\pm$ 0,17	1,59 $\pm$ 0,15 [#]	1,57 $\pm$ 0,18 [#]	1,66 $\pm$ 0,19	1,60 $\pm$ 0,16	1,70 $\pm$ 0,13	0,037
Papillenfläche [mm ²]	2,36 $\pm$ 0,42	2,24 $\pm$ 0,37 [#]	2,15 $\pm$ 0,44 [#]	2,43 $\pm$ 0,55	2,26 $\pm$ 0,46	2,57 $\pm$ 0,40	0,004
Linkes Auge (Augen)	127	115	72	15	34	3	
Vertikale Papillenlänge [mm]	1,76 $\pm$ 0,16	1,75 $\pm$ 0,17	1,69 $\pm$ 0,17	1,79 $\pm$ 0,20	1,79 $\pm$ 0,21	1,80 $\pm$ 0,21	0,071
Vertikaler Exkavationsdurchmesser [mm]	0,55 $\pm$ 0,29	0,53 $\pm$ 0,32	0,55 $\pm$ 0,29	0,77 $\pm$ 0,43 [#]	0,70 $\pm$ 0,32 [#]	0,40 $\pm$ 0,32	0,026
VCDR	0,31	0,29	0,31	0,46 [#]	0,39 [#]	0,21	0,014
- VCDR (iQR)	(0,20; 0,31)	(0,16; 0,42)	(0,21; 0,44)	(0,17; 0,59)	(0,32; 0,49)	(0,06; 0,21)	
Längster Papillendurchmesser [mm]	1,79 $\pm$ 0,17	1,78 $\pm$ 0,19	1,75 $\pm$ 0,16	1,83 $\pm$ 0,19	1,82 $\pm$ 0,20	1,82 $\pm$ 0,14	0,42
Kürzester Papillendurchmesser [mm]	1,60 $\pm$ 0,18	1,59 $\pm$ 0,16	1,58 $\pm$ 0,19	1,67 $\pm$ 0,20	1,62 $\pm$ 0,17	1,57 $\pm$ 0,05	0,64
Papillenfläche [mm ²]	2,27 $\pm$ 0,45	2,24 $\pm$ 0,42	2,19 $\pm$ 0,44	2,43 $\pm$ 0,52	2,34 $\pm$ 0,47	2,23 $\pm$ 0,15	0,52

GA – Gestationsalter in SSW; ROP – Frühgeborenenretinopathie; mm – Millimeter, ° – Grad, iQR – 25/75 Interquartilsabstand, n – Anzahl

Kruskal Wallis Test wurde zum Vergleich der einzelnen Gruppen verwendet und ein globaler P-Wert **wird für alle Gruppen dargestellt

statistische Unterschiede (p<0,05) im Vergleich zur Kontrollgruppe

Abbildung 10 – Boxplot der VCDR für die verschiedenen Studiengruppen



Boxplot der VCDR aufgetragen gegen das GA und das Auftreten einer ROP mit und ohne Therapie. Die Gruppe der extrem Frühgeborenen ($GA \leq 28$ SSW ohne ROP) und die ROP-Gruppe ohne Behandlung wiesen im Vergleich zu den Reifgeborenen eine vergrößerte VCDR auf, die Probanden mit ROP und Therapie eine kleinere VCDR.

4.2.2. Assoziationsanalyse der Papillenparameter

VCDR

Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, sphärischem Äquivalent und Papillengröße war die VCDR mit einem geringeren GA ($B=-0,004$ [95%-KI: -0,01; -0,001] ratio; $p=0,005$), einem geringeren Geburtsgewicht ($B=-0,02$ [95%-KI: -0,03; -0,01] ratio; $p<0,001$), einer geringeren Geburtsgewichtspersentile ($B=-0,001$ [95%-KI: -0,001; -0,00] ratio; $p=0,017$) und mit der ROP-Behandlung assoziiert ($B=-0,17$ [95%-KI: -0,29; -0,04] ratio; $p=0,010$). Im Gegensatz dazu zeigte sich kein Zusammenhang mit dem postnatalen ROP-Auftreten, perinatalen Komplikationen, Präeklampsie, Plazentainsuffizienz, Rauchen während der Schwangerschaft und Stillen.

Tabelle 6 - Assoziationsanalyse der VCDR mit der perinatalen Vorgeschichte

	Univariat		Adjustiertes Modell	
	Schätzer [95% KI]	p	Schätzer [95% KI]	p
VCDR [mm]	B [95% KI]		B [95% KI]	
Gestationsalter (SSW)	-0,00 (-0,01; 0,00)	0,06	-0,004 (-0,01; -0,001)	0,005
Geburtsgewicht (kg)	-0,02 (-0,04; -0,00)	0,044	-0,02 (-0,03; -0,01)	<0,001
Geburtsgewichtspersentile	-0,00 (-0,00; 0,00)	0,14	-0,001 (-0,001; -0,00)	0,017
ROP (ja)	0,05 (-0,01; 0,11)	0,09	0,04 (-0,05; 0,09)	0,074
ROP Therapie (ja)	0,09 (0,00; 0,17)	0,04	-0,17 (-0,29; -0,04)	0,010
Präeklampsie (ja)	0,004 (-0,10; 0,11)	0,94	0,04 (-0,00; 0,08)	0,08
Plazentainsuffizienz	-0,01 (-0,11; 0,09)	0,85	0,02 (-0,04; 0,07)	0,50
Rauchen in der Schwangerschaft (ja)	-0,01 (-0,05; 0,04)	0,80	-0,03 (-0,09; 0,02)	0,25
Stillen (ja)	-0,01 (-0,05; 0,04)	0,79	-0,003 (-0,03; 0,02)	0,84

B – Schätzer in der linearen Regression; KI – Konfidenzintervall; mm – Millimeter, kg – Kilogramm, n = 393

VCDR: Lineare Regressionsanalyse unter Nutzung generalisierter Schätzungsgleichungen zur Korrelationsprüfung zwischen rechten und linken Augen

Modell 1: Univariates Modell

Modell 2: Multivariates Modell mit zusätzlicher Adjustierung für Geschlecht, Alter, sphärischem Äquivalent. Die Papillenfläche wurde zusätzlich in die VCDR-Analysen mit einbezogen.

Papillenfläche

Die Papillenfläche zeigte keinen Zusammenhang mit dem GA, Geburtsgewicht, Geburtsgewichtspersentile, ROP, ROP-Therapie, Präeklampsie, Rauchen während der Schwangerschaft und Stillen. Es zeigte sich lediglich ein Trend zu einer größeren Papillenfläche bei perinatalen Komplikationen (B=0,19 [95%-KI: -0,01; 0,39] mm²; p=0,06) (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7 - Assoziationsanalyse der vertikalen Papillenfläche mit der perinatalen Vorgeschichte

	Univariat		Adjustiertes Modell	
	Schätzer [95% KI]	p	Schätzer [95% KI]	p
Papillenfläche (mm ²)	B [95% KI]	p	B [95% KI]	p
Gestationsalter (SSW)	0,00 (-0,01; 0,01)	0,66	0,00 (-0,01; 0,01)	0,54
Geburtsgewicht (kg)	0,02 (-0,02; 0,06)	0,36	0,02 (-0,02; 0,07)	0,34
Geburtsgewichtspersentile	0,00 (-0,00; 0,00)	0,67	0,00 (-0,001; 0,001)	0,62
ROP (ja)	0,08 (-0,06; 0,22)	0,26	-0,07 (-0,20; 0,07)	0,33
ROP Therapie (ja)	0,21 (-0,06; 0,47)	0,13	0,16 (-0,08; 0,41)	0,20
Perinatale Komplikationen (ja)	0,21 (0,001; 0,42)	0,049	0,19 (-0,01; 0,39)	0,063
Präeklampsie (ja)	-0,02 (-0,14; 0,09)	0,70	-0,01 (-0,12; 0,10)	0,82
Plazentainsuffizienz	0,14 (-0,29; -0,002)	0,047	-0,11 (-0,52; 0,03)	0,12
Rauchen in der Schwangerschaft (ja)	0,01 (-0,14; 0,16)	0,90	0,02 (-0,13; 0,170,0)	0,087
Stillen (ja)	0,00 (-0,08; 0,09)	0,93	0,02 (-0,13; 0,17)	0,77

B – Schätzer in der linearen Regression; KI – Konfidenzintervall; mm – Millimeter, kg –Kilogramm, n = 393

Papillenfläche: Lineare Regressionsanalyse unter Nutzung generalisierter Schätzungsgleichungen zur Korrelationsprüfung zwischen rechten und linken Augen

Modell 1: Univariates Modell

Modell 2: Multivariables Modell mit zusätzlicher Adjustierung für Geschlecht, Alter, sphärischem Äquivalent.

4.2.3. Verdrehung und Verkipfung des Sehnervs

In Abbildung 10 ist die Verdrehung (Torsion) und Verkipfung (Tilt) des Sehnervs dargestellt. Probanden mit ROP-Therapie hatten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verdrehte Papillen im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe ($p=0,006$) (Tabelle 7) und wiesen verminderte absolute Torsionswinkel auf. Der Makula-Papillen-Winkel belief sich auf $6,95 \pm 4,75$ Grad in der reifgeborenen Kontrollgruppe ($GA \geq 37$ SSW), $6,10 \pm 4,80$ Grad in Gruppe 2 ($GA 33 - 36$ ohne ROP), $6,54 \pm 4,30$ Grad in Gruppe 3 ($GA 29 - 32$ ohne ROP), $7,43 \pm 5,69$ Grad in Gruppe 4 ($GA \leq 28$ SSW ohne ROP), $6,00 \pm 5,72$ Grad in Gruppe 5 ($GA \leq 32$ SSW mit ROP), $7,50 \pm 4,50$ Grad in Gruppe 6 ($GA \leq 32$ SSW mit postnataler ROP-Therapie). Es bestand nur ein signifikanter Unterschied der Makula-Papillen-Winkel zwischen der reifgeborenen Kontrollgruppe und Gruppe 2 ($GA 33 - 36$ SSW ohne ROP) ($P=0,021$). Weiterhin wiesen ehemalige Frühgeborene (Gruppe 3, $GA 29-32$ SSW) eine Tendenz zu häufigerer Papillentorsion ebenso wie zu vergrößerten Torsionswinkeln auf. Extrem frühgeborene Probanden (Gruppe 5, $GA \leq 28$ SSW) wiesen dagegen eine Tendenz zu geringeren absoluten Torsionswinkeln auf. Bei den sehr Frühgeborenen ($GA 29 - 32$ SSW) wiesen lediglich die linken Augen einen statistisch signifikanten größeren Torsionswinkel auf. Für die Verkipfung beziehungsweise den Ovalitätsindex ergab sich für beide Augen kein statistisch signifikanter Zusammenhang im Bezug auf das GA.

Tabelle 7 – Deskriptive Analyse von Verdrehung und Verkipfung

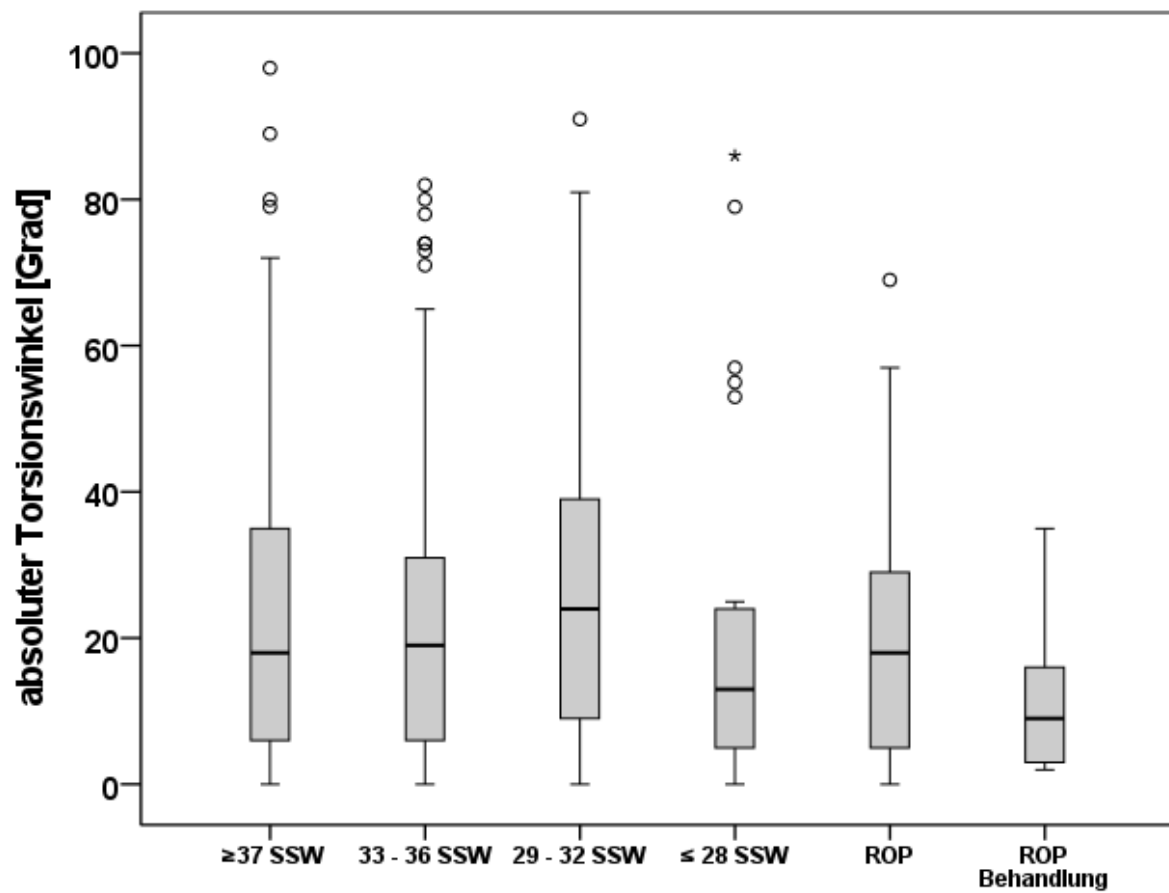
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6	P-
Gestationsalter	GA ≥ 37	GA 33 – 36 keine ROP	GA 29 – 32 keine ROP	GA ≤ 28 keine ROP	GA ≤ 32 ROP ohne Therapie	GA ≤ 32 ROP mit Therapie	Wert**
Teilnehmer/Augen (n)	134 / 256	124 / 237	77 / 146	15 / 30	38 / 66	5 / 8	
Rechtes Auge (Augen)	129	122	74	15	32	5	
Torsionswinkel (absolut) [°]	17 (4; 35)	19 (6; 31)	18 (4; 36)	13 (10; 24)	17 (4; 29)	12 (3; 28)	0,093
Verkippt [ja] (n(%))	11 (8,5)	11 (9,0)	6 (8,1)	0 (0)	1 (3,1)	0 (0)	0,44
Verdreht [ja] (n(%))	72 (55,8)	69 (56,6)	42 (56,8)	6 (40,0)	17 (53,1)	2 (40,0)	0,84
Linkes Auge (Augen)	127	115	72	15	34	3	
Torsionswinkel (absolut) [°]	22 (9; 35)	18 (6; 32)	29 (16; 42) [#]	13 (5; 24)	19 (7; 30)	6 (2; 6)	0,003
Verkippt [ja] (n(%))	12 (9,4)	8 (7,0)	4 (5,6)	0 (0)	1 (2,9)	1 (33,3)	0,27
Verdreht [ja] (n(%))	79 (62,2)	66 (57,4)	54 (75)	6 (40%)	21 (61,8)	0 (0)	0,009

GA – Gestationsalter in SSW; ROP – Frühgeborenenretinopathie; ° – Grad, n - Anzahl

Der Kruskal Wallis Test wurde zum Vergleich der einzelnen Gruppen verwendet und ein globaler P-Wert **wird für alle Gruppen dargestellt

statistische Unterschiede ($p<0,05$) im Vergleich zur Kontrollgruppe

Abbildung 11 - Boxplot der absoluten Torsionswinkel für die einzelnen Studiengruppen



Probanden mit ROP-Therapie wiesen im Vergleich zu Reifgeborenen statistisch verringerte absolute Torsionswinkel auf, während extrem Frühgeborene ($GA \leq 28$ SSW) lediglich eine Tendenz zu weniger stark verdrehten Papillen aufwiesen, die sich jedoch nicht signifikant zeigte.

4.2.4. Assoziationsanalysen zur Papillentorsion

In Tabelle 8 sind die Assoziationsanalysen zur Papillenverdrehung dargestellt. Im adjustierten Modell zeigte der Torsionswinkel (Absolutwert) eine inverse Assoziation mit der ROP-Therapie ($B = -12,6$ [95%-KI: -20,7; -4,39] Grad; $p = 0,003$) und Präeklampsie ($B = -4,01$ [95%-KI: -7,78; -0,24] Grad; $p = 0,038$), jedoch nicht mit dem GA, Geburtsgewicht, der Geburtsgewichtspersentile, dem ROP-Auftreten, perinatalen unerwünschten Ereignissen, Plazentainsuffizienz, Rauchen während der Schwangerschaft und Stillen.

