

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

Untersuchung des Einflusses von Frühgeburtlichkeit und assoziierter Faktoren auf
die Sehschärfe, die Amblyopie und die visuelle Lebensqualität ehemals früh- und
reifgeborener Personen im Alter von 18 bis 52 Jahren

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

Vorgelegt von
Katrin Greven
aus Erkelenz

Mainz, 2025

Diese Dissertation unterliegt dem Urheberrecht

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

1.Gutachter:

2.Gutachter:

Tag der Promotion: 16.03.2026

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	5
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Definition und Einteilung von Frühgeburtlichkeit	3
2.1.1 Prävalenz.....	3
2.1.2 Begriffsdefinition	7
2.2 Ursachen und Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit	9
2.3 Historische Entwicklung der Versorgung von Reif- und Frühgeborenen.....	13
2.4 Auswirkungen und Komplikationen von Frühgeburtlichkeit.....	20
2.5 Einflüsse von Frühgeburtlichkeit auf die Augenentwicklung	30
2.5.1 Anatomie des Auges.....	30
2.5.2 Embryologische Entwicklung des Auges	35
2.6 Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf die Sehfunktion.....	37
2.6.1 Sehschärfe und Refraktion bei Früh- und Reifgeborenen	37
2.6.2 Entwicklung der visuellen Sehfähigkeit.....	39
2.6.3 Amblyopie und amblyogene Risikofaktoren.....	41
2.6.4 ROP- Retinopathia praematurorum	43
2.6.5 Einfluss der ROP und ROP-Behandlung auf die Sehschärfe	44
3 Material und Methoden	49
3.1 Studienart.....	49
3.2 Studiendesign.....	49
3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien in die Studienpopulation	50
3.2.2 Medizinische Vorgeschichte der Studienteilnehmer	52
3.2.3 Gruppeneinteilung	52
3.3 Fragebogendesign	53

3.4 Ophthalmologische Untersuchungen	54
3.4.1 Visus und Refraktionsbestimmung mit Autorefraktion und Keratometer ...	55
3.4.2 Spaltlampenuntersuchung	56
3.5 Vision related quality of Life (VRQoL)	57
3.6 Kofaktoren	58
3.7 Statistik	59
4 Ergebnisse	60
4.1 Probandencharakteristika	60
4.2 Analyse der Visusdaten	64
4.3 Visusbezogene Lebensqualität	67
4.4 Assoziationsanalysen	74
5 Diskussion	78
5.1 Kurzzusammenfassung	78
5.2 Stärken und Schwächen	78
5.3 Validität des Autorefraktors	81
5.4 Validität der visusbezogenen Lebensqualität über die Erfassung mittels NEI VFQ-25 Items Fragebogen	82
5.5 DCVA – Sehschärfe und Visus	83
5.6 Amblyopie	85
5.7 Allgemeine und visusbezogene Lebensqualität	86
5.8 ROP	88
5.9 Perinatale Faktoren	90
5.9.1 Geburtsgewicht und Gestationsalter	90
5.9.2 Perinatale Komplikationen	91
6 Zusammenfassung	94
7 Literaturverzeichnis	96
8 Danksagung	107
9 Tabellarischer Lebenslauf	108

Abkürzungsverzeichnis

♀	weiblich
♂	männlich
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AH	Aderhaut
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
APGAR	Score aus: Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
B	Regressionskoeffizient
BCVA	best corrected visual acuity
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BW	Geburtsgewicht
CGL	Corpus geniculatum laterale
CVI	Cerebral Visual Impairment
DA	Ductus arteriosus Botalli
DCVA	distant corrected visual acuity (fernkorrigierte Sehschärfe)
dpt	Dioptrie
EPIPAGE 2	Étude Epidémiologique sur les Petits Âges Gestationnels 2
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GHS	Gutenberg Health Study – Gutenberg Gesundheitsstudie
FG	Frühgeborene
ggf.	gegebenenfalls
GPES	Gutenberg Prematurity Eye Studie
HELLP Syndrom	Haemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count
IGF-1	Insulin like Growth Factor-1
IOL	Intraokularlinse
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KI	Konfidenzintervall
IQ	Intelligenzquotient
IRDS	Infant Respiratory Syndrome
KiGGs	Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland –

	Studie des Robert-Koch Institutes
LED	licht-emittierende Diode
LOESS	Locally Weighted Scatterplot Smothing
mA	Milliampere
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
nm	Nanometer
n	Teilnehmerzahl
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire – 25 Items
OCT	optische Kohärenztomographie
OD	rechtes Auge
OS	linkes Auge
OKN Test	optokinetischer Nystagmus Test
p.m.	post menstruationem
PDA	persistierender Ductus arteriosus Botalli
PHH	posthämorrhagischer Hydrocephalus
PROM	„Premature Rupture of Membranes“- Blasensprung
PVH	periventrikuläre Hämorrhagie
PVL	periventrikuläre Leukenomalazie
RDS	Respiratory Distress Syndrome
RG	Reifgeborene
RKI	Robert Koch Institut
RNFL	retinale Nervenfaserschicht
ROP	engl. Retinopathy of prematurity – Retinopathia praematorum
SD-OCT	Spectral Domain OCT
SSW	Schwangerschaftswoche
UMCM	University Medical Center der Johannes Gutenberg Universität
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor – Gefäß-Wachstumsfaktor
VEP	visuell evozierte Potenzial
VRQoL	Vision-related Quality of Life
W	Wochen
WHO	World Health Organization – Weltgesundheits-Organisation
µm	Mikrometer

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anteil der Lebendgeburten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g und zwischen 1500 g und 2499 g in Europa im Jahr 2019, modifiziert aus dem „European Perinatal Health Report“ (23).	4
Abbildung 2: Anteile der extremen und sehr frühen Frühgeburten (22-31 SSW) sowie der moderaten und späten Frühgeburten (32-36 SSW) in Europa im Jahr 2019, modifiziert aus dem „European Perinatal Health Report“ (23).	5
Abbildung 3: Entwicklung und Vergleich der Frühgeburtsraten in Deutschland basierend auf Daten der KiGGS-Studie im Vergleich zu Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE Bund) in Prozent, mit Trendlinien und entsprechenden linearen Gleichungen, mit freundlicher Genehmigung des Thieme Verlages (28).....	6
Abbildung 4: Einteilung von Neugeborenen entsprechend dem Gestationsalter und dem Geburtsgewicht, modifiziert nach Speer et al., Neonatologie (32).....	9
Abbildung 5: Bulbus oculi im Querschnitt, modifiziert nach Schünke et al., Prometheus Lernatlas der Anatomie (96).....	30
Abbildung 6: Zellschichten der Retina, gezeigt sind die ersten drei Projektionsneurone der Sehbahn mit ihrer Verschaltung, modifiziert nach Schünke et al., Prometheus Lernatlas der Anatomie (96).....	33
Abbildung 7: Aufbau der zehn retinalen Schichten, modifiziert nach Schünke et al., Prometheus Lernatlas der Anatomie (96)	34
Abbildung 8: Flussdiagramm des Studiendesigns	51
Abbildung 9: Beispielfoto des ARK-1s der Firma NIDEK® wie er in der GPES zur objektiven Refraktionsbestimmung verwendet wurde	55
Abbildung 10: Bestkorrigierter Visus in der Ferne für die jeweiligen Gruppen in der GPES (n = 450).....	69
Abbildung 11: Bestkorrigierter Visus in der Ferne für das Gestationsalter in Schwangerschaftswochen angegeben (n = 450).....	70
Abbildung 12: Visuelle Lebensqualität auf einer Skala von 1 bis 10 (1 = sehr schlecht; 10 = sehr gut) für die jeweiligen Gruppen in der GPES (n = 450), erfasst mittels standardisiertem Fragebogen angelehnt an den NEI VFQ-25.....	71
Abbildung 13: Allgemeine Gesundheit auf einer Skala von 1 bis 10 (1 = sehr schlecht; 10 = sehr gut) für die jeweiligen Gruppen in der GPES (n = 450), erfasst anhand der	

Daten des Fragebogens basierend auf der Erfassung der Anamnese bezüglich
Erkrankungen, psychosozialer Belastungen und sozialer Integration der Probanden.

.....73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen, Vergleich der alten und neuen Klassifikation, modifiziert nach Deeg et al. (52)	22
Tabelle 2: Beispiel für Verfahren zur subjektiven Visusbestimmung (103)	37
Tabelle 3: Beispiele für Verfahren objektiver Visusbestimmung (103).....	38
Tabelle 4: Übersichtstabelle der verschiedenen ROP Stadien (126).....	44
Tabelle 5: Übersichtstabelle über okuläre und visuelle Störungen bei Frühgeborenen	47
Tabelle 6: Charakteristika der Studienstichprobe stratifiziert nach den jeweiligen Studiengruppen (n = 450)	62
Tabelle 7: Übersichtstabelle über unkorrigierte und korrigierte Visuswerte in der GPES (n=450).....	64
Tabelle 8: Übersichtstabelle über den NEI VFQ-25 Items Fragebogen und die visusbezogene Lebensqualität in der GPES (n=450)	67
Tabelle 9: Assoziationsanalyse für DCVA (distant corrected visual acuity) des besseren Auges in der GPES Kohorte (n = 450)	74
Tabelle 10: Assoziationsanalyse der Amblyopieprävalenz in der GPES Kohorte (n = 450)	76

1 Einleitung

Frühgeburtlichkeit und das postnatale Auftreten der Frühgeborenenretinopathie (ROP) sind die Hauptrisikofaktoren für eine reduzierte Sehschärfe und Erblindung im Kindes- und Jugendalter. Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da die Anzahl an Frühgeborenen seit Jahrzehnten dramatisch zunimmt. Betroffene Individuen sollten deshalb frühzeitig auf das Vorliegen von amblyogenen Risikofaktoren augenärztlich untersucht und falls nötig therapiert werden, um eine Seheinschränkung im späteren Leben zu vermeiden.

Bei der ROP handelt es sich um eine vasoproliferative Netzhauterkrankung, deren Auftreten sich ausschließlich auf frühgeborene Säuglinge beschränkt und eine der führenden, vermeidbaren Ursachen für Erblindung im Kindesalter darstellt (1). Während die Pathophysiologie der ROP inzwischen gut verstanden ist, nimmt die Zahl an extrem frühgeborenen Kindern mit hohem Risiko für das postnatale Auftreten einer ROP in den letzten Jahren stetig zu (2, 3).

Extreme Frühgeburtlichkeit, hohe Sauerstoffpartialdrücke (pO_2) unter mechanischer Beatmung, sowie starke Schwankungen der Sauerstoffsättigung zählen zu den Hauptrisikofaktoren für das Auftreten einer ROP (4). In Studien wurde bereits belegt, dass sowohl Frühgeburtlichkeit als auch eine aufgetretene ROP mit verminderter Sehschärfe, einer erhöhten Häufigkeit von Refraktionsfehlern, dem Auftreten von Strabismus, sowie strukturellen Augenveränderungen in der Kindheit und Adoleszenz einhergehen (5-18). Insbesondere im Hinblick auf die Sehschärfe und die Amblyopieprävalenz sind die langfristigen Auswirkungen auf das visuelle System im Erwachsenenalter bisher nur unzureichend erforscht.

Aufgrund der weltweit hohen Frühgeborenenraten besitzt dieses Thema eine hohe sozioökonomische Relevanz. Jährlich werden über 15 Millionen Kinder vor der Schwangerschaftswoche (SSW) 37 geboren (19). Etwa 80 % aller Frühgeburten machen moderat und spät Frühgeborene mit einem Gestationsalter ≥ 32 SSW aus. Über deren langfristige visuelle Entwicklung liegen bisher nur begrenzt Daten vor. Zudem existieren bisher kaum Studien, welche die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit differenziert nach Reifegraden, sowie nach Auftreten und Behandlung einer ROP getrennt analysieren. Während frühere Studien zumeist ausschließlich extrem Frühgeborene untersuchen oder das Gestationsalter

unberücksichtigt blieb, besteht ein klarer Bedarf an langfristigen Daten zur differenzierten Betrachtung dieser Fragestellungen im Erwachsenenalter (20).

Die Datengrundlage der vorliegenden Dissertation bildet die Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES), bei der es sich um eine retrospektive Kohortenstudie mit prospektiver Follow-Up Untersuchung handelt, in der ein großes Kollektiv an ehemaligen früh- und reifgeborenen Personen im Alter von 18 bis 52 Jahren im Rahmen einer augenärztlichen Untersuchung nachuntersucht wurde. Die Bestimmung der unkorrigierten und bestkorrigierten Sehschärfe, sowie der aktuellen Refraktion mittels Autorefraktometrie waren ein Teil der Untersuchung. Mittels standardisierter Fragebögen erfolgte zusätzlich eine Erfassung der subjektiven Seh Wahrnehmung und potenzielle Beeinträchtigungen im Alltag, um Aussagen über die visusbezogene Lebensqualität treffen zu können.

Zielsetzung der vorliegenden Dissertation ist es, die Zusammenhänge zwischen Frühgeburtlichkeit und assoziierten Faktoren - insbesondere der ROP - und deren Auswirkungen auf die Sehschärfe, das Auftreten von Amblyopie und die visuelle Lebensqualität im Erwachsenenalter zu untersuchen. Die vorliegende Studie liefert erstmals Daten für die visuelle Funktion und das Auftreten von Sehbeeinträchtigungen stratifiziert für verschiedene Reifegrade bei ehemals moderat (33 – 36 SSW), sehr (29 – 32 SSW) und extrem (≤ 28 SSW) frühgeborenen Personen mit und ohne ROP im Vergleich zu einer reifgeborenen Kontrollgruppe um ein umfassenderes Verständnis für die langfristigen Auswirkungen frühkindlicher Entwicklungsfaktoren auf das visuelle System im Erwachsenenalter zu gewinnen.

2 Literaturdiskussion

Frühgeburtlichkeit und die damit verbundenen gesundheitlichen Beeinträchtigungen spielen eine zentrale Rolle in der medizinischen Versorgung. Angesichts der steigenden Zahl an Frühgeborenen, gewinnt das Verständnis der damit assoziierten Krankheitsbilder zunehmend an klinischer Relevanz. Ein besseres Verständnis dieser Zusammenhänge ermöglicht es, langfristige Folgen frühzeitig zu erkennen und gezielt zu behandeln. Da Frühgeburtlichkeit oft komplexe gesundheitliche Herausforderungen mit sich bringt, erfordert ihre Betreuung eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Fachrichtungen. Dies unterstreicht ihre hohe Bedeutung in der klinischen Praxis.

Im Folgenden werden die klinische Relevanz des Wissens über die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit, die Entwicklung der Frühgeburtenrate in den vergangenen Jahrzehnten sowie die genaue Definition eines „Frühgeborenen“ näher betrachtet.

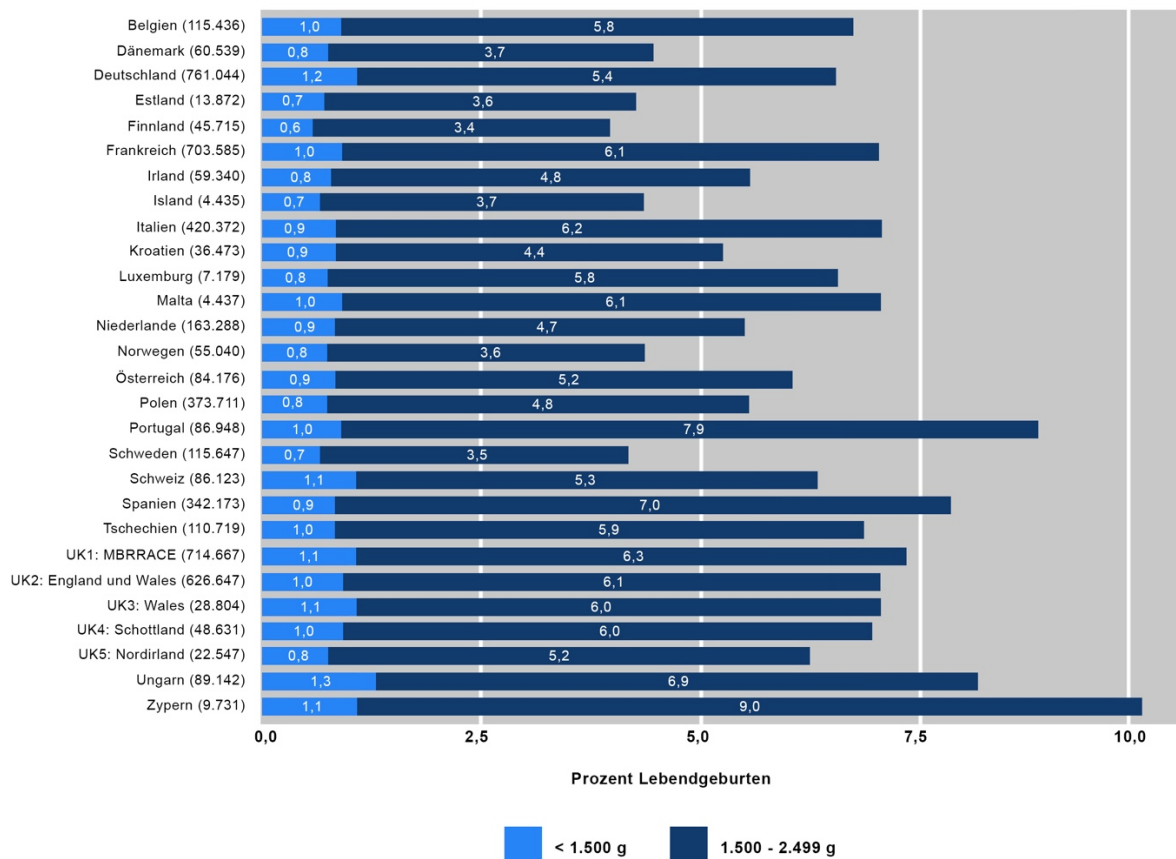
2.1 Definition und Einteilung von Frühgeburtlichkeit

2.1.1 Prävalenz

Laut Berichten der Weltgesundheits-Organisation (WHO) kamen im Jahre 2020 etwa 13,4 Millionen Kinder als Frühgeborene zur Welt. Dies entspricht etwa 9,9 % aller Lebendgeburten (21). 2014 lag die Frühgeburtenrate in Europa durchschnittlich bei 8,7 % aller Geburten (22). In den Jahren 2015 bis 2019 verzeichneten die meisten europäischen Länder einen Rückgang der Frühgeburtenrate, mit einer medianen Differenz von -0,2 % (23). Dennoch verstarben 2019 durch Frühgeburtlichkeit und deren Folgen rund 900.000 Kinder (24). Damit ist Frühgeburtlichkeit die Haupttodesursache bei Kindern unter 5 Jahren. Die Frühgeburtlichkeitsraten variieren länderspezifisch zwischen 4 und 16 %. Über 90 % der extrem frühgeborenen Kinder in Entwicklungsländern versterben innerhalb der ersten Tage nach ihrer Geburt. Studien zeigen, dass etwa 75 % der Todesfälle durch moderne medizinische Therapien und Interventionen hätten behandelt werden können (25). Damit besteht ein erhebliches Potenzial in der Verbesserung der Frühgeborenenversorgung zur Senkung der Mortalität.

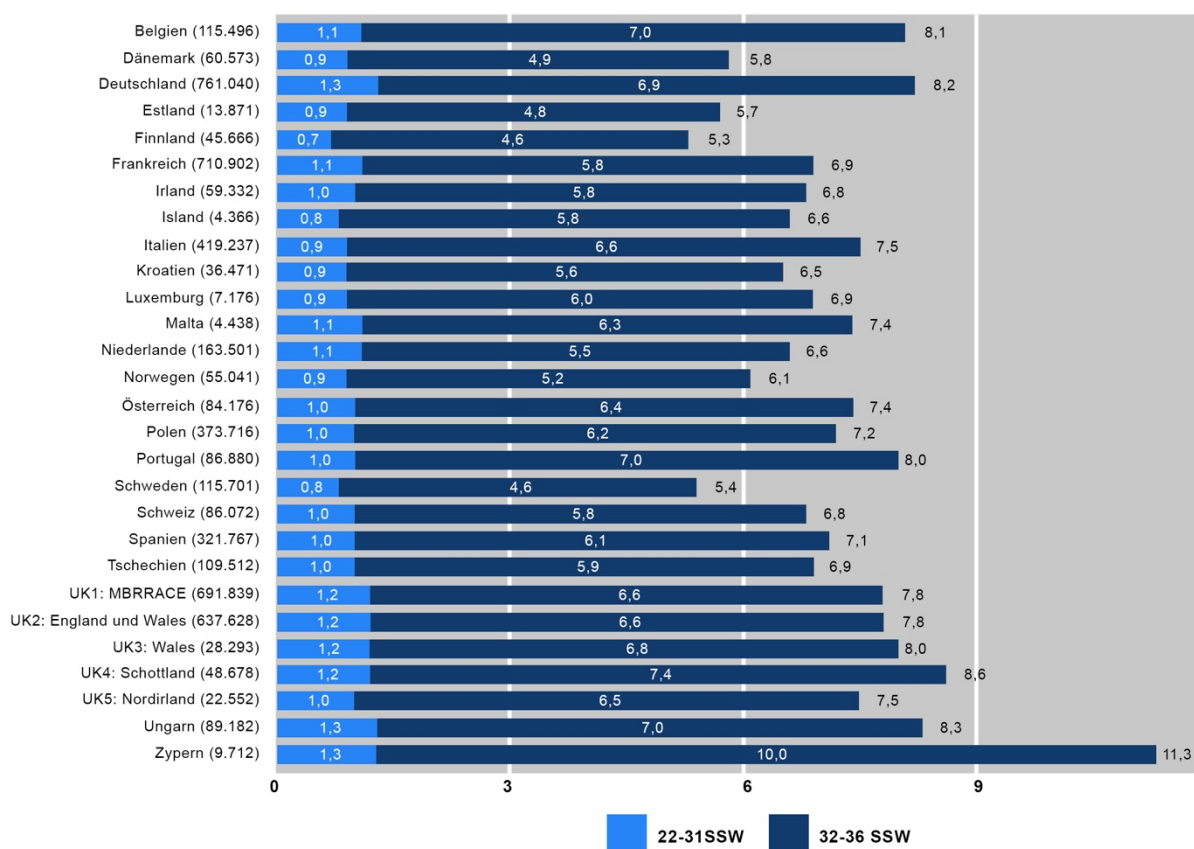
Im Jahr 2023 kamen in Deutschland 674.965 Kinder zur Welt. Dabei waren 53.137 frühgeboren (< 37 SSW), was einer Frühgeburtlichkeitsrate von 7,87 % entspricht (26). Auch wenn die Frühgeburtlichkeitsraten und Raten an Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht in Deutschland, im globalen Vergleich niedrig sind, liegt die Rate an Kindern mit einem Geburtsgewicht (BW) < 1500 g über dem europäischen Durchschnitt (Median 0,9 %). Die höchsten Geburtsraten mit niedrigem BW finden sich in den südöstlichen Gebieten Europas (siehe Abbildung 1). Die niedrigsten Prozentsätze entfallen auf die nördlichen Länder Europas. (23)

Abbildung 1: Anteil der Lebendgeburten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g und zwischen 1500 g und 2499 g in Europa im Jahr 2019, modifiziert aus dem „European Perinatal Health Report“ (23).



Anzahl der Lebendgeburten (hinter den Ländernamen) mit Angaben zum Geburtsgewicht

Abbildung 2: Anteile der extremen und sehr frühen Frühgeburten (22-31 SSW) sowie der moderaten und späten Frühgeburten (32-36 SSW) in Europa im Jahr 2019, modifiziert aus dem „European Perinatal Health Report“ (23).

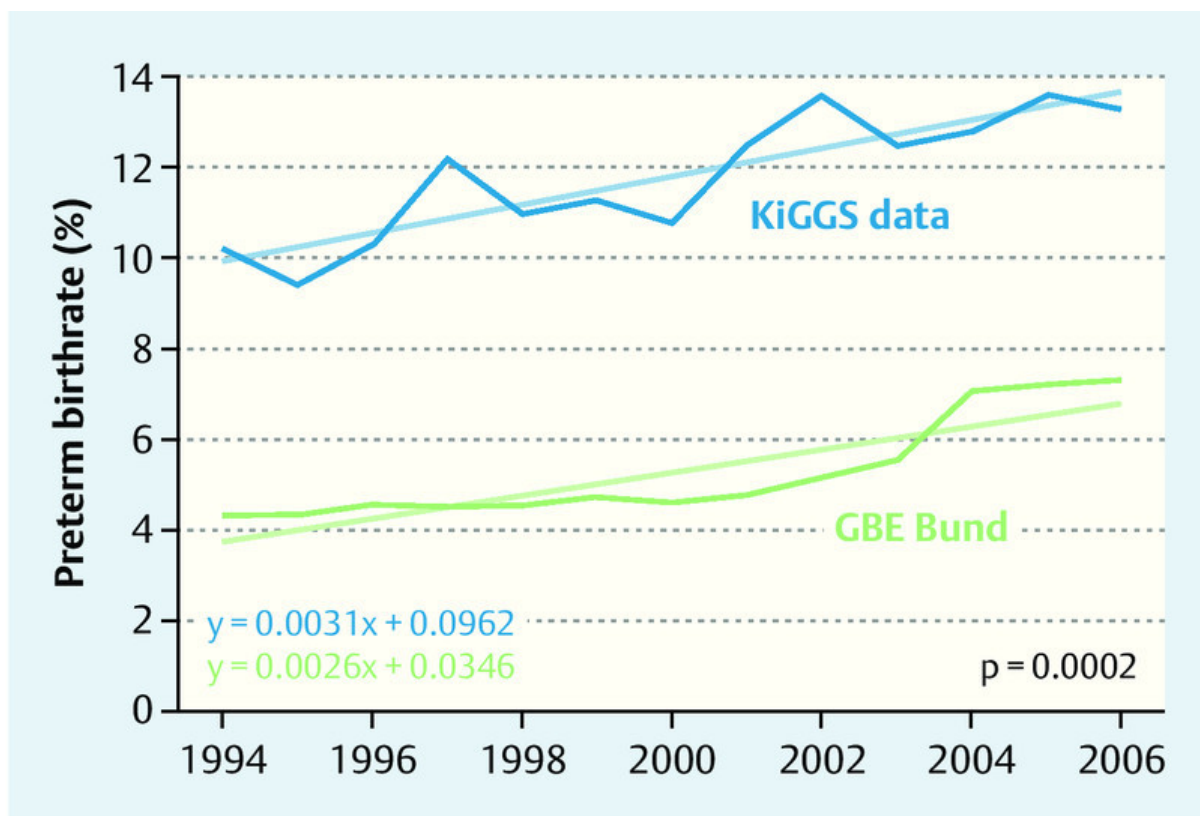


Anteil aller Frühgeburten (< 37 SSW), dargestellt im Anschluss an den Balken. Die Anzahl der Lebendgeburtens mit verfügbaren Angaben zur Gestationsdauer ist in Klammern hinter dem Ländernamen angegeben

Eine von Goldenberg et al. durchgeführte Studie erlaubte eine genauere Unterteilung der Prävalenz bezogen auf das Gestationsalter (GA). Dabei treten etwa 5 % der Frühgeburten vor 28 SSW auf und gelten damit als extrem frühgeboren. Etwa 15 % treten zwischen der SSW 28 und 31 (sehr frühgeboren), etwa 20 % zwischen der SSW 32 und 33 (moderate Frühgeburt) und 60–70 % zwischen der SSW 34 und 36 (spät frühgeboren) auf (27).

Im KiGGS Survey, welcher von 2003 bis 2006 mit rund 17641 Kindern durch das Robert-Koch Institut (RKI) durchgeführt wurde, zeigte sich die in Abbildung 3 dargestellte Frühgeborenenrate. Die Rate der Frühgeburten lag bei 11,6 % und erwies sich damit höher als in den bisher durchgeführten nationalen Erhebungen. Bei Mehrlingsschwangerschaften wurden 57,4 % und bei Einlingsschwangerschaften 10 % als Frühgeburten registriert. Insgesamt zeigten sich steigende Inzidenzen für Frühgeburten in Deutschland über einen Zeitraum von 1994 bis 2006.(28)

Abbildung 3: Entwicklung und Vergleich der Frühgeburtsraten in Deutschland basierend auf Daten der KiGGS-Studie im Vergleich zu Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE Bund) in Prozent, mit Trendlinien und entsprechenden linearen Gleichungen, mit freundlicher Genehmigung des Thieme Verlages (28)



2.1.2 Begriffsdefinition

Die historische Begriffsdefinition von Frühgeburtlichkeit hat sich im Laufe der Zeit gewandelt. Prinzipiell wurde Frühgeburtlichkeit in der Vergangenheit anhand von Gewicht, Gestationsalter und der Kombination beider Parameter definiert.

Als Frühgeborene gelten nach heutiger WHO-Definition Neugeborene, die vor vollendeten 37 SSW oder vor dem 259. Tag p.m. (post menstruationem, nach dem ersten Tag der letzten Monatsblutung) zur Welt gekommen sind (29).

Zusätzlich erfolgt eine weitere Kategorisierung anhand des Gestationsalters in verschiedene Reifegrade (30):

- Extrem Frühgeborene: < 28 SSW
- Sehr Frühgeborene: 28 bis < 32 SSW
- Moderat Frühgeborene: 32 bis < 34 SSW
- Spät Frühgeborene: 34 bis < 37 SSW

Obwohl die Definition der Frühgeburtlichkeit heute weitgehend einheitlich über die genannten Kriterien der WHO erfolgt, finden sich in der Literatur historisch bedingt nach wie vor unterschiedliche Klassifikationen. Diese weichen nicht zwingend von der aktuellen Definition der Frühgeburtlichkeit selbst ab, inkludieren jedoch alternative oder ergänzende Einteilungen. So werden Neugeborene beispielsweise nicht nur anhand der Gestationsalters, sondern auch auf Basis des Geburtsgewichtes klassifiziert (31):

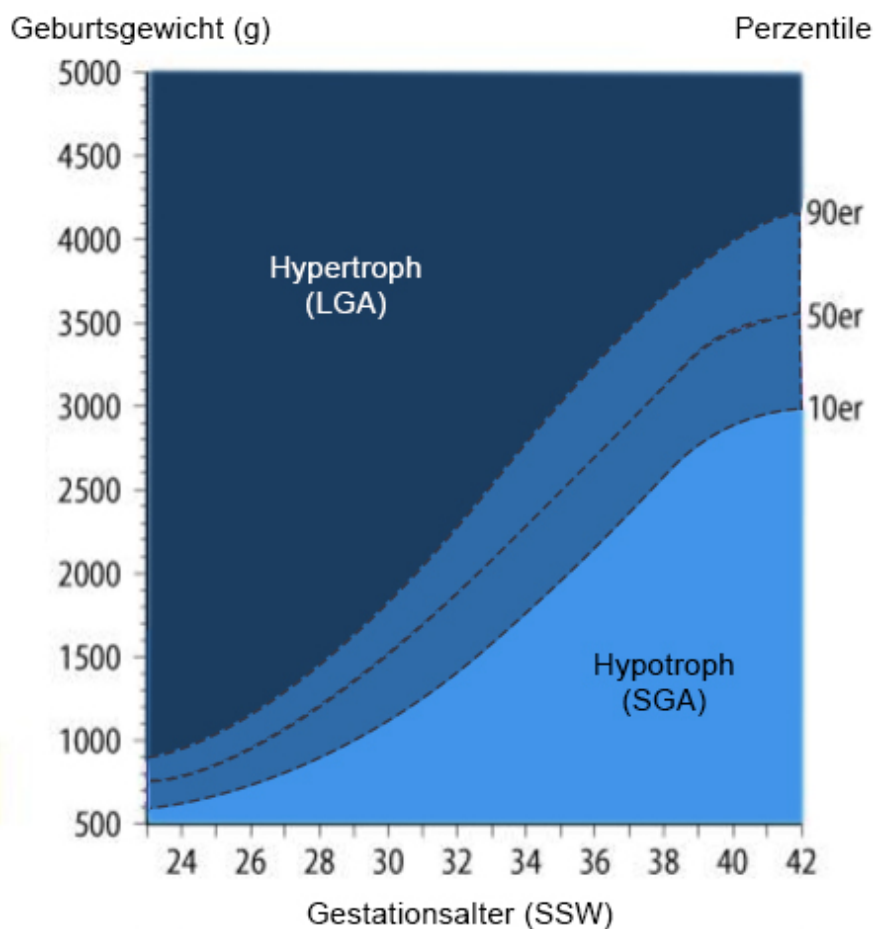
- Geburtsgewicht < 2.500 g: „low birth weight infant“
- Geburtsgewicht < 1.500 g: „very low birth weight infant“
- Geburtsgewicht < 1.000 g: „extremely low birth weight infant“

Die Klassifizierung nach Geburtsgewicht in Bezug auf das Gestationsalter stellt eine weitere Alternative da:

- Hypotroph (SGA, „small for gestational age“): Geburtsgewicht < 10 Perzentilen
- Eutroph (AGA, „appropriate for gestational age“): Geburtsgewicht 10 – 90 Perzentilen
- Hypertroph (LGA, „large for gestational age“): Geburtsgewicht > 90 Perzentilen

Die genannten Klassifikationsmöglichkeiten beziehen sich primär auf Neugeborene im Allgemeinen und nicht ausschließlich auf Frühgeborene. Eine grafische Übersicht gibt die Abbildung 4. So kann ein Kind beispielsweise nach SSW 37 geboren sein und somit per Definition als „Reifgeboren“ gelten, gleichzeitig jedoch – etwa aufgrund eines unterdurchschnittlichen intrauterinen Wachstums – als „small for gestational age“ klassifiziert sein. Solche Überschneidungen führen im Literaturvergleich und der Datenanalyse häufig zu methodischen Herausforderungen. Insbesondere der Vergleich von Studien mit unterschiedlichen Klassifikationssystemen gestaltet sich schwierig, da zugrundeliegende Kriterien nicht immer konsistent angewendet werden können und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse somit eingeschränkt sein kann.

Abbildung 4: Einteilung von Neugeborenen entsprechend dem Gestationsalter und dem Geburtsgewicht, modifiziert nach Speer et al., Neonatologie (32)



LGA = Large for gestational age, SGA = small for gestational age, zwischen Perzentile 10 und 90 = appropriate for gestational age bzw. eutroph

2.2 Ursachen und Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit

Die Ursachen und Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit sind äußerst vielseitig und komplex. Um die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf das Langzeitergebnis zu verstehen, müssen zunächst die auslösenden Faktoren verstanden werden. Prinzipiell ist davon auszugehen, dass es sich bei einer termingerechten Geburt und einer Geburt vor dem errechneten Termin um den gleichen, aus drei Phasen bestehenden, Prozess handelt.

Die Eröffnungsperiode als Beginn des Geburtsvorganges wird durch die Eröffnungswehen eingeleitet. Diese führen zu einer Öffnung des Muttermundes, Verkürzung der Vagina und Blasensprung. Ist der Muttermund vollständig eröffnet beginnt die Austrittsphase, in der das Kind durch die Austrittswehen geboren wird. Die Nachgeburtsperiode beschreibt den Zeitraum zwischen Kindsgeburt und Geburt der Plazenta mit Eihäuten (33). Bei Frühgeburtlichkeit kommt es zu einer pathologischen Aktivierung einer oder mehrere der genannten Prozesse. Mögliche Ursachen können sowohl auf maternale als fetale Risikofaktoren zurückgeführt werden.

Zu den fetalen Risikofaktoren für eine Frühgeburt zählen Mehrlingsschwangerschaften, große Feten oder ein Polyhydramnion, die zu einer mechanischen Überdehnung des Uterus und somit zu verfrühter Myometriumaktivität führen können. Zu den möglichen maternalen Auslösern einer Frühgeburt zählen diverse pathophysiologische Mechanismen, die das intrauterine Milieu destabilisieren und eine vorzeitige Wehenaktivität induzieren können. Eine zentrale Rolle spielen dabei intrauterine Infektionen oder Entzündungen wie eine Chorioamnionitis, bei denen verschiedene biochemische Prozesse zu einem Anstieg proinflammatorischer Zytokine (IL-1, TNF- α etc.) im Fruchtwasser, den fetalen Membranen und dem Myometrium führen (34).

Prostaglandin wird im Corpus luteum und der Plazenta produziert und zählt zu den schwangerschaftserhaltenden Hormonen durch Hemmung der Uteruskontraktion, Reduktion der myometrialen Erregbarkeit und antiinflammatorischen Aktivität. Prostaglandine hingegen wirken als prokontraktile Mediatoren und tragen zur Einleitung des Geburtsvorganges bei. Über verschiedene molekulare Signalkaskaden kommt es möglicherweise zu einer vermehrten Prostaglandin- und verminderten Progesteronausschüttung (35).

Auch wenn der genaue biochemische Prozess aktuell noch nicht verstanden ist, konnte in Studien gezeigt werden, dass eine Progesterongabe bei Frauen mit einer positiven Anamnese für Frühgeburtlichkeit die Rate spontaner Frühgeburten senken konnte (36, 37). Ebenso relevant sind uterine Ischämien, die durch gestörte Plazentaperfusion oder andere vaskuläre Genese entstehen können und über Stress- bzw. Entzündungsmechanismen vorzeitige Wehentätigkeit auslösen können. Allotransplantationsreaktionen gegen fetale Strukturen können zu entzündlichen Prozessen an den maternal-fetalen Strukturen führen und Immun- oder

Abstoßungsreaktionen induzieren. Zervikale Insuffizienzen begünstigen eine mechanische Öffnung der Zervix ohne adäquate Wehentätigkeit und erhöhen so ebenfalls das Risiko für eine Frühgeburt (34).

Die Arbeit von Goldenberg et al. konnte zeigen, dass im Wesentlichen drei Hauptursachen für Frühgeburtlichkeit bestehen. Rund 40–45 % der Frühgeburten treten spontan auf, bei intakter Fruchtblase. Eine PROM („Premature Rupture of Membranes“) führt in etwa 25–30 % zu einer frühzeitigen Entbindung. Bei einem vorzeitigen Blasensprung besteht eine multifaktorielle Genese, basierend auf einer Schwächung der fetalen Membranen, mechanischer Überdehnung (z.B. Mehrlinge) oder Zervixinsuffizienz. Aufgrund vitaler mütterlicher oder kindlicher Gefährdung bzw. Indikation wird in 30–35 % ein frühzeitiger Geburtsvorgang eingeleitet (27).

Bei Einlingsschwangerschaften kommt es in den letzten Jahren zu einer steigenden Zahl an Frühgeburten durch indikationsbedingte Geburtseinleitungen. Darunter sind geburtshilfliche Interventionen wie Sectio Caesarea oder eine medikamentöse Weheninduktion zu verstehen, die aufgrund mütterlicher Erkrankungen wie Präeklampsie, HELLP-Syndrom oder kindlicher Risikofaktoren eingeleitet werden. Durch verbesserte pränatale Diagnostik und engmaschige Überwachung von Risikoschwangerschaften erfolgen solche Eingriffe häufiger und früher (38).

Zusätzlich tragen eine hohe Anzahl von Frühgeborenen bei Mehrlingsschwangerschaften, die mit assistierten Fortpflanzungstechnologien in Verbindung stehen, als mögliche Ursache zum Gesamtanstieg der Frühgeborenenrate bei (27). In der 2002 veröffentlichten Studie von Schieve et. al, konnte gezeigt werden, dass assistierte Reproduktionstechniken neben dem bereits beschriebenen Anstieg von Mehrlingsschwangerschaften auch zu einem 2,6-fach erhöhten Risiko bei Neugeborenen ≥ 37 SSW für ein Geburtsgewicht < 2500 g führen (39).

Neben medizinischen Ursachen spielen auch soziodemografische und ethnische Faktoren eine bedeutende Rolle in der Risikostratifizierung für das Auftreten einer Frühgeburt. Studien zeigen, dass die Ethnie der Mutter eine Rolle für das Auftreten von Frühgeburten spielt (40). So traten bei afro-amerikanischen Müttern häufiger Rupturen der Fruchtblase auf. Bei kaukasischen Frauen kam es häufiger zu spontanen Frühgeburten, einem niedrigen Geburtsgewicht und fetaler Wachstumsretention (27, 41). Darüber hinaus sind psychosoziale Belastungen wie ein erhöhtes Stresslevel und

ein niedriges Bildungsniveau der Mutter signifikant mit spontanen Frühgeburten und niedrigem Geburtsgewicht assoziiert (41).

Eine ökologische Studie von Smith et al., mit zugrundeliegenden Daten von 549.618 Kindern, die in Trent (Großbritannien) zwischen 1994 und 2003 geboren wurden, wies nach, dass das Risiko für Frühgeburtlichkeit ebenfalls durch sozioökonomische Faktoren beeinflusst wird. Insgesamt zeigten sich steigende Inzidenzen von 11,9 pro 1000 Geburten im Jahr 1994 auf 13,7 pro 1000 Geburten im Jahr 2003. Dabei war das Risiko für eine extreme oder sehr frühe Frühgeburt (22-32 SSW) im ärmsten Zehntel der Bevölkerung fast doppelt so hoch im Vergleich zu dem wohlhabendsten Dezil (16,4 pro 1000 Geburten vs. 8,5 pro 1000 Geburten). Die nachgewiesene Deprivationslücke (Inzidenzrate-Verhältnis 1,94; 95 % KI (1,62 bis 2,32)) zeigt wie groß die soziale Ungleichheit ist und welche möglichen langfristigen Auswirkungen auf die Morbidität damit verbunden sind (42).

2.3 Historische Entwicklung der Versorgung von Reif- und Frühgeborenen

Bis ins 20. Jahrhundert hinein lag die Betreuung von Neugeborenen primär in den Händen von Hebammen und Geburtshelfern, deren Wissen größtenteils auf über Generationen weitergegebenen Erfahrungswerten basierte. Die medizinische Behandlung beschränkte sich meist auf hygienische Basismaßnahmen und die Versorgung akuter Komplikationen mit einfachen Hilfsmitteln. Die Betreuung Frühgeborener war in dieser Zeit durch hohe Mortalitätsraten und fehlende spezialisierte Behandlungsmöglichkeiten geprägt und stellte medizinische Fachkreise daher lange vor große Herausforderungen.

Die adäquate Versorgung von Neugeborenen, insbesondere von Frühgeborenen, markierte einen Meilenstein in der Entwicklung der Medizin und führte zur Etablierung eines neuen Fachgebiets. Erst in den 1960er Jahren wurde das Gebiet der „Neonatalogie“ als eigenständige Subdisziplin innerhalb der Pädiatrie anerkannt und entwickelte sich seither rasant weiter (43). Mit der Einrichtung der ersten interdisziplinär-pädiatrischen Intensivstation in Deutschland, die zugleich die zweite ihrer Art in Europa war, diente die Universitätsmedizin Mainz als Vorbild und Ausbildungsstätte für zahlreiche nachfolgende Einrichtungen (44).

Die Geschichte der Neonatalogie ist durch große Erfolge, aber auch schwerwiegende Missverständnisse in der Versorgung geprägt. Eine gezielte und strukturierte Betreuung von Frühgeborenen wurde erst durch Fortschritte in der Intensivmedizin, Pharmakologie (z. B. Surfactanttherapie, Kortikosteroide) und Medizintechnik (z. B. Inkubatoren) möglich. Diese Entwicklungen legten den Grundstein für die heutige Neonatalogie als hochspezialisiertes Fachgebiet mit interdisziplinärer Anbindung.

Drei zentrale Probleme erwiesen sich in ihrer Bewältigung als besonders schwierig. Erstens wurde erkannt, dass eine erniedrigte Körpertemperatur ein erheblicher Risikofaktor für das Überleben von Neugeborenen darstellte. Zweitens stellte die Ernährung der Frühgeborenen ein großes Problem dar. Darüber hinaus litten viele dieser Kinder unter Atemnot und Atemproblemen (45).

Thermoregulation:

Bereits 1835 erfand der deutsche Leibarzt der russischen Zarin, Johann Georg von Ruehl, die sogenannte „Ruehl’sche Wiege“. Dabei handelte es sich um eine doppelwandige Blechwanne, durch deren Zwischenräume warmes Wasser geleitet wurde, um die Umgebungsluft für den Säugling zu erwärmen (46).

Im Jahr 1870 stellte der französische Arzt Stéphane Tarnier fest, dass Säuglinge mit einer Körpertemperatur unter 33,5 °C nach Hausgeburten ein deutlich erhöhtes Sterberisiko aufwiesen. Im Kontext des damaligen Kriegs mit Deutschland und einer Kindersterblichkeit von nahezu 70 %, entwickelte er mit Wärmflaschen beheizte Holzkästen, um eine kontinuierliche Wärmezufuhr zu gewährleisten und die Mortalität zu senken (45, 47).

1908 wurde in Zürich unter der Leitung des Kinderarztes Jakob Bernheim die vermutlich erste Säuglingsstation gegründet. Damals überlebte etwa jedes 20. Neugeborene die ersten 28 Tage nicht. In einem Zeitungsbericht schilderte der damalige Chefarzt Heinrich Willi, dass nur medizinisches Fach- und Pflegepersonal Zutritt zur Station hatte. Um die Kinder vor vermeintlich schädlichen Umwelteinflüssen zu schützen, durften selbst Eltern ihre Kinder lediglich durch eine Glasscheibe sehen (48).

Ab der Jahrhundertwende trugen sogenannte „Incubator Baby Side Shows“, in denen Frühgeborene in öffentlichen Ausstellungen in Brutkästen präsentiert wurden, zur Popularisierung der Inkubatorentechnologie bei. Obwohl diese Shows ethisch fragwürdig waren, beschleunigten sie die weltweite Verbreitung medizinischen Wissens zur Frühgeborenenversorgung (45). In den folgenden Jahrzehnten kam es zur kontinuierlichen Weiterentwicklung der Inkubatoren und deren Integration in die klinische Routineversorgung. Dies führte zu einem signifikanten Anstieg der Überlebenschancen von Frühgeborenen, insbesondere bei sehr unreifen Neugeborenen.

Der Einfluss psychosozialer und emotionaler Faktoren auf die Versorgung von Frühgeborenen hat in der modernen Medizin zunehmend an Bedeutung gewonnen. Historisch gesehen war die Entwicklung der Neonatologie vor allem von technischen Fortschritten geprägt, die die medizinische Versorgung von Neugeborenen revolutionierten. Aktuelle Studien zeigen jedoch, dass auch die enge Bindung

zwischen Eltern und Neugeborenen, die Förderung einer frühen Bindung sowie die Schaffung eines sicheren und fürsorglichen Umfeldes für die gesunde Entwicklung von Frühgeborenen von entscheidender Bedeutung sind. Die Känguru-Methode, die erstmals in den 1970er Jahren in Kolumbien etabliert wurde, ist ein bekanntes Beispiel für die Integration emotionaler und physischer Nähe in die neonatalmedizinische Betreuung. Inspiriert vom Verhalten von Kängurus in der Natur, bei dem die Mutter ihr Junges in einem engen Haut-zu-Haut-Kontakt trägt, fördert die Methode den direkten körperlichen Kontakt zwischen den Eltern und dem Neugeborenen. Diese Praxis führt insbesondere bei Frühgeborenen zu einer signifikanten physiologischen Stabilisierung, die sich in einer verbesserten Regulierung der Körpertemperatur, einer schnelleren Gewichtszunahme und einer besseren neurokognitiven Entwicklung niederschlägt (49, 50).

Ernährung:

Ein weiteres Problem in der Versorgung Frühgeborener, stellte ihre Ernährung dar. Wenn die Milch der eigenen Mutter nicht ausreichte, wurden seit der Antike Ammen zum Stillen der Kinder herangezogen. Zusätzlich begann man ab dem 19. Jahrhundert, Milch auf ihre chemischen Eigenschaften hin zu analysieren und auf Basis dieser, modifizierte Milchprodukte zu erstellen (51). 1853 füllte der Texaner Gale Borden Milch mit Zuckerzusatz in Dosen ab. Diese Kondensmilch wurde lange als Säuglingsnahrung verwendet, trotz der offensichtlich durch die Milch verursachten Mangelernährung und Epidemien von Rachitis und Skorbut. Nachdem Pasteur und Koch auf die Gefahren von Mikroorganismen in der Milch hinwiesen, etablierte sich die nach ihm benannte pasteurisierte Kuhmilch als Nahrung. Im Weiteren kam es immer wieder zu Anpassungen und Modifizierungen verschiedener Milchprodukte. Durch die Anwendung eines speziellen Vakuumextraktionsverfahrens wurde erstmals 1866 die Herstellung von Milchpulver möglich (52).

Im 20. Jahrhundert kam es durch die Einführung von Babyflaschen und keimarmer Tiermilch zu einem Rückgang des Stillens durch Ammen. Dies führte jedoch zu einem Anstieg der Morbidität und Mortalität bei Säuglingen, da die neue Milch zwar leichter verfügbar war, jedoch eine minderwertigere Qualität aufwies. Krankenhäuser erkannten die Vorteile der Muttermilch und etablierten Milchbanken. Fehlende

Muttermilch verursachte in den 1970er und 1980er Jahren eine Epidemie von nekrotisierender Enterokolitis (NEC) bei Frühgeborenen.

Bis 1960 waren über 80 % der Neugeborenen mit Flaschenernährung auf Kondensmilch angewiesen. In den 1980er Jahren wurde die Verwendung von Säuglingsmilchnahrung bis zum ersten Lebensjahr üblich, was von der Weltgesundheitsversammlung als unnötig erachtet wurde und neue Herausforderungen in der Beikostfütterung mit sich brachte. Durch das Hinzufügen verschiedener Vitamine und Mineralstoffe, sowie der zunehmenden Verbesserung von hygienischen Bedingungen, kam es zu einer weiteren Etablierung von Muttermilchersatzprodukten. Studien aus den sechziger Jahren zeigten jedoch weiterhin erhöhte Mortalitätsraten im Vergleich zu den mit Muttermilch ernährten Kindern. Erst in den späten 1970er Jahren konnte eine parenterale Ernährung und eine verbesserte Ernährung auch Frühgeborener vor 32 SSW etabliert werden (45).

Dies gelang vor allem durch die Entwicklung flexibler Kunststoffe und die damit verbundene verbesserte Sondenernährung. Zuvor wurde den Frühgeborenen aufgrund des unreifen Gastrointestinaltraktes oftmals jegliche Ernährung vorenthalten. Schließlich ermöglichte die Entwicklung von Mikroperfusoren eine gezielte parenterale Substitution von Kalorien und Flüssigkeit (43).

Im Juli 2024 eröffnete die Universitätsmedizin Mainz die erste Spendermilchbank in Rheinland-Pfalz. Durch die Einrichtung wurde die Versorgung von Säuglingen, deren Mütter nicht ausreichend Muttermilch produzieren können oder dürfen erheblich verbessert (53).

Pulmonale Erkrankungen:

Zu den nach wie vor gefürchteten Komplikationen bei Frühgeborenen zählt das Atemnotsyndrom (Infant Respiratory Distress Syndrome, IRDS oder Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS). Ursache ist ein Mangel an Surfactant, dem oberflächenaktiven Phospholipid-Protein-Gemisch, das die Alveolen der Lunge auskleidet und ein Kollabieren dieser während des Atemzyklus verhindert. Pathophysiologisch erhöht sich durch den Surfactant-Mangel die Oberflächenspannung in den Alveolen, was wiederum zu einer verminderten inspiratorischen Entfaltung und expiratorischem Kollaps der Alveolen führt. Dadurch

bilden sich Atelektasen und es kommt durch die Belüftungsstörungen zu Hypoxämie, Hyperkapnie und Azidose. In der Folge entsteht durch die Vasokonstriktion eine pulmonalen Hypertonie mit Ausbildung eines Rechts-links-Shunt im Herzen und damit wiederum zu einer vermehrten Exsudation in den Alveolen, die die Surfactant Synthese weiter stören (54). Studien die Daten zu Neugeborenen zwischen 2003 und 2007 erfassten, zeigten dass die Inzidenz des IRDS stark mit dem Gestationsalter korreliert. Bei Neugeborenen > 37 SSW erkrankten weniger als ein Prozent an einem IRDS. Die Inzidenzen bei Frühgeborenen < 34 SSW lagen bei 5 % und bei < 28 SSW sogar bei 98 % (55).

Damit zählt das IRDS zu einer der häufigsten Komplikationen bei Frühgeborenen. Lange war die eigentliche Ursache, der Surfactant-Mangel, jedoch nicht bekannt, sodass sich in den 1960er Jahren die Therapie vor allem auf die durch das IRDS verursachten Komplikationen konzentrierte, ohne die eigentliche Ursache zu behandeln.

Die Symptomatik des IRDS tritt typischerweise unmittelbar postnatal oder innerhalb der ersten sechs Lebensstunden in Erscheinung. Ohne adäquate therapeutische Intervention erreicht die klinische Ausprägung in der Regel am zweiten bis dritten Lebenstag ihr Maximum. Klinisch zeigen sich eine Tachypnoe, Nasenflügeln sowie ausgeprägte subkostale Einziehungen infolge der vermehrten Atemanstrengung. Charakteristisch ist zudem das expiratorische „Knorksen“, welches durch die Expiration gegen teilweise geschlossene Stimmlippen entsteht. Diese kompensatorische Mechanik dient der Erhöhung des intrapulmonalen Drucks, um einen alveolären Kollaps zu vermeiden. Bei ausgeprägtem ARDS kann auch eine Zyanose als Zeichen eines insuffizienten Gasaustausches auftreten (54, 56).

Häufig traten durch die Hypoxie eine schwere Azidose, begleitende Gerinnungsstörungen und weitere Flüssigkeitsexsudationen in den Alveolen auf. Im frühen 20. Jahrhundert begann man mit ersten Versuchen zur Behandlung von Atemproblemen bei Frühgeborenen. Im Rahmen dessen wurden experimentelle Applikationswege für eine Sauerstoffgabe getestet, darunter über den Magen oder die Nabelvenen. Die Etablierung der Sauerstoffverabreichung über einen Pharynx-Katheter erfolgte ab dem Jahr 1919 und führte zu einer Senkung der Mortalität (57).

Ab 1941 sind erste Berichte über unerwünschte Nebenwirkungen der hochdosierten Sauerstofftherapie dokumentiert. Die zunächst als „retrolentale Fibroplasie“

bezeichnete Komplikation, die zur epidemische Erblindung Frühgeborener führte, wurde zunächst auf Infektionen und Vitaminmangel zurückgeführt (57). Erst später erkannte man den Zusammenhang zwischen Sauerstoffüberdosierung, heute als Frühgeborenenretinopathie bezeichnet und der Erblindung (45). Die Bestimmung der optimalen Sauerstoffkonzentration bleibt bis heute Gegenstand intensiver Forschung (56).

Im Jahr 1953 wurde in einer Publikation im Lancet das Atemnotsyndrom erstmals als „Hyaline-Membran-Krankheit“ bezeichnet. Histologisch gelang der Nachweis von Fibrinauflagerungen und nekrotischen Zellen in den alveolären Schichten, was auf ein strukturelles Lungenversagen hinwies (58).

Nachdem 1959 Avery und Mead erkannten, dass die primäre Ursache des Atemnotsyndroms ein Mangel an der oberflächenaktiven Substanz „Surfactant“ war, revolutionierte dies das Verständnis der Erkrankung, ihrer Bezeichnung, sowie der Therapie. Die therapeutische Anwendung von Surfactant begann ab 1990, zunächst durch die Verwendung tierischer Extrakte (aus Rinder- und Schweinelungen) und später auch synthetisch. Diese Substitutionstherapie trug maßgeblich zur signifikanten Senkung der Frühgeborenenmortalität bei (59). Bei Frühgeborenen kann bis 34 SSW ein Surfactantmangel bestehen, da die Bildung erst ab der 24 SSW beginnt. Additiv kann die Gabe von Glukokortikoiden die Surfactantbildung stimulieren. Eine prophylaktische Gabe direkt, oder bis zu 60 Minuten postnatal, sowie Interventionsbehandlungen zu einem späteren Zeitpunkt sind möglich. Metaanalysen zeigten, dass eine prophylaktische Gabe das Überleben bei bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) verbessern, sowie die Inzidenzen von Pneumothoraces (56), persistierendem Ductus arteriosus Botalli (PDA) und intraventrikulären/periventrikulären Hämorrhagien reduzieren kann (59).