Tabelle 8 – Assoziationsanalyse der Torsionswinkel mit der perinatalen Vorgeschichte ($n = 393$)

	Univariat		Adjustiertes Modell	
	Schätzer [95% KI]	p	Schätzer [95% KI]	p
Torsionswinkel (absolut) [Grad]	B [95% KI]	p	B [95% KI]	p
Gestationsalter (SSW)	-0,03 (-0,40; 0,35)	0,89	-0,07 (-0,35; 0,21)	0,61
Geburtsgewicht (kg)	0,00 (-2,13; 2,13)	1,0	0,12 (-1,84; 2,08)	0,90
Geburtsgewichtspersentile	-0,05 (-0,12; 0,02)	0,13	-0,01 (-0,08; 0,06)	0,77
ROP (ja)	-3,78 (-7,48; -0,08)	0,045	-4,23 (-9,37; 0,91)	0,10
ROP Therapie (ja)	-11,3 (-17,4; -5,22)	<0,001	-12,6 (-20,7; -4,39)	0,003
Perinatale Komplikationen (ja)	-3,27 (-7,74; 1,19)	0,147	-4,30 (-8,71; 0,11)	0,056
Präeklampsie (ja)	-4,33 (-8,73; 0,07)	0,053	-4,01 (-7,78; -0,24)	0,038
Plazentainsuffizienz	-1,29 (-6,02; 3,45)	0,45	-0,31 (-5,24; 4,62)	0,90
Rauchen in der Schwangerschaft (ja)	-1,71 (-6,87; 3,46)	0,51	-0,75 (-6,10; 4,61)	0,78
Stillen (ja)	-3,00 (-5,86; -0,13)	0,041	-2,80 (-6,15; 0,56)	0,10

B – Schätzer in der linearen Regression; KI – Konfidenzintervall;
Torsionswinkel wurden absolut angegeben: Lineare Quantil-Mischmodellanalyse
Modell 1: Univariates Modell
Modell 2: Mit zusätzlicher Bereinigung für Geschlecht, Alter, sphärischem Äquivalent.

4.2.5. Reliabilität der Messung

Für die Messungen bezüglich der Papillenparameter erfolgte die Berechnung der Intra-class-Korrelationskoeffizienten (ICC) zur Einschätzung der untersucherbedingten Retest-Reliabilität. Für die gemessenen Papillenparameter bezüglich der Papillengröße, Verdrehung und Verkipfung beliefen sich die ICC im Bereich von $ICC = 0,674$ (95% - KI 0,533; 0,779) bei der Vermessung der Torsionswinkel bis $0,939$ (95% - KI 0,906; 0,961) bei der Vermessung des kurzen Papillendurchmessers.

4.3. Morphologische Veränderungen der Makula

Für die Beurteilung der AMD-relevanten Veränderungen waren von den 450 Teilnehmern die rechten Augen von 402 und die linken Augen von 410 Probanden auswertbar (Tabelle 9). Insgesamt waren Drusen medialer Größe ($<125\ \mu\text{m}$) lediglich in den Gruppen 1 (GA ≥ 37 SSW) und 2 (GA 33 – 36 SSW) vorhanden, alle weiteren Gruppen, insbesondere auch die Gruppen mit ROP wiesen keinerlei Drusen auf. Drupelets ($>63\ \mu\text{m}$) waren insgesamt häufiger zu beobachten, wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigte. Die Einteilung bezüglich des Auftretens einer AMD nach den Regeln des Konsortiums würde eine milde Frühform der AMD bei gleichzeitig vorhandenen Drusen ($<125\ \mu\text{m}$) und Hypo- beziehungsweise Hyperpigmentierung des Fundus diagnostiziert werden. In den vorliegenden Analysen wurde lediglich bei 3 Probanden überhaupt eine solche Kombination vorgefunden.

Tabelle 9 – Deskriptive Statistik des Auftretens von Drusen und Drupelets

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6	P-Wert
Gestationsalter	GA ≥ 37	GA 33 – 36	GA 29 – 32	GA ≤ 28	GA ≤ 32	GA ≤ 32	
		Keine ROP	Keine ROP	Keine ROP	ROP ohne Therapie	ROP mit Therapie	
Teilnehmer (n) / Augen (n)	140/280	137/274	92/184	18/36	48/88	15/30	
Rechtes Auge							
Bewertbares Fundusfoto	132	130	82	18	35	5	
Drusen	2 (1,5%)	1 (0,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,8
Drupelets	4 (3%)	8 (6,2%)	2 (2,4%)	1 (5,6%)	2 (5,7%)	0 (0%)	0,8
Linkes Auge							
Bewertbares Fundusfoto	134	129	85	18	38	6	
Drusen	4 (3,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,14
Drupelets	8 (6%)	7 (5,4%)	4 (4,7%)	2 (11,1%)	3 (7,9%)	1 (16,7%)	0,7

GA – Gestationsalter in SSW; ROP – Frühgeborenenretinopathie; n - Anzahl

Der Kruskal Wallis Test wurde zum Vergleich der einzelnen Gruppen verwendet und ein globaler P-Wert wird für alle Gruppen dargestellt

statistische Unterschiede ($p < 0,05$) im Vergleich zur Kontrollgruppe

4.4. Grading der retinalen Pigmentierung

Von den 450 Teilnehmern konnten die Fundusbilder von 820 Augen in die Analyse der Pigmentierung mit einbezogen werden (siehe Tabelle 10). Es zeigte sich, dass eine dunkle Pigmentierung in den beiden ROP-Gruppen mit und ohne Therapie häufiger beobachtet wurde.

Bei der Subanalyse und Einteilung der Pigmentierung in „hell und mittel“ sowie „dunkel“ zeigte sich, dass ehemalige Frühgeborene mit ROP (mit und ohne Therapie) häufiger eine dunklere Pigmentierung als die Reifgeborenen aufwiesen. Bei den Augen der reifgeborenen Probanden zeigte sich bei 25/270 (9,3%) Augen eine dunkle Pigmentierung wohingegen bei Probanden mit ROP in 15/78 Augen (19,2%) eine dunkle Pigmentierung beobachtet wurde. Dieser Unterschied war zwischen den Gruppen signifikant ($p=0,025$). Während die Probanden mit ROP-Behandlung (10 Augen) zu 50% eine dunklere Pigmentierung aufwiesen, waren es in der reifgeborenen Kontrollgruppe lediglich 25 von 270 Augen (9,3%).

Tabelle 10 – Retinale Pigmentierung in den einzelnen Studiengruppen

Gestationsalter	Gruppe 1 GA ≥ 37	Gruppe 2 GA 33 – 36 keine ROP	Gruppe 3 GA 29 – 32 keine ROP	Gruppe 4 GA ≤ 28 keine ROP	Gruppe 5 GA ≤ 32 ROP ohne Therapie	Gruppe 6 GA ≤ 32 ROP mit Therapie	P-Wert
Teilnehmer (n) / Augen (n)	140/280	137/274	92/184	18/36	48/88	15/30	
Rechtes Auge							
Bewertbare Funduspigmentierung	134	131	82	18	37	5	
Helle retinale Pigmentierung	16 (11,9%)	12 (9,2%)	10 (12,2%)	2 (11,1%)	6 (16,2%)	0 (0%)	0,061
Mittlere retinale Pigmentierung	104 (77,6%)	99 (75,6%)	61 (74,4%)	12 (66,7%)	21 (56,8%)	2 (40%)	
Dunkle retinale Pigmentierung	14 (10,4%)	20 (15,3%)	11 (13,4%)	4 (22,2%)	10 (27%) [#]	3 (60%) [#]	
Linkes Auge							
Bewertbare Funduspigmentierung	136	130	83	18	41	5	
Helle retinale Pigmentierung	23 (16,9%)	17 (13,1%)	18 (21,7%)	2 (11,1%)	6 (14,6%)	2 (40%)	0,17
Mittlere retinale Pigmentierung	102 (75,0%)	100 (76,9%)	60 (72,3)	14 (77,8%)	30 (73,2%)	1 (20%)	
Dunkle retinale Pigmentierung	11 (8,1%)	13 (10,0)	5 (6,0%)	2 (11,1%)	5 (12,2%)	2 (40%) [#]	

GA – Gestationsalter in SSW; ROP – Frühgeborenenretinopathie, n - Anzahl
 Der Chi-Quadrat-Test wurde zum Vergleich der einzelnen Gruppen verwendet.
[#] statistische Unterschiede ($p<0.05$) im Vergleich zur Kontrollgruppe

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend konnten wir anhand unserer Untersuchungen zeigen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer größeren VCDR mit einem abnehmendem GA, Geburtsgewicht und abnehmender Geburtsgewichtssperzentile besteht. Weiterhin wies die Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen mit ROP-Therapie häufiger einen verminderten Torsionswinkel sowie eine verdrehte Papille auf. Bezüglich des Vorliegens von Netzhautveränderungen im Rahmen einer AMD zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem GA und dem postnatalen Auftreten einer ROP mit dem Vorliegen von Drusen und Drupelets. Lediglich 3 Probanden wiesen insgesamt eine sehr milde Frühform der AMD auf, diese milde Frühform stellte gleichzeitig die Maximalausprägung bei den Probanden dar. Bei der Betrachtung der Netzhautpigmentierung wiesen Probanden mit postnataler ROP unabhängig von der postnatalen Therapie eine dunklere Netzhautpigmentierung auf.

5.2. Stärken und Schwächen

5.2.1. Studiendesign

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist die Tatsache, dass es sich um eine Single-center-Studie handelt, die nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung ist. Darüber hinaus wurde die Studie an in einer deutschen Universitätsklinik geborenen Probanden durchgeführt, was bedeutet, dass die Personen nach Geburt unmittelbar Zugang zur maximalen medizinischen Versorgung hatten. Dies ist von besonderer Bedeutung, da die Universitätsmedizin Mainz die erste pädiatrische Intensivstation Deutschlands betrieb (205), was dazu führen könnte, dass in die vorliegende Studie besonders Frühgeborene und unreife Neugeborene eingeschlossen wurden, die in anderen Kliniken eventuell ein schlechteres Langzeitoutcome erzielt oder nicht überlebt hätten.

Ein weiterer Selektionsbias entstand möglicherweise bei der Rekrutierung der Probanden, da nicht alle potenziellen Probanden erreichbar waren oder einer Studienteilnahme zugesagt haben. Die während der Durchführung bestehende SARS-CoV-19 Pandemie führte zur kurzzeitigen Unterbrechung der Untersuchungen sowie Probandenabsagen. Gegebenenfalls wurden diese Absagen insbesondere von potenziellen Probanden mit Vorerkrankungen getroffen. Aufgrund der Tatsache, dass ehemalige Frühgeborene ein erhöhtes Risiko für Vorerkrankungen haben, könnte dies eventuell eine Verzerrung verursacht haben.

Für die Durchführung der Fundusfotografie ist eine ausreichende Fixierung der Teilnehmer notwendig, die insbesondere bei extrem Frühgeborenen aufgrund der Einschränkungen der Sehfähigkeit und Fixation zur Qualitätsminderung der Fotos und somit zum Ausschluss

beitragen könnte. So wurde bereits in der ELGAN-Studie eine verminderte Fixation beim Auftreten von Hirnschädigungen sowie retinalen Schädigungen vorgefunden. Da vor allem die extrem Frühgeborenen häufiger diese Art von Schädigungen aufweisen, muss auch die Fixationseinschränkung dieser Gruppe beachtet werden (206). Zudem wurden alle Untersuchungen ohne die Applikation zykloplegischer Maßnahmen zur Weitstellung der Pupille durchgeführt, was ebenfalls die Bildqualität, insbesondere die Helligkeit einschränken könnte. Zusätzlich ist der Anteil an Probanden mit therapierter ROP relativ gering im Vergleich zur Gesamtprobandenzahl, was bei der Interpretation der Studienergebnisse ebenfalls berücksichtigt werden sollte.

Der medizinische Fortschritt der Neonatologie in den letzten Jahrzehnten seit 1970 könnte zudem die Vergleichbarkeit innerhalb der Kohorte beeinflussen. Außerdem könnte das Alter der Probanden (18 bis 52 Jahren) zu jung sein um Frühstadien von altersbedingten Augenerkrankungen wie z.B. der AMD zu detektieren. Die Prävalenz der frühen AMD beträgt entsprechend den Ergebnissen einer deutschen bevölkerungsbasierten Studie 3,8% bei Personen im Alter von 35 bis 44 Jahren (174). Im Gegensatz hierzu waren die Probanden in der GPES im Schnitt knapp 30 Jahre alt (Gruppe 1), die ehemaligen Frühgeborenen noch deutlich jünger (etwa 22 (Gruppe 4) bis 29 Jahre (Gruppe 2)).

Zu den Stärken der Studie zählt die große Anzahl der untersuchten Probanden. Insbesondere die große Probandenanzahl in der Gruppe der extrem Frühgeborenen unterhalb eines GAS von 29 SSW kann als besondere Stärke der Studie angesehen werden. Die Teilnahme vieler frühgeborener Probanden ohne ROP erlaubt zudem eine bessere Vergleichbarkeit des Einflusses von Frühgeburtlichkeit unabhängig von dem Auftreten einer postnatalen ROP. Zusätzlich wurde bei allen Probanden eine perinatale Datenerhebung aus den Patientenakten der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt, um diese perinatalen Parameter und deren Einfluss in multivariablen Analysen berücksichtigen zu können. Darüber hinaus ermöglicht die vorliegende Arbeit nicht nur eine Untersuchung des Einflusses von Frühgeburtlichkeit sondern ebenfalls die Analyse der Effekte einer perinatalen Hypo- und Hypertrophie. Nicht jedes frühgeborene Kind ist auch ein Kind mit zu leichtem Geburtsgewicht und umgekehrt, auch wenn viele frühgeborene Kinder mit einem Gewicht von unter 2500g und somit einem zu niedrigen Gewicht zur Welt kommen. Aus diesem Grund berücksichtigen wir in der vorliegenden Arbeit die Geburtsgewichtssperzentilen der Probanden, welche das Geburtsgewicht in Relation zur Schwangerschaftswoche setzen, somit ein Indikator für eine perinatale Hypo- und Hypertrophie sind und einen Surrogatmarker für eine intrauterine Wachstumsrestriktion und Mangelernährung sein können.

5.2.2. Papillenmorphologie

Die Ermittlung der VCDR erfolgte manuell und dabei wurde der Papillenrand und der Rand der Exkavation festgelegt. Eine Limitation der Messungen der VCDR ist die Tatsache, dass die Exkavation der Papillen sowie deren Rand nicht immer eindeutig abgrenzbar sind.

Die Papillen wurden zusätzlich auf ihre Verkipfung und Verdrehung untersucht und die Papillenfläche wurde anhand des für die Verkipfung und Verdrehung zu beurteilenden Ovals berechnet. Eine Limitation ist, dass bei vermehrt gekippten Papillen die Papillenfläche als fälschlicherweise zu klein beurteilt werden könnte, da die Messung der Papillenfläche lediglich zweidimensional durchgeführt wird. Bei gekippten Papillen wäre eine andere Aufblickrichtung zur Beurteilung der papillären Fläche notwendig. Eine weitere Restriktion der Vermessung von verkippten und verdrehten Sehnerven ist die fehlende pharmakologische Mydriasis bei den Probanden und die teilweise reduzierte Bildqualität, die zum Ausschluss von Bildern geführt hat. Eine weitere Limitation ist die Messmethode der Papillengrenzen, vor allem bei stark gekippten oder gedrehten Papillen, die teilweise halbmondförmige Atrophiezonen aufwiesen, sowie Papillen, bei denen die Ränder bedingt durch Unschärfe nicht an allen Seiten gut sichtbar abgegrenzt werden konnten. In der Literatur existieren verschiedene Daten bezüglich der Cut-off-Points von verdrehten und verkippten Papillen, auch abhängig davon, ob die Beurteilung anhand von Fundusfotografien oder direkter Spaltlampenbeurteilung erfolgte. Außerdem berechnen einige Autoren den Quotienten aus dem längsten und dem kürzesten papillären Durchmesser, andere verwenden den Quotienten aus kürzestem durch längsten Durchmesser. Zusätzlich sollte bei der Untersuchung auf Verdrehung berücksichtigt werden, dass bei einer horizontalen verkippten Achse möglicherweise fälschlicherweise eine stark verdrehte Papille angenommen wird.

5.2.3. Beurteilung auf Drusen und AMD

In der Literatur findet sich eine große Heterogenität von AMD-Bewertungssystemen, was den Vergleich von den verschiedenen Studien erheblich erschwert. Im Rahmen des AMD-Konsortiums wurden große AMD-Studien mit dem Ziel verglichen, ein einheitliches Bewertungssystem zu definieren. Die war auch der Grund warum in der vorliegenden Arbeit das Bewertungssystem des AMD-Konsortiums für die Untersuchung auf das Vorliegen von einer AMD verwendet wurde (204).

Der Vorteil des Bewertungssystems nach den Regeln des AMD-Konsortiums stellte die für diese Einteilung lediglich relevante Drusengröße in Drusen mit einem Durchmesser über und unter 125µm dar. Für die Untersuchungen der Probanden war es aufgrund des jungen Alters wichtig, bereits sehr frühe Stadien der AMD erkennen zu können. Zusätzlich zu den Einstufungen des AMD-Konsortiums in Drusengröße kleiner und größer als 125 µm analysierten wir gesondert das Auftreten von Drupelets (Drusendurchmesser unter 63 µm),

um eine mögliche Häufung dieser sehr kleinen und frühen Drusenform beurteilen zu können, auch wenn sie noch nicht gemeinsam mit Pigmentierungsauffälligkeiten auftreten, um konsortiumsgetreu als AMD zu gelten. Eine Studie von Ferris und Kollegen untersuchte die Progression von Drupelets hinsichtlich einer Vergrößerung zu der nach ihrem Bewertungssystem späten AMD-Formen (hier ähnlich wie beim Bewertungssystem des AMD-Konsortiums durch neovaskuläre AMD und/oder geographische Atrophie bezeichnet), fanden jedoch keine Progression zu später AMD oder einer relevanten Vergrößerung von Drusen auf über 125µm innerhalb von 10 Jahren (207) und bezeichneten die Drupelets daher lediglich als normale Alterserscheinung.