Trotz der bahnbrechenden Entdeckungen bezüglich der Rolle des Surfactants in der Pathogenese und potenziellen Therapie des IRDS äußerten sich Avery et al. in den 1960 und 70er Jahren zunächst zurückhaltend gegenüber einer möglichen maschinellen Beatmung bei Frühgeborenen mit ARDS. Keuth et al. beschrieben zwar die pathophysiologischen Mechanismen, wie pulmonale Vasokonstriktion, Atelektasenbildung und Gerinnungsstörungen, lehnten jedoch eine mechanische Beatmung wegen unklarer Einstellungsparameter und möglicher Kehlkopfschäden ab. Die Therapie beschränkte sich auf Sauerstoffgabe, Pufferung bei Azidose und

Wärmeversorgung im Inkubator. Mögliche Vorteile einer künstlichen Beatmung wurden aufgrund mangelnder Erfahrungswerte nicht weiter berücksichtigt (57, 60).

1971 wurde erstmals die Therapie des ARDS mittels einer nicht-invasiven Beatmungstechnik durch Aufrechterhaltung eines positiven Atemwegsdrucks während des gesamten Atemzyklus beschrieben. Die CPAP-Therapie (continuous-positive-airway-pressure) ist heute Goldstandard in der Therapie und sollte möglichst früh bei Frühgeborenen mit ARDS eingesetzt werden. Dabei handelt es sich um ein nichtinvasives Verfahren, bei dem durch kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck (z. B. über Atemwegshilfen oder -masken) ein Offenhalten der Alveolen erreicht wird. Sie stellt eine lungenprotektive Alternative zur Intubation dar (61).

Eine Cochrane-Analyse zeigte, dass die Mortalität bei Frühgeborenen, die eine CPAP-Therapie erhielten, eine um 48 % reduzierte Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Sauerstofftherapie aufwiesen (49). Zwischen 20–40 % der Neugeborenen, die zunächst eine CPAP Therapie erhielten, mussten im Verlauf invasiv mechanisch beatmet werden (62).

In den 1980er Jahren entwickelten sich die unterschiedlichen Beatmungsmöglichkeiten immer weiter und eine Anpassung an verschiedene Lungenerkrankungen erfolgte (63). So beschrieb Heller 1985 eine Beatmungsstrategie bestehend aus einem Wechsel zwischen Zyklen mit niedriger Atemfrequenz und hoher Amplitude, sowie Atemzüge mit niedriger Amplitude und hoher Frequenz (64).

Weitere Fortschritte in den diagnostischen Möglichkeiten der Neonatologie waren die Entwicklung von Techniken und Geräten, die die Entnahme und Analyse kleiner Blutmengen ermöglichten. So waren wichtige biochemische Messungen wie Blutgasanalysen (BGA), die Bestimmung von Elektrolyten, Glucose und weiterer Parameter häufiger möglich, verbunden mit einer niedrigeren Belastung für das Neugeborene. Erste Blutgasanalysatoren zur pO_2 und O_2 -Messung wurden zwar bereits in den 1950er Jahren entwickelt. Zur detaillierten Analyse benötigte man jedoch größere Blutmengen, sodass technische Anpassungen erfolgen mussten, um die Geräte auch effektiv in der Neonatologie anwenden zu können. 1985 wurde der erste kombinierte Blutgas- und Elektrolyt-Analysator eingeführt. Rund 10 Jahre später wurden die ersten Geräte zum „Point-of-Care-Testing“ im klinischen Alltag verwendet. Diese ermöglichten eine gezielte Diagnostik am Patientenbett mittels kleinsten Blutmengen und somit eine zügige klinische Entscheidungsfindung (65-70).

Auch die stetige Weiterentwicklung der Gynäkologie ermöglicht eine verbesserte Früherkennung von Risikoschwangerschaften und potenzielle Präventionsmaßnahmen gegen eine vorzeitige Geburt. Zu den heute etablierten Verfahren zählen unter anderem die frühzeitige Gabe von Progesteron, Cervixcerclagen bei vorzeitigem Öffnen des Muttermundes, sowie eine Antibiotikaprophylaxe bei vorzeitigem Blasensprung (49).

2.4 Auswirkungen und Komplikationen von Frühgeburtlichkeit

Trotz verbesserter Screening Methoden zur frühzeitigen Erkennung von Risikoschwangerschaften und enormer Fortschritte in der Behandlung von Frühgeborenen, ist das Auftreten postnataler Komplikationen auch heute noch hoch. Da Lunge und Gehirn zu den zuletzt ausreifenden Organen während der fetalen Entwicklung zählen, kann ihre funktionelle Unreife bei Frühgeborenen mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Komplikationen einhergehen und langfristige neurologische oder pulmonale Beeinträchtigungen zur Folge haben. Auch das noch nicht vollständig ausgereifte Verdauungssystem stellt bei Frühgeborenen eine häufige Ursache für Komplikationen dar.

Anhand einiger im Folgenden genannten exemplarischer Risiken und potenzieller Komplikationen, die verschiedene Organsysteme betreffen, wird deutlich, dass Frühgeburtlichkeit nicht nur die postnatale und frühkindliche Entwicklung unmittelbar beeinflusst. Vielmehr hat sie auch tiefgreifende Auswirkungen auf die langfristige gesundheitliche Entwicklung bis ins Erwachsenenalter.

Neurologische Komplikationen:

Intra- und periventrikuläre Hirnblutungen (IVH/PVH) zählen zu den häufigen Komplikationen bei extrem (< 28 SSW) und sehr Frühgeborenen (28 bis < 32 SSW). Dabei können die Blutungen, meist ausgehend von der germinalen Matrix, in verschiedene Kategorien eingeteilt werden. Bei der germinalen Matrix handelt es sich um eine hochvaskularisierte embryonale Zellschicht, die sich vornehmlich in der subependymalen Zone im Bereich der Seitenventrikel bzw. im caudothalamischen Einschnitt befindet. Sie ist zellreich und beinhaltet viele dünnwandige Kapillaren. Besonders bei Frühgeborenen sind diese Bereiche durch unreife Gefäßarchitektur und instabile zerebrale Autoregulationsmechanismen anfällig für Blutungsereignisse. Die Blutungen können durch ihre Lage in eloquenten Bereichen, ihre raumfordernde Wirkung oder den sekundär bedingten hydrocephalen Aufstau bei Einbruch in den Ventrikel lebensbedrohlich sein. Ab 32 SSW beginnt die physiologische Rückbildung der germinalen Matrix, bei Reifgeborenen ist sie in der Regel nicht mehr vorhanden (71).

In der französischen Kohortenstudie EPIPAGE 2 (Étude Epidémiologique sur les Petits Âges Gestationnels 2) zeigten etwa 20 bis 30 % der Säuglinge mit einem GA < 29 SSW eine intraventrikuläre-intraparenchymatöse Hämorrhagie, die in einem Drittel der Fälle zu einem posthämorrhagischen Hydrocephalus (PHH) führte. In 10-20 % der Fälle blieben die Säuglinge dauerhaft shuntpflichtig (72).

Eine genauere Übersicht über die Schweregrade der IVH/PVH gibt die Tabelle 1. In dieser sind auch die Unterschiede zwischen der alten Klassifikation nach Papile und der neuen DEGUM-Klassifikation, welche nochmals genauere metrische Angaben bezüglich der Blutungsgrößen und -lokalisierung angibt, erläutert.

Tabelle 1: Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen, Vergleich der alten und neuen Klassifikation, modifiziert nach Deeg et al. (52)

Schweregrad	Klassifikation nach Papile (veraltet)	DEGUM Klassifikation
Grad I	Subependymale Blutung	Subependymale Blutung
Grad II	Blutung mit Ventrikeleinbruch <i>OHNE</i> Dilatation der Ventrikel	Leichte – mäßige Blutung mit Ventrikeleinbruch < 50% des Ventrikellumens
Grad III	Blutung mit Ventrikeleinbruch <i>MIT</i> Dilatation der Ventrikel	Schwere Blutung mit Ventrikeleinbruch > 50% des Ventrikellumens
Grad IV	Blutung mit Ventrikeleinbruch und Parenchymblutung	
Hämorrhagische Infarzierung des Hirnparenchyms		<ul style="list-style-type: none"> • Seitenangabe (li/re) • Lokalisation (frontal/parietal/occipital) • Größe <ul style="list-style-type: none"> ○ Klein ($\leq 1\text{cm}$) ○ Mittel (1 bis $\leq 2\text{cm}$) ○ Groß ($\geq 2\text{cm}$)
Blutung in andere Hirnareale		<ul style="list-style-type: none"> • Basalganglien + li/re • Cerebellum + li/re • Truncus encephali
Posthämorrhagische Erweiterung der Ventrikel		Erweiterter Seitenventrikel re/li 3. Ventrikel 4. Ventrikel Passagerer Hydrocephalus Permanenter Hydrocephalus mit Shuntindikation

Der genaue Pathomechanismus zur Auslösung einer IVH ist bis heute nicht gänzlich verstanden. Vermutet werden Störungen in der neonatalen Angiogenese. Verschiedene Faktoren wie eine vaginale Entbindung, Wehentätigkeit, eine intrapartale Asphyxie und ein ARDS stehen in Assoziation mit einem frühen Auftreten einer IVH. Die pränatale Gabe von Kortikosteroiden wirkt protektiv gegen das Auftreten einer IVH. Studien zur mehrfachen prophylaktischen Gabe von niedrigdosiertem Indometacin konnten ebenfalls ein signifikante Reduktion der IVH-Inzidenz (bezogen auf alle Schweregrade) innerhalb der ersten fünf Tage postnatal nachweisen (73).

Im Verlauf wurden verbesserte Überlebensraten vor allem durch die pränatale Verabreichung von Kortikosteroiden und Magnesiumsulfat erreicht. So gelang es, die schweren Folgen der Blutungskomplikationen wie Zerebralparenzen zu reduzieren. Trotz aller medizinischen Entwicklungen und der Etablierung von Neointensivstationen, versterben weiterhin 40% der Neugeborenen mit schwerer IVH an neurologischen Ursachen (71).

Ein weiteres, gehäuft mit Frühgeburtlichkeit assoziiertes Krankheitsbild, ist die periventrikuläre Leukomalazie (PVL). Dabei handelt es sich um eine Schädigung des periventrikulär gelegenen Marklagers. Die Inzidenz liegt bei Frühgeborenen < 32 SSW bei 10 % (74). Unterteilt werden kann die PVL anhand sonographischer Kriterien in 4 Stadien. Im ersten Stadium (verlängerte Schübe) kommt es durch transitorische akute ischämische Episoden zu einer vorübergehenden Marklagerschädigung. Im zweiten Stadium (Rückbildung) zeigen sich nach Abklingen der akuten Phase Zeichen einer Regression mit abnehmendem Ödem. Eine weitere Schädigung ist in dieser Phase trotzdem möglich. Schließlich kommt es zur Ausbildung von Zysten im periventrikulären Bereich, ausgelöst durch den Abbau der Astrozyten. Der entstehende Raum füllt sich mit Liquor. In dieser dritten Phase kommt es in der Regel zu bleibenden neurologischen Beeinträchtigungen. In der letzten Phase kommt es zu einer Ventrikulomegalie durch den weiteren Abbau der periventrikulären Substanz und einer voranschreitenden Liquordiapedese (75).

Als Pathomechanismus scheint eine Kombination aus mehreren Faktoren, hauptsächlich eine arterielle Hypotonie, die wiederum zu Schwankungen im Blutdruck und dem $p\text{CO}_2$ und $p\text{O}_2$ Angebot führt, ursächlich zu sein. Neue diagnostische Methoden wie die Doppler-Sonografie können helfen, Ischämien frühzeitiger zu erkennen und damit die Mortalität und Morbidität zu senken. (74)

In einer 2016 veröffentlichten Studie wurden extrem frühgeborene Kinder (< 26 SSW) im Alter von 2, 5, 6 und 10 Jahren auf Symptome einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) untersucht. Dabei wiesen Frühgeborene im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant mehr Unaufmerksamkeit (mittlere Differenz, 1,2 SD; 95 % KI, 0,9–1,5) und Hyperaktivität (mittlere Differenz, 0,5 SD; 95 % KI, 0,2–0,7) auf. Als signifikante Prädiktoren galten, abhängig vom Alter, kleinere Kopfumfänge, ein niedrigerer IQ (Intelligenzquotient), Probleme in sozialen Interaktionen mit altersgleichen Kindern und die motorische Entwicklung (76).

In aktuelleren Studien konnte wiederum kein Unterschied zwischen sehr frühgeborenen Kindern (< 33 SSW) und reifgeborenen Kindern mit klinisch signifikantem ADHS nachgewiesen werden. Dabei wurden Kinder mit neurologisch bedingten Entwicklungsstörungen ausgeschlossen (77).

Beide Studien sind nur bedingt vergleichbar aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien in die Untersuchungsgruppen (andere Einteilung nach GA, Ausschluss bei bestimmten neurologischen Beeinträchtigungen).

Zusammenfassend kann jedoch gesagt werden, dass ein engmaschiges Monitoring von Frühgeborenen in der Adoleszenz eine frühzeitige Erkennung und Behandlung von ADHS ermöglicht. Dies wiederum kann zu einer verbesserten psychosozialen Integration der Betroffenen führen.

Kardiovaskuläre Komplikationen:

Crump et al. zeigten, dass Frühgeburtlichkeit mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer arteriellen Hypertonie nicht nur in der frühen Kindheit, sondern auch bis ins frühe Erwachsenenalter verbunden ist (78). Das Auftreten einer arteriellen Hypertonie ist unbehandelt wiederum mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten anderer kardiovaskulärer Erkrankungen, wie einer koronaren Herzerkrankung, Herzinfarkt, Schlaganfällen und vielem mehr verbunden.

Es hat sich gezeigt, dass bei multiplen Erkrankungen, bei denen bisher hauptsächlich eine genetische Disposition oder ein Zusammenhang mit dem Lebensstil angenommen wurden, diese ebenfalls im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit stehen. Bei in Europa, Nordamerika und Indien lebenden Frauen und Männern konnte eine Assoziation zwischen niedrigem Geburtsgewicht und dem Auftreten einer koronaren Herzkrankheit nachgewiesen werden (79).

Ebenso besteht ein erhöhtes Risiko für hämorrhagische als auch ischämische Schlaganfälle. Das Risiko ist höher, je früher das Frühgeborene zur Welt kommt. Die Hazard-Ratio für einen Schlaganfall bei Frühgeborenen zwischen 22 und 33 SSW lag bei 1,42 (1,11–1,81; P = 0,005) (80). Damit besteht eine hohe klinische Relevanz bezüglich eines frühzeitigen Screenings und gegebenenfalls rechtzeitiger Prävention eines Apoplex bei ehemals Frühgeborenen.

Pulmonale Komplikationen:

Ein postnatales Atemnotsyndrom und ein persistierender Ductus arteriosus Botalli stehen insbesondere bei Frühgeborenen in einer engen pathophysiologischen Beziehung. Die Inzidenz des PDA korreliert invers mit dem Gestationsalter und Geburtsgewicht. In einer 1988 veröffentlichten niederländischen Studie mit 1.252 Frühgeborenen unter 32 SSW lag die Inzidenz für einen PDA bei 10,7 % (81). Der Ductus arteriosus Botalli ist eine fetale Gefäßverbindung zwischen der A. pulmonalis und der Aorta descendens. Da die Lunge vor der Geburt noch nicht für den Gasaustausch benötigt wird, dient diese Verbindung physiologisch zur Umgehung des pulmonalen Kreislaufs. 85–90 % des rechten Herzzeitvolumens werden so am pulmonalen Kreislauf vorbei, direkt in den Körperkreislauf geleitet. Nach den ersten Atemzügen kommt es zu einem Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstandes, einem Anstieg des pO_2 und hormonellen Veränderungen. Aufgrund dieser Mechanismen kommt es in den ersten Tagen nach der Geburt zu einer Obliteration des Ductus arteriosus Botalli.

Anfang des 20. Jahrhunderts war das akute Lungenversagen die häufigste Todesursache Frühgeborener. 1959 publizierte M.E. Avery seine Beobachtungen über die krankhaft veränderten Lungen von Frühgeborenen. In seinen Untersuchungen stellte er fest, dass die Lungen verstorbener Frühgeborener schwerer waren und keine Luft oder „schäumendes Material“ enthielten. Später fand er in Experimenten heraus, dass es sich bei dem „schäumenden Material“ um eine Substanz handelte, welche die Oberflächenspannung in den Alveolen reduzierte und somit ein Kollabieren verhinderte (82). Da bei Frühgeborenen häufig noch eine unzureichende Lungenreife vorliegt, wird nur unzureichend Surfactant gebildet. Dadurch können Lungenanteile kollabieren und eine effektive Atmung des Neugeborenen ist nicht möglich. Durch diffuse alveoläre Minderbelüftung und Atelektasenbildung kommt es zu einer Hypoxie. Der ansteigende CO_2 -Partialdruck führt zu einer Hypotension und reaktiven Vasokonstriktion der Pulmonalarterien. Durch die Ausbildung pathologischer Rechts-Links-Shunts entsteht eine pulmonale Hypertonie. Der Kreislauf verstärkt sich gegenseitig durch zunehmende Azidose, Hypoxie und den damit verbundenen Mangel an Surfactant-Bildung.

Normalerweise verschließt sich der Ductus arteriosus (DA) durch den postnatal ansteigenden pO_2 . Aufgrund der unreifen Muskulatur und hoher Prostaglandinkonzentrationen kommt es zu einer Vasodilatation, welche den Verschluss verhindert. Durch die persistierende fetale Verbindung zwischen Arteria pulmonalis und Aorta descendens besteht die Gefahr einer Shunt-Umkehr. Bei sinkendem pulmonalen Gefäßwiderstand kommt es zu einem Links-Rechts-Shunt und pulmonaler Überflutung, die zu einem Lungenödem und kardialer Dekompensation führt (83).

Als Präventionsmaßnahme wird bei drohender Frühgeburt vor 32 SSW in den letzten 48 Stunden vor Geburt eine Kortikosteroidtherapie durchgeführt und so eine beschleunigte Lungenreife induziert. Je nach Schweregrad des ARDS kann beim Frühgeborenen eine Sauerstoffgabe über eine Nasenbrille bis hin zur endotrachealen Intubation und maschinellen Beatmung mittels CPAP erfolgen (61). Auch die bronchiale Applikation von exogenem Surfactant ist möglich (83, 84). Wenn sich der PDA innerhalb der ersten sieben bis zehn Lebenstage nicht von alleine verschließt, erfolgt bei Frühgeborenen ein medikamentöser Verschluss mit Indometacin (Prostaglandinsynthese-Hemmer) oder Ibuprofen (83).

Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) stellt eine weitere, häufig chronifizierende, Atemwegserkrankung dar, die überwiegend bei Frühgeborenen mit niedrigem Gestationsalter und Geburtsgewicht auftritt (85). Mit einer Inzidenz zwischen 15 % und 30 % bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1.000 g oder einem GA < 28 SSW zählt die BPD zu den häufigsten chronischen Folgeerkrankungen bei extrem Frühgeborenen (86). Dabei variiert die BPD nicht nur in Abhängigkeit vom Reifegrad des Neugeborenen, sondern auch von medizinischen Interventionen und regionalen Versorgungsstandards. In Europa liegt die Inzidenz zwischen 10 % und 73 %, Nordamerika 18–89 %, Asien 18–82 % und Ozeanien 30–62% (87). Die Pathogenese ist bedingt durch die unreife Lungenstruktur, Ausschüttung inflammatorischer Zytokine, Sauerstofftoxizität und mechanische Schädigung durch invasive Beatmung. In der Folge kommt es zu einer verminderten Septierung der Alveolen und reduzierter Entwicklung der mikrovaskulären Versorgung. Diese Veränderung führen langfristig durch die eingeschränkte Lungenfunktion zu einer respiratorischen Insuffizienz (86, 88).

In tierexperimentellen Studien konnte dieser Phänotyp zwar rekonstruiert werden, Therapieansätze können aufgrund unterschiedlicher intrauteriner Bedingungen nur eingeschränkt übertragen werden. Bei den Tierexperimenten verfügten die Tiere über strukturell gesunde Lungen, während bei Frühgeborenen die Lungen bereits durch intrauterine Entzündungen verändert waren (88).

Auch in der klinischen Definition der BPD bestehen Unterschiede. Während Shennan et al. bereits 1988 vorschlugen, die Notwendigkeit einer Sauerstoffgabe über den 28. postnatalen Tag als prognostischen Marker für das Bestehen einer BPD heranzuziehen (89), bemühte sich eine spätere Definition von Walsh et al. um eine Standardisierung mittels eines physiologischen Sauerstoff-Reduktionstests. Dabei gilt eine BPD als bestätigt, wenn ein Frühgeborenes zum postmenstrualen Alter von 36 Wochen nicht in der Lage ist, eine Sauerstoffsättigung von über 88 % in Raumluft zu halten (90).

Die BPD ist mit einer verlängerten Beatmungsdauer und Hospitalisierungszeit assoziiert. Darüber hinaus geht sie mit einem erhöhten Risiko für pulmonale Hypertonie, Gedeihstörungen, sowie neurologischen und kognitiven Entwicklungsbeeinträchtigungen im weiteren Verlauf einher. Trotz erheblicher Fortschritte in der Neugeborenenversorgung besteht weiterhin ein hoher Bedarf an effektiven präventiven und therapeutischen Strategien, um sowohl die Inzidenz als auch die Erkrankungsschwere zu reduzieren. Das Risiko für die Entwicklung einer BPD steigt signifikant bei Vorliegen zusätzlicher postnataler Komplikationen, insbesondere bei Infektionen und einem persistierenden Ductus arteriosus. Entzündliche Prozesse spielen dabei eine zentrale Rolle: die Akkumulation von Granulozyten, Makrophagen und verschiedenen proinflammatorischen Mediatoren führt zu strukturellen Umbauprozessen im Lungengewebe, die sich in einem fibrotischen Umbau manifestieren. Die Therapie der BPD erfordert ein komplexes intensivmedizinisches Vorgehen. Zentrale Bestandteile der Behandlung sind eine adäquate Oxygenierung sowie inhalative und antiödematöse Maßnahmen. Darüber hinaus kommen Bronchodilatoren und – bei ausgewählten Patienten – auch systemische Kortikosteroid-Stoßtherapien zum Einsatz (83, 91).

Gastroenterologische Folgen:

Aufgrund der physiologischen Unreife des gastrointestinalen Systems sind Frühgeborene besonders anfällig für Erkrankungen im Bereich des Verdauungstraktes. Ein Beispiel hierfür ist die nekrotisierende Enterokolitis, eine schwerwiegende, akute nekrotisierende Entzündung des Dün- und Dickdarms, die mit Ulzerationen, Nekrosen und Perforationen der Darmwand einhergehen kann. Die Erkrankung manifestiert sich typischerweise in der zweiten bis vierten Lebenswoche (92).

Obwohl dieses Krankheitsbild bereits vor mehr als 50 Jahren beschrieben wurde, sind die Inzidenzen trotz medizinischer Fortschritte auch in Ländern mit hohem Einkommen unverändert hoch. Für Frühgeborene mit einem GA < 32 SSW liegt die Inzidenz zwischen 2 % und 10 %, während bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 1000 g eine Inzidenz von 5 % bis 22 % verzeichnet wird. Extrem frühgeborene Kinder mit einem GA < 28 SSW haben mit bis zu 30 % das höchste Risiko, eine NEC zu entwickeln (93). Andere Studien beschreiben Inzidenzen zwischen 5–7% unter allen Frühgeborenen (< 37 SSW) und ein Mortalitätsrisiko von bis zu 50 % für Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (< 1000 g) (94).

Die grundlegende Pathophysiologie der NEC ist trotz intensiver Forschung noch nicht vollständig verstanden. Es wird jedoch eine multifaktorielle Genese vermutet, bei der die Unreife des neonatalen Verdauungssystems, die enterale Ernährung sowie eine pathologische Interaktion des Mikrobioms mit dem intestinalen System zu entzündlichen Reaktionen führt. Zu Beginn kann die Erkrankung schleichend verlaufen, was eine frühe Diagnose erschwert und häufig zu einer fehlerhaften Diagnose als „harmlosere“ Enteropathie führt. In schwereren Fällen, in denen es zu Perforationen und ausgedehnten Nekrosen kommt, kann eine operative Darmresektion erforderlich werden. Langfristige Folgeerkrankungen wie das Kurzdarmsyndrom und Malabsorption sind in diesen Fällen nicht selten. Die klinische Präsentation von NEC variiert stark. Häufig treten allgemeine abdominale Symptome wie Bauchschmerzen, die sich durch häufiges Weinen der Neugeborenen äußern, sowie Blähungen und das Vorhandensein von Blut im Stuhl auf. Bei fortschreitender Sepsis zeigt sich eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes, begleitet von Kreislaufinstabilität und einer Mitbeteiligung des respiratorischen Systems. Die Diagnose erfolgt in der Regel sonographisch oder durch Röntgenaufnahmen des

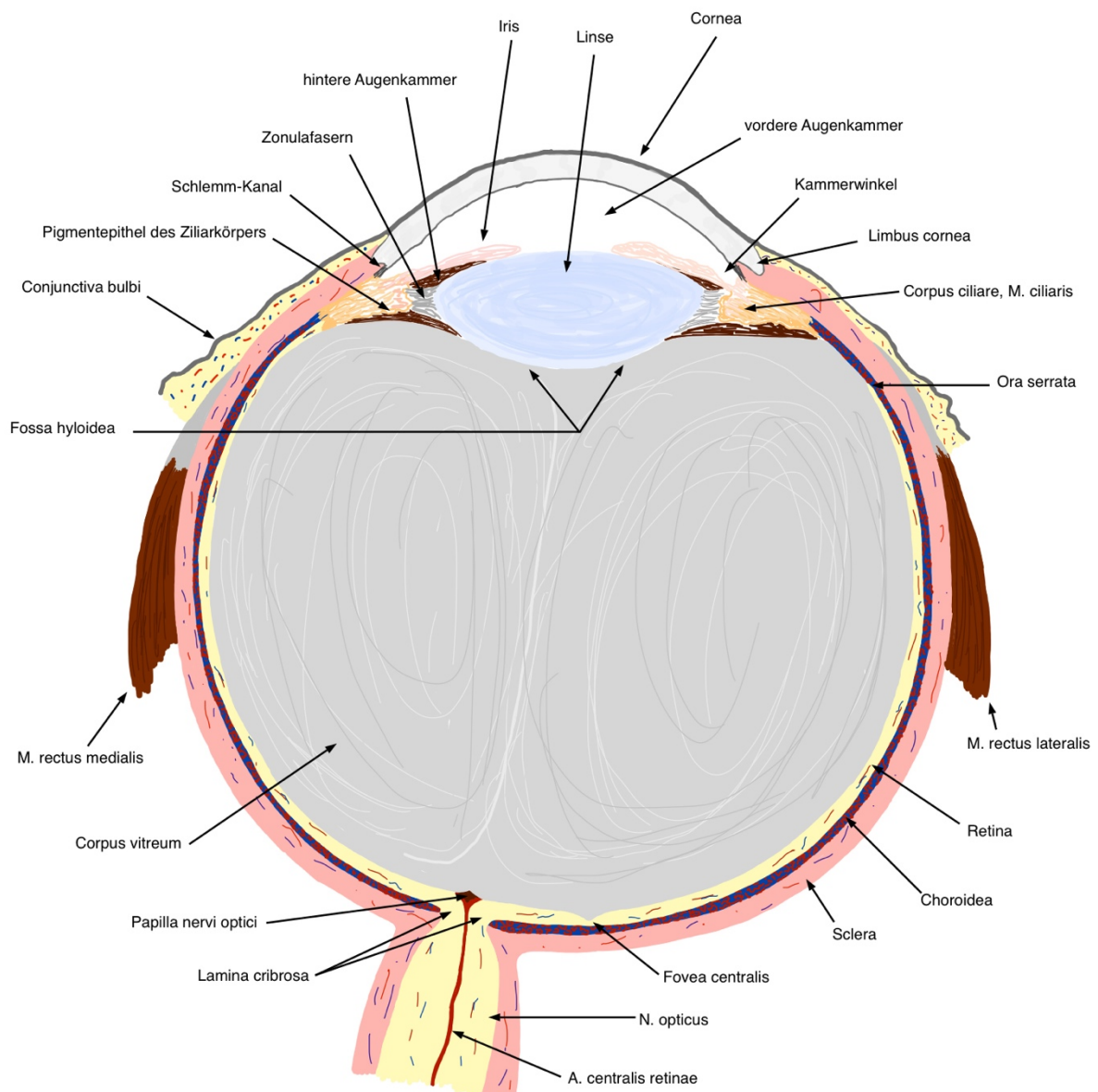
Abdomens, wobei typische Befunde wie Pneumatosis intestinalis, eine Perforation mit freier intraabdomineller Luft oder Luft in den portalen Venen sichtbar werden können. Die Behandlung der Wahl umfasst eine sofortige orale Nahrungskarenz, parenterale Ernährung, eine breit angelegte antibiotische Therapie sowie chirurgische Interventionen bei Vorliegen von Komplikationen wie Perforationen oder ausgedehnten Nekrosen (83, 93-95).