5.2.4. Beurteilung der Funduspigmentierung

Die Untersuchung der Funduspigmentierung in den 30°-Bildern der Makula und die Einteilung in hell, mittel und dunkel anhand der sichtbaren Gefäße ist limitiert, weil dies keine quantitative Analyse des Melaninvorkommens ermöglicht, sondern lediglich ein Anhaltspunkt für die Gesamtpigmentierung ist. Es kann zudem nicht zwischen Melaninvorkommen in der Choroidea oder der Retina unterschieden werden (208). Als Vorteil kann jedoch das non-invasive Messverfahren sowie die Vergleichbarkeit zu zwei früheren Studien (191, 209) aufgeführt werden, welche dieses Bewertungssystem bei ehemals frühgeborenen Personen bereits benutzten.

5.3. Validität und Reproduzierbarkeit der Messungen

Die Bewertung für retinale Auffälligkeiten sowie für die Beurteilung der Sehnervenmorphologie erfolgte anhand von Fundusfotos und definierten Untersuchungsalgorithmen, welche aufgrund zuvor erfolgter Literaturrecherche ausgewählt wurden. Die Durchführung der VCDR-Vermessungen sowie der Beurteilung retinaler Auffälligkeiten erfolgte durch jeweils für das Geburtsgewicht maskierte Untersucher. Deshalb ist eine Untersucher-abhängige Verzerrung unwahrscheinlich. Zusätzlich zeigte sich ein hoher Intra-Class-Korrelationskoeffizient bei den Papillenvermessungen, weshalb wir von einer guten Retest-Reliabilität und Validität der Messungen ausgehen.

Die Beurteilung der Verkipfung und Verdrehung der Papillen erfolgte durch eine Ärztin, die zunächst einhundert Bilder testweise und nach Überprüfung durch einen erfahrenen Ophthalmologen nochmals alle Bilder vermaß. Alle Messungen wurden abschließend wieder durch einen erfahrenen Ophthalmologen geprüft und bei Abweichungen erneut durchgeführt. Es erfolgte zudem ein Ausschluss der Bilder bei zu geringer Qualität, Unschärfe oder unzureichender Zentrierung, um die Gefahr von Fehlmessungen zu reduzieren. How und Kollegen untersuchten Fundusfotografien auf die Verkipfung mit der Berechnung des

Ovalitätsindex und verglichen ihre Ergebnisse mit denen, die mittels stereoskopischer Bilder beurteilt wurden. Ihren Ergebnissen zufolge belief sich die Sensitivität ihrer Methode der Fundusfotografiebeurteilung auf 56,7%, die Spezifität auf 94%. Ein geringer Unterschied zu unseren Untersuchungen ist der bei ihnen geringfügig tiefer angesetzte Cut-Off-Point bei einem Verkippungs-Index von 0,75 (164). Marsh-Tootle und Kollegen betonen anhand ihrer Daten, dass die Ovalität einer Papille nicht zwingend mit einer Verkippung gleichzusetzen ist, da mithilfe der zusätzlichen Nutzung des OCTs in Studien zur Verkippung im Vergleich zwischen Ovalität auf Fundusbildern und der Beurteilung von OCT-Bildern nur eine geringe Übereinstimmung vorgefunden wurde. Die Autoren schlussfolgern, dass eine ledigliche Untersuchung mit Fundusfotografien ohne OCT-Vergleich eine Validitätseinschränkung darstellt (210).

Die Messungen hinsichtlich der AMD-Auffälligkeiten wurden von einer erfahrenen Ophthalmologin vorgenommen. Die Messung und Validierung nach dem vereinheitlichten Schema aus großen AMD-Studien trugen zu einer erhöhten Validität bei.

5.4. Patientencharakteristika

Das Probandenkollektiv der vorliegenden Arbeit wurde im aktuellen Alter zwischen 18 und 52 Jahren untersucht. Insgesamt handelt es sich hierbei um die größte und älteste Kohorte weltweit in welcher die Langzeiteffekte von Frühgeburtlichkeit und assoziierter Faktoren auf die Augenentwicklung untersucht wurde. Eine Limitation ist, dass die Kohorte für die Untersuchung des Auftretens altersbedingter Augenerkrankungen relativ jung ist. Deshalb besteht die Möglichkeit, dass sich auch noch in der Zukunft ein gehäuftes Auftreten von altersassoziierten Augenerkrankungen wie z.B. der AMD bei dem Frühgeborenenkollektiv zeigen könnte, obwohl sich im Rahmen der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang gezeigt hat. Zusätzlich waren die Teilnehmer der Kontrollgruppe im Vergleich zu den Frühgeborenen etwas älter, was ebenfalls Unterschiede für das Auftreten altersbedingter Erkrankungen reduzieren könnte. Weiterhin ist zu erwähnen, dass der Anteil an Probanden mit niedrigem ROP-Stadium ohne Behandlung deutlich höher ist als die Anzahl an Teilnehmern mit ROP-Behandlung und fortgeschrittenem ROP-Stadium. Dies gilt es bei der Betrachtung der Auswirkungen der ROP und der ROP-Behandlung in der vorliegenden Arbeit ebenfalls zu berücksichtigen. Zusätzlich zeigte sich, dass umso häufiger postnatale Komplikationen auftraten, je unreifer die Probanden geboren waren. Dies ist kongruent zu der medizinischen Literatur in der vielfältig berichtet wurde, dass Frühgeborene ein deutlich erhöhtes Risiko für perinatale Komplikationen wie z.B. die BPD (101), die NEC (211) und das Auftreten einer Sepsis haben (212).

In die vorliegende Arbeit wurden ehemalige Neugeborene der Universitätsmedizin Mainz in Deutschland eingeschlossen, weshalb die meisten Teilnehmer kaukasischer Abstammung

waren. Deshalb können die Daten unserer Studie nur eingeschränkt auf andere Ethnien übertragen werden. Außerdem ist aufgrund des monozentrischen Studiendesigns keine Verallgemeinerung auf die Allgemeinbevölkerung möglich.

Die Teilnehmer der GPES wurden entsprechend dem GA in verschiedene Gruppen unterteilt, was erstmals einen Vergleich der Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit unabhängig von dem Auftreten einer ROP ermöglicht. Dies ist von besonderer Bedeutung, da 84% aller Frühgeborenen moderat oder spät Frühgeborene mit einem GA über 32 SSW sind (213). In bisherigen Studien bei Kindern wurde diese Gruppe der Frühgeborenen nur selten untersucht beziehungsweise wurden meist nur Daten zu extrem Frühgeborenen erhoben. Deshalb ermöglicht das Probandenkollektiv der GPES einen völlig neuen Einblick in die Langzeitauswirkungen von verschiedenen Reifegraden bei Frühgeborenen ohne und mit postnatalem Auftreten einer ROP im Erwachsenenalter. Für das Probandenkollektiv der GPES sollte zusätzlich berücksichtigt werden, dass alle Teilnehmer zwischen 1969 und 2002 geboren waren und in diesem Zeitraum keine ROP-Therapie beziehungsweise später eine ROP-Therapie mittels Diodenlaser oder eine Kältebehandlung durchgeführt wurde und bei keinem der Teilnehmer eine Anti-VEGF-Behandlung stattfand.

5.5. Sehnervenmorphologie

5.5.1. Papillenvermessung

VCDR, Papillenexkavation und Parameter der Frühgeburtlichkeit

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer größeren VCDR und niedrigem GA, Geburtsgewicht und Geburtsgewichtssperzentile. Teilnehmer mit einer postnatalen ROP-Behandlung wiesen eine kleinere VCDR auf.

Bereits im Jahr 1978 wurde von Fledelius eine größere CDR bei 10-jährigen Probanden mit niedrigem Geburtsgewicht (<2000g) beschrieben (28). In Kongruenz hierzu berichteten Samarawickrama und Kollegen in ihren OCT-Untersuchungen an ehemaligen Frühgeborenen im Alter von 12 Jahren (GA unterhalb 37 SSW, Geburtsgewicht unter 2500g) über einen Zusammenhang von niedrigem Geburtsgewicht und einer größeren VCDR. Die Autoren fanden jedoch keinen Zusammenhang mit einem geringem GA (GA < 33 SSW), was möglicherweise durch die geringe Probandenanzahl (n = 86 von 2134 untersuchten Probanden) dieser Gruppe bedingt war. Sie stellten die Vermutung auf, dass die Zunahme der VCDR bei Frühgeborenen mit der Unterbrechung der Reifung der Ganglienzellen zusammenhängen könnte, da diese normalerweise durch ihre Reifung nach 33 SSW eine Vergrößerung des neuroretinalen Randsaums und eine Verringerung der VCDR bewirken würde (25).

Tong und Kollegen untersuchten 44 frühgeborene Säuglinge (im postmenstruellen Alter zwischen 31 und 36 Wochen) mit dem OCT und verglichen die Papillenmorphologie mit der von reifgeborenen Säuglingen. Die Autoren berichteten, dass frühgeborene Säuglinge im Vergleich zu den Reifgeborenen eine größere VCDR aufweisen. Allerdings zeigte der vertikale papilläre Durchmesser als Maß für die Papillengröße in Übereinstimmung zu unseren Daten ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Im Follow-up etwa 5 Wochen nach Erstuntersuchung der Frühgeborenen (um den Zeitpunkt des eigentlichen Geburtstermins, postmenstruelles Alter zwischen 37 und 42 Wochen) wiederum beobachteten die Autoren eine Verkleinerung der VCDR und eine Zunahme des Papillendurchmessers (27).

Park und Kollegen untersuchten mittels indirekter Ophthalmoskopie 92 Probanden im Alter von 0 bis 10 Jahren auf Veränderungen der CDR. In der 5-Jahres-Follow-up-Untersuchung stellten die Autoren fest, dass die CDR bei Frühgeborenen sich doppelt so schnell vergrößerte. Die Autoren stellten eine Prognose für die nächsten Jahrzehnte an und vermuteten, dass diese zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Glaukoms im späteren Erwachsenenalter beitragen könnte. Eine Limitation der Studie ist die nicht quantitativ bestimmte CDR sowie die fehlende Beurteilung der Papillengröße in Bezug auf die CDR (161). Anhand unserer Daten zeigte sich kein Größenunterschied der Papillen, weshalb sehr wahrscheinlich die vergrößerte Exkavation zu der größeren VCDR beigetragen hat. Wikstrand und Kollegen fanden bei Frühgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht im mittleren Alter von 5,4 Jahren eine größere Fläche der Exkavation (19). Darüber hinaus berichteten andere Autoren, dass bei ehemaligen Frühgeborenen mit bekannter Hirnschädigung eine noch größere Exkavation besteht: Akerblom und Kollegen fanden einen signifikant kleineren neuroretinalen Randsaum bei ehemaligen Frühgeborenen im Alter von 5 bis 16 Jahren, was ebenfalls auf eine größere Exkavation in Bezug auf die Papillengröße hinweist (18). Ähnliche Ergebnisse wurden ebenfalls bei Ruberto und Kollegen bei ehemalig moderat Frühgeborenen mit durchschnittlichem GA von 34 SSW beobachtet (214).

Inwieweit eine vergrößerte Exkavation bei frühgeborenen Personen auch im Erwachsenenalter besteht, ist bislang unklar. Carpel und Engstrom beobachteten in einer bevölkerungsbasierten Querschnittsstudie eine Zunahme der CDR bei Probanden im Alter von 4 bis 91 Jahren (215). Folglich kann darüber spekuliert werden, ob die vermehrte Exkavation bei den ehemals Frühgeborenen noch weiter zunehmen könnte.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen berichteten Alshaarawi und Kollegen anhand ihrer HRT Untersuchungen von 32 ehemaligen Frühgeborenen unterhalb 32 SSW im Alter von 8 bis 16 Jahren von keinem Unterschied zwischen der VCDR der Frühgeborenen und der reifgeborenen Kontrollgruppe. Die Autoren dieser Studie schlossen konträr zu uns allerdings Kinder mit Augenvorerkrankungen aus. Außerdem war ihre Teilnehmerzahl relativ gering.

Ebenfalls gegensätzliche Ergebnisse berichteten Park und Kollegen (33), die wie Tong et al. (27) ehemalige Frühgeborene im Säuglingsalter von 36 postmenstruellen Wochen untersuchten. Im Rahmen der Studie wurde anhand der Fundusfotos der Säuglinge die VCDR vermessen. Es wurde bei den Säuglingen weder ein Zusammenhang mit dem GA noch mit dem Geburtsgewicht beobachtet. Eine Limitation der Daten ist der Einschluss von vor allem nur moderaten Frühgeborenen mit durchschnittlichem GA von 30 SSW und lediglich einem Geburtsgewicht zwischen 1300 g und 1500 g. Die Autoren spekulierten, dass sich eine vergrößerte VCDR bei frühgeborenen Säuglingen eventuell erst in der späteren Kindheit entwickeln könnte und sie deshalb keinen Zusammenhang fanden (33). Allerdings fanden Hellström und Kollegen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Exkavationsfläche zwischen Reif- und ehemaligen Frühgeborenen (GA im Mittel 27 SSW) im mittleren Alter von 7 Jahren (21). Die Daten der vorliegenden Arbeit können nun erstmalig zeigen, dass vor allem extrem Frühgeborene unter 29 SSW eine größere VCDR im Vergleich zu Reifgeborenen im Erwachsenenalter aufweisen.

Papillengröße und Parameter der Frühgeburtlichkeit

In der vorliegenden Arbeit fand sich kein Zusammenhang von GA und Geburtsgewicht mit der Papillengröße. Dies ist in Kongruenz zu früheren Studienergebnissen von anderen Autoren, in denen ebenfalls kein Zusammenhang von einem niedrigen GA und/oder niedrigem Geburtsgewicht mit der Papillengröße gefunden wurde (24, 25, 33). Im Gegensatz dazu berichteten Hellström und Kollegen im Rahmen einer Untersuchung von ehemaligen Frühgeborenen (GA 29 SSW, Alter 3-9 Jahre), dass ein niedriges Geburtsgewicht mit tendenziell größeren Papillen verbunden war (22). Im Einklang zu diesem Ergebnis könnte der in der vorliegenden Arbeit gefundene Zusammenhang von perinatalen Ereignissen mit einer größeren Papillenfläche darauf hindeuten, dass es fetale Ursprünge gibt, welche die Papillenmorphologie respektive die Papillengröße beeinflussen.

Einen Zusammenhang von niedrigem GA und kleineren Papillen wiesen Wikstrand und Kollegen (19) bei Kindern im Alter von etwa 5 Jahren und einem GA unterhalb 32 SSW nach. Hellström und Kollegen (21) beobachteten ebenfalls bei Kindern im Alter von 7 Jahren (GA zwischen 24 und 28 SSW) kleinere Papillen im Vergleich zur reifgeborenen Vergleichsgruppe, ebenso wie einen geringeren neuroretinalen Randsaum. Akerblom und Kollegen untersuchten die Papillengröße und den neuroretinalen Randsaum und fanden, dass ehemalige Frühgeborene eine Tendenz zu einer kleineren Papillenfläche und signifikant kleinere neuroretinale Randsäume aufwiesen (18). In diesen Studien wurden jedoch auch Zusammenhänge von PVL und Hirnschädigungen auf die Entwicklung des Sehnervs untersucht. Möglicherweise liegt hierin eine Erklärung für die zu unserer Studie konträren Ergebnisse, da in der Literatur bereits Zusammenhänge von Hirnschädigungen und Effekten auf die Papillenmorphologie bei Frühgeborenen beschrieben sind. Jacobson und Kollegen stellten die Hypothese auf, dass eine Hirnschädigung bei ehemaligen Frühgeborenen bis zu

einem GA von 28 SSW zu einer Verkleinerung der Papillengröße beiträgt und falls die Schädigung nach dieser vulnerablen Phase auftritt, sich die Schädigung insbesondere auf die Papillenexkavation auswirkt (23). Dies widerspricht unseren Ergebnissen, da die Papillengröße der GPES-Teilnehmer keinen Zusammenhang mit dem GA aufwies, jedoch eine Tendenz von größeren Papillen unterhalb von 28 SSW vorlag, wohingegen die sehr Frühgeborenen (GA 29 - 32 SSW) eher kleine Papillen aufwiesen. Eine Ursache für mögliche Unterschiede der GPES-Ergebnisse zu den vorherigen Studien könnte die geringe Prävalenz an perinatalen Komplikationen in der GPES sein. Jacobson und Kollegen wiesen darauf hin, dass in ihrer Studie einige der Kinder mit schmalere neuroretinalen Randsaum trotz normaler Papillengröße eine normale Sehschärfe aufwiesen und vermuteten, dass diese Besonderheit darauf zurückzuführen ist, dass nicht die Menge des Axonverlustes sondern die Art der Axone, die zugrunde gehen, entscheidend für das Sehergebnis sind (23).

Mögliche Ursachen für eine vergrößerte VCDR bei Frühgeborenen

Bei ehemaligen Frühgeborenen wurde bereits eine dünnere pRNFL in Zusammenhang mit dem GA und dem Geburtsgewicht festgestellt (26, 160). Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass neurodegenerative Erkrankungen wie zum Beispiel Multiple Sklerose (MS) ebenfalls zu einer Verdünnung der pRNFL führen. Khanifar und Kollegen konnten dies an Probanden mit MS mittels SD-OCT nachweisen. Die Autoren fanden einen Zusammenhang zwischen der pRNFL und der MS unabhängig von der Optikusatrophie (216).

Rothman und Kollegen untersuchten den Zusammenhang von pRNFL-Parametern, Hirnschädigungen im MRT sowie den Bayley-Scores für die neuronale Entwicklung für ehemalige sehr frühgeborene Kinder ($GA \leq 30$ SSW oder Geburtsgewicht $\leq 1500g$) im Vergleich mit reifgeborenen Kindern. In ihrer Studie wiesen ehemalige sehr Frühgeborene eine dünnere Netzhaut im papillomakulären Bündel, ebenso wie eine dünnere temporale pRNFL auf. Die pRNFL war dünner, je unreifer das Kind geboren wurde. Für die Abnahme der pRNFL machten sie die Verdünnung der unmyelinisierten Ganglionzellen und deren Axone verantwortlich. Sie stellten zudem bei sehr frühgeborenen Kindern eine inverse Korrelation der pRNFL-Dicke mit der CDR fest. Darüber hinaus wurde eine dünnere pRNFL bei ehemals sehr frühgeborenen Kindern mit ausgeprägter Hirnschädigung sowie tendenziell schlechteren kognitiven und motorischen Ergebnissen beobachtet (34). In Übereinstimmung hierzu berichteten Lennartsson und Kollegen bei einer Untersuchung von sieben Erwachsenen mit einer Schädigung der Radiatio optica, dass dies zu einer Verdünnung der pRNFL führt, welche mit dem Schweregrad der cerebralen Schädigung sowie der Lokalisation korreliert (217). Als Ursache vermuten die Autoren eine transsynaptische Degeneration, wie sie bereits 1997 von Jacobson und Kollegen in Zusammenhang mit der PVL und einer vergrößerten Papillenexkavation beschrieben wurde (20).

Back, Volpe und Kollegen entdeckten bereits Anfang der 2000er Jahre in histopathologischen Untersuchungen, dass die Entwicklung von späten Vorläufer-Oligodendrozyten genau in die Phase der Entwicklung einer PVL (23. bis 32. SSW) fällt und vermuteten einen Zusammenhang mit der Schädigung weißer Hirnmasse, da Oligodendrozyten für die Myelinisierung verantwortlich und insbesondere für die Entwicklung der weißen Hirnmasse von essenzieller Bedeutung sind (218). Die Autoren berichteten zusätzlich über eine vergrößerte Anfälligkeit dieser Vorläuferzellen für eine Schädigung durch freie Radikale (219). Die Kombination aus unreifer vaskulärer Entwicklung, verminderter Autoregulation der Gefäße sowie schwerwiegenden Erkrankungen bedingen vermutlich hypoxisch-ischämische Ereignisse, die über verschiedene Prozesse zur Steigerung von oxidativem Stress führen und die Vorläuferzellen der Oligodendrozyten beeinflussen. Dies wiederum kann zu einer verminderten Myelinisierung und zur Schädigung weißer Hirnsubstanz führen und stellt somit einen besonders wichtigen Risikofaktor für die Genese der PVL und IVH dar. Diese Prozesse können ebenfalls bei unreif geborenen Kindern (95) und an verschiedenen Orten im zentralen Nervensystem stattfinden. Der Schädigungsort bestimmt letztlich die Ausprägung der motorischen oder sensorischen Störung. Die Kombination dieser verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen könnte ebenfalls eine von verschiedenen Ursachen für die dünnere pRNFL sowie die vergrößerte VCDR sein.

Inwiefern die Schädigung der weißen Hirnmasse die Axone und Ganglienzellen beeinflusst, ist bisher noch nicht abschließend geklärt. Die meisten Studien untersuchten die GCL und die pRNFL mittels OCT. Diese Untersuchungsmethoden ermöglichen aber keine quantitative Analyse der Axone. Eine wichtige Bedeutung in der Entwicklung der Axone könnte die Verringerung von axonalen Fasern durch eine vermehrte Apoptose von Ganglienzellen sein (21), was ebenfalls die Axondicke beeinflussen könnte. Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass die verdünnte pRNFL und die größere VCDR eventuell nicht durch einen axonalen Verlust bedingt sind, sondern durch eine Ausdünnung der Axone beziehungsweise einer verminderten Dickenzunahme der Axone in der Entwicklung resultieren. Dies hätte zur Folge, dass die pRNFL zwar dünner und die VCDR größer wäre, jedoch die Gesamtzahl von Axonen konstant bleibt. Dieser Mechanismus könnte z.B. auch der Grund für eine normale Sehfähigkeit trotz größerer Exkavation sein (23). In Kongruenz hierzu fanden wir in der vorliegenden Untersuchung keinen Zusammenhang zwischen der VCDR und der Sehschärfe. Provis und Kollegen berichteten, dass sich ab einem GA von 30 SSW die Axone nicht mehr mitotisch teilen, sondern das Wachstum über eine Größenzunahme stattfindet aber die Retina dennoch weiterwächst, sodass das Wachstum an einer Größenzunahme individueller retinaler Zellen liegen müsste (120).

In einer Studie zur axonalen Dicke und Myelinisierung wurde ein vergrößerter axonaler Durchmesser der myelinisierten Axone gegenüber den nicht-myelinisierten Axonen festgestellt (220). Swiatczak und Kollegen untersuchten die pRNFL von Küken, bei denen eine

Deprivationsmyopie erzeugt wurde. Zunächst verringerte sich die Myelinisierung, einhergehend mit einer Ausdünnung der pRNFL. Nach ca. 7 Tagen wurde eine Abnahme der Anzahl der myelinisierten Axone beobachtet, ebenso wie eine zusätzliche Reduktion der axonalen Dicken der unmyelinisierten Axone. Die Autoren vermuten anhand ihrer Ergebnisse, dass die Reduktion der pRNFL wohl vor allem durch eine Dickenabnahme der Axone verursacht wird, wobei die Autoren mögliche andere Einflussfaktoren nicht sicher ausschließen konnten. Darüber hinaus beobachteten sie, dass lediglich bestimmte Gruppen von Axonen eine Reduktion der Myelinisierung aufwiesen, während andere unverändert blieben. Eine Reduktion der Gesamtanzahl der Axone wurde von den Autoren jedoch nicht untersucht. Interessanterweise schienen die Augen, die zuvor eine vermehrte Myopie im Vergleich zur Kontrollgruppe entwickelten, nach der Deprivationsunterbrechung wieder zur Emmetropie zurückzukehren, woraus die Autoren auf eine gewisse Plastizität der Axondicke sowie der Myelinisierung schlossen. Es zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Deprivationsmyopie und den unmyelinisierten dünneren axonalen Fasern (221). Als Ursache der Myopie ehemaliger Frühgeborener könnte neben der Geometrie des vorderen Augenabschnittes auch eine verringerte axonale Dicke beziehungsweise eine verminderte Myelinisierung eine Rolle spielen. Dies ist jedoch spekulativ aufgrund der Tatsache, dass bisher völlig unklar ist, ob sich diese Studienergebnisse von Küken auf den Menschen übertragen lassen. Jacobson und Kollegen vermuteten einen unterschiedlichen Zeitpunkt der Hirnschädigungen als Grund für die entweder verringerte Papillengröße oder die vergrößerte VCDR ehemaliger Frühgeborener (23). Insgesamt besteht jedoch die Möglichkeit, dass ein Unterschied zwischen einer direkten axonalen Schädigung aufgrund perinataler Komplikationen mit einer Axonreduktion einhergeht und damit die Papillengröße beeinflussen könnte, wohingegen die Beeinflussung der Myelinisierung und der weißen Hirnmasse vor allem die axonale Dicke und damit die VCDR beeinflusst. Beides könnte sowohl quantitativ als auch qualitativ zu einer dünneren pRNFL führen. Hinweise für kleinere Papillen bei geringerer Quantität von Axonen gibt eine Studie von Jonas und Kollegen, die die Auswirkungen der Axonanzahl auf die Größe der Papille untersuchten (222). Bei ihnen zeigte sich eine Abhängigkeit der Papillenfläche mit der Axonanzahl. Die Autoren berichteten, dass je größer die Axonanzahl war, desto größer zeigte sich auch die Papille. Zusätzlich fanden sie eine altersbedingte Reduktion der Axonanzahl, welche möglicherweise aufgrund von einer sich verkleinernden Papille bei stetiger Exkavationsgröße einen Einfluss auf die VCDR nehmen könnte. Dieser Pathomechanismus beschreibt eine weitere Möglichkeit, wie Frühgeburtlichkeit einen Einfluss auf die VCDR bei unseren erwachsenen Probanden genommen haben könnte.

Unsere Ergebnisse der vergrößerten VCDR bei ehemaligen Frühgeborenen im Erwachsenenalter untermauern die Ergebnisse bisher erfolgter Studien an ehemaligen Frühgeborenen im Kindesalter mit der zusätzlichen Komponente der Unterscheidung von GA, Geburtsgewicht und Geburtsgewichtspersentile und legen eine Beeinflussung beteiligter

Strukturen in Zusammenhang mit der Frühgeburt nah, die sich bis ins Erwachsenenalter auswirkt. Das Bestehen der im Kindesalter bereits größeren VCDR bis ins Erwachsenenalter wird unterstützt durch die mögliche Erklärung hinsichtlich einer frühgeburtlichen Schädigung der weißen Hirnmasse und somit auch die Vermutungen von Jacobson und Kollegen (20, 23) und Rothman und Kollegen (34), die die morphologischen papillären Auffälligkeiten bereits in Zusammenhang mit Auffälligkeiten des zentralen Nervensystems, Schädigungen der weißen Hirnmasse und der pRNFL-Dicke brachten. Diese Schädigungen scheinen jedoch auch unabhängig von großen perinatalen Komplikationen wie PVL und Hirnblutungen zu existieren und gelten unseren Ergebnissen zufolge für ein geringes GA ebenso wie für ein geringes Geburtsgewicht und eine geringe Geburtsgewichtssperzentile bis ins Erwachsenenalter. Die Ergebnisse sollten aber auch vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass diese Parameter miteinander verknüpft sind. Eine intrauterine Malnutrition mit daraus resultierender Hypotrophie zur Geburt könnte ebenso wie die Unreife des Frühgeborenen in der vulnerablen Phase der neurologischen Entwicklung sowie die veränderten Umweltbedingungen zu vielfältigen Veränderungen und zu den speziellen Schädigungsmustern am Sehnerv führen. Deshalb sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie von Bedeutung, weil diese zum ersten Mal in der Literatur nachweisen, dass es fetale Einflussfaktoren gibt, die eine Auswirkung auf die Papillenmorphologie bis ins Erwachsenenalter ausüben und möglicherweise für degenerative Sehnervenerkrankungen prädisponieren.

Sehnervenmorphologie und ROP

Die Teilnehmer der GPES mit postnataler ROP ohne Therapie sowie extrem Frühgeborene mit einem GA < 29 SSW wiesen eine größere VCDR auf wohingegen ROP-Probanden mit einer zusätzlichen ROP-Behandlung mittels Kryo- oder Lasertherapie eine kleinere VCDR im Vergleich zu Reifgeborenen aufwiesen. In der Literatur existieren zahlreiche Beschreibungen zu dem Zusammenhang der pRNFL-Morphologie und dem postnatalen Auftreten einer ROP und der Durchführung einer ROP-Behandlung.

Akerblom und Kollegen fanden anhand ihrer HRT Untersuchungen ehemaliger Frühgeborener im Alter von 5 bis 16 Jahren keine Zusammenhänge von dem Auftreten einer ROP mit der Papillengröße und dem neuroretinalen Randsaum (18). In Übereinstimmung zu diesen Ergebnissen berichteten Wikstrand et al., dass sich kein Zusammenhang zwischen der Papillenmorphologie und dem Auftreten einer postnatalen ROP zeigte. Rothman und Kollegen fanden keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer ROP und einer dünneren pRNFL (34). Die Autorengruppe von Akerblom und Kollegen berichteten hingegen von einem Zusammenhang einer dünneren pRNFL mit fortgeschrittenen ROP-Stadien (17). Sie beobachteten zusätzlich, dass Patienten mit höheren ROP-Stadien eine tendenziell stärkere kognitive Einschränkung aufwiesen (223).

Eine spanische Arbeitsgruppe beschrieb, dass Kinder nach ROP-Therapie eine verdünnte pRNFL in den superioren und nasalen Quadranten aufwiesen, wohingegen der temporale Quadrant eine Verdickung zeigte (189). Eine Studie von Nilsson und Kollegen untersuchte die Dicke der pRNFL bei 14 Erwachsenen nach postnataler Kryotherapie und fand eine normale bis supranormale durchschnittliche pRNFL-Dicke sowie eine verdickte temporale pRNFL (224). Muqit und Kollegen berichteten zudem von einer vorübergehenden Verdickung der pRNFL nach Lasertherapie. Diese Studie berichtete allerdings auch, dass nach einer posttherapeutischen Phase der Dickenzunahme der pRNFL nach 10 Wochen eine stärkere Ausdünnung der pRNFL erfolgte (225). In Kongruenz hierzu beobachteten die Autoren der Wiesbaden Prematurity Study, dass extreme Frühgeburtlichkeit mit einer pRNFL-Ausdünnung einhergeht, wohingegen die ROP isoliert zu einer Verdickung des temporalen Sektors führt (226). Deshalb könnte die reduzierte pRNFL ein Indikator sein, der mit einer größeren VCDR einhergeht. Eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang von extremer Frühgeburtlichkeit und größerer VCDR könnte eine erhöhte Suszeptibilität für Schädigungen der Sehbahn beziehungsweise des Sehnervs vor allem im Zeitraum bis zu 28 SSW sein, wohingegen ein fortgeschrittenes ROP-Stadium mit Behandlung eher zu einer Verziehung der Gewebe am Sehnerv führt und somit zu einer kleineren VCDR. Zu unseren Ergebnissen bezüglich der ROP-Therapie sollte allerdings angeführt werden, dass die Gruppe der ROP-behandelten Teilnehmer relativ klein war (n=5) und dass diese sowohl mit Kryo- als auch Lasertherapie behandelt wurden. Dies sollte bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden.

Heterogenität der Studienkollektive

Insgesamt sind die bisher durchgeführten Studien bezüglich des Zusammenhangs von Frühgeburtlichkeit und morphologischen Sehnervenveränderungen sehr heterogen, was die Vergleiche zwischen den verschiedenen Kohorten deutlich erschwert. Fast sämtliche Studien über die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf den Sehnerv wurden an Teilnehmern im Kindes- oder Jugendalter durchgeführt. Bislang gibt es keine Daten über die Langzeiteffekte im Erwachsenenalter, weshalb die vorliegende Arbeit hier eine bedeutende Lücke der Literatur schließen kann. Darüber hinaus unterscheidet sich das GA und das Geburtsgewicht in den einzelnen Studien erheblich. Außerdem wurde von verschiedenen Studiengruppen nur das Geburtsgewicht, nicht jedoch die SSW in der Analyse berücksichtigt. Zusätzlich unterscheiden sich die Untersuchungsmethoden der Morphologie des Sehnervs. Manche Autoren untersuchten diese anhand von Fundusfotografien wohingegen andere ein HRT und wiederum andere OCT-Messungen verwendeten. Außerdem wurden in die verschiedenen Studien meist nur 20 bis 50 frühgeborene Teilnehmer eingeschlossen. Mit fast 400 Teilnehmern stellt die vorliegende Arbeit somit das größte Frühgeborenenkollektiv weltweit dar, bei welchem jemals die Sehnervenmorphologie analysiert wurde. Zusätzlich unterscheiden sich die Studien durch verschiedene Messmethoden als auch durch unterschiedliche gemessene morphologische

Parameter. In einigen Studien wurden Flächenmaße verwendet, wohingegen in anderen Studien Längenmaße erhoben wurden. Darüber hinaus ist ein Vergleich von Exkavationsgröße und -tiefe sowie CDR sehr schwierig. Weiterhin unterschieden sich die Kohorten bezüglich der ethnischen Abstammung, was ebenfalls Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisse zwischen verschiedenen Studien begründen kann (227-229). Zusätzlich differieren die Ein- und Ausschlusskriterien, einige Studien schlossen sehr streng alle Frühgeborene mit Vorerkrankungen aus, wohingegen andere Frühgeborene unabhängig von Vorerkrankungen einschlossen.

5.5.2. Konfiguration der Papille (Verkipfung und Verdrehung)

Die vorliegende Studie untersucht erstmalig den Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf die Konfiguration der Papille hinsichtlich Verkipfungen und Verdrehungen im Erwachsenenalter. Hackl und Kollegen fiel in ihrer Studie hinsichtlich der Sehnervenkopfmorphologie bei ehemaligen Frühgeborenen bereits die verstärkt vertikal-ovale Konfiguration der Papillen der ehemaligen Frühgeborenen auf (29). Auch Kuruvilla und Kollegen untersuchten retrospektiv die Fundusfotografien ehemaliger Frühgeborener und verglichen sie mit denen Reifgeborener. Die Autoren stellten wie bei Hackl und Kollegen eine verstärkt vertikal-ovale Papille bei den ehemaligen Frühgeborenen fest, die allerdings mit steigendem GA bei Geburt immer weniger Ovalität aufwies und sich im Verlauf auch bei den Frühgeborenen an die der zusätzlich untersuchten Reifgeborenen im Alter von etwa einer Woche nach Geburt angleich. Sie vermuteten deshalb, dass eine Zunahme des GAS mit einem vermehrten horizontalen Wachstum einhergeht. Die Autoren fanden jedoch keinen Zusammenhang des Geburtsgewichts und des GAS mit der Papillenovalität (170). Allerdings besteht die Möglichkeit, dass sich die Papillenkonfiguration ehemaliger Frühgeborener aufgrund unterschiedlicher Entwicklung im Vergleich zu Reifgeborenen bis zum Erwachsenenalter aufgrund weiterer veränderter Wachstumsvorgänge, Apoptose und Zellmigration verändert.