2.5 Einflüsse von Frühgeburtlichkeit auf die Augenentwicklung

2.5.1 Anatomie des Auges

Das Auge und die Entwicklung des visuellen Systems, gehören zu den bedeutendsten evolutionären Anpassungen. Es verschafft einen entscheidenden Überlebensvorteil durch gezieltes Farbsehen, was eine präzise Wahrnehmung der Umwelt und eine Anpassung an unterschiedliche ökologische Nischen ermöglicht.

Abbildung 5: Bulbus oculi im Querschnitt, modifiziert nach Schünke et al., Prometheus Lernetlas der Anatomie (96)



Die Abbildung 5 zeigt einen Horizontalschnitt des Augapfels. Dieser ist kugelförmig und beim Neugeborenen etwa 17mm, beim emmetropen Erwachsenen 24mm lang. Die Wand des Augapfels setzt sich aus mehreren Schichten zusammen. Die äußere Hülle bildet die Sklera und eine derbe Bindegewebshaut sowie die durchsichtige Kornea. Die Grenze zwischen beiden Strukturen wird als Limbus Cornea bezeichnet. Darunter liegen die Choroidea und als innerste Schicht die Retina. Der Inhalt des Augapfels besteht zum größten Teil aus dem Corpus vitreum. Das optische System setzt sich zusammen aus der Hornhaut (43 dpt Brechkraft) und der Linse (20 dpt Brechkraft), sowie der Iris, welche als Blende funktioniert. Die Linse verliert im Laufe des Lebens ihre Elastizität und damit auch ihre Brechkraft, sodass eine Altersfehsichtigkeit auftritt.

Zu den Anhangsgebilden des Auges zählen die Konjunktiva, die Augenlider (Palpebrae) und der Tränenapparat. Sie schützen das Auge vor äußeren Umwelteinflüssen und sorgen für dessen Befeuchtung.

Die Beweglichkeit des Auges innerhalb der Orbita wird durch die sechs Augenmuskeln ermöglicht (96, 97).

- Musculus rectus superior - Elevation
- Musculus rectus inferior - Depression
- Musculus rectus medialis - Adduktion
- Musculus rectus lateralis - Abduktion
- Musculus obliquus superior - Exzykloduktion
- Musculus obliquus inferior - Inzykloduktion

Vorderer Augenabschnitt

Zum vorderen Augenabschnitt gehört die Konjunktiva, welche den vorderen Teil des Auges ummantelt und an der Innenseite der Lider in die Konjunktiva tarsi übergeht. Die in ihnen gelegenen Drüsen bilden verschiedene Benetzungsstoffe, die den Tränenfilm des Auges bilden und damit eine wichtige Rolle in der Augenmotilität und Immunabwehr spielen.

Die Kornea besteht außen aus einem mehrschichtigen, nicht verhornten Plattenepithel. Angrenzend an die Basalmembran liegt die Bowman-Membran, die eine stabilisierende Funktion hat. Etwa 90 % der Kornea macht die Substantia propria

(Stroma), bestehend aus linearen kollagenen Fasern, aus. Nach innen begrenzt die Descemet-Membran das Stroma zum Endothel. Am Limbus liegende Stammzellen sind für die Epithelregeneration verantwortlich. Die Kornea selbst ist nicht vaskularisiert, was eine wichtige Rolle für Transplantationen spielt, da somit kaum Immunreaktionen nach Transplantation auftreten können. Das Hornhautendothel bildet eine Barriere zwischen dem Hornhautstroma und der mit Kammerwasser gefüllten Vorderkammer und verhindert durch einen aktiven Pumpmechanismus das Aufquellen der durchsichtigen Hornhaut.

Die Iris kann sich über eine lichtabhängige Pupillenreaktion über den M. sphincter pupillae und M. dilatator pupillae verengen oder erweitern und fungiert damit im optischen System des Auges wie die Blende einer Kamera. Das undurchsichtige Pigmentepithel des hinteren Pigmentblattes trägt zusätzlich zur Blendenwirkung bei. Im Bereich des Kammerwinkels geht die Iris in das Corpus ciliare über.

Der Ziliarkörper besteht aus Pars plana und plicata. Die Pars plicata enthält Kammerwasser produzierendes Epithel, sowie die Musculi ciliaris (Akkommodation). Über die Pars plana ist ein operativer Zugang zum Corpus vitreum möglich.

Als weiterer Teil des optischen Systems liegt die Linse hinter der Pupille und ist über die Zonulafasern an den Ziliarfortsätzen mit dem Ziliarmuskel aufgehängt. Infolge der Eigenelastizität wölbt sich die Linse und die Akkommodation nimmt zu.

Die Vorderkammer ist der durch die Rückfläche der Kornea, der Iris- und Linsenvorderfläche und Kammerwinkel gebildete Raum. Das vom Ziliarepithel gebildete Kammerwasser ernährt durch Diffusion die Linse und Kornea. Über den Kammerwinkel fließt das Kammerwasser über das Trabeculum corneosclerale in den Schlemm-Kanal und dann in den intraskleralen Venenplexus. Über Abflussstörungen des Kammerwassers entsteht ein erhöhter Augeninnendruck mit möglicher Degeneration der retinalen Ganglienzellen (Glaukom) (96, 97).

Hinterer Augenabschnitt

Das Corpus vitreum besteht aus einem feinen Kollagenfasengerüst und Hydrogel und bildet den inneren Teil des Auges hinter der Linse. Mit zunehmendem Alter oder bei Myopie kann sich der Glaskörper an den Stellen, an denen er normalerweise mit der Papille, den Blutgefäßen und in geringerem Maße der Fovea verbunden ist, von der

Retina ablösen. Dies kann das Risiko für schwerwiegende Erkrankungen wie Makuladegeneration oder Netzhautablösung erhöhen.

Die Aderhaut lässt sich in die Lamina elastica (Bruchmembran), Choriokapillaris und die außen liegenden Lamina vascularis unterteilen. Die Aderhaut sorgt für eine konstante Wärme und Energieregulierung, indem sie sowohl die durch photochemische Prozesse erzeugte Energie abführt, als auch die Photorezeptoren mit Nährstoffen versorgt (96, 97).

Als Teil des diencephalen Gehirns, stellt die Netzhaut ein komplex aufgebautes Nervenfasergeflecht dar. Die Pars optica retinae ist der lichtempfindliche Teil. Der lichtunempfindliche Bereich, im Bereich des ventralen Auges nahe der Linse wird als Pars caeca retinae bezeichnet. Der Übergang zwischen beiden Zonen wird als Ora serrata bezeichnet. Die Fovea centralis ist die Stelle des schärfsten Sehens und befindet sich in der Mitte der Macula lutea. Medial davon liegt die Papilla nervi optici, an der der Sehnerv austritt.

Abbildung 6: Zellschichten der Retina, gezeigt sind die ersten drei Projektionsneurone der Sehbahn mit ihrer Verschaltung, modifiziert nach Schünke et al., Prometheus Lernatlas der Anatomie (96)

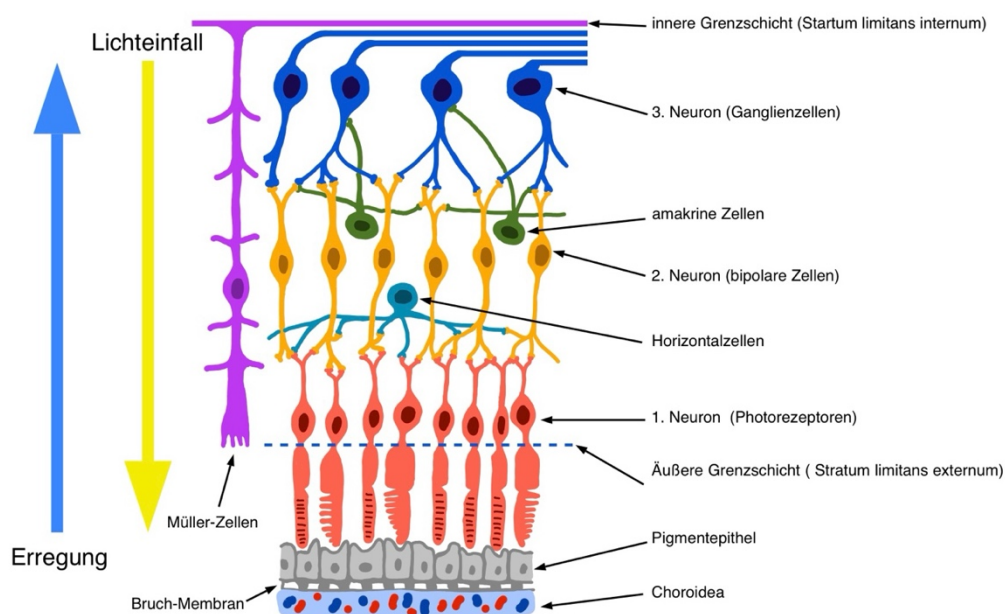
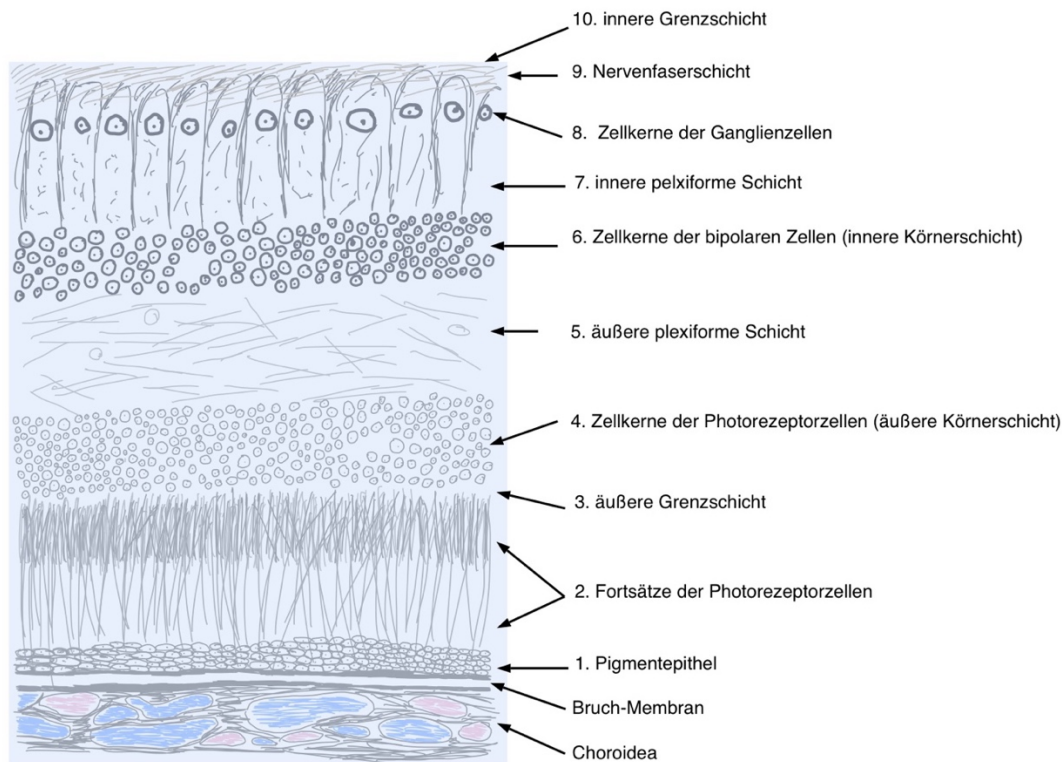


Abbildung 7: Aufbau der zehn retinalen Schichten, modifiziert nach Schünke et al., Prometheus Lernas der Anatomie (96)



Die Retina (Abbildung 6 und 7) ist nach einem inversen Prinzip aufgebaut. Dies bedeutet, dass das Licht wie in Abbildung 6 zu sehen, zunächst durch alle Netzhautschichten hindurchmuss, bevor es auf die lichtempfindlichen Photorezeptoren trifft. Die Retina besteht aus insgesamt zehn Schichten (Abbildung 7). Die ersten drei Projektionsneurone der Sehbahn liegen intraretinal.

1. Neuron: Sinneszellen der Retina (Zapfen und Stäbchen)

Die Stäbchen sind für das skotopische Sehen, also das Erkennen von Helligkeitsunterschieden zuständig. Sie vermitteln die Seheindrücke im Dunklen oder bei Nacht. Das photopische Sehen, also das Erkennen von Farben, wird durch die Zapfen vermittelt. Die Photorezeptoren der Zapfen sind vor allem für das Sehen am Tag aktiv (98).

In der Dämmerung kommt es zu einem Übergangsbereich zwischen skotopischen und photopischem Sehen. Die Farbwahrnehmung ist beim mesopischen Sehen beeinträchtigt.

2. Neuron: Bipolare Zellen der Retina
Zwischenneurone sind möglich
3. Neuron: Ganglienzellen der Retina, deren Axone den N. opticus bilden

Im Chiasma opticum kreuzen die medialen Netzhauthälften des rechten und linken N. opticus. Die Sehinformationen werden nach dem Chiasma über den Tractus opticus zum Corpus geniculatum laterale (CGL) des Thalamus weitergeleitet. Dabei enthält der Tractus opticus jeweils die Fasern der ipsilateralen lateralen und der kontralateralen medialen Retinahälfte. Im Thalamus erfolgt die weitere Informationsverarbeitung der Sinnesreize, die retinotop abgebildet werden. Dabei ist die Fovea centralis überproportional groß repräsentiert. Vom CGL werden die Potenziale weiter über die Radiatio optica geleitet bis zur Area striata (V1) im Okzipitallappen. Dabei erfolgt eine Verschaltung mehrerer CGL-Neurone auf ein Kortexneuron. Aus der primären Sehrinde werden die Signale weiter an die sekundären Kortexareale des Okzipitallappens (Area V 2, 3, 4), sowie des Temporal- und Parietallappens geleitet. Das V2 Areal ist dabei für die Informationsverarbeitung im Sinne von Gestalterkennung zuständig, V3 verarbeitet Gestaltvarianzen bei Bewegung, V4 ist für die Farberkennung zuständig. In der höheren Integration verarbeitet der Temporallappen also Informationen über Objekterkennung, im Parietallappen erfolgt eine Analyse von Raum und Bewegung und im Frontallappen werden die Informationen für visuell kontrollierte motorische Aktionen verarbeitet (96-98).

2.5.2 Embryologische Entwicklung des Auges

Die embryonale Entwicklung des Auges ist ein äußerst komplexer Prozess, der hauptsächlich die Bildung von drei Geweben umfasst: der Linse, der Hornhaut und der Netzhaut. Grundlegende Prozesse der Augenentwicklung wurden vor allem in Studien an Zebrafischen, Hühnern und Mäusen erforscht (99). Spemann führte 1924 Analysen über die Augenentwicklung, insbesondere die Abhängigkeit der Linseninduktion vom Augenbecher durch. Halder et al. konnten 1995 mit ihrer Forschung ein gemeinsames Netzwerk in der Entwicklung des Auges sowohl in Fliegen als auch Wirbeltieren wie Mäusen, Menschen, aber auch Fischen und Fröschen, nachweisen. Bis dahin hatte man geglaubt, dass sich Insektenaugen und Wirbeltieraugen unabhängig voneinander entwickelt hatten (100).

Aus dem Oberflächen-Ektoderm entwickeln sich die Linse und Hornhaut, als Teile des späteren vorderen Augenabschnittes.

Bei der Neurulation in der dritten bis vierten Woche der Embryonalentwicklung, bilden sich aus dem Neuroektoderm die neuralen Falten, die auf beiden Seiten der neuralen Furche verlaufen. Zellen auf der Oberfläche des Neuroektoderms hypertrophieren und ziehen sich zu einer Neuralplatte zusammen. Die Ränder der Neuralplatte invaginieren sich und bilden durch ein Verschmelzen das Neuralrohr, aus dem später das zentrale Nervensystem entsteht (101). Aus der anterioren Neuralplatte entwickeln sich die Retina, sowie das Epithelgewebe für Iris und Ziliarkörper. Während der Gastrulation wird ein einzelnes, zentrales Augenfeld innerhalb der anterioren Neuralplatte angelegt. Vermittelt durch verschiedene Transkriptionsfaktoren, teilt sich dieses in zwei Augenfelder. Daraus bilden sich wiederum zwei optische Vesikel. Unter dem Einfluss der optischen Vesikel entsteht die spätere Linse aus der Linsenplakode, die sich aus dem Oberflächenektoderm entwickelt. Unter der Einwirkung der Linsenplakode entstehen die Augenbecher, aus denen sich später die Iris und der Ziliarkörper entwickeln (100). Mutationen in diesen hochgradig organisierten Entwicklungsabläufen können zu schweren Fehlbildungen und Funktionsstörungen führen. Eines der zentralen Gene für die Regulation und Transkription der verschiedenen Zytoskelett- und Membranproteine ist das Pax6. Dieser Transkriptionsfaktor spielt eine entscheidende Rolle sowohl in der Organogenese bei Insekten als auch Wirbeltieren. Bei Mutationen kann eine Anophtalmie, Mikroophthalmie oder Aniridie entstehen (101).

Das spätere retinale Pigmentepithel, entwickelt sich aus der äußeren Schicht des Augenbechers. Die neurale Retina, einschließlich der Photorezeptoren, bildet sich aus der inneren Schicht des Augenbechers. Der Sehnerv entsteht durch das Einwachsen der retinalen Ganglienzellen in den optischen Stiel.

Aus dem Oberflächenektoderm bildet sich auch die Kornea. Im Verlauf wandern Zellen des periokulären Mesenchyms ein und bilden das spätere Hornhautstroma (100, 102).

2.6 Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf die Sehfunktion

2.6.1 Sehschärfe und Refraktion bei Früh- und Reifgeborenen

Die Sehschärfe, auch Visus genannt, bezeichnet die Fähigkeit Objekte und deren Details erkennen zu können. Der menschliche Visus ist dabei von diversen Faktoren wie der Abbildungsqualität auf der Retina, den brechenden Medien des Auges, der Refraktion und den optischen Eigenschaften des zu erkennenden Objektes abhängig.

Zur Erfassung der Sehschärfe haben sich verschiedene subjektive und objektive Messverfahren etabliert. Bei subjektiven Messverfahren ist die Ergebnisqualität abhängig vom Mitwirken der getesteten Person. Daher sind diese Tests bei Kleinkindern und Personen mit kognitiver Beeinträchtigung oder Kommunikationsstörungen nur bedingt einsetzbar.

Die folgende Tabelle 2 gibt eine Übersicht über verschiedene Testverfahren zur subjektiven Visusbestimmung. Landolt- und Snellen Test, sowie Lea Symbole können etwa ab dem dritten Lebensjahr bei Kindern eingesetzt werden (97, 103) .

Tabelle 2: Beispiel für Verfahren zur subjektiven Visusbestimmung (103)

Verfahren	Beschreibung
Landolt-Ringe	<ul style="list-style-type: none"> • Ringe mit Öffnung in verschiedenen Positionen • Proband muss die Richtung der Öffnung korrekt angeben
Snellen Test	<ul style="list-style-type: none"> • Standardisierte Sehtafel mit Buchstaben in abnehmender Größe
ETDRS-Tafel	<ul style="list-style-type: none"> • Standardisierte Sehprobentafel mit gleichmäßiger Buchstabenanzahl pro Reihe • Logarithmisch aufgebaut
Lea Symbole	<ul style="list-style-type: none"> • Altersadaptierter Sehtest für Kinder • Symbole wie Haus, Apfel, Herz
Weitere kindgerechte Methoden (ab ca. 2,5 Jahren)	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiff Cards • Teller Acuity Cards • Matching-Tests mit E-Haken oder Symboltafeln

Objektive Verfahren zur Bestimmung der Sehschärfe basieren auf einer Messung der optischen Eigenschaften des Auges und sind somit unabhängig von der aktiven Mitarbeit des Patienten. Einige Beispiele dazu sind in Tabelle 3 gelistet.

Tabelle 3: Beispiele für Verfahren objektiver Visusbestimmung (103)

Verfahren	Beschreibung
Autorefraktometrie	<ul style="list-style-type: none"> • Automatisierte, maschinelle Bestimmung der Refraktionseigenschaften des Auges • Keine Aussagemöglichkeit über den funktionellen Visus
Skioskopie	<ul style="list-style-type: none"> • Refraktionsbestimmung mittels Retinoskop und Skioskopierleiste • Analyse des Fundusreflexes • Besonders geeignet für Kinder
Photorefraktometrie/ Videorefraktometrie	<ul style="list-style-type: none"> • Kontaktlose Refraktionsmessung über das Reflexionsmuster des einfallenden Lichtes auf die Retina • Häufig im Rahmen von Screening-Programmen bei Kindern und Säuglingen
Visusbestimmung mittels VEP's (Visuell evozierte Potenziale)	<ul style="list-style-type: none"> • Elektrophysiologische Messung der Reizantwort des visuellen Kortex • Vor allem bei Säuglingen mit Verdacht auf Sehstörungen
Optokinetischer Nystagmustest (OKN-Test)	<ul style="list-style-type: none"> • Zur Orientierung über die visuelle Wahrnehmung bei kleinen Kindern oder Säuglingen • Messung unwillkürlicher Augenbewegungen als Reaktion auf bewegte Streifen

Der Visus wird üblicherweise als Dezimalwert oder Bruch angegeben. Ein Dezimalwert von 1,0 entspricht dabei einer Sehkraft von 100%, also einem normalen Visus. Eine Sehschärfe von 20/20 oder 6/6 entspricht der normalen Sehfähigkeit. Dies bedeutet, dass die getestete Person in der Lage ist, aus einer Entfernung von 20 Fuß (ca. 6 Metern) ein standardisiertes Zeichen oder Symbol zu erkennen (104).

2.6.2 Entwicklung der visuellen Sehfähigkeit

Die Sehschärfenentwicklung ist ein komplexer, von vielen Faktoren beeinflusster, Prozess. Bei Reifgeborenen ist die Sehschärfe unmittelbar nach der Geburt noch gering ausgeprägt und bildet sich im Laufe der ersten Lebensjahre aus. Unmittelbar postnatal beträgt der Visus $1/60$ und steigt im Verlauf der ersten drei Lebensmonate auf $6/60$ bis $6/36$ an. Gleichzeitig kommt es zu einer Weiterentwicklung des visuellen Kortex, des Sehnervs und der Retina, sodass eine bessere kognitive Verarbeitung stattfindet. Ab dem dritten bis vierten Monat sind Neugeborene in der Lage binokular zu sehen. Die Akkommodationsfähigkeiten und die Tiefenwahrnehmung entwickeln sich. Bis zum sechsten Monat verbessert sich die Okulomotorik stetig, sodass Objekte fixiert und Reize gezielt verfolgt werden können. Die Entwicklung des Sehens in den ersten Lebensmonaten ist für die langfristige visuelle Funktion entscheidend. Der bestmögliche Visus und die Entwicklung des visuellen Kortex ist zum Zeitpunkt der Pubertät erreicht (105). Die beschriebene Entwicklung setzt voraus, dass keine Störungen wie Amblyopie oder Refraktionsfehler vorliegen.

Bei Frühgeborenen kommt es zu signifikanten Unterschieden in der Entwicklung des visuellen Systems. Die Zellmigration und die Bildung von Synapsen in der Retina setzen sich bis zur 30 SSW fort, während der visuelle Kortex ebenfalls noch in der Entwicklung ist. Diese Unreife des visuellen Systems kann dazu führen, dass die Verarbeitung visueller Reize bei Frühgeborenen beeinträchtigt ist. Die frühe Exposition gegenüber äußeren Lichtreizen kann die normale Entwicklung des Visus beeinflussen. In einer 2014 durchgeführten Studie mit 196 extrem Frühgeborenen (< 28 SSW) und/oder extrem niedrigem Geburtsgewicht (< 1000 g) zeigte sich die Struktur der Radiatio optica und des primären visuellen Kortex im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe verändert. Die Veränderungen der visuellen Funktion zeigten eine Korrelation mit einem niedrigeren GA sowie der Gabe von Kortikosteroiden und waren mit einem erhöhten Risiko für Sehbeeinträchtigungen bei Jugendlichen assoziiert (106).

Die häufigsten Ursachen für Visusbeeinträchtigungen bei Frühgeborenen sind die ROP, Amblyopie, Strabismus, Anisometropie und Katarakte. Diese können langfristige Auswirkungen auf die Sehentwicklung und das visuelle System haben und sollen in den nachfolgenden Kapiteln noch ausführlicher thematisiert werden.

Unterschiedliche Studien haben den Einfluss von zusätzlichen visuellen Reizen auf die Entwicklung des Visus bei Frühgeborenen untersucht. In einer Studie von Weinacht et al. aus dem Jahr 1999 konnte kein Einfluss zusätzlicher visueller Reize auf die Entwicklung der Sehschärfe in den ersten Lebensmonaten nachgewiesen werden (107). Im Gegensatz dazu zeigte eine 2004 von O'Connor durchgeführte Studie einen statistisch signifikanten Unterschied im Visus und in der Kontrastempfindlichkeit bei Frühgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht (< 1701 g) im Vergleich zu Reifgeborenen, als diese im Alter von 10 bis 12 Jahren nachuntersucht wurden (8).

Auch Holmström et al. konnten erhöhte Inzidenzraten für eine eingeschränkte Sehkraft und das Auftreten von Strabismus von Frühgeborenen mit einem niedrigen Geburtsgewicht (<1500 g) im Vergleich zur reifgeborenen Kohorte nachweisen (108). In der Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS), einer bevölkerungsbasierten Studie, wurde der Einfluss eines niedrigen Geburtsgewichts als Surrogatparameter für Frühgeburtslichkeit auf die Sehschärfe bei Erwachsenen im Alter zwischen 35 und 74 Jahren untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass ein Geburtsgewicht unter 2500 g mit einer signifikant reduzierten Sehschärfe im Vergleich zu Erwachsenen mit normalem Geburtsgewicht assoziiert war. In dieser Studie wurde jedoch weder das genaue Gestationsalter noch das postnatale Auftreten einer ROP erfasst (20).

Die Langzeitfolgen extremer Frühgeburtslichkeit, besonders auf das visuelle System, sind aktuell unzureichend untersucht. Dies ist jedoch von besonderer Relevanz, da weltweit über 15 Millionen Kinder zu früh geboren werden. Die verminderte Sehschärfe in dieser Bevölkerungsgruppe stellt damit ein relevantes öffentliches Gesundheitsproblem und eine wirtschaftliche Belastung dar (19).

Bisher existieren nur zwei größere Studien, welche die Sehschärfe ehemals extrem Frühgeborener im Erwachsenenalter untersuchten. Darlow et al. evaluierten die Sehschärfe bei ehemaligen Frühgeborenen (≤ 1500 g, n=229) im Alter von 27 bis 29 Jahren. Die Ergebnisse zeigten, dass Erwachsene mit postnataler ROP einen verminderten Visus aufwiesen und dadurch unter Einschränkungen im Alltag litten (109). Pétursdóttir et al. verglichen in einer schwedischen Studie mit 59 Frühgeborenen (≤ 1500 g) und einer Kontrollgruppe von 44 Reifgeborenen im Alter von 25 bis 29 Jahren hinsichtlich ihrer visuellen Funktionen. Dabei zeigte sich, dass Frühgeburtslichkeit auch ohne Auftreten einer ROP mit einer schlechteren visuellen

Funktion, gemessen anhand der Sehschärfe, des Gesichtsfeldes und des Kontrastempfindens, assoziiert ist (110).