Bei unseren Untersuchungen bezüglich der Verkipfung sowie der Verdrehung der Papillen ehemaliger Frühgeborener im Erwachsenenalter zeigte sich, dass ROP-behandelte Teilnehmer häufiger eine verdrehte Papille aufwiesen, wohingegen keine Veränderungen bezüglich der Verkipfung bestanden. Kuruvilla und Kollegen berichteten, dass bereits im Säuglingsalter mit zunehmendem GA die vertikal-ovale Form der Papillen ehemaliger Frühgeborener rückläufig ist (170). Die Analyse der zweidimensionalen Fundusfotografien gibt allerdings keinen direkten Aufschluss darüber, ob die Ovalität durch eine tatsächliche ovale Form der Papille bedingt ist oder ob es sich um eine Verkipfung aus der Ebene handelt, welche zum Beispiel durch einen schrägen Austritt des Sehnervs aus dem Auge bedingt ist. Kuruvilla und Kollegen beschreiben lediglich, dass sich der horizontale Durchmesser zu vergrößern scheint (170). Allerdings berichteten Patel und Kollegen anhand von OCT-

Untersuchungen bei Reifgeborenen ebenfalls von einer physiologischen Größenzunahme des horizontalen Durchmessers im weiteren Leben (230). Die Autoren vermuten, dass sich die vertikal-ovale Papillenkonfiguration vom Zeitpunkt der vorzeitigen Geburt bis zum geplanten Entbindungstermin von einer tatsächlich ovalen zu einer runderen Papille entwickelt (230). Eine länger bestehende Beeinflussung der Papillenkonfiguration ist aufgrund der typischen entwicklungsbedingten Netzhautveränderungen bei Frühgeborenen wie z.B. der veränderten pRNFL-Dicke, der verminderten Migration innerer retinaler Zellen aus der Fovea, der größeren VCDR sowie Besonderheiten des vorderen Augenabschnittes und der Myopie denkbar. Deshalb liefern die Daten der vorliegenden Arbeit erstmalig einen Anhalt, dass eine Verdrehung der Papille bei ROP-behandelten Personen auch noch im Erwachsenenalter besteht.

Frühgeborene Kinder mit postnatalem Auftreten einer ROP und insbesondere einer ROP-Behandlung haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von einer Myopie im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter (132, 231, 232). In der Literatur ist zusätzlich ein Zusammenhang der Myopie mit verkippten und verdrehten Sehnerven beschrieben (162). Deshalb könnte die Myopie bei den ROP-behandelten Teilnehmern auch einen Effekt auf den verdrehten Sehnerv gehabt haben. Bereits Harder und Kollegen beschrieben verschiedene Wachstumsveränderungen in Bezug auf die Lasertherapie im Vergleich mit der Anti-VEGF-Therapie (150). Jonas und Kollegen wiesen sogar einen Zusammenhang von verdrehter Papille mit der Konfiguration des vorderen Augenabschnittes nach. Sie untersuchten die Zusammenhänge von Auffälligkeiten des Sehnervkopfes und der Hornhautverkrümmung. Ihren Ergebnissen zufolge war die Hornhautverkrümmung signifikant mit verkippten Papillen unter einem Quotienten von kürzestem durch längstem Papillendurchmesser von 0,75 und mit einer schrägen oder fast horizontalen Verdrehung der Papillen assoziiert. Darüber hinaus zeigte sich eine Korrelation der Hornhautverkrümmungsachse mit der Orientierung des längsten horizontalen Durchmessers und somit mit dem Verdrehungswinkel (Torsionswinkel) der Papille (233). Ehemalige Frühgeborene mit postnataler ROP-Therapie weisen im Kindesalter häufiger korneale Abberationen auf (147). Insgesamt vermuten wir deshalb, dass eine Kombination von geometrischen Augenveränderungen am vorderen und hinteren Augenabschnitt, Vernarbungen im Rahmen der Laser- und Kältebehandlung und Entwicklungsanomalien zu der verdrehten Papille bei ROP-behandelten Frühgeborenen im Erwachsenenalter beigetragen haben.

In der medizinischen Literatur wurden Zusammenhänge der Verkipnungen und Verdrehungen des Sehnervkopfes mit dem Auftreten von Glaukomerkrankungen sowie verschiedenen Glaukomätiologien untersucht. Park und Kollegen untersuchten den Zusammenhang von gedrehten Papillen und Myopie mit dem gehäuftem Auftreten eines Normaldruckglaukoms (234), Lee und Kollegen berichteten eine protektive Wirkung von gekippten Papillen auf die Progression eines primären Offenwinkelglaukoms (201). Park und Kollegen verglichen 2015

die Augen von 360 Probanden mit und ohne Offenwinkelglaukom und kamen zu dem Schluss, dass Glaukom-Augen mit einer ähnlichen Axiallänge wie die der Kontrollgruppe eine verstärkte Torsion aufwiesen (166). In einer weiteren Arbeit von Park und Kollegen differenzierten die Autoren zwischen der Torsion des Sehnervkopfes bei Normaldruckglaukom und Offenwinkelglaukom und konnten bei gleicher axialer Länge lediglich beim Normaldruckglaukom einen Zusammenhang zwischen der Verdrehung und Verkipfung des Sehnervkopfes mit dem Ort des Gesichtsfelddefektes erkennen (234). Anhand dieser Daten könnte man darüber spekulieren, ob eine Verdrehung des Sehnervs gegebenenfalls zusätzlich zu einer Schädigung der Nervenfasern oder deren vermehrter Anfälligkeit für Schädigungen bei ROP-behandelten Frühgeborenen beitragen könnte.

5.5.3. Klinische Implikation

Eine mögliche Ursache für eine größere VCDR bei den extrem frühgeborenen Probanden könnte eine Schädigung der weißen Hirnmasse sein. Dies könnte darin begründet sein, dass Frühgeburtlichkeit vielfältige Auswirkungen auf das neurologische Gewebe im ganzen Körper eines Neugeborenen hat. In zahlreichen Studien wurde nachgewiesen, dass Frühgeborene eine im Vergleich zu Reifgeborenen verminderte Hirnmasse aufweisen. Dies wurde bereits im Kindes- und Jugendalter (14) als auch im jungen Erwachsenenalter (15) beobachtet. Als Folge der Frühgeburtlichkeit kommt es zu einer verminderten Entwicklung mikroglier Zellen und Oligodendrozyten, die für die Myelinisierung der Axone zuständig sind (218). Diese strukturellen Veränderungen können möglicherweise die Suszeptibilität für weitere Schädigungen beziehungsweise Degeneration der weißen Hirnmasse auch im späteren Lebensalter erhöhen.

Darüber hinaus wurde bei Frühgeborenen im frühen Kindesalter, im Schulalter sowie in der Jugend eine dünnere pRNFL beobachtet (26, 91, 160). Eine dünnere pRNFL sowie eine größere Exkavation prädisponieren den Sehnerv möglicherweise für das Auftreten von Glaukomerkrankungen im späteren Erwachsenenalter, da bedingt durch eine geringere Zahl an funktionsfähigen Axonen oder eine verminderte Dicke axonaler Strukturen eine Anfälligkeit für bereits kleinere Schädigungen zum Beispiel durch andere Druckverhältnisse im Auge bestehen könnte. Unterschiede hinsichtlich des Vorliegens eines Glaukoms fanden wir bei unseren Probanden nicht. Allerdings könnte dies auch daran liegen, dass die Teilnehmer der GPES noch zu jung sind und sich ein Glaukom vor allem im letzten Lebensdrittel manifestiert. Die Prävalenz der Glaukomerkrankungen steigt mit dem Alter, laut einer Metaanalyse von Kapetanakis und Kollegen lag die globale Prävalenz eines primären Offenwinkelglaukoms im Alter von 40 Jahren bei etwa 0,4%, bei den 50-jährigen, die die Obergrenze unserer Kohorte bilden bei 0,5%, während sie im Alter von 75 Jahren bereits 3,8% betrug. Bei den 90-jährigen betrug diese 10,0% (193). Die vorliegende Arbeit bietet aber ideale Voraussetzungen um

dieses Kollektiv von ehemaligen Früh- und Reifgeborenen im Rahmen von zukünftigen Follow-up-Untersuchungen auch hinsichtlich der Entstehung eines Glaukoms nachzubeobachten.

Die klinische Relevanz der pRNFL-Ausdünnung in Kombination mit einer vergrößerten VCDR bei extrem Frühgeborenen im Erwachsenenalter ist bisher noch unklar. Eine in der Literatur vielfach beschriebene Regel zur ersten Einschätzung des Sehnervs auf glaukomatöse Veränderungen ist die Anwendung der ISNT-Regel, welche erstmalig 1988 durch Jonas und Kollegen beschrieben wurde (30). Diese besagt, dass die Dicke der neuroretinalen Randsaumweite vom inferioren Rand über den superioren und dann den nasalen und schließlich den temporalen Rand abnimmt. Bei glaukomatösen Veränderungen des Sehnervs wird häufig beobachtet, dass diese typische Verteilung des neuroretinalen Randsaums nicht mehr dieser Regel entspricht. Maupin und Kollegen berichteten für die ISNT-Regel in Zusammenhang mit dem tatsächlichen Vorliegen einer Glaukomerkrankung von einer Sensitivität von 94,1% und einer Spezifität von 49,2% (235). Pogrebniak und Kollegen beschrieben allerdings, dass die Anwendung der Regel für pädiatrische Fälle vor allem bei großen Exkavationen eingeschränkt ist. In ihrer Analyse von ehemaligen Früh- und Reifgeborenen fanden sie größere Exkavationen und geringere neuroretinale Randsaumweiten. Insgesamt vermuteten sie einen Zusammenhang von Frühgeburtlichkeit, den größeren Exkavationen und der Anwendbarkeitseinschränkung der ISNT-Regel. Sie untersuchten jedoch nur Kinder im Alter von 1 bis 16 Jahren (236). Generell sollte bei Auffälligkeiten der Papille im Sinne einer größeren Exkavation neben einer glaukomatösen Entwicklung ebenso an die Möglichkeit von Frühgeburtlichkeit als Ursache gedacht werden.

5.6. Morphologische Netzhautveränderungen

5.6.1. Frühgeburtlichkeit und Drusen sowie AMD

Frühgeburtlichkeit und das postnatale Auftreten einer ROP führen zu morphologischen Netzhautveränderungen wie z.B. einer fovealen Hypoplasie sowie einer dickeren Netzhaut in der Fovea in der Kindheit und bis in das Erwachsenenalter (16, 156-158). Diese Veränderungen könnten einen Einfluss auf das Vorliegen von Netzhauterkrankungen bei Frühgeborenen im Erwachsenenalter haben. Anhand unserer Ergebnisse zeigte sich kein Zusammenhang von Frühgeburtlichkeit und damit verbundenen Faktoren mit dem Vorliegen von altersassoziierten morphologischen Netzhautveränderungen wie z.B. der Prävalenz von Drusen und Druselets. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit fanden sich lediglich drei Probanden, bei denen Drusen mit einer Größe $<125\ \mu\text{m}$ und Pigmentierungsauffälligkeiten vorlagen. Dieses Stadium wird entsprechend des AMD-Konsortiums als eine Frühform der AMD eingestuft. Eine Ursache für die geringe Prävalenz der AMD in der vorliegenden Kohorte könnte das niedrige durchschnittliche Alter von 29,9 Jahren der Teilnehmer sein. In der

größten deutschen bevölkerungsbasierten Kohortenstudie zeigte sich eine Prävalenz von 3,8% für die AMD bei Teilnehmern im Alter von 35 bis 45 Jahren (174).

Insgesamt gibt es bisher nur wenige Daten über die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit und keine zur Auswirkung von dem postnatalen Auftreten einer ROP auf das Vorliegen von morphologischen Netzhautveränderungen wie z.B. einer AMD im Erwachsenenalter. Hall und Kollegen beobachteten anhand einer bevölkerungsbasierten Untersuchung von 380 Probanden im Alter von 66 bis 75 Jahren einen Zusammenhang zwischen hohem Geburtsgewicht und AMD. Die Autoren hatten ursprünglich erwartet, einen Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und der AMD zu finden, was sich jedoch nicht bestätigte. Darüber hinaus zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem GA und der AMD in der univariaten Analyse (186). Da die Anzahl der Probanden jedoch nicht gleichmäßig über alle Geburtsgewichtsruppen verteilt war, sondern die höhere Geburtsgewichtsruppe etwa doppelt so groß war wie die Gruppe mit niedrigem Geburtsgewicht, könnte dies zu einer möglichen Verzerrung der Studienergebnisse beigetragen haben. Die Arbeitsgruppe von Hall und Kollegen verwendete als AMD-Grading das Wisconsin Age-related Maculopathy Grading System (WARMGS). In der Literatur wird darüber diskutiert, dass dieses Gradingssystem die AMD-Prävalenz eher unterschätzt (204). Dies sollte ebenfalls bei der Interpretation der Daten von Hall und Kollegen beachtet werden. Außerdem wurden von Hall und Kollegen aufgrund der geringen Fallzahl der Probanden mit Spätstadien der AMD diese beide Stadien in eine Gruppe zusammengefasst.

In einer weiteren Studie untersuchten Liew und Kollegen anhand der Daten der ARIC-Studie mit 9730 Probanden im Rekrutierungsalter von 45 bis 64 Jahren (188) den Zusammenhang von Geburtsgewicht und dem Risiko für das Auftreten einer AMD. Die Autoren schlossen für jeden Probanden nur ein zufällig ausgewähltes Auge ein. Die Arbeitsgruppe von Liew und Kollegen nutzte ein abgewandeltes Bewertungssystem des WARMGS. Die Prävalenz der Spätstadien war in dieser Gruppe insgesamt gering, weshalb die Autoren lediglich das Auftreten der Frühformen verglichen. Die Autoren fanden lediglich einen Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht als kontinuierlicher Variable und Frühformen der AMD nach dem Ausschluss von allen Probanden, die nicht kaukasischer Abstammung waren. Bei den kategoriellen Analysen zeigte sich jedoch, dass die AMD vor allem bei den Probanden mit erhöhtem Geburtsgewicht öfters auftrat wohingegen die Teilnehmer mit niedrigem Geburtsgewicht keine erhöhte Prävalenz aufwiesen. Eine weitere Limitation der Daten von Liew et al. (188) war, dass die Autoren keine Analysen hinsichtlich des GAs der Probanden durchführten.

In einer bevölkerungsbasierten englischen Studie aus dem Jahr 1998 untersuchten die Autoren 717 Probanden mit bekanntem Geburtsgewicht im aktuellen Alter von 65 bis 74 Jahren (Geburtsjahrgang 1920 bis 1930) (237). Die Autoren untersuchten ebenfalls das Vorliegen von verschiedenen AMD-Stadien anhand von Fundusfotografien. Es zeigte sich

jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer AMD und dem Geburtsgewicht sowie dem dokumentierten Gewicht im Lebensalter von einem Jahr. Die Daten waren ebenfalls limitiert, da das GA in der Auswertung nicht berücksichtigt wurde.

Eine isländische Studie aus dem Jahr 2019 untersuchte Fundusfotografien von 1492 Probanden im Alter von 67 bis 89 Jahren (187). Im Vergleich zu den anderen Studien war in dieser Untersuchung das maximale Untersuchungsalter deutlich höher. Die Autoren bewerteten die AMD-Veränderungen ebenfalls nach einem modifizierten WARMGS und gingen davon aus, dass sich die Untersuchung dieser isländischen Kohorte aufgrund der hohen AMD-Prävalenz sowie dem insgesamt eher hohen Geburtsgewicht besonders eignet. Trotz einer hohen Gesamtprävalenz für die AMD bei allen Teilnehmern konnte kein konsistenter Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der AMD-Prävalenz festgestellt werden. Diese Studie war ebenfalls dadurch limitiert, dass das GA für die Teilnehmer nicht dokumentiert worden war.

Im Gegensatz zu diesen vorherigen Studien berichteten Fieß und Kollegen (12) anhand Ihrer Untersuchungen im Rahmen der bevölkerungsbasierten GHS an 6492 Teilnehmern im Alter von 35 und 74 Jahren eine erhöhte AMD-Prävalenz bei Probanden mit niedrigem und hohem Geburtsgewicht. Als Grading-System wurde hier ein auf der Rotterdam-Eye-Study basierendes Grading angewandt. In der Literatur wird beschrieben, dass bei diesem System die AMD-Prävalenz eher niedriger gemessen wird im Vergleich zu anderen AMD-Grading-Systemen (204). Die Autoren berichteten von einer AMD-Prävalenz in der Gruppe mit niedrigem Geburtsgewicht bei 11.2% (40/358), in der Gruppe mit normalem Geburtsgewicht bei 6.5% (346/5328) und in der Gruppe mit hohem Geburtsgewicht bei 8.4% (68/806). Eine Limitation der Studie ist ebenfalls das unbekannte GA der Probanden sowie die fehlenden Daten über das postnatale Vorliegen einer AMD (12).

Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer war in allen Studien im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit deutlich höher. Dies könnte vermutlich die Hauptursache dafür sein, dass die AMD-Prävalenz in der vorliegenden Arbeit sehr gering ist und sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den Gruppen zeigt. Es wäre jedoch interessant zu untersuchen, ob Frühgeburtlichkeit mit zunehmendem Alter der Teilnehmer der vorliegenden Arbeit mit einer höheren AMD-Inzidenz verbunden ist. Andererseits könnte man darüber spekulieren, dass sich die bei Frühgeborenen bestehende foveale Hypoplasie protektiv auf das Vorliegen einer AMD auswirkt, da eine verdickte Fovea mit persistierenden inneren retinalen Schichten den Lichteinfall auf die Zellen der fovealen RPE verringert und somit möglicherweise die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, welche bereits in Zusammenhang mit der Entwicklung einer AMD gesehen wurde, reduziert.

Unseren Ergebnissen zufolge zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang des GAs als Frühgeburtlichkeitsmarker und dem Vorliegen von Drusen oder Drupelets als morphologische

AMD-Korrelate beziehungsweise einer frühen AMD-Stufe. Die vorliegende Studie unterscheidet sich von den bisherigen Studien erheblich, da erstmals der Einfluss von verschiedenen Reifegraden zur Geburt sowie das Vorliegen einer ROP und ROP-Behandlung verglichen werden konnten. Deshalb bietet die im Rahmen der GPES untersuchte Kohorte die ideale Möglichkeit für zukünftige Follow-up-Untersuchungen zur Ermittlung der AMD-Inzidenz.

5.6.2. Frühgeburtlichkeit und retinale Pigmentierung

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei Probanden mit ROP oder ROP-Therapie häufiger eine dunklere retinale Pigmentierungen als in der Gruppe der Reifgeborenen. Ein Unterschied zwischen den Gruppen mit unterschiedlichem Reifegrad ohne ROP im Vergleich zu den Reifgeborenen zeigte sich jedoch nicht. Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu dem Bericht von Fan und Kollegen (191) und Monos und Kollegen (209), die über einen Zusammenhang von einer helleren Pigmentierung mit dem postnatalen Auftreten einer ROP berichten. Im Gegensatz hierzu berichten Mrugacz und Kollegen über eine dunklere Pigmentierung in Verbindung mit ROP-bedingten Einblutungen und Ablagerungen (238) bei Kindern im Alter von 4 Monaten beziehungsweise deren Follow-up-Untersuchungen, die bei makulären Auffälligkeiten alle drei Monate erfolgten. Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie sowie der Daten von Mrugacz und Kollegen kann darüber spekuliert werden, dass es fetale Ursprünge gibt, welche die Netzhautpigmentierung im Erwachsenenalter beeinflussen. Insbesondere das Auftreten der postnatalen ROP scheint hier einen Einfluss zu haben. Eine weitere Ursache hierfür könnte sein, dass Patienten mit einer ROP (mit und ohne Therapie) mit zunehmendem Alter vermehrt (Melanin-) Pigmente in die Netzhaut einlagern.

Monos und Kollegen (209) schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass Frühgeborene mit dunklerer Makulapigmentierung eventuell ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer ROP aufweisen. Zusätzlich ist bekannt, dass Menschen unterschiedlicher Ethnien und Hautfarben verschieden hohe Prävalenzen von AMD-Erkrankungen aufweisen. Insbesondere Menschen europäischer Herkunft wiesen in einer Metaanalyse von Wong und Kollegen höhere Prävalenzen von früher und später AMD gegenüber denen afrikanischer und asiatischer Herkunft auf (239). Dies könnte ein möglicher Hinweis dafür sein, dass zwischen Frühgeborenen mit postnatalem Auftreten einer ROP und Reifgeborenen im späteren Erwachsenenalter eine unterschiedliche Prädisposition für das Auftreten z.B. für eine altersbedingte Makulaerkrankung besteht. Allerdings sind in der Literatur mittlerweile viele Einflussfaktoren für das Auftreten einer AMD beschrieben, was möglicherweise dagegenspricht, dass eine veränderte retinale Pigmentierung bei den ROP-Probanden einen klinisch signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Netzhauterkrankungen wie z.B. der AMD hat. Der Langzeiteffekt der veränderten Pigmentierung ist aktuell noch unklar und sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Bei der Interpretation der Daten der vorliegenden Arbeit sollte zusätzlich berücksichtigt werden, dass die Einteilung der Pigmentierung in Hell, Mittel und Dunkel keine quantitative Angaben erlaubt, zumal zusätzlich zum relevanten RPE-Melanin auch das Melanin der unterliegenden Choroidea sichtbar ist (240).

Zusammengefasst untersuchten wir erstmalig die Funduspigmentierung ehemaliger Früh- und Reifgeborener im Erwachsenenalter. Unsere Ergebnisse zeigten keinen Zusammenhang der Pigmentierung mit dem GA, jedoch wiesen ehemalige Frühgeborene mit dem Auftreten einer postnatalen ROP unabhängig von der Durchführung einer ROP-Therapie vergleichsweise dunkler pigmentierte Netzhäute auf. Der Langzeiteffekt dieser Beobachtung ist bisher unklar und sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

6. Zusammenfassung

Bei ehemaligen Frühgeborenen wurden morphologische Netzhautveränderungen und Veränderungen des Sehnervenkopfs im Kindes- und Jugendalter nachgewiesen. Es ist bereits bekannt, dass ein niedriges GA mit einer Zunahme der fovealen Netzhautdicke sowie einer größeren CDR in der Kindheit verbunden ist. Deshalb ist anzunehmen, dass eine veränderte Netzhautmorphologie und Veränderungen am Sehnervenkopf bei Frühgeborenen zu einem gehäuftem Auftreten von Netzhaut- und Sehnervenerkrankungen wie z.B. dem Auftreten einer AMD oder eines Glaukoms im Erwachsenenalter beitragen. Das Ziel der vorliegenden Dissertation ist die erstmalige Untersuchung der Auswirkung von Frühgeburtlichkeit auf Netzhaut- und Sehnervenkopfveränderungen bei erwachsenen Probanden im Alter von 18 bis 52 Jahren. Hierfür wurden ehemalige früh- und reifgeborene Personen der Universitätsmedizin Mainz aus den Jahrgängen von 1969 bis 2002 zu einer augenärztlichen Untersuchung eingeladen. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden die Netzhautfotografien auf das Vorliegen von Veränderungen im Rahmen einer altersbedingten Makuladegeneration untersucht. Darüber hinaus wurde anhand der Fundusfotografien die VCDR, die Papillenfläche sowie die Verkipfung und die Verdrehung des Sehnervenkopfs vermessen. Insgesamt nahmen 450 Probanden an der Untersuchung teil wovon bei 393 Probanden eine Auswertung der Fundusfotografie möglich war. In die vorliegenden Analysen wurden insgesamt 743 Augen von 134 reifgeborenen Personen und 259 frühgeborenen Personen eingeschlossen (Alter $28,4 \pm 8,6$ Jahre, 223 weiblich). Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer größeren VCDR mit einem abnehmendem GA, Geburtsgewicht und Geburtsgewichtssperzentile. Darüber hinaus wies die Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen mit ROP-Therapie häufiger eine verdrehte Papille sowie einen kleineren Torsionswinkel auf. Bezüglich des Vorliegens von Netzhautveränderungen im Rahmen einer AMD zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem GA und dem postnatalen Auftreten einer ROP mit dem Vorliegen von Drusen und Drupelets. Lediglich 3 Probanden wiesen insgesamt eine sehr milde Frühform der AMD auf, diese milde Frühform stellte gleichzeitig die Maximalausprägung bei den Probanden dar. Bei der Betrachtung der Netzhautpigmentierung wiesen Probanden mit postnataler ROP unabhängig von der postnatalen Therapie eine dunklere Netzhautpigmentierung auf.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass es fetale Ursprünge für eine veränderte Sehnervenmorphologie im Erwachsenenalter gibt. Anhand der Daten der vorliegenden Arbeit konnte nun erstmalig nachgewiesen werden, dass Frühgeburtlichkeit einen Einfluss auf die Sehnervenkopfmorphologie hat, die in verschiedenen anderen Studien für die Kindheit beschrieben wurde und wir nun auch im Erwachsenenalter vorliegen fanden. Dies ist von besonderer Bedeutung, da der Sehnerv aufgrund seiner embryologischen Entwicklung ein Teil des Zentralnervensystems ist. Inwieweit die größere VCDR mit einer eventuellen Prädisposition für degenerative Sehnervenerkrankungen wie z.B. einem erhöhten

Risiko für das Auftreten eines Glaukoms verbunden ist, bleibt abzuwarten. Weiterhin sollte bei einer vergrößerten VCDR neben einer möglichen glaukomatösen Genese auch an eine durch Frühgeburtlichkeit veränderte Papille gedacht werden.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und dem Vorliegen von Frühformen der AMD. Eine Ursache hierfür könnte das geringe Alter der Studienteilnehmer sein. Die vorliegende Phänotypisierung der Probanden bietet allerdings die ideale Möglichkeit, dieses Kollektiv in zukünftigen Follow-up-Untersuchungen weiter nachzubeobachten um zu überprüfen, ob Frühgeburtlichkeit gegebenenfalls zu einem späteren Zeitpunkt zu einem vermehrten Auftreten führt. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund zu sehen, dass die Prävalenz der AMD mit dem Alter fast exponentiell zunehmend ist und die AMD den häufigsten Grund für Sehbehinderung und Blindheit darstellt.

7. Tabellen- und Bildverzeichnis

Abbildung 1- Zoneneinteilung der ROP	13
Abbildung 2 - Schematische Darstellung der retinalen Schichten.	16
Abbildung 3 - Schematische Darstellung einer Papille	27
Abbildung 4 - Studiendesign der Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES)	38
Abbildung 5 - Anlegen der Messellipse an den Elschmig-Ring	43
Abbildung 6 - Beispiel der Vermessung von Verkipfung und Verdrehung	43
Abbildung 7 - Grading Funduspigmentierung, Helle Pigmentierung	46
Abbildung 8 - Grading Funduspigmentierung, Mittlere Pigmentierung	46
Abbildung 9 - Grading Funduspigmentierung, Dunkle Pigmentierung	47
Abbildung 10 - Boxplot der VCDR für die verschiedenen Studiengruppen	55
Abbildung 11 - Boxplot der absoluten Torsionswinkel für die einzelnen Studiengruppen	59
Tabelle 1 - Grading-System des AMD-Konsortiums	44
Tabelle 2 - Geburtsparameter	50
Tabelle 3 - Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen	51
Tabelle 4 - Okuläre Parameter	52
Tabelle 5 - Papillenmorphologie	54
Tabelle 6 - Assoziationsanalyse der VCDR mit der perinatalen Vorgeschichte	56
Tabelle 7 - Deskriptive Analyse von Verdrehung und Verkipfung	58
Tabelle 8 - Assoziationsanalyse der Torsionswinkel mit der perinatalen Vorgeschichte	60
Tabelle 9 - Deskriptive Statistik des Auftretens von Drusen und Drupelets	61
Tabelle 10 - Retinale Pigmentierung in den einzelnen Studiengruppen	62

8. Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem ersten Doktorvater, der mir dieses Thema überließ und mich unermüdlich, geduldig und stets gut gelaunt in allen Bereichen von der statistischen Auswertung über die Schreibaarbeit bis hin zur musikalischen Motivation betreute. Danke für die ständige Erreichbarkeit und das große Engagement für die vorliegende Dissertation!

Auch bei meinem zweiten Betreuer möchte ich mich herzlichst für die Anleitung bei den Auswertungen, die Hilfsbereitschaft und ausführlichen Erklärungen, die stetige Erreichbarkeit und die große Unterstützung bei jeglichen Fragen bedanken!

Mein weiterer Dank gilt meinen Kolleginnen und Kollegen der GPES und meiner Bürokollegin, die mir stets mit gutem Rat beiseite standen und mich tatkräftig bei den Planungen, Untersuchungen und Auswertungen unterstützt haben. Besonders soll hier auch meiner Kollegin gedankt werden, die mir bei der Korrektur meiner Arbeit eine sehr große Hilfe war!

Ich möchte auch all meinen Freunden und Bekannten danken, die mir bei Fragen stets mit Anregungen zur Seite standen und mich während der Anfertigung dieser Arbeit emotional unterstützt haben.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern der GPES, ohne die diese Forschungsarbeit niemals zustande gekommen wäre.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie, allen voran meinen Eltern, für die stetige emotionale, psychische und finanzielle Unterstützung und Begleitung während der letzten Jahrzehnte sowie besonders während meines Studiums und der Anfertigung dieser Arbeit bedanken. Aus diesem Grund soll ihnen diese Arbeit gewidmet werden.

10. Literaturverzeichnis

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
2. Sansavini A, Savini S, Guarini A, Broccoli S, Alessandroni R, Faldella G. The effect of gestational age on developmental outcomes: a longitudinal study in the first 2 years of life. *Child: Care, Health and Development*. 2011;37(1):26-36.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
4. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, Sakkeus L, et al. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2013;120(11):1356-65.
5. Phipps K, Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Clark PM. Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women. *Diabetologia*. 1993;36(3):225-8.
6. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CH. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *British Medical Journal*. 1993;307(6918):1524-7.
7. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *Journal of internal medicine*. 2007;261(5):412-7.
8. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35(7):595-601.
9. Barker DJ, Osmond C, Winter P, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *The Lancet*. 1989;334(8663):577-80.
10. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Risk of hypertension among young adults who were born preterm: a Swedish national study of 636,000 births. *American journal of epidemiology*. 2011;173(7):797-803.
11. Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahianidou T. Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2019;210:69-80.e5.
12. Fieß A, Elbaz H, Korb CA, Nickels S, Schulz A, Münzel T, et al. Low Birth Weight Is Linked to Age-Related Macular Degeneration: Results From the Population-Based Gutenberg Health Study (GHS). *Investigative ophthalmology & visual science*. 2019;60(14):4943-50.
13. Fieß A, Lamparter J, Raum P, Peto T, Ponto KA, Nickels S, et al. Birth Weight and Diabetic Retinopathy: Results From the Population-Based Gutenberg Health Study (GHS). *Ophthalmic epidemiology*. 2020:1-9.
14. Lemola S, Oser N, Urfer-Maurer N, Brand S, Holsboer-Trachsler E, Bechtel N, et al. Effects of gestational age on brain volume and cognitive functions in generally healthy

- very preterm born children during school-age: A voxel-based morphometry study. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183519-e.
15. Meng C, Bäuml JG, Daamen M, Jaekel J, Neitzel J, Scheef L, et al. Extensive and interrelated subcortical white and gray matter alterations in preterm-born adults. *Brain structure & function*. 2016;221(4):2109-21.
 16. Åkerblom H, Larsson E, Eriksson U, Holmström G. Central macular thickness is correlated with gestational age at birth in prematurely born children. *The British journal of ophthalmology*. 2011;95(6):799-803.
 17. 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. *The British journal of ophthalmology*. 2012;96(7):956-60.
 18. Åkerblom H, Holmström G, Larsson E. The rim area of the optic nerve head, assessed with Heidelberg retina tomography, is smaller in prematurely born children than in children born at term. *Acta ophthalmologica*. 2018;96(7):699-704.
 19. Wikstrand MH, Hård A-L, Niklasson A, Hellström A. Birth Weight Deviation and Early Postnatal Growth Are Related to Optic Nerve Morphology at School Age in Children Born Preterm. *Pediatric research*. 2010;67(3):325-9.
 20. Jacobson L, Hellström A, Flodmark O. Large cups in normal-sized optic discs: a variant of optic nerve hypoplasia in children with periventricular leukomalacia. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1997;115(10):1263-9.
 21. Hellström A, Hård A-L, Svensson E, Niklasson A. Ocular fundus abnormalities in children born before 29 weeks of gestation: A population-based study. *Eye*. 2000;14(3):324-9.
 22. Hellström A, Hård AL, Chen Y, Niklasson A, Albertsson-Wikland K. Ocular fundus morphology in preterm children. Influence of gestational age, birth size, perinatal morbidity, and postnatal growth. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1997;38(6):1184-92.
 23. Jacobson L, Hård AL, Svensson E, Flodmark O, Hellström A. Optic disc morphology may reveal timing of insult in children with periventricular leucomalacia and/or periventricular haemorrhage. *The British journal of ophthalmology*. 2003;87(11):1345-9.
 24. Alshaarawi S, Shatriah I, Zunaina E, Wan Hitam WH. Assessment of the Optic Nerve Head Parameters Using Heidelberg Retinal Tomography III in Preterm Children. *PLoS One*. 2014;9(2):e88056.
 25. Samarawickrama C, Huynh SC, Liew G, Burlutsky G, Mitchell P. Birth weight and optic nerve head parameters. *Ophthalmology*. 2009;116(6):1112-8.
 26. Wang J, Spencer R, Leffler JN, Birch EE. Characteristics of peripapillary retinal nerve fiber layer in preterm children. *American journal of ophthalmology*. 2012;153(5):850-5.e1.
 27. Tong AY, El-Dairi M, Maldonado RS, Rothman AL, Yuan EL, Stinnett SS, et al. Evaluation of optic nerve development in preterm and term infants using handheld spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2014;121(9):1818-26.

28. Fledelius H. Optic disc cupping and prematurity. Large cups as a possible low birth weight sequel. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1978;56(4):563-73.
29. Hackl S, Zeman F, Helbig H, Oberacher-Velten IM. Optic disc morphology in premature infants. *The British journal of ophthalmology*. 2013;97(3):314-7.
30. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1988;29(7):1151-8.
31. De Silva DJ, Cocker KD, Lau G, Clay ST, Fielder AR, Moseley MJ. Optic Disk Size and Optic Disk-to-Fovea Distance in Preterm and Full-Term Infants. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2006;47(11):4683-6.
32. 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. *The British journal of ophthalmology*. 2006;90(4):465-71.
33. Park JW, Park SW, Heo H. RetCam image analysis of the optic disc in premature infants. *Eye (London, England)*. 2013;27(10):1137-41.
34. Rothman AL, Sevilla MB, Mangalesh S, Gustafson KE, Edwards L, Cotten CM, et al. Thinner Retinal Nerve Fiber Layer in Very Preterm Versus Term Infants and Relationship to Brain Anatomy and Neurodevelopment. *American journal of ophthalmology*. 2015;160(6):1296-308.e2.
35. Who: Recommended Definitions, Terminology and Format for Statistical Tables Related to The Perinatal Period And Use of A New Certificate For Cause of Perinatal Deaths. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 1977;56(3):247-53.
36. World Health Organisation LC, Y. Mary Crosse, M. Lelong, S. Z. Levine, E. Magnussen, A. Ylppo, D. Batt, Ethel C. Dunham. World Health Organisation Technical Report Series, No. 27, Expert Group on prematurity, Final Report, . https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/38549/WHO_TRS_27_eng.pdf, zuletzt abgerufen am 07.06.2021, Geneva, 17-21 April 1950.
37. Lussky RC, Cifuentes RF, Siddappa AM. A history of neonatal medicine-past accomplishments, lessons learned, and future challenges. Part 1-the first century. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG*. 2005;10(2):76-89.
38. Le nourisson- The nursling : the feeding and hygiene of premature & full-term infants [Internet]. Caxton Publishing Company. 1900. Available from: <https://archive.org/details/b21686701/page/n5/mode/2up> am 20.12.2020.
39. Hess JH. Chicago plan for care of premature infants. *Journal of the American Medical Association*. 1951;146(10):891-3.
40. Clifford SH. Management of emergencies. *American Journal of Diseases of Children*. 1947;73(6):706-12.
41. Crosse VM, Hickmans EM, Howarth BE, Aubrey J. The value of human milk compared with other feeds for premature infants. *Arch Dis Child*. 1954;29(145):178-95.