2.6.3 Amblyopie und amblyogene Risikofaktoren

Bei der Amblyopie handelt es sich um eine Schwachsichtigkeit eines oder beider Augen. Dabei kann keine pathologische Veränderung der Augenstruktur selbst nachgewiesen werden. Es handelt sich vielmehr um das Ergebnis einer gestörten zentralen visuellen Verarbeitung. Amblyopie wird in der Regel als eine bestkorrigierte Sehschärfe von $< 0,63$ bezeichnet.

Amblyopie entsteht durch teilweise oder vollständige Reizdeprivation und/ oder eine gestörte binokulare Interaktion während der visuellen Entwicklung. Diese Form der Sehstörung manifestiert sich typischerweise in der frühen Kindheit, während sich das visuelle System noch in der Entwicklung befindet (111). Bei schweren Formen entwickelt sich die Amblyopie bereits in den ersten drei bis vier Lebensmonaten und führt im Extremfall zur Erblindung. Da die Plastizität des visuellen Systems gering ist, kann es zu irreversiblen Sehschäden kommen, wenn die ursächlichen Faktoren nicht behoben werden (112).

Die Ätiologie der Amblyopie ist multifaktoriell. Zu den Hauptursachen zählt der Strabismus, bei dem das Gehirn die visuellen Impulse des schielenden Auges unterdrückt um Doppelbilder zu vermeiden. Eine weitere Ursache kann eine Anisometropie sein, bei der signifikante Brechkraftunterschiede zwischen beiden Augen bestehen, was ebenfalls zu einer Unterdrückung des Seheindrucks des stärker fehlsichtigen Auges führt. Bei ausgeprägter bilateraler Ametropie kann eine beidseitige Amblyopie entstehen. Zudem kann eine unzureichende visuelle Stimulation durch Trübungen der optischen Medien wie Katarakte, Hornhauttrübungen oder Ptosen zur Entstehung einer Amblyopie beitragen, da diese die normalen visuellen Reize in der sensiblen Entwicklungsphase blockieren (111). Nicht erkannt oder zu spät behandelt kann eine lebenslange Beeinträchtigung der Sehschärfe die Folge sein. Die Inzidenz für Amblyopie in Deutschland liegt bei 5,6% (113, 114). Studien zeigten, dass mit zunehmendem Alter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns die therapeutische Wirksamkeit signifikant abnimmt, während gleichzeitig die Inzidenzen therapierefraktärer Verläufe ansteigen. Dennoch können auch ältere Kinder von einer Therapie profitieren (115).

Statistische Analysen haben ergeben, dass ein niedriges Gestationsalter, sowie die Dauer der Sauerstofftherapie und des Krankenhausaufenthalts Risikofaktoren für das Auftreten von Sehstörungen sind. Im Alter von fünf Jahren zeigten Kinder, mit entsprechenden Risikofaktoren, eine höhere Prävalenz von Amblyopie, Strabismus und refraktive Fehler (116). Insbesondere bei einem GA < 32 SSW ist das visuelle System anfälliger für schädigende Einflüsse. Etwa ein Drittel der extrem Frühgeborenen (< 27 SSW) in einer von Holmström durchgeführten Studie leidet unter einer Sehbehinderung, Strabismus oder starken refraktiven Brechkraftfehlern und trägt somit ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Amblyopie (7).

Studien identifizierten ein niedriges Gestationsalter und ein reduziertes Geburtsgewicht als Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines Strabismus, wobei Frühgeburtlichkeit insgesamt mit einem deutlich erhöhten Risiko für das Auftreten von Strabismus assoziiert ist. Die Prävalenz liegt bei extrem Frühgeborenen (GA < 28 SSW) bei bis zu 42 % (117, 118). Da Strabismus mit einem erhöhten Risiko für Amblyopie und einer reduzierten binokulären Interaktion verbunden ist, können weitreichende funktionelle und entwicklungsneurologische Konsequenzen die Folge sein (119). Eine in Leicestershire durchgeführte retrospektive Kohortenstudie, die neu diagnostizierten Fälle von Amblyopie analysierte, zeigte, dass in 45 % Strabismus die primäre Ursache der Amblyopie war. In 35 % der Fälle trat sie durch die Kombination von Strabismus und Anisometropie auf (120). In der bereits genannten Studie von Holmström et al., die mehr als 200 Frühgeborene (< 1500 g) einschloss, wurde eine Schielprävalenz von 13,5 % festgestellt. Von den betroffenen Kindern zeigten 77,4 % eine Esotropie und 22,6 % eine Exotropie. Kinder mit postnataler ROP wiesen eine signifikant erhöhte Strabismusprävalenz von 18,1 % auf, im Vergleich zu 10,4 % in Kontrollgruppe ohne ROP. Bei den mit Kryotherapie behandelten Kindern lag die Strabismusprävalenz bei 40 %, im Vergleich zu 10,3 % in der unbehandelten Gruppe (108). In der „Expertise: Früherkennungsuntersuchungen bei Kindern im Alter zwischen 6 bis 10 Jahren“ der Charité Berlin konnte eine altersgruppenbezogene Prävalenz von 4,2 % für Strabismus definiert werden und 2 % für Amblyopie (121). In der Wiesbaden Prematurity Study (WPS) wurden mehr als 500 Frühgeborene (GA ≤ 32 SSW) untersucht und mit einer reifgeborenen (GA ≥ 37 SSW) Kontrollgruppe verglichen. Im Alter von 4 bis 10 Jahren wiesen 18 % der ehemals Frühgeborenen vs. 2 % der ehemals Reifgeborenen einen Strabismus auf. Bei extrem Frühgeborenen mit postnataler ROP lag die Strabismusprävalenz bei 26 % (9).

Die beschriebenen Befunde haben erhebliche Auswirkungen auf die Entwicklung des binokulären und damit des dreidimensionalen Sehens. In einer weiteren Studie von Fieß et al. zur Prävalenz von Strabismus bei ehemaligen Frühgeborenen zeigte sich, dass keines der untersuchten Kinder mit manifestem Strabismus über eine funktionale binokulare Sehfähigkeit verfügte. Auch in dieser Studie konnten ein niedriges Geburtsgewicht, hyperope Fehlsichtigkeit und Astigmatismus als Risikofaktoren identifiziert werden (122).

Strabismus stellt mit einer Prävalenz von etwa 4 % eine der häufigsten chronischen okulären Erkrankungen dar, die sich bereits in der frühen Kindheit manifestieren und häufig bis ins Erwachsenenalter persistieren. Während die Inzidenz und die mit Strabismus assoziierten Risiken, insbesondere die Entwicklung einer Amblyopie, im Kindesalter gut dokumentiert sind, besteht hinsichtlich der langfristigen Auswirkungen im Erwachsenenalter noch erheblicher Forschungsbedarf.

2.6.4 ROP- Retinopathia praematurorum

Mit der Einführung der Sauerstofftherapie in der Behandlung von Frühgeborenen mit ARDS kam es zu einem epidemischen Auftreten von Erblindung bei eben jenen Kindern. Zunächst wurde eine bakterielle Infektion oder ein Vitaminmangel vermutet und kein Zusammenhang zur Sauerstofftherapie hergestellt. Ein australischer Augenarzt beschrieb 1941 erstmals die retrolentale Fibroplasie (45). Bei der später als Retinopathia praematurorum bezeichneten Erkrankung, kommt es durch den erhöhten paO_2 unter der hochdosierten Sauerstofftherapie zu einer Vasokonstriktion der noch unreifen, retinalen Gefäße.

Physiologisch entwickeln sich die Gefäße der Netzhaut während der Vaskulo- und Angiogenese zwischen SSW 16 und 40. Etwa 70 % der Netzhautgefäße sind mit 27 SSW entwickelt. Durch den verfrühten pulmonalen Gasaustausch nach der Geburt des Frühgeborenen, kommt es zu einem drastischen Anstieg des pO_2 im Vergleich zu der intrauterinen Sauerstoffsättigung. Durch die hohe Sauerstoffverfügbarkeit und ggf. die zusätzliche externe Sauerstoffgabe zur ARDS-Therapie kommt es zu einer Hyperoxie und damit verbunden zu einer Suppression bestimmter Gene. In der ersten Phase der ROP-Entstehung kommt es durch eine Hemmung des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) zu einer Inhibition der Gefäßentwicklung. In der zweiten Phase der ROP-Entstehung (32–34 SSW) entsteht durch die retinale Reifung eine relative

Hypoxie, da der Sauerstoffbedarf über das Angebot steigt. Infolgedessen kommt es durch eine Ausschüttung von HIF-1 (Hypoxie-induzierbarer Faktor) zu einer pathologischen Ausschüttung proangiogener Faktoren (VEGF etc.). Eine ungerichtete Neovaskularisation mit extraretinalen, fibrovaskulären Proliferationen ist die Folge. Es bilden sich Demarkationslinien sowie Leisten zwischen der vaskulären und der avaskulären Retina. Bei milden Formen der ROP ist nur die periphere Retina betroffen und es kommt nur zu geringen Einschränkungen im Visus. Bei schweren, die ganze Retina betreffenden, Formen kommt es zur Erblindung. Eine genauere Übersicht über die verschiedenen Stadien der ROP gibt die Tabelle 1. Neben verschiedenen angiogenen Faktoren konnte ebenfalls eine modulatorische Rolle in der ROP-Entstehung für den Insulin-like Groth Faktor (IGF-1) nachgewiesen werden (3).

Daher sind eine kontrollierte Sauerstofftherapie und entsprechende Screening Maßnahmen bei Frühgeborenen von großer Bedeutung. Die maximale Ausprägung der ROP wird je nach Literaturangabe zwischen SSW 35 bzw. 36 bis 38 SSW erreicht (123-125).

Tabelle 4: Übersichtstabelle der verschiedenen ROP Stadien (126)

Stadium 1	Grau-weißliche Demarkationslinien
Stadium 2	Erhabener, wallartiger Bindegewebsrand/Leiste im Bereich der Grenzlinie
Stadium 3	Prominente Leiste und zusätzlich zu Stadium 2 extraretinale, fibrovaskuläre Proliferationen
Stadium 4a	Partielle Amotio retinae ohne Beteiligung der Makula lutea
Stadium 4b	Partielle Amotio retinae mit Beteiligung der Makula lutea
Stadium 5	Komplette Amotio retinae

2.6.5 Einfluss der ROP und ROP-Behandlung auf die Sehschärfe

Je nach Schweregrad der ROP kann es zu unterschiedlichen Beeinträchtigungen der Sehschärfe kommen. Dabei kann es zu geringfügigen funktionellen Einschränkungen bis hin zu schweren Visusbeeinträchtigungen oder Erblindung kommen. Abhängig vom Schweregrad der ROP stehen verschiedene therapeutische Optionen zur Verfügung.

Kommt es im Rahmen der ROP zu einer direkten strukturellen Schädigung der Retina, sind insbesondere fortgeschrittene Krankheitsstadien (Stadium 3 bis 5) mit einem hohen Risiko für irreversible morphologische und funktionelle Veränderungen verbunden. Fibrosierungen oder Netzhautablösungen im Bereich der Makula können dabei zu einer dauerhaften, signifikanten Reduktion der zentralen Sehschärfe führen. Auch bei milden Formen, welche ohne Therapie spontan abheilen, konnten in OCT-Aufnahmen foveale Fehlentwicklungen dokumentiert werden, die langfristig zu Visusbeeinträchtigungen führen können (127, 128).

Neugeborene mit ROP weisen darüber hinaus eine erhöhte Prävalenz für funktionelle Sehstörungen wie Amblyopie, Strabismus und Refraktionsfehler, insbesondere Myopie und Astigmatismus, auf. Diese Sekundärkomplikationen entstehen zum einen durch die primären, retinalen Veränderungen. Zum anderen können sie auch Folge der notwendigen Therapien sein, insbesondere bei aggressiveren Behandlungsformen. In vielen Fällen erfordern sie eine weiterführende, interdisziplinäre, ophthalmologische Nachsorge über das Säuglingsalter hinaus (117).

Die transsklerale Vereisung der avaskulären peripheren Retina war die erste breit verfügbare Therapie, um die VEGF-getriggerte Gefäßproliferation bei schwerer ROP zu behandeln. Bei diesem als Kryotherapie bezeichneten Verfahren wurde unter Allgemeinanästhesie eine Kryosonde von außen auf die Pars plana bzw. den äußeren Bereich der Sklera gesetzt und eine serielle Vereisung der avaskulären Netzhaut durchgeführt. Damit konnte in den ersten zur Kryoablation durchgeführten Studien nahezu eine Halbierung des bis dahin ungünstigen Outcomes erreicht werden. Palmer (1990) konnte in einer Studie zeigen, dass in der Kryotherapie-Gruppe 21,8 % der Kinder einen ungünstigen klinischen Verlauf mit Komplikationen wie Ablatio, Makulafalten, retrolentaler Fibroplasie entwickelten, während in der unbehandelten Kontrollgruppe 43 % betroffen waren (129).

Später entwickelte sich die Laserkoagulation als alternatives Verfahren zur Kryokoagulation. Im Vergleich, zeigte die Laserkoagulation bessere refraktive Ergebnisse (weniger Myopie) und war für den Patienten mit weniger entzündlichen und schmerzhaften Reaktionen verbunden (130). Mittels Laserablation wurden ebenfalls ischämische Netzhautareale verödet und dadurch die VEGF-Produktion reduziert. Durch die Behandlung konnte das Risiko einer Netzhautablösung reduziert werden,

häufig kam es dadurch zu einer Einschränkung des peripheren Gesichtsfeldes oder zum Teil auch zu einer Makulaschädigung.

Eine neuere Therapiemöglichkeit stellt die gezielte Hemmung der Neoangiogenese mittels Anti-VEGF-Injektionen dar. Durch die intravitreale Injektion wird das Wachstum pathologischer neuer Gefäße gehemmt. Vorteilhaft ist der Erhalt der peripheren Netzhaut und somit weniger strukturelle Schäden. Unsicherheit besteht jedoch bezüglich möglicher systemischer Nebenwirkungen. Ein weiterer Nachteil ist die Tatsache, dass bei manchen Kindern die Netzhaut nach Anti-VEGF Injektion nicht vollständig ausvaskularisiert und peripher avaskuläre Netzhaut vorhanden bleiben kann. In diesen Netzhautbereichen wurden Rezidive beobachtet, welche noch Monate bis Jahre nach der Erstbehandlung wieder auftreten können. Dies hat auch zur Folge, dass die entsprechenden Kinder über einen längeren Zeitpunkt nachbeobachtet werden müssen im Vergleich zu laserbehandelten Kindern. Die Studienlage bezüglich der Langzeitergebnisse zeigt teils bessere oder vergleichbare Ergebnisse bezogen auf die Sehschärfe (131-133).

Krohne et al. konnten in einer 2018 veröffentlichten Arbeit einen signifikanten Unterschied der Anti-VEGF-Therapie zur Laserkoagulation nachweisen. Dabei zeigte sich nicht nur ein entsprechender therapeutische Effekt auf die Retina, sondern auch eine Reduktion von myopen Brechkraftfehlern. Es wurde jedoch auch auf das Auftreten möglicher Spätrezidive bis zu 96 Wochen postmenstruell und die damit weiterhin notwendige ophthalmologische Nachsorge hingewiesen (134). 2018 veröffentlichte Metanalysen von Li et al. deuteten auf eine höhere Wirksamkeit der Laserbehandlung, mit geringeren Rezidivraten, hin. Es traten jedoch auch mehr okuläre Komplikationen auf und es kam häufiger zu myopen Brechkraftfehlern (135). Eine 2023 veröffentlichte Studie verglich die Langzeitergebnisse der Lasertherapie und Anti-VEGF-Therapie. Dabei zeigte sich in der Gesamtanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsverfahren. In der Subgruppenanalyse bei Patienten mit einer ROP in Zone 1, also in der zentralen Retina, zeigte sich eine signifikant bessere „best corrected visual acuity“ (BCVA) bei Therapie mit Anti-VEGF (136). In anderen Studien konnte ein größeres Gesichtsfeld, besserer Visus und geringere Myopieraten nachgewiesen werden (137, 138).

Zusammenfassend scheinen Patienten, die eine Anti-VEGF-Therapie erhalten, einen ähnlichen oder besseren Visus zu haben. Dabei profitieren vor allem Patienten mit einer ROP in Zone 1. Darüber hinaus kommt es zu weniger myopen Refraktionsfehlern und einem breiteren Gesichtsfeld. Eine Laserbehandlung ist mit einer geringeren Rezidivrate assoziiert und birgt im Gegensatz zu medikamentösen Therapien keine Unsicherheiten hinsichtlich potenzieller langfristiger systemischer Nebenwirkungen.

Unabhängig von der gewählten Therapieform ist eine ROP und deren Behandlung mit einer signifikant reduzierten Visusentwicklung im Erwachsenenalter assoziiert. Dabei gilt je früher die ROP auftritt, desto schlechter ist die Langezeitprognose des Visus. Eine schwere ROP kann unbehandelt oder zu spät erkannt zur vollständigen Erblindung führen (5-8).

Um die Langzeitergebnisse der Behandlung mit Anti-VEGF-Präparaten bei ROP umfassend zu bewerten, sind weitere Untersuchungen notwendig. Ausreichende Daten über potenzielle Langzeitfolgen auf die visuelle Entwicklung, die Neurokognition und mögliche Beeinflussung anderer Organsysteme sind bisher nur unzureichend vorhanden. Daher sind weitere prospektive Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen notwendig, um die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Therapieform im Vergleich zur Laserbehandlung langfristig beurteilen zu können.

Die nachfolgende Tabelle 5 bietet eine Übersicht über die potenziellen okulären und das visuelle System betreffenden Störungen bei Frühgeborenen.

Tabelle 5: Übersichtstabelle über okuläre und visuelle Störungen bei Frühgeborenen

Störung	Definition	Häufigkeit bei FG	Auswirkungen auf Sehen	Relevanz für FG
ROP	Gestörte Angiogenese der unreifen Retina	Hoch (v.a. < 32 SSW)	Narben, Ablatio, reduzierter Visus, Erblindung	Hauptursache vermeidbarer Erblindung im Kindesalter
Refraktionsfehler (V.a. Myopie)	Refraktive Fehlsichtigkeiten durch z.B. veränderte Augengeometrie	Häufig (V.a. wenn ROP vorhanden mit Therapie)	Visuseinschränkungen mit notwendiger Korrektur	oft bereits im Säuglingsalter vorhanden oder als Folge anderer Störungen

Astigmatismus	Hornhautverkrümmung → Visusbeeinträchtigung	Häufig	Verzerrte Sehnehmung	Kann Amblyopie fördern
Amblyopie	Entwicklungsschwäche eines Auges ohne klares okkulares Korrelat	Häufig sekundäre Entwicklung	Einseitige oder beidseitige Sehbeeinträchtigung	als Folge von Strabismus, ROP, Anisometropie etc.
Strabismus	Fehlstellung der Augen	Ca. 20-30% bei FG	Binokulares Sehen gestört, Amblyopie Risiko erhöht	Assoziation mit ROP oder zerebraler Schädigung
Foveale Hypoplasie/ Fehlentwicklung	Unvollständige Ausbildung der zentralen Retina	v.a. bei zunehmender Unreife des Neugeborenen sowie ROP	Reduzierter Visus, Kontrastempfindlichkeit ↓	OCT mit persistierenden inneren Netzhautschichten
Nystagmus	Unkontrollierte Augenbewegungen	behandlungsbefürchtete ROP	Visuelle Stabilität ↓ Visus ↓	Tritt bei Sehnerv- oder Netzhautbeteiligung auf
CVI (Zerebrale Sehstörung)	Visuelle Verarbeitungsstörung bei Hirnschädigung	Mittel bis hoch bei sehr FG	Störung der visuellen Wahrnehmung, trotz intaktem okulären System	Oft bei periventriculärer Malazie (PVL) oder Parenchymblutungen
Sehnervhypoplasie	Unterentwicklung des N. opticus	Selten	Visus ↓ Gesichtsfelddefekte	Assoziation mit cerebralen Fehlbildungen oder hormonellen Störungen
Katarakt	Angeborene oder erworbene Trübung der Linse	Selten	Trübungen → Amblyopie Visus ↓	Mögliche Ursache intrauteriner Infektionen, ROP Komplikation
Glaukom	Erhöhter Augeninnendruck mit Schädigung des N. opticus	Selten	Gesichtsfelddefekte Irreversible Sehnervenschäden	Folge intraokulärer Eingriffe (z.B. bei ROP Behandlung) oder durch Fehlbildungen am Auge

3 Material und Methoden

3.1 Studienart

Bei der *Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES)* handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Kohortenstudie mit prospektiver Datenerfassung und augenärztlicher Untersuchung, welche an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt wurde.

Untersucht wurden ehemals Frühgeborene der Universitätsmedizin Mainz im Alter zwischen 18 und 52 Jahren, sowie ein zusätzliches Kollektiv von Reifgeborenen als Kontrollgruppe. In die Studie wurden 450 Probanden eingeschlossen, die zwischen den Jahren 1969 und 2002 als Frühgeborene in unterschiedlichen Stadien oder als Reifgeborene zur Welt kamen.

Vor Studienbeginn gaben alle Probanden ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der GPES. Es erfolgte eine Prüfung des Studienprotokolls und der zugehörigen Dokumente durch die Ethikkommission der Ärztekammer Rheinland-Pfalz und der zuständigen Datenschutzstelle der Universitätsmedizin Mainz. In einem positiven Ethikvotum wurde bestätigt, dass die Studienbedingungen mit der Deklaration von Helsinki übereinstimmen und es zu keiner ethischen Grundsatzverletzung der medizinischen Forschung am Menschen führen. Die Studie wurde genehmigt (Referenznummer 2019-14161; ursprüngliche Abstimmung: 29.05.2019, letzte Aktualisierung: 02.04.2020). (9, 139-162)

3.2 Studiendesign

Über eine retrospektive Datenerhebung aus den Geburtenbüchern der Universitätsmedizin Mainz aus den Jahren 1969 bis 2002 (zum Untersuchungszeitpunkt 18 bis 52 Jahre) erfolgte die mögliche Identifikation von über 40.000 Studienprobanden. Dazu wurde ein spezieller Algorithmus entwickelt, bei dem nach einem randomisierten Schema Frühgeborene mit einem Gestationsalter ≤ 32 SSW und jedes zweite Frühgeborene zwischen der Gestationswoche 33 und 36 kontaktiert wurden. In der Vergleichsgruppe wurden jeweils drei männliche und weibliche Probanden pro Monat über den oben genannten Zeitraum zur Studienteilnahme eingeladen, die eine Geburtsgewichtszentile zwischen 10 und 90

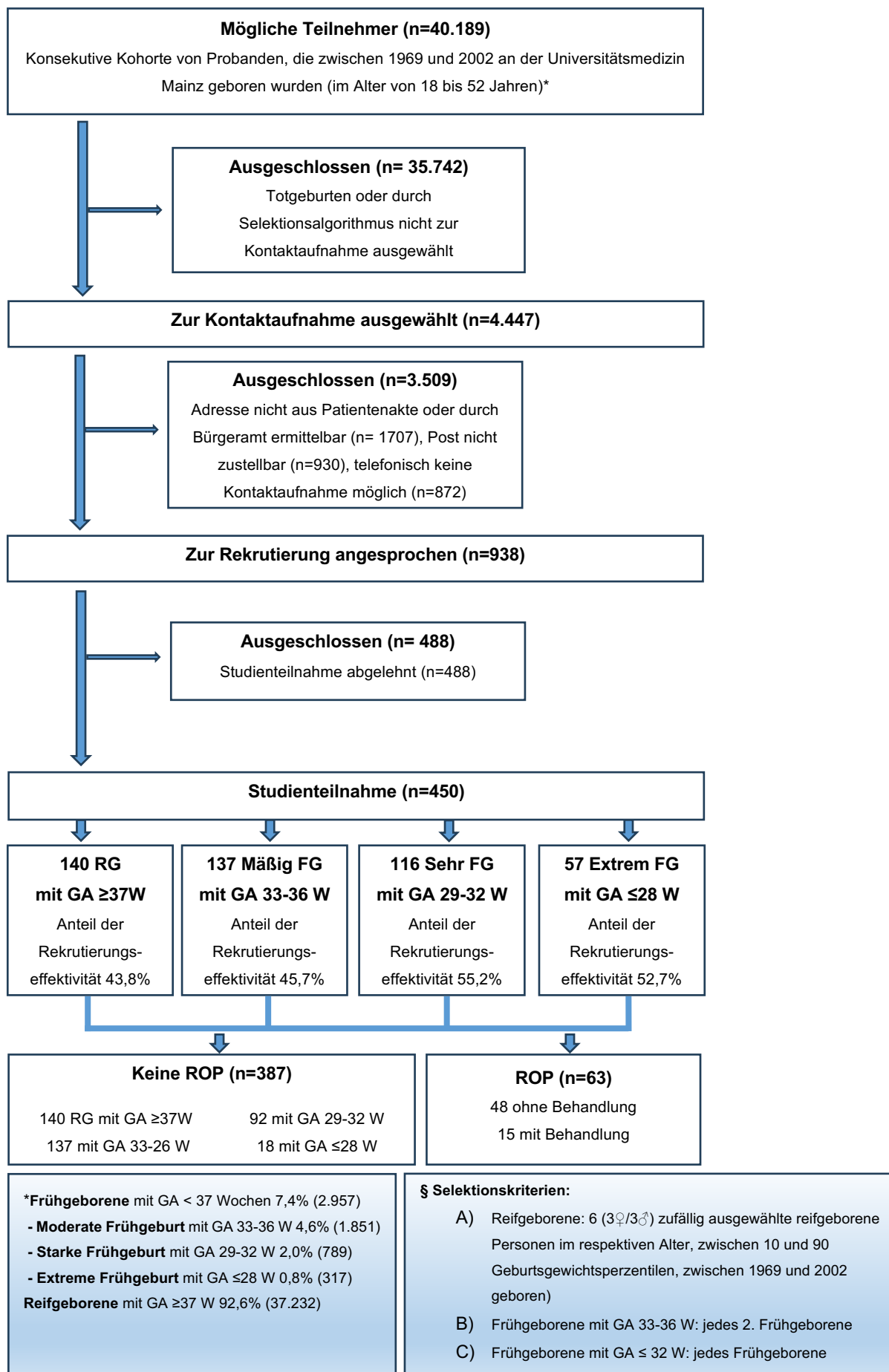
aufwiesen. Die Einteilung des Geburtsgewichtes in Perzentilen erfolgte nach Voigt et al. (163). Zur postalischen oder telefonischen Kontaktaufnahme wurde das Informationssystem der Universitätsmedizin Mainz verwendet. Eine zusätzliche Recherche über die Bürgerämter der Stadt Mainz und Wiesbaden erfolgte, falls keine Adresse ermittelt werden konnte oder das Anschreiben unzustellbar blieb. Bei unvollständigen Daten erfolgte auch eine Kontaktaufnahme mit den Müttern potenzieller Studienteilnehmer, die dann wiederum die Daten weiterleiten konnten. Bei ausbleibender Rückmeldung erfolgten zusätzlich mehrere telefonische Kontaktversuche. Die geäußerte Bereitschaft zur Studienteilnahme führte zur Terminvereinbarung, sowie zum Versand eines ausführlichen Fragebogens zur Vorbereitung auf die geplanten Untersuchungen.

Jeder Teilnehmer der Studie unterlief im Studienzeitraum von 2019 bis 2021 eine umfangreiche ophthalmologische Untersuchung, bei der unter anderem die objektive und subjektive Refraktion bestimmt wurde, sowie spezielle Untersuchungen des Augenhintergrundes und der Netzhaut vorgenommen wurden. Neben einer ausführlichen Anamnese im Gespräch erfolgte eine Erhebung der Perinataldaten aus der Patientenakte. Darüber hinaus füllten die Probanden einen Fragebogen aus, der umfassende Informationen über ihre bisherige medizinische Vorgeschichte, ihren sozioökonomischen Status und ihre subjektive Einschätzung ihrer Sehkraft abfragte.