42. Silverman W, Fertig JW, Berger A. The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants. *Pediatrics*. 1958;22 5:876-86.
43. Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases-Clinical Aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1942;40:262-84.
44. Lanman JT, Guy LP, Dancis J. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *Journal of the American Medical Association*. 1954;155(3):223-6.
45. Bolton DPG, Cross KW. Further Observations on Cost of Preventing Retrolental Fibroplasia. *The Lancet*. 1974;303(7855):445-8.
46. McDonald AD. Cerebral Palsy in Children of Very Low Birth Weight. *Arch Dis Child*. 1963;38(202):579-88.
47. Usher R. Reduction of Mortality from Respiratory Distress Syndrome of Prematurity with Early Administration of Intravenous Glucose and Sodium Bicarbonate. *Pediatrics*. 1963;32(6):966-75.
48. Philip AGS. The Evolution of Neonatology. *Pediatric research*. 2005;58(4):799-815.
49. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the Idiopathic Respiratory-Distress Syndrome with Continuous Positive Airway Pressure. *New England Journal of Medicine*. 1971;284(24):1333-40.
50. Huch R, Huch A, Lübbers DW. Transcutaneous measurement of blood Po₂ (tcPo₂) -- Method and application in perinatal medicine. *Journal of perinatal medicine*. 1973;1(3):183-91.
51. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972;50(4):515-25.
52. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK Collaborative ECMO Trail Group. *Lancet (London, England)*. 1996;348(9020):75-82.
53. Horbar JD, Wright EC, Onstad L. Decreasing Mortality Associated With the Introduction of Surfactant Therapy: An Observational Study of Neonates Weighing 601 to 1300 Grams at Birth. *Pediatrics*. 1993;92(2):191-6.
54. Klinkhammer G. Neonatologie: Eine „Handvoll Mensch“. *Deutsches Ärzteblatt*. 2008;Jg. 105, Heft 37:A1880-44.
55. WHO. Improving preterm birth outcomes, Executive Summary, WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcome, 2015, Seite 2-4, https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/preterm-birth-guideline/en/, zuletzt abgerufen am 17.11.2020.
56. Oliver Razum JB. Kindersterblichkeit und soziale Situation: Ein internationaler Vergleich. *Deutsches Ärzteblatt*. 2007;JG. 104, Heft 43:A2950-A6.

57. Nieden DFz. Säuglingssterblichkeit in Deutschland nach 1990. WISTA-Wissenschaftsmagazin des Statistischen Bundesamts; 2020. Contract No.: Artikelnummer: 1010200-20002-4, ISSN 1619-2907.
58. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet*. 2016;388(10063):3027-35.
59. Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstetrics and gynecology*. 1991;77(3):343-7.
60. Romero R, Espinoza J, Kusanovic J, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006;113(s3):17-42.
61. Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, Dorling JS, Field DJ. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2007;92(1):F11-4.
62. Brett KM, Strogatz DS, Savitz DA. Employment, job strain, and preterm delivery among women in North Carolina. *American journal of public health*. 1997;87(2):199-204.
63. Thompson JMD, Irgens LM, Rasmussen S, Daltveit AK. Secular trends in socio-economic status and the implications for preterm birth. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2006;20(3):182-7.
64. Copper RL, Goldenberg RL, Das A, Elder N, Swain M, Norman G, et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;175(5):1286-92.
65. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9832):2151-61.
66. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global health*. 2019;7(1):e37-e46.
67. Delnord M, Blondel B, Zeitlin J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2015;27(2):133-42.
68. Wang YA, Sullivan EA, Black D, Dean J, Bryant J, Chapman M. Preterm birth and low birth weight after assisted reproductive technology-related pregnancy in Australia between 1996 and 2000. *Fertility and Sterility*. 2005;83(6):1650-8.
69. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesthesia and analgesia*. 2015;120(6):1337-51.

70. Norman M, Hallberg B, Abrahamsson T, Björklund LJ, Domellöf M, Farooqi A, et al. Association Between Year of Birth and 1-Year Survival Among Extremely Preterm Infants in Sweden During 2004-2007 and 2014-2016. *JAMA*. 2019;321(12):1188-99.
71. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CRJC. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *The Lancet*. 2012;379(9814):445-52.
72. Petrou S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112 Suppl 1:10-5.
73. Gesundheitswesen IfQuTi. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019, Geburtshilfe, Qualitätsindikatoren und Kennzahlen, veröffentlicht 2020, https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2019_BUAW_V02_2020-07-14.pdf, zuletzt abgerufen am 06.11.2020. 72 p.
74. Delnord M, Hindori-Mohangoo A, Smith L, Szamotulska K, Richards J, Deb-Rinker P, et al. Variations in very preterm birth rates in 30 high-income countries: are valid international comparisons possible using routine data? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2017;124(5):785-94.
75. Blondel B, Kogan MD, Alexander GR, Dattani N, Kramer MS, Macfarlane A, et al. The impact of the increasing number of multiple births on the rates of preterm birth and low birthweight: an international study. *American journal of public health*. 2002;92(8):1323-30.
76. Weichert A, Weichert TM, Bergmann RL, Henrich W, Kalache KD, Richter R, et al. Factors for Preterm Births in Germany - An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2015;75(8):819-26.
77. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen gemäß § 136 Absatz 1 Nummer 2 SGB V in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 13 SGB V (Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene/QFR-RL), (2020).
78. Heller G, Schnell R, Rossi R, Thomas T, Maier RF. Wie hoch ist die optimale Mindestmenge für die Behandlung Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1250 g in Deutschland? *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2020;224(05):289-96.
79. Bartels DB, Wypij D, Wenzlaff P, Dammann O, Poets CF. Hospital Volume and Neonatal Mortality Among Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2006;117(6):2206-14.
80. Chung JH, Phibbs CS, Boscardin WJ, Kominski GF, Ortega AN, Needleman J. The Effect of Neonatal Intensive Care Level and Hospital Volume on Mortality of Very Low Birth Weight Infants. *Medical Care*. 2010;48(7):635-44.
81. Nuyt AM, Lavoie JC, Mohamed I, Paquette K, Luu TM. Adult Consequences of Extremely Preterm Birth: Cardiovascular and Metabolic Diseases Risk Factors, Mechanisms, and Prevention Avenues. *Clin Perinatol*. 2017;44(2):315-32.
82. Guillemette L, Lacroix M, Allard C, Patenaude J, Battista MC, Doyon M, et al. Preeclampsia is associated with an increased pro-inflammatory profile in newborns. *Journal of reproductive immunology*. 2015;112:111-4.

83. Kedar Sade E, Wainstock T, Tsumi E, Sheiner E. Prenatal Exposure to Preeclampsia and Long-Term Ophthalmic Morbidity of the Offspring. *J Clin Med*. 2020;9(5):1271.
84. Schafer FQ, Buettner GR. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free radical biology & medicine*. 2001;30(11):1191-212.
85. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017;2017:8416763.
86. Wang H, Zhang SX, Hartnett ME. Signaling pathways triggered by oxidative stress that mediate features of severe retinopathy of prematurity. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(1):80-5.
87. Laborie S, Lavoie JC, Chessex P. Paradoxical role of ascorbic acid and riboflavin in solutions of total parenteral nutrition: implication in photoinduced peroxide generation. *Pediatric research*. 1998;43(5):601-6.
88. Lyu Y, Shah PS, Ye XY, Warre R, Piedboeuf B, Deshpandey A, et al. Association between admission temperature and mortality and major morbidity in preterm infants born at fewer than 33 weeks' gestation. *JAMA pediatrics*. 2015;169(4):e150277.
89. Fielder AR, Levene MI, Russell-Eggitt IM, Weale RA. Temperature--a factor in ocular development? *Developmental medicine and child neurology*. 1986;28(3):279-84.
90. Fieß A, Schuster AK, Nickels S, Elflein HM, Schulz A, Beutel ME, et al. Association of low birth weight with myopic refractive error and lower visual acuity in adulthood: results from the population-based Gutenberg Health Study (GHS). *The British journal of ophthalmology*. 2019;103(1):99-105.
91. Fieß A, Nickels S, Urschitz MS, Münzel T, Wild PS, Beutel ME, et al. Association of Birth Weight with Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Adulthood—Results from a Population-Based Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2020;61(8):4-.
92. Fieß A, Schuster AK, Nickels S, Urschitz MS, Elflein HM, Schulz A, et al. Association of Low Birth Weight With Altered Corneal Geometry and Axial Length in Adulthood in the German Gutenberg Health Study. *JAMA ophthalmology*. 2019;137(5):507-14.
93. Kadri H, Mawla AA, Kazah J. The incidence, timing, and predisposing factors of germinal matrix and intraventricular hemorrhage (GMH/IVH) in preterm neonates. *Child's Nervous System*. 2006;22(9):1086-90.
94. Barría RM, Flández JA. [Leukomalacia and periventricular echogenicity in very low birth weight premature infants]. *Revista de neurologia*. 2008;47(1):16-20.
95. Ortinau C, Neil J. The neuroanatomy of prematurity: Normal brain development and the impact of preterm birth. *Clinical Anatomy*. 2015;28(2):168-83.
96. Volpe J. *Neurology of the newborn*, 5th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier 2008.
97. Pan P. Outcome Analysis of Ventriculoperitoneal Shunt Surgery in Pediatric Hydrocephalus. *J Pediatr Neurosci*. 2018;13(2):176-81.

98. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatric research*. 2001;50(5):553-62.
99. Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2003;110 Suppl 20:8-16.
100. Moss TJ. Respiratory consequences of preterm birth. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2006;33(3):280-4.
101. Demirel N, Bas AY, Zenciroglu A. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Indian journal of pediatrics*. 2009;76(7):695-8.
102. Herting E. Bronchopulmonary dysplasia (BPD). *Monatsschr Kinderheilkd*. 2013;161(5):417-24.
103. Rolf F, Maier HH, Ulrich Kellner, Tim U, Krohne, Burkhard Lawrenz, Birgit Lorenz, Barbara Mitschdörfer, Claudia Roll, Andreas Stahl. Augenärztliche Screening-Untersuchung bei Frühgeborenen, S2k-Leitlinie 024-010 ROP-Screening AWMF-Leitlinien-Register Nr 024-010, Entwicklungsstufe S2k. 2020.
104. Prematurity* CoRo. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Archives of Ophthalmology*. 2005;123(7):991-9.
105. Stahl A, Göpel W. Screening und Behandlung der Frühgeborenenretinopathie. *Dtsch Arztebl International*. 2015;112(43):730-5.
106. Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10208):1551-9.
107. Jalali S, Azad R, Trehan HS, Dogra MR, Gopal L, Narendran V. Technical aspects of laser treatment for acute retinopathy of prematurity under topical anesthesia. *Indian journal of ophthalmology*. 2010;58(6):509-15.
108. Raju TNK, Pemberton VL, Saigal S, Blaisdell CJ, Moxey-Mims M, Buist S. Long-Term Healthcare Outcomes of Preterm Birth: An Executive Summary of a Conference Sponsored by the National Institutes of Health. *The Journal of Pediatrics*. 2017;181:309-18.e1.
109. Rodríguez-Soriano J, Aguirre M, Oliveros R, Vallo A. Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2005;20:579-84.
110. Johnson S, Marlow N. Preterm birth and childhood psychiatric disorders. *Pediatric research*. 2011;69(5 Pt 2):11r-8r.
111. Agrawal S, Rao SC, Bulsara MK, Patole SK. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;142(3):e20180134.
112. Eryigit-Madzwamuse S, Strauss V, Baumann N, Bartmann P, Wolke D. Personality of adults who were born very preterm. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2015;100(6):F524-F9.

113. Eryigit Madzwamuse S, Baumann N, Jaekel J, Bartmann P, Wolke D. Neuro-cognitive performance of very preterm or very low birth weight adults at 26 years. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2015;56(8):857-64.
114. Grehn F. Netzhaut. In: Grehn F, editor. *Augenheilkunde*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 213-54.
115. Grehn F. Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Auges. In: Grehn F, editor. *Augenheilkunde*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 3-15.
116. Ecsedy M, Szamosi A, Karkó C, Zubovics L, Varsányi B, Németh J, et al. A Comparison of Macular Structure Imaged by Optical Coherence Tomography in Preterm and Full-Term Children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007;48(11):5207-11.
117. Tamm ER, Ohlmann A. Entwicklung des menschlichen Auges. *Der Ophthalmologe*. 2012;109(9):911-28.
118. Hendrickson A. A morphological comparison of foveal development in man and monkey. *Eye*. 1992;6(2):136-44.
119. Provis JM, Diaz CM, Dreher B. Ontogeny of the primate fovea: a central issue in retinal development. *Progress in neurobiology*. 1998;54(5):549-80.
120. Provis JM, van Driel D, Billson FA, Russell P. Development of the human retina: patterns of cell distribution and redistribution in the ganglion cell layer. *The Journal of comparative neurology*. 1985;233(4):429-51.
121. Linberg KA, Fisher SK. A burst of differentiation in the outer posterior retina of the eleven-week human fetus: an ultrastructural study. *Visual neuroscience*. 1990;5(1):43-60.
122. Okada M, Erickson A, Hendrickson A. Light and electron microscopic analysis of synaptic development in Macaca monkey retina as detected by immunocytochemical labeling for the synaptic vesicle protein, SV2. *The Journal of comparative neurology*. 1994;339(4):535-58.
123. Crooks J, Okada M, Hendrickson AE. Quantitative analysis of synaptogenesis in the inner plexiform layer of macaque monkey fovea. *The Journal of comparative neurology*. 1995;360(2):349-62.
124. van Driel D, Provis JM, Billson FA. Early differentiation of ganglion, amacrine, bipolar, and Muller cells in the developing fovea of human retina. *The Journal of comparative neurology*. 1990;291(2):203-19.
125. Provis JM, Van Driel D, Billson FA, Russell P. Human fetal optic nerve: Overproduction and elimination of retinal axons during development. *Journal of Comparative Neurology*. 1985;238(1):92-100.
126. Hendrickson AE, Yuodelis C. The morphological development of the human fovea. *Ophthalmology*. 1984;91(6):603-12.
127. Yuodelis C, Hendrickson A. A qualitative and quantitative analysis of the human fovea during development. *Vision research*. 1986;26(6):847-55.

128. Diaz-Araya CM, Provis JM, Billson FA. NADPH-diaphorase histochemistry reveals cone distributions in adult human retinae. *Australian and New Zealand journal of ophthalmology*. 1993;21(3):171-9.
129. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *The Journal of comparative neurology*. 1990;292(4):497-523.
130. O'Keefe M, Kafil-Hussain N, Flitcroft I, Lanigan B. Ocular significance of intraventricular haemorrhage in premature infants. *British Journal of Ophthalmology*. 2001;85(3):357-9.
131. Fielder AR, Quinn GE. Myopia of prematurity: nature, nurture, or disease? *British Journal of Ophthalmology*. 1997;81(1):2-3.
132. O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, Tobin MJ, Moseley MJ, Ratib S, et al. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2002;109(1):12-8.
133. Fledelius HC. Myopia of prematurity, clinical patterns. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 1995;73(5):402-6.
134. Fledelius HC. Pre-term delivery and the growth of the eye An oculometric study of eye size around term-time. *Acta ophthalmologica*. 1992;70(S204):10-5.
135. Choi MY, Park IK, Yu YS. Long term refractive outcome in eyes of preterm infants with and without retinopathy of prematurity: comparison of keratometric value, axial length, anterior chamber depth, and lens thickness. *The British journal of ophthalmology*. 2000;84(2):138-43.
136. Holmström GE, Larsson EK. Development of Spherical Equivalent Refraction in Prematurely Born Children During the First 10 Years of Life: A Population-Based Study. *Archives of Ophthalmology*. 2005;123(10):1404-11.
137. Fieß A, Kölb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, Blecha C, Oberacher-Velten I, et al. Axial Length and Anterior Segment Alterations in Former Preterm Infants and Full-Term Neonates Analyzed With Scheimpflug Imaging. *Cornea*. 2017;36(7):821-7.
138. Dirani M, Islam FM, Baird PN. The role of birth weight in myopia--the genes in myopia twin study. *Ophthalmic research*. 2009;41(3):154-9.
139. Fieß A, Nickels S, Schulz A, Münzel T, Wild PS, Beutel ME, et al. The relationship of ocular geometry with refractive error in normal and low birth weight adults. *J Optom*. 2021;14(1):50-7.
140. Balasubramanian S, Borrelli E, Lonngi M, Velez F, Sarraf D, Sadda SR, et al. Visual Function and Optical Coherence Tomography Angiography Features in Children Born Preterm. *Retina*. 2019;39(11):2233-9.
141. O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Moseley M, et al. Visual function in low birthweight children. *The British journal of ophthalmology*. 2004;88(9):1149-53.
142. Kirwan C, O'Keefe M, Fitzsimon S. Central corneal thickness and corneal diameter in premature infants. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2005;83(6):751-3.

143. Tucker SM, Enzenauer RW, Levin AV, Morin JD, Hellmann J. Corneal Diameter, Axial Length, and Intraocular Pressure in Premature Infants. *Ophthalmology*. 1992;99(8):1296-300.
144. al-Umran KU, Pandolfi MF. Corneal diameter in premature infants. *British Journal of Ophthalmology*. 1992;76(5):292-3.
145. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: Baseline Factors That Predict the Onset of Primary Open-Angle Glaucoma. *Archives of Ophthalmology*. 2002;120(6):714-20.
146. Holmström M, el Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological long-term follow up of preterm infants: a population based, prospective study of the refraction and its development. *The British journal of ophthalmology*. 1998;82(11):1265-71.
147. Yang CS, Wang AG, Shih YF, Hsu WM. Long-term biometric optic components of diode laser-treated threshold retinopathy of prematurity at 9 years of age. *Acta ophthalmologica*. 2013;91(4):e276-82.
148. Fieß A, Schuster AK, Kölb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, Muether PS, et al. Corneal Aberrations in Former Preterm Infants: Results From The Wiesbaden Prematurity Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017;58(14):6374-8.
149. Ecsedy M, Kovacs I, Mihaltz K, Recsan Z, Szigeti A, Juhasz E, et al. Scheimpflug imaging for long-term evaluation of optical components in Hungarian children with a history of preterm birth. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 2014;51(4):235-41.
150. Harder BC, Schlichtenbrede FC, von Baltz S, Jendritza W, Jendritza B, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: refractive error results. *American journal of ophthalmology*. 2013;155(6):1119-24.e1.
151. Cook A, White S, Batterbury M, Clark D. Ocular Growth and Refractive Error Development in Premature Infants with or without Retinopathy of Prematurity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008;49(12):5199-207.
152. Chen T-C, Tsai T-H, Shih Y-F, Yeh P-T, Yang C-H, Hu F-C, et al. Long-term Evaluation of Refractive Status and Optical Components in Eyes of Children Born Prematurely. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2010;51(12):6140-8.
153. Fledelius HC. Ophthalmic changes from age of 10 to 18 years. A longitudinal study of sequels to low birth weight. IV. Ultrasound oculometry of vitreous and axial length. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1982;60(3):403-11.
154. Wang J, Spencer R, Leffler JN, Birch EE. Critical period for foveal fine structure in children with regressed retinopathy of prematurity. *RETINA*. 2012;32(2):330-9.
155. Maldonado RS, O'Connell RV, Sarin N, Freedman SF, Wallace DK, Cotten CM, et al. Dynamics of human foveal development after premature birth. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2315-25.
156. Yanni S, Wang J, Chan M, Carroll J, Farsiu S, Leffler J, et al. Foveal avascular zone and foveal pit formation after preterm birth. *The British journal of ophthalmology*. 2012;96:961-6.

157. Park K-A, Oh SY. Analysis of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Preterm Children: Retinal Layer Thickness and Choroidal Thickness Profiles. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(11):7201-7.
158. Yabas Kiziloglu O, Coskun Y, Guven NE, Toygar O. Macular thickness in children aged 3-6 years born preterm. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2020;24(1):12.e1-.e5.
159. Chui TYP, Zhong Z, Song H, Burns SA. Foveal avascular zone and its relationship to foveal pit shape. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 2012;89(5):602-10.
160. Shen LL, Mangalesh S, McGeehan B, Tai V, Sarin N, El-Dairi MA, et al. Birth Weight Is a Significant Predictor of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness at 36 Weeks Postmenstrual Age in Preterm Infants. *American journal of ophthalmology*. 2021;222:41-53.
161. Park H-J, Hampp C, Demer J. Longitudinal Study of Optic Cup Progression in Children. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 2010;48:151-6.
162. Apple DJ, Rabb MF, Walsh PM. Congenital anomalies of the optic disc. *Survey of ophthalmology*. 1982;27(1):3-41.
163. Vongphanit J, Mitchell P, Wang JJ. Population prevalence of tilted optic disks and the relationship of this sign to refractive error. *American journal of ophthalmology*. 2002;133(5):679-85.
164. How ACS, Tan GSW, Chan Y-H, Wong TTL, Seah SK, Foster PJ, et al. Population Prevalence of Tilted and Torted Optic Discs Among an Adult Chinese Population in Singapore: The Tanjong Pagar Study. *Archives of Ophthalmology*. 2009;127(7):894-9.
165. Marcus MW, de Vries MM, Montolio FGJ, Jansonius NM. Myopia as a Risk Factor for Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2011;118(10):1989-94.e2.
166. Park H-YL, Choi SI, Choi J-A, Park CK. Disc Torsion and Vertical Disc Tilt Are Related to Subfoveal Scleral Thickness in Open-Angle Glaucoma Patients With Myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(8):4927-35.
167. Kim YC, Moon JS, Park HL, Park CK. Three Dimensional Evaluation of Posterior Pole and Optic Nerve Head in Tilted Disc. *Scientific reports*. 2018;8(1):1121.
168. Sellheyer K, Spitznas M. Development of the human sclera. A morphological study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 1988;226(1):89-100.
169. Wang J, Liu G, Wang D, Yuan G, Hou Y, Wang J. The embryonic development of the human lamina cribrosa. *Chinese medical journal*. 1997;110(12):946-9.
170. Kuruvilla SE, Simkin S, Welch S, Dai S. Comparison of optic disk features in preterm and term infants. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2018;22(5):376-80.e2.
171. Kim T-W, Kim M, Weinreb RN, Woo SJ, Park KH, Hwang J-M. Optic Disc Change with Incipient Myopia of Childhood. *Ophthalmology*. 2012;119(1):21-6.e3.

172. Moreno TA, O'Connell RV, Chiu SJ, Farsiu S, Cabrera MT, Maldonado RS, et al. Choroid Development and Feasibility of Choroidal Imaging in the Preterm and Term Infants Utilizing SD-OCT. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54(6):4140-7.
173. Gattoussi S, Cougnard-Grégoire A, Korobelnik JF, Rougier MB, Delyfer MN, Schweitzer C, et al. Choroidal thickness, vascular factors, and age-related macular degeneration The ALIENOR Study. *Retina*. 2019;39(1):34-43.
174. Korb CA, Kottler UB, Wolfram C, Hoehn R, Schulz A, Zwiener I, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in a large European cohort: results from the population-based Gutenberg Health Study. *Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2014;252(9):1403-11.
175. Sarks S, Cherepanoff S, Killingsworth M, Sarks J. Relationship of Basal Laminar Deposit and Membranous Debris to the Clinical Presentation of Early Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007;48(3):968-77.
176. Witmer AN, Vrensen GFJM, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Progress in retinal and eye research*. 2003;22(1):1-29.
177. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *The Lancet*. 2018;392(10153):1147-59.
178. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging : the official journal of the International Society for Imaging in the Eye*. 2005;36(4):331-5.
179. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001;108(4):697-704.
180. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2003;121(6):785-92.
181. Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *Jama*. 1996;276(14):1141-6.
182. Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1998;105(8):1359-63.
183. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC ophthalmology*. 2010;10(1):31.
184. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *The Lancet*. 2012;379(9827):1728-38.

185. Zhou H, Zhang H, Yu A, Xie J. Association between sunlight exposure and risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *BMC ophthalmology*. 2018;18(1):331.
186. Hall NF, Gale CR, Syddall H, Martyn CN, Phillips DIW. Relation between Size at Birth and Risk of Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2002;43(12):3641-5.
187. Haapanen MJ, von Bonsdorff MB, Fisher D, Jonasson F, Eiriksdottir G, Gudnason V, et al. Body size at birth and age-related macular degeneration in old age. *Acta ophthalmologica*. 2020;98(5):455-63.
188. Liew G, Wang JJ, Klein R, Duncan BB, Brancati F, Yeh HC, et al. The relationship between birthweight and early age-related maculopathy: the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmic epidemiology*. 2008;15(1):56-61.
189. Pueyo V, González I, Altemir I, Pérez T, Gómez G, Prieto E, et al. Microstructural changes in the retina related to prematurity. *American journal of ophthalmology*. 2015;159(4):797-802.
190. Simó R, Villarroel M, Corraliza L, Hernández C, Garcia-Ramírez M. The retinal pigment epithelium: something more than a constituent of the blood-retinal barrier--implications for the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Journal of biomedicine & biotechnology*. 2010;2010:190724.
191. Fan KC, Read SP, Patel NA, Vanner EA, Al-kharsan H, Laura DM, et al. Fundus Pigmentation in the Diagnosis and Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2020.
192. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The Diagnosis and Treatment of Glaucoma. *Deutsches Arzteblatt international*. 2020;117(13):225-34.
193. Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *The British journal of ophthalmology*. 2016;100(1):86-93.
194. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-90.
195. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An Evaluation of Optic Disc and Nerve Fiber Layer Examinations in Monitoring Progression of Early Glaucoma Damage. *Ophthalmology*. 1992;99(1):19-28.
196. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *The Lancet*. 2017;390(10108):2183-93.
197. Czudowska MA, Ramdas WD, Wolfs RC, Hofman A, De Jong PT, Vingerling JR, et al. Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow-up from the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1705-12.
198. Bremer DL, Rogers DL, Good WV, Tung B, Hardy RJ, Fellows R. Glaucoma in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) study. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2012;16(5):449-52.

199. Senthil S, Balijepalli P, Mohamed A, Rani PK, Nayak S, Garudadri C, et al. Management outcomes of secondary glaucoma due to retinopathy of prematurity: A 19-year prospective study at a tertiary eye care Institute. The Indian Twin cities ROP Screening (ITCROPS) database report number 8. PLoS One. 2020;15(9):e0238633-e.
200. Voigt M, Fusch C, Olbertz D. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland 12. Mitteilung: Vorstellung engmaschiger Perzentilwerte (-kurven) für die Körpermaße Neugeborener. Geburtsh Frauenheilk. 2006;66:956-70.
201. Lee JE, Sung KR, Lee JY, Park JM. Implications of Optic Disc Tilt in the Progression of Primary Open-Angle Glaucoma. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2015;56(11):6925-31.
202. Park H-YL, Lee K, Park CK. Optic Disc Torsion Direction Predicts the Location of Glaucomatous Damage in Normal-Tension Glaucoma Patients with Myopia. Ophthalmology. 2012;119(9):1844-51.
203. Garway-Heath DF, Rudnicka AR, Lowe T, Foster PJ, Fitzke FW, Hitchings RA. Measurement of optic disc size: equivalence of methods to correct for ocular magnification. The British journal of ophthalmology. 1998;82(6):643-9.
204. Klein R, Meuer SM, Myers CE, Buitendijk GH, Rochtchina E, Choudhury F, et al. Harmonizing the classification of age-related macular degeneration in the three-continent AMD consortium. Ophthalmic epidemiology. 2014;21(1):14-23.
205. Jüngst PDDhcB-K. Kennen Sie noch das Gebäude 105?, 40 Jahre Interdisziplinäre Kinderintensivstation Mainz, Auszüge aus der Festschrift "50 Jahre Kinderintensivstation Mainz", (Pädiatrisches Intensivmedizinisches Jubiläumssymposium, 1.-2. Oktober 2015), abgerufen von <https://www.unimedizin-mainz.de/kinderklinik/kinderintensivstation/historie/50-jahre-kinderintensivstation.html> am 29.05.2021, letzte Aktualisierung am 09.01.2020
206. Phadke A, Msall ME, Droste P, Allred EN, O'Shea TM, Kuban K, et al. Impaired visual fixation at the age of 2 years in children born before the twenty-eighth week of gestation. Antecedents and correlates in the multicenter ELGAN study. Pediatr Neurol. 2014;51(1):36-42.
207. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical Classification of Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2013;120(4):844-51.
208. Lapierre-Landry M, Carroll J, Skala MC. Imaging retinal melanin: a review of current technologies. J Biol Eng. 2018;12:29-.
209. Monos T, Rosen SD, Karplus M, Yassur Y. Fundus pigmentation in retinopathy of prematurity. Pediatrics. 1996;97(3):343-8.
210. Marsh-Tootle WL, Harb E, Hou W, Zhang Q, Anderson HA, Weise K, et al. Optic Nerve Tilt, Crescent, Ovality, and Torsion in a Multi-Ethnic Cohort of Young Adults With and Without Myopia. Investigative ophthalmology & visual science. 2017;58(7):3158-71.
211. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. BMC pediatrics. 2017;17(1):105.

212. Murthy S, Godinho MA, Guddattu V, Lewis LES, Nair NS. Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215683.
213. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health*. 2013;10(1):S2.
214. Ruberto G, Angeli R, Tinelli C, Bianchi PE, Milano G. Morphologic and Functional Analysis of the Optic Nerve in Premature and Term Children With OCT, HRT, and pVEP: A 10-Year Resurvey. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(4):2367-75.
215. Carpel EF, Engstrom PF. The normal cup-disk ratio. *American journal of ophthalmology*. 1981;91(5):588-97.
216. Khanifar AA, Parlitsis GJ, Ehrlich JR, Aaker GD, D'Amico DJ, Gauthier SA, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation in multiple sclerosis with spectral domain optical coherence tomography. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2010;4:1007-13.
217. Lennartsson F, Nilsson M, Flodmark O, Jacobson L. Damage to the immature optic radiation causes severe reduction of the retinal nerve fiber layer, resulting in predictable visual field defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(12):8278-88.
218. Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2001;21(4):1302-12.
219. Back SA, Gan X, Li Y, Rosenberg PA, Volpe JJ. Maturation-dependent vulnerability of oligodendrocytes to oxidative stress-induced death caused by glutathione depletion. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1998;18(16):6241-53.
220. FitzGibbon T, Nestorovski Z. Human intraretinal myelination: axon diameters and axon/myelin thickness ratios. *Indian journal of ophthalmology*. 2013;61(10):567-75.
221. Swiatczak B, Feldkaemper M, Schraermeyer U, Schaeffel F. Demyelination and shrinkage of axons in the retinal nerve fiber layer in chickens developing deprivation myopia. *Experimental eye research*. 2019;188:107783.
222. Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1992;33(6):2012-8.
223. Allred EN, Capone A, Jr., Fraioli A, Dammann O, Droste P, Duker J, et al. Retinopathy of prematurity and brain damage in the very preterm newborn. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2014;18(3):241-7.
224. Nilsson M, Hellström A, Jacobson L. Retinal Sequelae in Adults Treated With Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):Oct550-5.

225. Muqit MM, Wakely L, Stanga PE, Henson DB, Ghanchi FD. Effects of conventional argon panretinal laser photocoagulation on retinal nerve fibre layer and driving visual fields in diabetic retinopathy. *Eye (London, England)*. 2010;24(7):1136-42.
226. 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. *The British journal of ophthalmology*. 2017;101(10):1405-11.
227. Samarawickrama C, Wang JJ, Huynh SC, Pai A, Burlutsky G, Rose KA, et al. Ethnic differences in optic nerve head and retinal nerve fibre layer thickness parameters in children. *The British journal of ophthalmology*. 2010;94(7):871-6.
228. Chi T, Ritch R, Stickler D, Pitman B, Tsai C, Hsieh FY. Racial Differences in Optic Nerve Head Parameters. *Archives of Ophthalmology*. 1989;107(6):836-9.
229. Knight OJ, Girkin CA, Budenz DL, Durbin MK, Feuer WJ. Effect of race, age, and axial length on optic nerve head parameters and retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD-OCT. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2012;130(3):312-8.
230. Patel A, Purohit R, Lee H, Sheth V, Maconachie G, Papageorgiou E, et al. Optic Nerve Head Development in Healthy Infants and Children Using Handheld Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2016;123(10):2147-57.
231. Mori Y, Arima M, Ueda E, Fujiwara K, Seki E, Nakama T, et al. Risk factors for myopia at 1-year corrected age following laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Eye (London, England)*. 2020.
232. Larsson EK, Rydberg AC, Holmström GE. A population-based study of the refractive outcome in 10-year-old preterm and full-term children. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2003;121(10):1430-6.
233. Jonas JB, Kling F, Gründler AE. Optic Disc Shape, Corneal Astigmatism, and Amblyopia. *Ophthalmology*. 1997;104(11):1934-7.
234. Park H-YL, Lee K-I, Lee K, Shin HY, Park CK. Torsion of the Optic Nerve Head Is a Prominent Feature of Normal-Tension Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(1):156-63.
235. Maupin E, Baudin F, Arnould L, Seydou A, Binquet C, Bron AM, et al. Accuracy of the ISNT rule and its variants for differentiating glaucomatous from normal eyes in a population-based study. *The British journal of ophthalmology*. 2020;104(10):1412-7.
236. Pogrebniak AE, Wehrung B, Pogrebniak KL, Shetty RK, Crawford P. Violation of the ISNT Rule in Nonglaucomatous Pediatric Optic Disc Cupping. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2010;51(2):890-5.
237. Sayer AA, Cooper C, Evans JR, Rauf A, Wormald RP, Osmond C, et al. Are rates of ageing determined in utero? Age and ageing. 1998;27(5):579-83.
238. Mrugacz M, Antosiuk R, Mrugacz G, Bakunowicz-Łazarczyk A. Macular pigmentary changes as a sequelae of retinal hemorrhages in premature infants with retinopathy of prematurity. *Early human development*. 2006;82(1):39-42.

239. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global health*. 2014;2(2):e106-16.
240. Shu X, Li H, Dong B, Sun C, Zhang HF. Quantifying melanin concentration in retinal pigment epithelium using broadband photoacoustic microscopy. *Biomed Opt Express*. 2017;8(6):2851-65.