3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien in die Studienpopulation

Zu Beginn der Studie wurde ein Kollektiv von über 40.000 Probanden identifiziert, die zwischen 1969 und 2002 entweder frühgeboren oder termingerecht geboren wurden und bei Studieneinschluss zwischen 18 und 52 Jahre alt waren. Nach dem oben genannten randomisierten Auswahl-schema wurden rund 4.400 Probanden kontaktiert und zur Studienteilnahme eingeladen. Von diesen 4.400 waren bei 1.707 keine gültige Adresse feststellbar, bzw. sie waren per E-Mail (930) oder telefonisch (872) nicht erreichbar. Von den verbleibenden 938 gaben 488 keine Einwilligung zur Studienteilnahme, sodass eine Probandenkollektiv von 450 zur Studie eingeladen wurde. Einen Überblick über das Studiendesign und die Rekrutierung gibt die Abbildung 8.

Abbildung 8: Flussdiagramm des Studiendesigns



3.2.2 Medizinische Vorgeschichte der Studienteilnehmer

Die medizinische Vorgeschichte der Studienteilnehmer wurde einerseits durch verschiedene Items im Fragebogen durch die Studienteilnehmer oder deren Mütter selbst, sowie andererseits durch eine Überprüfung der in der Universitätsmedizin gespeicherten Daten durch die Studienmitarbeiter erhoben. Alle gespeicherten Informationen wurden überprüft und unter anderem folgende Daten erhoben: Gestationsalter (Wochen), Geburtsgewicht (kg), Vorhandensein einer Retinopathia praematurorum, Stadium der ROP, ROP-Behandlung, Plazentainsuffizienz, Präeklampsie, postnatales Stillen, mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft und perinatale Komplikationen.

3.2.3 Gruppeneinteilung

Für die deskriptiven Analysen erfolgte eine Unterteilung in die folgenden Gruppen:

1. Gruppe: Reifgeborene mit einem Gestationsalter bei Geburt von ≥ 37 abgeschlossenen Wochen
2. Gruppe: Frühgeborene mit einem GA 33-36 ohne ROP
3. Gruppe: Frühgeborene mit einem GA 29-32 ohne ROP
4. Gruppe: Frühgeborene mit einem GA ≤ 28 ohne ROP
5. Gruppe: Frühgeborene mit einem GA ≤ 32 mit nicht behandelter ROP
6. Gruppe: Frühgeborene mit einem GA ≤ 32 mit behandelter ROP

Falls nur ein Auge von der ROP betroffen war, wurde das nicht betroffene Auge von den Analysen ausgeschlossen.

3.3 Fragebogendesign

Im Rahmen der Datenerhebung erhielten die Probanden einen strukturierten Fragebogen zur systemischen Erfassung von medizinischen und soziodemografischen Informationen. Neben allgemeinen Angaben wie Geschlecht, Geburtsdatum etc. erfolgte eine medizinische Anamnese mit beispielsweise Abfrage von Arztkontakten, aktuellen Erkrankungen und durchgeführten Operationen. Die Geburtsanamnese erhielt Angaben zu Gewicht, Größe, Kopfumfang (inkl. Perzentilen), Komplikationen wie BPD, NEC, intraventrikulären Blutungen, Ursachen der Frühgeburt, sowie Dauer des Klinik- und Intensivaufenthaltes.

Die Wachstums- und Entwicklungsanamnese erfasste Daten aus dem Mutterpass und U-Untersuchungen. Durch eine ophthalmologische Anamnese wurden Augenerkrankungen (z.B. Glaukom, Strabismus, Katarakt, Amblyopie), Sehfunktion im Alltag, sowie familiäre Augenerkrankungen erfasst. Im Speziellen wurden Krankheitsstadium, sowie die durchgeführte Therapie bei Vorhandensein einer ROP dokumentiert.

Begleiterkrankungen wie beispielsweise Diabetes, Hypertonie, Herz-/Nierenerkrankungen oder psychische Erkrankungen, sowie damit verbundene Medikamenteneinnahme wurden in einer speziellen medizinischen Anamnese ermittelt. In diesem Zusammenhang wurden auch Erkrankungen bei Verwandten ersten und zweiten Grades erfasst.

In der sozialen und beruflichen Anamnese wurden Integration, Alltagsaktivitäten, Bildungsweg, Beruf, Drogenkonsum, sowie psychosoziale Faktoren (Partnerschaft, Familie, Freizeitaktivitäten) sowohl der Probanden als auch der Eltern abgefragt.

Spezielle psychosoziale Kategorien erfassten Schmerz- und Belastungssituationen, Einschränkungen des Sehvermögens (z.B. Lesen, Bildschirmarbeit, Fahreignung), sowie Angstsymptome und weitere funktionelle Einschränkungen.

Der Fragebogen diente dazu, ein umfassendes Bild der medizinischen Vorgeschichte, der aktuellen Gesundheitssituation sowie der sozialen und psychischen Lebensumstände der Probanden zu gewinnen.

Vor der ophthalmologischen Untersuchung wurden zusätzlich Vitalparameter erhoben und die Teilnehmer erneut mündlich und schriftlich aufgeklärt.

3.4 Ophthalmologische Untersuchungen

Es wurde eine detaillierte und umfassende augenärztliche Untersuchung durchgeführt, die unter anderem Tests für die unkorrigierte Sehschärfe und die fernkorrigierte Sehschärfe (DCVA) beinhaltet (ARK-1s, NIDEK®, Oculus, Wetzlar, Deutschland). Mit Hilfe eines Autorefraktors (Humphrey Automated Refractor/Keratometer (HARK 599) von Carls Zeiss Meditec-AG®, Jena, Deutschland) erfolgte die Visus- und Refraktionsbestimmung. Die Sehschärfenwerte wurden gemäß der medizinischen Literatur von Dezimalwerten in logMAR umgerechnet (164). Der intraokulare Druck wurde mit einem kontaktlosen Tonometer (NT 2000™, Nidek® Co., Japan) gemessen. Das Vorliegen einer Rot-Grün-Farbsehschwäche wurde per Selbstauskunft erfasst. Mittels Lang II-Test erfolgte eine Überprüfung der Stereopsis.

Die weitere Vermessung der okulären Geometrie erfolgte mittels LenStar 900 (Haag-Streit®, Köniz, Schweiz). Im Rahmen der Untersuchungen wurde der Hornhautradius, Weiß-zu-Weiß-Abstand (basierend auf der Messung des horizontalen Durchmessers eines optimal angepassten Kreises am äußeren Irisrand als Surrogatmarker für den Hornhautdurchmesser), die Vorderkammertiefe, die Linsendicke, sowie die Axiallänge des Auges ermittelt. In einem weiteren Untersuchungsschritt erfolgte eine Fundusphotographie mit der Visucam Pro NMTM (Carl Zeiss Meditec AG®, Jena, Deutschland). Diese umfasste die Erstellung einer Papillenübersicht, eines 30°-Papillenfotos, sowie einer 30° Makulafotografie.

Zur weiteren Analyse der Retina wurde bei jedem Probanden mittels Spectral-Domain OCT (SD-OCT) ein Scan der peripapillären Region durchgeführt. Dabei wurde das SD-OCT2 (SPECTRALIS®) von Heidelberg Engineering GmbH verwendet. Die Aufnahmen erfolgten in einem abgedunkelten Raum und ohne Mydriasis der Pupillen.

Alle gemessenen Werte wurden systematisch auf potenzielle Ausreißer kontrolliert. Durch Standardisierung der Untersuchungsabläufe wurde die Untersucherabhängigkeit so gering wie möglich gehalten. Zusätzlich erfolgte eine Untersuchung mittels Spaltlampe durch einen erfahrenen Facharzt für Augenheilkunde.

3.4.1 Visus und Refraktionsbestimmung mit Autorefraktion und Keratometer

Die Bestimmung der Refraktion kann sowohl manuell als auch automatisiert erfolgen. In der GPES wurden die unkorrigierte, sowie fernkorrigierte Sehschärfe mithilfe eines Autorefraktors ermittelt (165).

Beim ARK-1s erfolgt die objektive Refraktionsbestimmung durch die Analyse eines in das Auge projizierten Lichtstrahls. Das reflektierte Licht wird analysiert, um die Brechkraft zu berechnen. Dabei werden sowohl sphärische als auch zylindrische Komponenten erfasst. Durch Analyse von Lichtreflexionen auf der Hornhaut wird die Hornhautkrümmung ermittelt. Ergänzend dazu führt das Gerät einen standardisierten Sehtest durch, bei dem der Proband Optotypen identifizieren muss. Durch die Kombination objektiver Messdaten mit den subjektiven Sehtestergebnissen, kann eine präzise Bestimmung der fernkorrigierten Sehschärfe erfolgen (166-169).

Beim HARK 599 Autorefraktor erfolgt die objektive Refraktionsbestimmung durch Beleuchtung der Retina mit Licht aus dem sichtbaren und infraroten Spektralbereich. Auf diese Weise wird auch bei diesem Gerät eine Ermittlung der sphärischen und zylindrischen Komponenten durchgeführt. Eine gezielte Keratometrie erfolgt nicht. Während der Messung fixiert der Patient ein optisches Ziel, um akkommodative Effekte zu minimieren und stabile, reproduzierbare Messergebnisse zu gewährleisten. Eine subjektive Reevaluation der objektiven Refraktion erfolgt nicht (170).

Abbildung 9: Beispielfoto des ARK-1s der Firma NIDEK® wie er in der GPES zur objektiven Refraktionsbestimmung verwendet wurde



3.4.2 Spaltlampenuntersuchung

Bei allen Probanden der Studie wurde eine Spaltlampenuntersuchung des vorderen Augenabschnitts und der Netzhaut durch einen erfahrenen Facharzt für Augenheilkunde durchgeführt. Dabei handelt es sich um ein horizontal gestelltes binokuläres Mikroskop, mit seitlicher Beleuchtungsquelle. Für seine Erfindung erhielt Alvar Gullstrand 1911 den Nobelpreis. Das Spaltlampenmikroskop zählt bis heute zu den wichtigsten Untersuchungsgeräten in der Augenheilkunde.

Da das Auge überwiegend aus transparenten Strukturen besteht, erlaubt der Einsatz einer Spaltlampe, bei der das einfallende Licht in Form eines schmalen, variabel einstellbaren Lichtbündels appliziert wird, eine präzise Analyse der einzelnen Augenabschnitte. Die Lampe kann in Breite sowie Einfallswinkel angepasst werden, sodass sowohl die vorderen als auch die hinteren Strukturen des Auges gezielt untersucht werden können.

Der vordere Augenabschnitt wird dabei mit verschiedenen Beleuchtungstechniken beurteilt. Bei direkter Beleuchtung lassen sich insbesondere die Dicke, Tiefe und mögliche pathologische Veränderungen der Kornea analysieren. Durch indirekte Beleuchtung am seitlichen Limbus können ebenfalls Läsionen oder Trübungen der Hornhaut dargestellt werden. Zur weiteren Diagnostik von Hornhautverletzungen kann auch Fluoreszin zur Anfärbung verwendet werden, dies wurde im Rahmen der GPES jedoch nicht durchgeführt.

Um den hinteren Augenabschnitt umfassend zu untersuchen, werden zusätzliche Hilfsmittel wie Lupen oder Kontaktgläser (zum Beispiel ein Dreispiegelglas nach Goldmann) eingesetzt. Dies erlaubt eine detaillierte Beurteilung der Retina und unterstützt die Identifikation pathologischer Veränderungen, beispielsweise im Zusammenhang mit altersbedingter Makuladegeneration (AMD) oder ROP (97, 171-173). Im Rahmen der Untersuchungen der GPES wurde eine indirekte non-contact Funduskopie durchgeführt.

3.5 Vision related quality of Life (VRQoL)

Unter der „visuell bedingten Lebensqualität“ (Vision-related Quality of Life, VRQoL) eines Menschen wird die durch Sehverlust oder Sehstörungen beeinflusste Lebensqualität bezeichnet. Dabei geht es häufig darum, inwieweit eine Person ihre alltäglichen Aktivitäten aufgrund ihrer Sehfähigkeit bewältigen kann und wie Sehstörungen ihr soziales, emotionales und psychisches Wohlbefinden beeinflussen.

Eine Möglichkeit der Erfassung bietet der National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). Dabei handelt es sich um eine angepasste Version des ursprünglich 51-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) umfassenden Fragebogens, der eine zeitgünstigere Erfassung erlaubt. Er beinhaltet verschiedene Fragen, die entweder durch den Probanden selbst oder den Untersucher abgefragt werden können. Erfasst werden verschiedene Alltagsaktivitäten, die potenziell durch Sehbeeinträchtigungen beeinflusst werden können und anhand eines numerischen Systems den Grad der „Behinderung“ abschätzt. Beispielsweise wird erfragt, inwieweit die Probanden in der Lage sind, einen Zeitungsartikel zu lesen, wie schwierig ihnen alltägliche Aktivitäten wie Kochen oder Reparaturen fallen und in welchem Maß sie dadurch in ihren Handlungen eingeschränkt sind oder diese gar nicht ausführen können.

Da einige der Subskalen des Fragebogens in Studien als unzureichend oder fehlerhaft bewertet wurden, erfolgte eine Trennung in visuelle Funktionsabfragen und sozioemotionale Skalen, sowie eine Anpassung und Validierung des Fragebogens (174, 175).

In den 1990er Jahren empfahl das britische Gesundheitsministerium, dass eine Kataraktoperation am zweiten Auge nicht notwendig sei, da die Verbesserung des binokularen Sehvermögens als unzureichend erachtet wurde. Allerdings konnte durch Fragebögen zur visuellen Lebensqualität nachgewiesen werden, dass Patienten, die eine Kataraktoperation an beiden Augen und nicht nur an einem durchführten, signifikante Verbesserungen ihrer Lebensqualität erlebten und von der zweiten Operation stark profitierten (176).

Die Gutenberg Gesundheitsstudie (GHS), ist eine bevölkerungsbasierte, prospektive, monozentrische Kohortenstudie, die an einer großen, vornehmend kaukasischen Kohorte das Auftreten unterschiedlicher Erkrankungen untersucht hat. Unter anderem

wurden auch ophthalmologische Untersuchungen durchgeführt und die Lebensqualität mittels NEI VFQ-25 erfasst. Dabei konnte sowohl ein Zusammenhang zwischen der fernkorrigierten Sehschärfe des besseren Auges als auch dem Sehschärfeunterschied zwischen beiden Augen mit der visuell bedingten Lebensqualität hergestellt werden. Insgesamt war die VQoL bei älteren und weiblichen Individuen geringer (177).

Andere Studien konnten zeigen, dass es zwischen extrem Frühgeborenen (501–1000 g) und einer Vergleichskohorte, die im Alter von 23 Jahren befragt wurden, zwar keinen aktuellen Unterschied im Gesundheitszustand bezüglich physischer oder psychischer Belastung gab, dennoch war die Rate an neurosensorischen Beeinträchtigungen höher als in der Vergleichsgruppe (27 % vs. 2 %). Die Jugendlichen wiesen signifikante Beeinträchtigungen beim Sehen, Hören sowie Lernschwierigkeiten auf (178).

In der GPES wurde ein an den NEI VFQ-25 angelehnter Fragebogen verwendet um die visuelle Lebensqualität zu erfassen.

3.6 Kofaktoren

Die Risikofaktoren, die zu einer möglichen Beeinflussung der Hauptmesswerte führen könnten, wurden als Kovariablen berücksichtigt. Zu diesen zählen unter anderem Geschlecht (weiblich), Alter (Jahre), Gestationsalter (Wochen), Geburtsgewicht (kg), Geburtsgewicht-Perzentile, ROP (ja), ROP-Behandlung (ja), Plazentainsuffizienz (ja), Präeklampsie (ja), mütterliches Rauchen (ja), Stillen (ja), sowie perinatale Komplikationen (ja).

Die perinatalen Komplikationen wurden gemäß der deutschen Abfrage zur Qualitätssicherung von neonatologischen Kliniken definiert. Folgende Ereignisse wurden als Komplikationen definiert:

- das Auftreten von intraventrikulären Blutungen (mindestens Grad 3 oder intraparenchymatöse Blutungen)
- das Auftreten von nekrotisierender Enterokolitis
- moderate bis schwere bronchopulmonale Dysplasie

3.7 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mithilfe der kommerziellen Software IBM SPSS Statistics, Version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), durchgeführt. Diese Software ermöglicht die Berechnung deskriptiver Statistiken, die Durchführung von Korrelationstests, sowie logistische Regressionsanalysen. Alle Berechnungen erfolgten unter Berücksichtigung der definierten Kovariablen und der methodischen Studienvorgaben.

Der primäre Endpunkt der Studie war die fernkorrigierte Sehschärfe (DCVA) des besseren Auges. Die deskriptive Statistik wurde stratifiziert nach den klinischen Gruppen berechnet. Für dichotome Parameter wurden absolute und relative Häufigkeiten ermittelt, während für annähernd normalverteilte Variablen der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet wurden (andernfalls erfolgte eine Angabe des Medians oder Interquartilsabstandes).

Zur Bewertung der Zusammenhänge zwischen DCVA des besseren Auges und den oben genannten Kovariablen wurde die Spearman-Rangkorrelation verwendet. Darüber hinaus wurden die Assoziationen zwischen Kovariablen und dem Auftreten von Amblyopie mittels einfacher logistischer Regressionsanalysen untersucht.

Die Kovariablen, die in der einfachen Regressionsanalyse mit dem Auftreten von Amblyopie assoziiert waren, wurden anschließend in einem multivariablen logistischen Regressionsmodell weiter analysiert. In diesem Modell wurden Geburtsgewicht, sowie das Auftreten von ROP untersucht, um die relative Unabhängigkeit dieser Risikofaktoren zu bewerten.

Da es sich bei den durchgeführten Untersuchungen um eine explorative Studie handelt, lag der primäre Fokus auf der Identifikation möglicher potenzieller Zusammenhänge und Hypothesen-generierender Erkenntnisse. Daher wurden in diesem Kontext keine Korrekturen für multiple Tests durchgeführt, da der Schwerpunkt auf der Entdeckung von möglichen Assoziationen lag und nicht auf der Überprüfung einer spezifischen Hypothese.

4 Ergebnisse

4.1 Probandencharakteristika

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 450 Teilnehmer eingeschlossen. Dabei handelte es sich um 310 Frühgeborene ($GA < 37$ SSW) und 140 Reifgeborene ($GA \geq 37$ SSW) Probanden. Somit umfasste die Datenerhebung die Untersuchung von insgesamt 612 Augen von Frühgeborenen, sowie 280 Augen von Reifgeborenen. Das mittlere Alter des Probandenkollektivs betrug $28,6 \pm 8,6$ Jahre und 251 Studienteilnehmer waren weiblichen Geschlechts.

Es erfolgte eine weitere Unterteilung des Studienkollektivs in sechs Subgruppen abhängig vom Gestationsalter, dem Vorhandensein einer ROP und einer durchgeführten Therapie mittels Laser- oder Kryoablation.

Das mittlere Geburtsgewicht variierte gruppenabhängig und zeigte sich in Gruppe 1 ($GA \geq 37$) mit 3420 ± 392 g am höchsten, während es in Gruppe 6 ($GA \leq 32$ ROP mit Behandlung) bei 807 ± 244 g lag. Dementsprechend stieg der Anteil von Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g mit abnehmendem Gestationsalter und lag in der Gruppe 6 bei 100 %. Es zeigte sich ein gehäuftes Auftreten von perinatalen Komplikationen wie bronchopulmonaler Dysplasie, nekrotisierender Enterokolitis oder intraventrikulären Blutungen in den Gruppen mit ROP und ROP Behandlung. So wurde in Gruppe 6 bei 46,7 % der Teilnehmer eine bronchopulmonale Dysplasie dokumentiert.

Auch bezüglich der okulären Parameter zeigten sich Unterschiede zwischen den Gruppen. Das sphärische Äquivalent des linken Auges lag in Gruppe 1 bei $-0,97 \pm 2,09$ dpt wohingegen es in Gruppe 6 bei $-3,38 \pm 9,31$ dpt betrug.

In der Subgruppe der Frühgeborenen mit therapiepflichtiger ROP (Gruppe 6) erhielten sieben Personen (14 Augen) eine Behandlung mittels Laserkoagulation, während acht Teilnehmer (16 Augen) mit einer Kryokoagulation behandelt wurden.

Im Rahmen der weiteren Datenauswertung wurden acht Augen von der Auswertung ausgeschlossen, bei denen zwar keine ROP vorlag, das Partnerauge jedoch eine postnatale ROP aufwies. In der Gruppe 4 ($GA \leq 28$, ohne ROP) traten bei einem Probanden im Erwachsenenalter Netzhautforamina auf, welche mittels Retinopexie operativ versorgt werden mussten. Darüber hinaus gaben zwei weitere Probanden an,

an einer partiellen Netzhautablösung zu leiden. In der Gruppe 5 ($GA \leq 32$ ROP ohne Behandlung) wurden bei zwei Probanden jeweils beide Augen betreffende Netzhautablösungen festgestellt. Bei einem weiteren Teilnehmer war nur ein Auge betroffen. Eine detaillierte Übersicht über die Charakteristika der einzelnen Gruppen ist in Tabelle 6 dargestellt.

Das Studiendesign, sowie der Rekrutierungsablauf sind in Abbildung 8 schematisch zusammengefasst. Die Rekrutierungseffizienz variierte in Abhängigkeit vom Gestationsalter: Bei den Reifgeborenen ($GA \geq 37$ SSW) lag sie bei 43,8 %, bei den mäßig Frühgeborenen (GA 33-36 SSW) bei 45,7 %, bei den sehr Frühgeborenen (GA 28-32 SSW) bei 55,2 % und bei den extrem Frühgeborenen ($GA \leq 28$ SSW) bei 52,7 %.

Tabelle 6: Charakteristika der Studienstichprobe stratifiziert nach den jeweiligen Studiengruppen (n = 450)

Kategorie	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 Behandlung	Gruppe 6 GA ≤ 32 ROP mit Behandlung
Teilnehmer	140	137	92	18	48	15
Augen	280	274	184	36	88	30
Geschlecht (weiblich) (%)	81 (57,9%)	82 (59,9%)	50 (54,3%)	9 (50%)	24 (50%)	5 (33,3%)
Alter (Jahre)	29,9 ± 9,1	29,5 ± 9,1	28,2 ± 8,0	23,4 ± 7,4	25,0 ± 6,0	26,7 ± 2,3
Geburtsgewicht (g)	3420 ± 392	2068 ± 464	1559 ± 330	918 ± 197	1057 ± 387	807 ± 244
Geburtsgewicht < 1500g (ja)	0 (0%)	13 (9,5%)	38 (41,3%)	18 (100%)	41 (85,4%)	15 (100%)
Geburtsgewicht < 1000g (ja)	0 (0%)	0 (0%)	5 (5,4%)	11 (61,1%)	23 (47,9%)	12 (80%)
Perzentile Geburtsgewicht	48,6 ± 21,4	25,2 ± 24,1	45,3 ± 25,0	42,9 ± 25,0	38,2 ± 28,0	24,8 ± 22,5
Gestationsalter (Wochen)	39,3 ± 1,3	34,3 ± 0,9	30,6 ± 1,2	26,6 ± 1,5	27,8 ± 2,1	26,7 ± 2,3
Intervall GA (min-max)	(37–43)	(33–36)	(29–32)	(23–28)	(24–32)	(24–32)
Perinatale Komplikationen ^a (ja)	1 (0,7%)	4 (2,9%)	6 (6,5%)	3 (16,7%)	17 (35,4%)	11 (73,3%)
Intraventrikuläre Blutungen (ja) ^b	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,1%)	0 (0%)	2 (4,2%)	1 (6,7%)
Broncho- pulmonale Dysplasie (ja) ^c	1 (0,7%)	1 (0,7%)	4 (4,3%)	1 (5,6%)	13 (27,1%)	7 (46,7%)
Nekrotisierende Enterokolitis (ja)	0 (0%)	3 (2,2%)	1 (1,1%)	2 (11,1%)	4 (8,3%)	6 (40,0%)
Periventrikuläre Leukomalazie (ja)	0 (0%)	1 (0,7%)	1 (1,1%)	1 (5,6%)	4 (8,3%)	1 (6,7%)
Präeklampsie (ja)	11 (7,9%)	24 (17,5%)	10 (10,9%)	3 (16,7%)	10 (20,8%)	4 (26,7%)

Ergebnisse

Plazenta- insuffizienz	2 (1,4%)	16 (11,7%)	2 (2,2%)	1 (5,6%)	3 (6,2%)	0 (0%)
HELLP- Syndrom	0 (0%)	6 (4,4%)	1 (1,1%)	0 (0%)	4 (8,3%)	0 (0%)
Mütterliches Rauchen (ja) ^d	7 (5,0%)	8 (5,8%)	8 (8,7%)	1 (5,6%)	5 (10,4%)	3 (20%)
Gestations- diabetes (ja)	1 (0,7%)	7 (5,1%)	1 (1,1%)	1 (5,6%)	1 (2,1%)	0 (0%)
Stillen (ja)	79 (56,4%)	75 (54,7%)	46 (50,0%)	9 (50,0%)	22 (45,8%)	7 (46,7%)
ROP (Stadium 1/2/3/4/5)	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	32/48/6/0/2	0/6/22/2/0

Okuläre Parameter

Sphärisches Äquivalent (Dpt) OD	-0,98 ± 2,18	-1,10 ± 2,19	-0,62 ± 2,18	-0,69 ± 2,27	-1,30 ± 2,87	-1,60 ± 2,84
Sphärisches Äquivalent (Dpt) OS	-0,97 ± 2,09	-1,18 ± 2,17	-0,81 ± 2,55	-0,41 ± 1,96	-1,74 ± 3,29	-3,38 ± 9,31
Intraokulärer Druck (mmHg) OD	15,3 ± 2,8	14,6 ± 3,0	15,1 ± 3,2	16,7 ± 3,3	15,3 ± 4,2	18,2 ± 4,3
Intraokulärer Druck (mmHg) OS	15,2 ± 2,8	14,5 ± 3,1	14,5 ± 2,9	15,2 ± 3,0	15,7 ± 3,7	16,2 ± 3,5

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

^aPerinatale Komplikationen definiert als Auftreten von; ^bIntraventrikuläre Blutung (Grad 3 oder Parenchymbeteiligung) und/oder Auftreten einer NEC; ^cund/oder bronchopulmonale Dysplasie;

^dMütterliches Rauchen während der Schwangerschaft

4.2 Analyse der Visusdaten

Tabelle 7: Übersichtstabelle über unkorrigierte und korrigierte Visuswerte in der GPES (n=450)

Kategorie	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 Behandlung	Gruppe 6 GA ≤ 32 ROP mit Behandlung
Teilnehmer	140	137	92	18	48	15
Augen	280	274	184	36	88	30
Unkorrigierte Sehschärfe (logMAR) OD	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (0,0; 0,3)	0,1 (0,0; 0,3)	0,1 (0,0; 0,2)	0,1 (0,0; 0,3)	0,5 (0,0; 0,9)
Unkorrigierte Sehschärfe (logMAR) OS	0,0 (0,0; 0,2)	0,0 (0,0; 0,4)	0,1 (0,0; 0,3)	0,0 (0,0; 0,2)	0,1 (0,0; 0,6)	0,3 (0,2; 1,3)
DCVA (logMAR) OD	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,1)	0,1 (0,0; 0,3)
DCVA (logMAR) OS	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,1)	0,3 (0,1; 0,8)
Sehschärfe besseres Auge (logMAR) OS	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,1 (0,0; 0,3)
Sehschärfe schlechteres Auge (logMAR) OS	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,1)	0,4 (0,1; 1,0)

Sehschärfe besseres Auge

<1 (Dezimal) (n (%))	9 (6,4%)	7 (5,1%)	8 (8,7%)	2 (11,2%)	10 (20,8%)	9 (60%)
<0,5 (Dezimal) (n (%))	0 (0%)	0 (0%)	4 (4,3%)	0 (0%)	6 (12,5%)	1 (6,7%)
<0,33 (Dezimal) (n (%))	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,2%)	0 (0%)	4 (8,3%)	1 (6,7%)
<0,1 (Dezimal) (n (%))	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4,2%)	1 (6,7%)
<0,05 (Dezimal) (n (%))	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,1%)	1 (6,7%)
Auge ohne Lichtreaktion (n (%))	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,7%)

Fehlendes räumliches Sehen (Lang Test II) (n(%))	2 (1,4%)	9 (6,6%)	14 (15,2%)	3 (16,7%)	13 (27,1%)	9 (60,0%)
Rot/Grün- Schwäche (n (%))	0 (0%)	3 (2,2%)	3 (3,3%)	0 (0%)	4 (8,3%)	0 (0%)
Amblyopie (anamnestisch) (n (%))	10 (7,1%)	8 (5,8%)	15 (16,3%)	3 (16,7%)	13 (27,1%)	9 (60%)
Amblyopie- behandlung (n (%))	5 (3,6%)	6 (4,4%)	6 (6,5%)	3 (16,7%)	10 (20,8%)	9 (60%)
Unilaterale Amblyopie in Untersuchung (n (%))	2 (1,4%)	4 (2,9%)	5 (5,4%)	1 (5,6%)	3 (6,2%)	3 (20%)
Bilaterale Amblyopie in Untersuchung (n (%))	1 (0,7%)	2 (1,5%)	5 (5,4%)	0 (0%)	5 (10,4%)	4 (26,7%)
Jegliche Amblyopieform in Untersuchung (n (%))	3 (2,1%)	6 (4,4%)	10 (10,9%)	1 (5,6%)	8 (16,7%)	7 (46,7%)

g = Gramm, mm = Millimeter, GA = Gestationsalter, ROP = Retinopathie der Frühgeborenen, y = Jahre, n = Anzahl, OD = rechtes Auge, OS = linkes Auge, DCVA = fernkorrigierte Sehschärfe, Sehschärfe als Median und Interquartilsabstand angeben

Frühgeborene ohne ROP (Gruppe 2 bis 4) zeigten leichte Verschlechterungen der Visuswerte, dabei war die DCVA nach Korrektur 0,0, sodass eine fehlende Brillenversorgung bei den Betroffenen eine Hauptursache zu sein scheint. Die mediane Sehschärfe war in Gruppe 1 mit 0,0 logMAR am besten. In der Gruppe 6 zeigte sich die schlechteste Sehschärfe, der Median für die Sehschärfe in logMAR war bei 0,5.

Hinsichtlich der Sehschärfe am besseren Auge unter 1,0 und 0,8 Dezimal Visus zeigte sich in der Gruppe der Reifgeborenen der Anteil bei etwa 6% und in Gruppe 5 bereits bei 21%. Der größte Anteil an Probanden mit einer reduzierten Sehschärfe unter 1,0 fand sich in Gruppe 6 mit 60%. Sehschärfen von < 0,5 oder schlechter fanden sich in Gruppe 3 (< 0,5 bei 4,3%; < 0,33 bei 2,2%) und vorwiegend in den Gruppen 5 (< 0,5

bei 12,5%; $<0,33$ bei 8,3%) und 6 ($< 0,5$ bei 6,7%; $< 0,33$ bei 6,7%). Eine Sehschärfe unter ($< 0,1$) trat nur in den ROP Gruppen auf.

In Gruppe 3 und 6 befand sich jeweils ein Proband ohne Lichtreaktion auf einem Auge. Störungen in der Stereopsis zeigten sich in Gruppe in Gruppe 1 nur bei 1,4 % und in Gruppe 6 bei 60 %.

Eine anamnestische oder in der Untersuchung festgestellte Amblyopie trat deutlich häufiger bei zunehmender Frühgeburtlichkeit und ROP auf (Gruppe 6 bis zu 60%). Ohne ROP war eine Amblyopie selten und meist unilateral auftretend. Mit Vorhandensein einer ROP trat häufiger eine bilaterale Amblyopie auf (Gruppe 6 mit 26,7%).

Eine ausführliche Übersicht über die ermittelten Daten gibt die Tabelle 7.

4.3 Visusbezogene Lebensqualität

Tabelle 8: Übersichtstabelle über den NEI VFQ-25 Items Fragebogen und die visusbezogene Lebensqualität in der GPES (n=450)

Kategorie	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 Behandlung	Gruppe 6 GA ≤ 32 ROP mit Behandlung
Teilnehmer	140	137	92	18	48	15
Augen	280	274	184	36	88	30

NEI VFQ-25 Items Fragebogen

Autofahren (ja) (n (%))	127 (90.7%)	123 (89.8%)	86 (93.5%)	12 (66.7%)	32 (66.7%)	8 (53.3%)
Autofahren aufgegeben aufgrund schlechten Visus (n (%))	0 (0%)	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (5.6%)	1 (2.1%)	1 (6.7%)
Schwierigkeiten beim Lesen (n (%))	25 (17.9%)	35 (25.5%)	22 (23.9%)	4 (22.2%)	15 (31.2%)	7 (46.7%)

Visusbezogene Lebensqualität

Skala visuelle Funktionsfähigkeit	91.6 ± 8.0	88.1 ± 11.2 ^a	88.7 ± 10.7 ^a	88.4 ± 8.4	85.1 ± 17.9 ^a	79.1 ± 18.7
Sozioemotionale Skala	96.9 ± 4.1	96.0 ± 5.9	95.4 ± 7.0	94.1 ± 13.5	90.9 ± 15.9	88.9 ± 13.7

Zur statistischen Analyse der VRQoL (Visusbezogene Lebensqualität) in den verschiedenen Gruppen im Vergleich zur Referenzgruppe der Reifgeborenen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

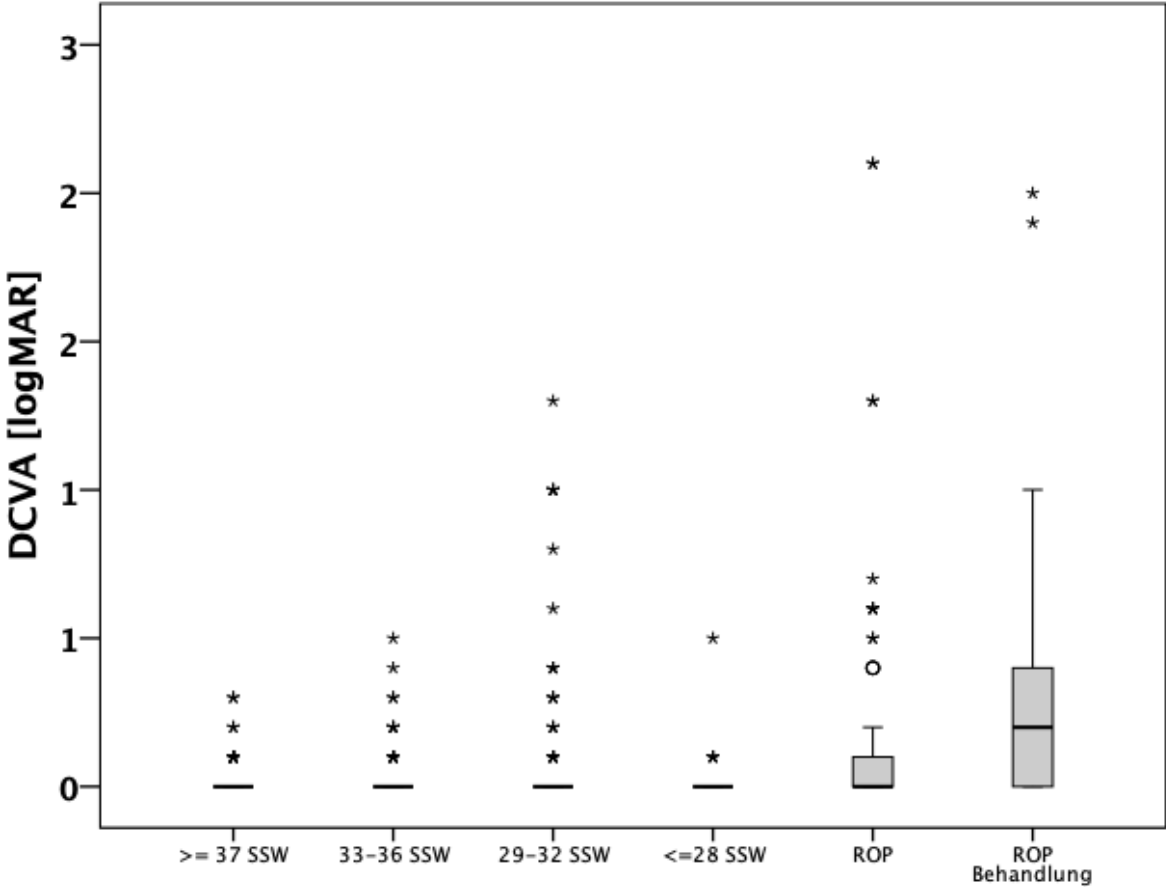
^aStatistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die Auswertung der NEI VFQ-25 Daten zeigte einen geringeren Anteil von Probanden die aktiv Auto fahren in den Gruppen mit niedrigem Gestationsalter, sowie insbesondere in der Gruppe mit behandelter ROP. In Gruppe 6 fuhren 53,3 % Auto, während in der reifgeborenen Kontrollgruppe 1 90,7 % fuhren. Bei einzelnen Probanden der ROP Gruppen wurde das Autofahren aufgrund eingeschränkter Sehschärfe abgebrochen. Teilnehmer mit geringerem Gestationsalter und/oder ROP berichteten häufiger Schwierigkeiten beim Lesen zu haben (Gruppe 6 bei 46,7 %).

Der Mittelwert der visuellen Funktionsfähigkeit nahm mit abnehmendem Gestationsalter und bei vorliegender ROP ab (Gruppe 1: $91,6 \pm 8,0$ vs. Gruppe 6: $79,1 \pm 18,7$). Statistische Signifikanz ($p < 0,05$) zeigte sich in den Gruppen 2,3,5 und 6 im Vergleich zur Gruppe 1. Die Daten der „Sozioemotionalen Skala“ zeigten sich ebenfalls abnehmend bei geringem Gestationsalter. Statistisch signifikant war der Unterschied in Gruppe 6 ($p < 0,05$).

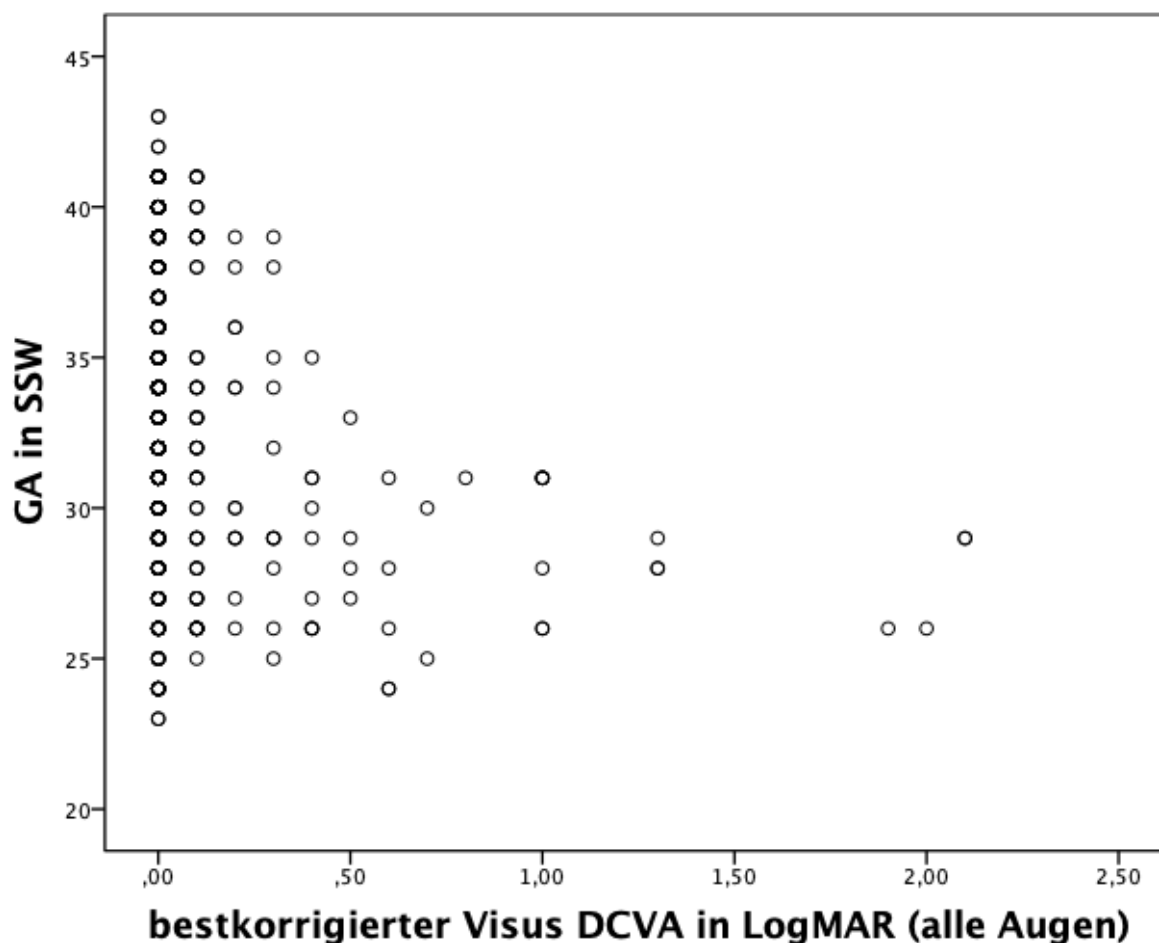
Frühgeborene ohne ROP wiesen eine fast normale visusbezogene Lebensqualität auf und berichteten kaum über Einschränkungen. Probanden mit ROP, insbesondere mit behandelter ROP zeigten deutliche Einschränkungen in der alltäglichen Funktionsfähigkeit, wie zum Beispiel beim Autofahren oder Lesen, während die sozioemotionale Lebensqualität nur moderat beeinträchtigt scheint.

Abbildung 10: Bestkorrigierter Visus in der Ferne für die jeweiligen Gruppen in der GPES (n = 450)



GA Gestationsalter, ROP Frühgeborenenretinopathie, DCVA Distant corrected visual acuity

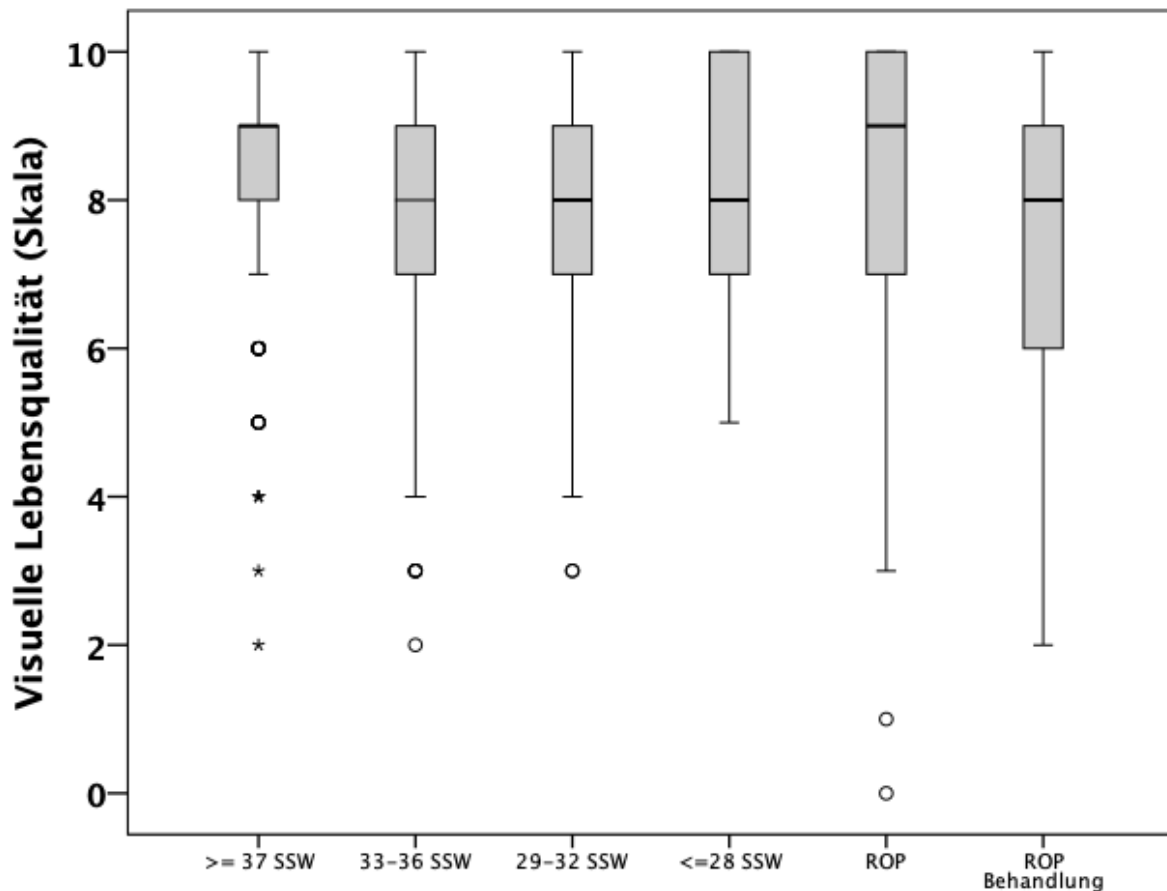
Abbildung 11: Bestkorrigierter Visus in der Ferne für das Gestationsalter in Schwangerschaftswochen angegeben (n = 450)



GA Gestationsalter, ROP Frühgeborenenretinopathie, DCVA Distant corrected visual acuity

Die Analyse der bestkorrigierten Sehschärfe auf einer logarithmischen Skala (Abbildung 9 und 10) ergab große Unterschiede zwischen den einzelnen untersuchten Gruppen. Reifgeborene wiesen im Median eine normale Sehschärfe, mit einzelnen Ausreißern, auf. Mit abnehmendem GA blieb der Median bei 0 logMAR für die bestkorrigierte Sehschärfe, die Streuung nahm jedoch zu, sodass sich insbesondere in der Gruppe 3 mit GA 29–32 SSW, Ausreißer mit logMAR Werten bis 2 zeigten. In den Gruppen mit ROP zeigte sich eine größere Variabilität als Ausdruck stärkerer visueller Einschränkungen. Den größten Unterschied zeigte die Gruppe 6 mit behandelter ROP mit einem signifikant erhöhten Median ($\approx 0,3$ – $0,4$ logMAR). Zudem zeigte sich eine breitere Streuung mit logMAR Werten > 2 (Visus 0,01), entsprechend einer schweren Sehbehinderung.

Abbildung 12: Visuelle Lebensqualität auf einer Skala von 1 bis 10 (1 = sehr schlecht; 10 = sehr gut) für die jeweiligen Gruppen in der GPES (n = 450), erfasst mittels standardisiertem Fragebogen angelehnt an den NEI VFQ-25.



GA Gestationsalter, ROP Frühgeborenenretinopathie

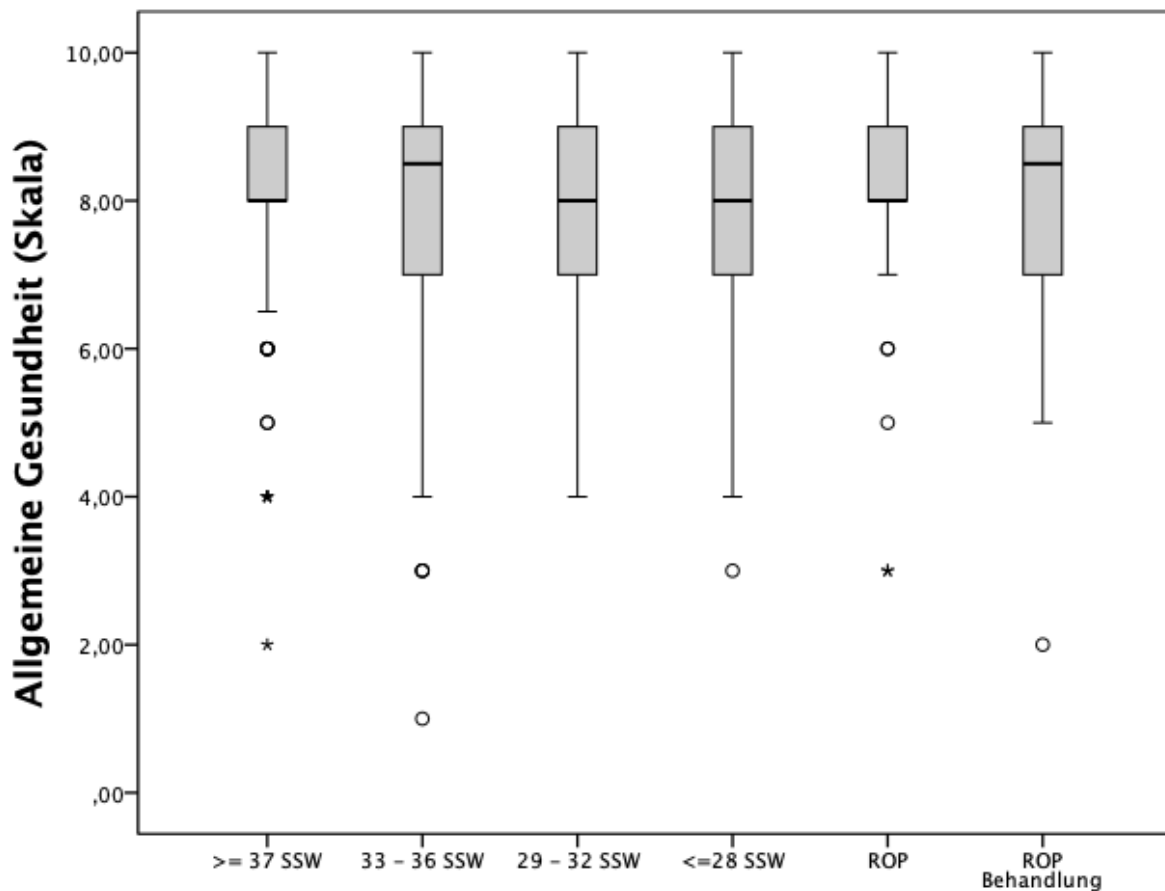
In diesem Boxplot (Abbildung 12) wird die visuelle Lebensqualität in den verschiedenen Gestationsgruppen bzw. in der Gruppe von Frühgeborenen mit ROP und ROP-Behandlung verglichen. Dabei konnten die Probanden bezogen auf ihre subjektive Sehkraft und -funktion auf einer Skala von null (sehr schlechte Sehfunktion) bis zehn (sehr gute Sehfunktion) ihre Sehkraft bewerten. Reifgeborene Probanden mit $GA \geq 37$ SSW berichteten im Median über eine hohe Sehfunktion (Median 9). Die Streuung der Sehfunktion nahm mit abnehmendem Gestationsalter zu, während der Median fast konstant bei 8 blieb. Besonders bei den Frühgeborenen mit $GA \leq 28$ SSW zeigten sich größere Interquartilsabstände. Probanden mit ROP zeigten hohe Medianwerte, jedoch deutlich mehr Ausreißer nach unten im Vergleich zu den anderen Gestationsgruppen. In der Gruppe mit behandelter ROP gab es die größte Streuung.

Zusammenfassend blieb der Median in allen Gruppen hoch (8-9), mit sinkendem GA nahm die Streuung der Werte zu, das heißt, je niedriger das GA desto größer waren die Unterschiede in der späteren subjektiven Sehkraft.

Im Vergleich der Gruppe mit ROP und der ohne ROP zeigten sich ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede im Median, es gab jedoch mehr Ausreißer nach unten.

Wie bereits in Tabelle 8 beschrieben zeigten sich bei moderat (33-36 SSW) und sehr frühgeborenen Probanden (29-32 SSW) ohne ROP, sowie bei Probanden mit unbehandelter oder behandelter ROP statistisch signifikant niedrigere Werte bezogen auf die visuelle Lebensqualität, im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Abbildung 13: Allgemeine Gesundheit auf einer Skala von 1 bis 10 (1 = sehr schlecht; 10 = sehr gut) für die jeweiligen Gruppen in der GPES (n = 450), erfasst anhand der Daten des Fragebogens basierend auf der Erfassung der Anamnese bezüglich Erkrankungen, psychosozialer Belastungen und sozialer Integration der Probanden.



GA Gestationsalter, ROP Frühgeborenenretinopathie

Die Abbildung 13 zeigt die Auswertung über die allgemeine Gesundheit (Skala 1-10, 10 entspricht sehr guter Gesundheit). Es zeigten sich über alle Gruppen hinweg hohe Medianwerte (8 bis 9). Somit schätzte die Mehrheit der Probanden ihre allgemeine Gesundheit unabhängig vom GA oder dem Vorliegen einer ROP bzw. Behandlung als gut bis sehr gut ein.

In der Gruppe 1 mit $GA \geq 37$ SSW zeigte sich eine geringe Streuung, während die Anzahl und Variabilität der Ausreißer mit sinkendem GA zunahm. In der sehr und extrem Frühgeborenen ($GA \leq 32$ SSW) und der ROP Gruppe traten vereinzelt sehr niedrige Werte auf, als Hinweis auf eine deutlich eingeschränkte Gesundheit bei vereinzelt Probanden.

4.4 Assoziationsanalysen

Tabelle 9: Assoziationsanalyse für DCVA (distant corrected visual acuity) des besseren Auges in der GPES Kohorte (n = 450)

DCVA besseres Auge (logMAR)	Univariabel B (95% CI) Spearman Korrelation	p
GA (SSW)	-0,18	<0,001
Geburtsgewicht (kg)	-0,18	<0,001
Perzentile Geburtsgewicht	-0,05	0,34
ROP (ja)	0,29	<0,001
ROP Behandlung (ja)	0,32	<0,001
Perinatale Komplikationen (ja)	0,29	<0,001
Rauchen während der Schwangerschaft (ja)	0,03	0,54
Preeklampsie (ja)	0,0	0,93
Stillen (ja)	-0,03	0,48
Plazentainsuffizienz (ja)	0,0	0,98

Spearman Korrelationstest, B= Beta, GA = Gestationsalter, KI = Konfidenzintervall

Die perinatalen Komplikationen wurden gemäß der deutschen Abfrage zur Qualitätssicherung von neonatologischen Kliniken definiert. Folgende Ereignisse wurden als Komplikationen definiert:

- das Auftreten von intraventrikulären Blutungen (mindestens Grad 3 oder intraparenchymatöse Blutungen)
- das Auftreten von nekrotisierender Enterokolitis
- moderate bis schwere bronchopulmonale Dysplasie

In der univariablen Analyse (Tabelle 9) der Daten wurden die Zusammenhänge zwischen DCVA und den oben genannten Variablen wie Gestationsalter, Geburtsgewicht und ROP Behandlung etc. mittels Spearman Korrelation untersucht, um mögliche Zusammenhänge und Effekte zu analysieren. Es zeigte sich sowohl bei einem niedrigen Geburtsgewicht ($B = -0,18$, $p < 0,001$), als auch einem geringen Gestationsalter ($B = -0,18$, $p < 0,001$), eine signifikante Assoziation mit einer reduzierten Sehschärfe (DCVA des besseren Auges) im Erwachsenenalter. Keine Signifikanz konnte für die Perzentilen des Geburtsgewichtes nachgewiesen werden ($p = 0,34$). Sowohl das Vorliegen einer ROP ($B = 0,29$, $p < 0,001$) als auch eine behandelte ROP ($B = 0,32$, $p < 0,001$) sind signifikant mit einer reduzierten Sehschärfe verbunden. Zusätzlich standen das Auftreten von perinatalen Komplikationen in einem signifikanten Zusammenhang ($B = 0,29$, $p < 0,001$) mit reduzierter DCVA. Für die Variablen „Rauchen in der Schwangerschaft“ ($p = 0,54$), „Präeklampsie“ ($p = 0,93$), „Stillen“ ($p = 0,48$) und „Plazentainsuffizienz“ ($p = 0,98$) konnte kein Zusammenhang mit der Sehschärfe nachgewiesen werden.

Tabelle 10: Assoziationsanalyse der Amblyopieprävalenz in der GPES Kohorte (n = 450)

	Univariabel		Model 1		Model 2	
	OR (95% KI)	p	OR (95% KI)	p	OR (95% KI)	p
Amblyopie (ja)						
GA (SSW)	0,81 (0,74; 0,89)	<0,001	0,86 (0,78; 0,96)	0,005	0,88 (0,79; 0,99)	0,029
Geburtsgewicht (kg)	0,37 (0,23; 0,61)	<0,001	-	-	-	-
Perzentile Geburtsgewicht	1,00 (0,98; 1,01)	0,50	-	-	-	-
ROP (ja)	5,47 (2,56; 11,67)	<0,001	-	-	1,36 (0,48; 3,88)	0,57
ROP Behandlung (ja)	11,14 (3,69; 33,58)	<0,001	-	-	-	-
Perinatale Komplikationen (ja)	8,52 (3,83; 18,96)	<0,001	3,81 (1,50; 9,72)	0,005	3,68 (1,38; 9,84)	0,009
Rauchen während Schwangerschaft (ja)	0,80 (0,18; 3,54)	0,77	-	-	-	-
Präeklampsie (ja)	1,34 (0,53; 3,41)	0,54	-	-	-	-
Stillen (ja)	0,54 (0,27; 1,11)	0,094	-	-	-	-
Plazenta-insuffizienz (ja)	3,27 (1,01; 10,59)	0,048	2,75 (0,74; 10,23)	0,13	-	-

Univariablen Modell: adjustiert für Alter und Geschlecht

Modell 1: Multivariablen Modell unter Berücksichtigung der signifikanten univariablen Analysen und Adjustierung für Alter und Geschlecht

Modell 2: Multivariablen Modell unter Berücksichtigung der signifikanten Variablen aus Modell 1 und Inklusion von „Aufreten von ROP“, aufgrund der starken Korrelation zwischen Geburtsgewicht und Gestationsalter erfolgte nur die Berücksichtigung von Gestationsalter in diesem Modell, um statistische Instabilitäten zu vermeiden.

OR= Odds Ratio, KI= Konfidenzintervall

In der Tabelle 10 wurde mittels univariablen Analyse der Zusammenhang von verschiedenen Parametern (Gestationsalter, Geburtsgewicht, ROP, ROP Behandlung etc.) und dem Auftreten einer Amblyopie analysiert unter Adjustierung für Alter und Geschlecht, um mögliche Störfaktoren zu eliminieren.

In der univariablen Analyse zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Amblyopie und Gestationsalter, Geburtsgewicht, dem Auftreten einer ROP und einer ROP Behandlung, sowie dem Auftreten von perinatalen Komplikationen ($p < 0,001$). Kein signifikanter Zusammenhang zeigte sich für das Geburtsgewichtspersentil, Rauchen während der Schwangerschaft, Präeklampsie, Stillen und das Auftreten einer Plazentainsuffizienz.

Im zweiten Modell erfolgte eine Analyse nach Adjustierung für Alter und Geschlecht. In diesem Modell waren nur Gestationsalter und das Auftreten von perinatalen Komplikationen mit dem Auftreten einer Amblyopie verbunden ($p = 0,005$).

Basierend auf der Analyse des ersten Modells wurde zusätzlich das Auftreten einer ROP als Variable mitberücksichtigt. Aufgrund der hohen Korrelation zwischen Geburtsgewicht und Gestationsalter, erfolgte nur eine Berücksichtigung des Gestationsalters. Es zeigte sich ein Zusammenhang des Gestationsalters ($p = 0,029$) und perinataler Komplikationen ($p = 0,009$) mit dem Vorhandensein einer Amblyopie.

5 Diskussion

5.1 Kurzzusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht erstmals die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit und assoziierter Faktoren auf die Sehschärfe, Amblyopie und die visusbezogene Lebensqualität ehemals früh- und reifgeborener Personen im Erwachsenenalter. Anhand der Ergebnisse zeigte sich, dass Frühgeborene ein erhöhtes Risiko für eine reduzierte Sehschärfe sowie ein häufigeres Auftreten von einer Amblyopie aufwiesen. Die Amblyopie trat dabei ganz besonders oft bei Kindern mit einer fortgeschrittenen behandlungsbedürftigen ROP auf.

Nahezu alle Frühgeborenenengruppen zeigten zusätzlich im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe eine geringere visusbezogene Lebensqualität wohingegen die Teilnehmenden mit einer fortgeschrittenen behandlungsbedürftigen ROP zusätzlich einen geringeren sehbezogenen sozioemotionalen Score aufwiesen. Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse, dass Frühgeburtlichkeit und damit assoziierte Faktoren bis ins Erwachsenenalter einen relevanten Einfluss auf Sehschärfe, Amblyopie und visusbezogene Lebensqualität haben.

Diese Erkenntnisse leisten einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Langzeitauswirkungen von Frühgeburtlichkeit, nicht nur auf die Sehfunktion, sondern auch auf die allgemeine Lebensqualität. Sie unterstreichen somit die notwendige Optimierung von Nachsorgeuntersuchungen und Screening Programmen, um langfristig eine verbesserte medizinische Versorgung und Prävention zu gewährleisten.

5.2 Stärken und Schwächen

Die vorliegende Arbeit weist sowohl einige Limitationen als auch Stärken auf.

Eine Limitation ist das monozentrische, klinikbasierte Studiendesign. Hierdurch ergibt sich ein möglicher Selektionsbias durch die Rekrutierung von Probanden aus nur einem Krankenhaus. Als Zentrum der Maximalversorgung und Level 1 Perinatalzentrum bietet die Universitätsmedizin Mainz optimale strukturelle und medizinische Voraussetzungen für die Frühgeborenenversorgung. Aufgrund dieser

hohen Versorgungsqualität im Vergleich zu anderen nationalen oder internationalen Einrichtungen mit abweichenden Standards kann eine Verzerrung der Ergebnisse im Sinne einer günstigeren Versorgungsqualität nicht ausgeschlossen werden.

Zudem erfolgte eine selektive Zusammensetzung der Studienpopulation, da ausschließlich frühgeborene Probanden einbezogen wurden, die zwischen 1969 und 2002 an der Universitätsmedizin geboren wurden. Damit lassen sich die Studienergebnisse nicht uneingeschränkt auf die Gesamtpopulation übertragen.

Zusätzlich konnten bei der Teilnehmerrekrutierung nicht alle potenziellen Probanden kontaktiert werden und einige Probanden lehnten die Teilnahme auch ab. Es ist möglich, dass vor allem Personen mit höherer Morbidität schwerer zu erreichen waren und/oder die Teilnahme eher ablehnten. Zudem ist davon auszugehen, dass Personen mit schwerer Sehbeeinträchtigung eher nicht an der Studie teilnahmen. Somit könnte es zu einer weiteren Selektionsverzerrung zugunsten von Teilnehmern mit geringerer Morbidität kommen. Der Einfluss von Frühgeburtlichkeit und ROP auf die Untersuchungen könnte damit womöglich unterschätzt werden.

Ein weiterer limitierender Faktor ist die ethnische Zusammensetzung der Studienstichprobe. Da die Mehrheit der Probanden kaukasischer Herkunft war, ist auch hier die Übertragbarkeit auf andere ethnische Gruppen eingeschränkt.

Insgesamt wurden nur wenige Teilnehmer mit fortgeschrittenen ROP-Stadien und entsprechenden Behandlungen in die Studie eingeschlossen. Zusätzlich fand sich ein hoher Anteil an Patienten, die mittels Kryoablation behandelt wurden. Dabei handelt es sich um ein Verfahren, welches aufgrund größerer Entzündungsreaktionen und vermehrter Narbenbildung, sowie strukturellen Veränderungen im Bereich der behandelten Netzhaut, heute kaum noch Anwendung findet.

Nur sieben Studienteilnehmer erhielten eine Therapie mittels Laserkoagulation, entsprechend den aktuellen therapeutischen Standards. Dies begrenzt die Aussagekraft in Bezug auf langfristige Behandlungseffekte zusätzlich und sollte daher bei der Interpretation der ROP-Auswirkungen und therapeutischer Interventionen berücksichtigt werden.

Nach aktuellem Stand der Forschung wurden verschiedene Risikofaktoren für die Entwicklung cerebraler Sehstörungen identifiziert, unter anderem ein extrem niedriges Gestationsalter, sowie ein sehr geringes Geburtsgewicht. Zusätzlich könnten

Veränderungen im zentralen Nervensystem zur visuellen Beeinträchtigung beigetragen haben. Im Rahmen der Datenerhebung wurden intraventrikuläre Blutungen und periventrikuläre Leukomalazie systematisch dokumentiert. Dennoch können weitere neurologisch bedingte Entwicklungsverzögerungen oder zentralnervöse Läsionen, mit möglichem Einfluss auf das visuelle System, nicht ausgeschlossen werden. Im Rahmen der Analyse war eine weitere statistische Anpassung an diese Faktoren nicht möglich. Deshalb muss berücksichtigt werden, dass bei Probanden mit behandlungsbedürftiger ROP mögliche visuelle Einschränkungen nicht ausschließlich auf die ophthalmologischen Befunde zurückgeführt werden können, sondern möglicherweise auch durch zentrale, nicht in der Studie erfasste cerebrale Pathologien mitverursacht sein können.

Mit insgesamt 450 Probanden umfasst die GPES ein breites Spektrum an Frühgeborenen unterschiedlichen Gestationsalters und einer hohen Anzahl an Reifgeborenen in der Vergleichsgruppe und ist damit die weltweit größte Untersuchung zur Analyse der langfristigen Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf das Sehen. In dieser großen und vielfältigen Stichprobe liegt eine der herausragenden Stärken. Durch die unterschiedlichen Reifegrade der Teilnehmenden konnten erstmals die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die visuelle Entwicklung und den Langzeitfolgen differenziert nach der Entwicklung zur Geburt analysiert werden.

Die sorgfältige und systematische Erfassung perinataler Begleitfaktoren, die auf Grundlage der medizinischen Dokumente aus der Perinatalzeit gewonnen wurden, stellen einen weiteren methodischen Vorteil der Studie dar. Durch die retrospektive Datenerhebung wird eine hohe Validität und Detailtiefe der gesammelten Daten, insbesondere in Bezug auf Risikofaktoren wie Geburtsgewicht, Gestationsalter, perinatale Komplikationen und die medizinische Versorgung nach der Geburt gewährleistet.

Die Erhebung der visuellen Hauptzielgrößen – insbesondere der Sehschärfe – erfolgte durch geschulte Untersucher, die hinsichtlich der Geburtsanamnese der Teilnehmer verblindet waren. Durch diese Vorgehensweise wurde das potenzielle Bias durch den Untersucher möglichst geringgehalten und die Objektivität der Ergebnisse gesteigert. Die durchgeführten Untersuchungen des Auges wurden nach einem zuvor festgelegten, streng standardisierten Untersuchungsprotokoll durchgeführt. Dadurch

wurde auch hier eine hohe Aussagekraft und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erreicht.

5.3 Validität des Autorefraktors

Zur Bestimmung des Visus wurden in der Studie zwei unterschiedliche Autorefraktoren benutzt. Beim ARK-1s erfolgt eine objektive Refraktionsbestimmung durch die Analyse eines auf das Auge projizierten Lichtstrahls. Zusätzlich wird die Bestimmung durch einen standardisierten Sehtest ergänzt, bei dem der Proband bestimmte Optotypen identifizieren muss. Durch die Kombination objektiver Messdaten mit den subjektiven Sehtestergebnissen, kann eine präzise Bestimmung der fernkorrigierten Sehschärfe erfolgen.

In verschiedenen Studien konnte sich der ARK-1s im Vergleich mit der subjektiven Refraktionsbestimmung (Goldstandard) als gutes klinisches Untersuchungsinstrument mit verlässlichen und reproduzierbaren Messergebnissen zeigen. In der von Paudel et. al 2019 durchgeführten Studie wurden 67 Probanden in vergleichbarem Alter mit der GPES Kohorte sowohl mittels Retinoskopie, als auch subjektiver Refraktionsbestimmung und im Vergleich mit dem ARK-1 untersucht. Im Vergleich zu den Goldstandardverfahren (subjektive Refraktion und Retinoskopie) zeigte der ARK-1 nur eine geringe Variabilität zwischen den verschiedenen Messungen (Intertest), als auch bei wiederholten Messungen desselben Probanden (Intratest) und eignet sich damit sehr gut zur Refraktionsbestimmung im Erwachsenenalter (179).

Ebenso konnte eine gute Präzision zur Reproduzierbarkeit und Keratometrie im Vergleich mit anderen Geräten wie Pentacam oder IOL Master nachgewiesen werden. Dabei hatte der ARK (0,097 D) im Vergleich mit den anderen Geräten (> 0,12 D) die niedrigste absolute mittlere Messdifferenz und damit die höchste Messpräzision (180).

Durch die Kombination von Autorefraktion und Keratometrie erweist sich der Nidek ARK-1 als besonders effizient zur Anwendung in Studien.

Da es sich um einen Autorefraktor mit geschlossenem Feld handelt, können jedoch Messfehler bei aktiver Akkommodation (ohne Zykloplegie) oder bei hohen Refraktionsfehlern auftreten. Das Gerät eignet sich ebenfalls nur eingeschränkt bei Kindern (181).

Ähnliche Ergebnisse können auch für den HARK 599 Autorefraktor nachgewiesen werden. Hier erfolgt jedoch eine rein objektive Refraktionsbestimmung durch Beleuchtung der Retina mit Licht aus dem sichtbaren und infraroten Spektralbereich. In Studien erwies sich der HARK Autorefraktor als besonders geeignet für Kinder bei denen eine Refraktionsbestimmung unter Zykloplegie durchgeführt wurde (182).

In der GPES wurden zunächst beide Geräte zur Refraktionsbestimmung verwendet. Da die Firma Zeiss den HARK 599 in den „End-of-Support Status“ überführt hat, konnten im Verlauf nicht alle Studienteilnehmer mit beiden Geräten untersucht werden.

Im Rahmen der Datenerhebung wurden alle Untersuchungen und Messungen von zwei eingewiesenen und geschulten Untersuchern durchgeführt, die hinsichtlich des Geburtsgewichtes der Probanden verblindet waren. Hierdurch kann das Risiko systematischer Verzerrung als gering eingeschätzt werden. Ergänzend sprechen die bereits erwähnten hohen intra- sowie interklassischen Korrelationskoeffizienten für eine hohe Retest-Reliabilität und damit für eine gute Validität der erhobenen Messwerte.

5.4 Validität der visusbezogenen Lebensqualität über die Erfassung mittels NEI VFQ-25 Items Fragebogen

In der vorliegenden Arbeit wurde die visusbezogene Lebensqualität (VRQoL) mittels des „National Eye Institute Visual Function Questionnaire“ (NEI VFQ-25) erhoben. Dabei handelt es sich um einen in Studien häufig verwendeten, standardisierten Fragebogen zur zeitgünstigen Erfassung von möglichen Einschränkungen der Lebensqualität durch Sehverlust oder Sehstörungen.

Der Fragebogen beinhaltet verschiedene Fragen, die in der Studie durch den Probanden selbst oder ggf. den Untersucher ergänzt wurden, falls Unsicherheiten beim Ausfüllen des Bogens bestanden. Abgefragt werden unter anderem mögliche Einschränkungen beim Lesen, Alltagsaktivitäten, sozialen Unternehmungen oder dem Autofahren.

Dabei zeichnet sich der NEI VFQ-25 Fragebogen durch eine hohe interne Konsistenz aus und wurde bereits in zahlreichen Studien verwendet. In einer 2007 veröffentlichten Arbeit wurde insbesondere die Responsivität des Fragebogeninstruments untersucht.

Dazu wurden Daten aus drei klinischen Studien zur chirurgischen Therapie bei subfovealen, choroidalen Neovaskularisationen zusammengefasst. Sowohl zu Studienbeginn als auch nach einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren erfolgten Visusbestimmungen und die Erhebung mittels NEI VFQ-25. Die Ergebnisse zeigten, dass der Fragebogen sowohl für Verbesserungen als auch Verschlechterungen des Visus sensitiv war (183).

Eine hohe Reliabilität, als auch Konstruktvalidität konnte auch bei der Erfassung von visusbedingten Einschränkungen bei Patienten mit AMD nachgewiesen werden. So korrelierten sowohl die Gesamt- als auch Subskalenwerte des NEI VFQ-25 signifikant mit den Ergebnissen des SF-36-Scores ($p < 0,05$). Der SF-36 ist ein standardisiertes Instrument zur Erfassung der allgemeinen und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zusätzlich zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den NEI VFQ-25 Werten und dem bestkorrigierten Visus ($p < 0,001$) (184).

5.5 DCVA – Sehschärfe und Visus

Bei Frühgeborenen kommt es infolge multifaktorieller Einflüsse zu Unterschieden in der Entwicklung des visuellen Systems und der Sehfunktion. Frühere Arbeiten von Kelly et al. konnten zeigen, dass insbesondere ein niedriges Gestationsalter mit Veränderungen der visuellen Funktion korrelierte (106). Zu den häufigsten Ursachen einer beeinträchtigten Sehfunktion zählen dabei die ROP, Amblyopie, Strabismus, Anisometropie sowie Katarakte. Zahlreiche Studien belegten, dass insbesondere extreme Frühgeburtlichkeit und das Auftreten einer ROP mit erheblichen Einschränkungen der Sehfunktion in der Kindheit assoziiert sind (13-15, 108, 122, 185-187).

Dobson et al. zeigten in einer großen Kohorte, dass strukturelle Veränderungen bei ROP mit einer verminderten Sehschärfe einhergingen, wobei das Ausmaß visueller Defizite direkt mit der Schwere der retinalen Residuen zusammenhing. Es konnte jedoch keine prognostische Einschätzung bezüglich der späteren visuellen Entwicklung gegeben werden (5).

In unserer Studie wiesen nahezu alle Frühgeborenenengruppen deskriptiv eine geringere Sehschärfe im Vergleich zur reifgeborenen Kontrollgruppe auf. Eine deutlich reduzierte Sehschärfe trat sowohl bei extrem Frühgeborenen mit als auch ohne postnatal

behandelte ROP auf. Je unreifer die Kinder zur Geburt und je fortgeschrittener das ROP Stadium war, umso ausgeprägter zeigte sich ein negativer Einfluss auf die Sehentwicklung. Die schlechtesten Werte für die Sehschärfe wurden bei Probanden mit fortgeschrittener ROP und Behandlungsbedürftigkeit nachgewiesen.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Daten aus Schweden von Pétursdóttir et al., die bei Frühgeborenen eine reduzierte Fern- und Nahsehschärfe, Einschränkungen im Gesichtsfeld sowie eine verminderte Kontrastempfindlichkeit nachweisen konnten, die auch nach Ausschluss von ROP und neurologischen Komplikationen bestehen blieben (110).

Die aktuelle Literatur zeigt insgesamt ein heterogenes Bild hinsichtlich des Auftretens und der Prävalenz visueller Einschränkungen bei Frühgeborenen. Gründe hierfür liegen in uneinheitlichen Definitionen von Frühgeburtlichkeit, unterschiedlichen Klassifikationen des ROP-Schweregrades sowie zum Teil abweichenden Behandlungsstrategien. So berichtete Holmström, dass bei 25 % der im Alter von zehn Jahren untersuchten Kinder, visuelle Einschränkungen bestanden, definiert als ein Visus $\geq 0,1$ logMAR und/oder Strabismus und/oder eingeschränktes Kontrastsehen. Er untersuchte jedoch nur Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1500 g und traf keine differenzierten Aussagen zum Vorliegen oder der Behandlung einer ROP, sodass die Aussagekraft für spezifische Untergruppen limitiert ist (6).

In unserer Studie zeigte sich, dass die Prävalenz eines bestkorrigierten Visus schlechter als 1,0 Dezimal im besseren Auge zwischen Frühgeborenen ohne ROP und Reifgeborenen vergleichbar war. In den Gruppen mit ROP fanden sich jedoch deutliche Unterschiede. Bei unbehandelter ROP lag die Prävalenz bei etwa 21 % (gegenüber 6,4 % in der reifgeborenen Kontrollgruppe), während sie in der behandelten ROP Gruppe sogar bei 60 % lag. Sehr schlechtes Sehen, vergleichbar mit funktioneller Blindheit, trat ausschließlich in der behandelten ROP Gruppe auf. Dies impliziert, dass das Vorliegen einer fortgeschrittenen ROP mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine langfristige bis ins Erwachsenenalter reichende Visusminderung verbunden ist, die auch durch Behandlung nicht vollständig verhindert werden kann.

Darüber hinaus konnte ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Frühgeburtlichkeit und einer eingeschränkten Stereopsis gezeigt werden. Je niedriger das Gestationsalter, desto höher war die Wahrscheinlichkeit für Defizite im binokularen Sehen (Gruppe 6 bis 60 %).

5.6 Amblyopie

Die Amblyopie ist eine Schwachsichtigkeit des Auges, die unter anderem durch Reizunterdrückung und/ oder eine gestörte binokuläre Interaktion während der sensiblen Phase der visuellen Entwicklung entsteht. Bei schweren Verlaufsformen kann sie bereits in den ersten Lebensmonaten manifest werden und im Extremfall zu einer funktionellen Erblindung führen. Die Genese ist multifaktoriell. Als Hauptrisikofaktoren gelten Strabismus, Anisometropie, hohe unkorrigierte Refraktionsfehler und okuläre Pathologien wie Katarakte.

Die Prävalenzangaben zur Amblyopie sind in der Literatur zum Teil sehr heterogen. Diese Unterschiede lassen sich insbesondere durch uneinheitliche Definitionen, variierende Einschlusskriterien und die Betrachtung unterschiedlicher Altersgruppen erklären. Während zahlreiche Studien den Einfluss der Frühgeburtlichkeit auf die Sehfunktion im Kindesalter untersucht haben, liegen für das Erwachsenenalter deutlich weniger Daten vor. In Deutschland werden in der Literatur Inzidenzen von 5,6 % für die Amblyopie angegeben (113, 114). So berichtete die Gutenberg-Gesundheitsstudie eine Prävalenz von 5 % bei den 35- bis 44-Jährigen. Ähnliche Prävalenzen konnten auch in unserer Untersuchung für Reifgeborene (7,1 %) und moderat Frühgeborene (5,8 %) nachgewiesen werden. Im internationalen Vergleich zeigen sich ebenfalls Unterschiede. Populationsbasierte Studien aus Australien wiesen beispielsweise bei älteren Probanden (> 49 Jahren) eine niedrigere Prävalenz von 3,2 % nach, machten jedoch keine Angaben zu Frühgeburtlichkeit oder assoziierten Risikofaktoren (188).

Ein deutlicher Zusammenhang zwischen Gestationsalter und Amblyopie-Risiko wurde von Schalij et al. (2000) beschrieben. In einer prospektiven Studie mit mehrfachen Nachuntersuchungen über 30 Monate ergab sich eine Prävalenz von 10 % bei Frühgeborenen mit einem GA von 33 – 36 SSW, 22 % bei GA 28 – 32 SSW und 32 % bei einem GA < 28 SSW (116). Diese Ergebnisse verdeutlichen die Relevanz der Frühgeburtlichkeit als Risikofaktor in der Kindheit. Daten zur Persistenz im Erwachsenenalter fehlen jedoch weitgehend (113).

Unsere Studie konnte erstmals detaillierte Prävalenzangaben auch für das Erwachsenenalter liefern. Es zeigte sich bei 16,3 % der Probanden mit GA 29 – 32 SSW, 16,7 % der Probanden mit GA \leq 28 SSW, sowie 27,1 % der Probanden mit

unbehandelter und 60 % mit behandelter ROP eine Amblyopie im Erwachsenenalter. Damit dokumentieren unsere Daten eindrücklich eine deutlich erhöhte Amblyopie-Prävalenz insbesondere bei Frühgeborenen mit behandlungsbedürftiger ROP, auch bis ins Erwachsenenalter.

Die ätiologischen Hintergründe der Amblyopie werden ebenfalls sehr heterogen beschrieben. Nach Effein et al. entfallen etwa 50 % der Fälle auf Anisometropie, 25 % auf Strabismus, sowie ein entsprechender Anteil auf die Kombination beider Faktoren (113). Allerdings fehlen auch hier umfassende populationsbasierte Daten für Deutschland und Europa, insbesondere im Erwachsenenalter.

Zusammenfassend zeigt sich, dass Amblyopie auch im Erwachsenenalter eine relevante Spätfolge der Frühgeburtlichkeit und insbesondere der ROP darstellt. Unsere Ergebnisse erweitern die bestehende Studienlage erheblich und können erstmalig Daten für die Amblyopieprävalenz von Personen mit unterschiedlichen Reifegraden mit und ohne ROP im Erwachsenenalter liefern.

5.7 Allgemeine und visusbezogene Lebensqualität

Die allgemeine Lebensqualität wird in erheblichem Maße durch mögliche visuelle Einschränkungen beeinflusst. Um deren Auswirkungen systematischer zu erfassen und die Ergebnisse aus unterschiedlichen Studien besser vergleichbar zu machen, wurden verschiedene standardisierte Fragebögen und Scores entwickelt. Für Erwachsene hat sich insbesondere der NEI VFQ-25 Items etabliert, während bei Kindern häufig der adaptierte „Children's Visual Function Questionnaire“ (CVFQ) angewendet wird. Im Fragebogen werden jeweils verschiedene Alltagsaktivitäten und mögliche Einschränkungen durch visuelle Beeinträchtigungen abgefragt.

In einer Untersuchung bei Kindern bis zu drei Jahren wurde die visusbezogene Lebensqualität von ehemals Frühgeborenen mit ROP mithilfe des CVFQ bewertet. Dabei wurden sechs verschiedene Subskalen berücksichtigt: allgemeine Gesundheit, Sehgesundheit, Kompetenz, Persönlichkeit, familiäre Belastung und Therapieaspekt. Eltern von Kindern mit ROP berichteten über niedrigere Gesamtwerte in allen Skalen, wobei insbesondere bei schwerer ROP signifikante Einschränkungen sichtbar wurden. Die Studie konnte zeigen, dass ROP nicht nur die visuelle Funktion beeinträchtigt, sondern auch das subjektive Alltagsempfinden der gesamten Familie belastet (189).

Auch eine 2019 in Indien veröffentlichte Arbeit bestätigte diese Ergebnisse. Mit zunehmender Schwere der Erkrankung und dem Auftreten okulärer Folgeschäden nahm die visusbezogene Lebensqualität und auch die Gesamtlebensqualität der betroffenen Kinder und ihrer Eltern deutlich ab (190). Langfristige Auswirkungen wurden in einer dänischen Follow-up Studie 2025 untersucht. Bei Erwachsenen mit einem mittleren Alter von 28, die als Frühgeborene visuelle Einschränkungen aufwiesen, zeigte sich eine signifikant reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität. Hauptursachen der Beeinträchtigungen waren insbesondere das Auftreten einer ROP und einer „cerebral visual impairment“ (CVI) (191). Demgegenüber fanden Baumgardt et al. 2012 bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1250 g im Vergleich zu Reifgeborenen keine signifikanten Unterschiede in der allgemeinen Lebensqualität (192).

Diese Diskrepanzen weisen darauf hin, dass die Ergebnisse der jeweiligen Untersuchungen stark von den untersuchten Populationen, den eingesetzten Instrumenten (z. B. Fragebögen, Definitionen von Frühgeburtlichkeit) und dem Zeitpunkt der Erhebungen abhängen.

Insgesamt zeigen die meisten Studien, dass visuelle Einschränkungen nach Frühgeburt, insbesondere bei Vorhandensein einer ROP, die wahrgenommene visuelle und allgemeine Lebensqualität signifikant beeinträchtigen. Dabei konzentrieren sich die meisten Untersuchungen auf das Kindes- und Jugendalter, während nur wenige Studien Veränderungen bis ins Erwachsenenalter dokumentieren. Hinzu kommt, dass die allgemeine Datenlage in Deutschland und Europa sehr begrenzt ist und gezielte Studien zur visuellen Lebensqualitätserfassung mittels standardisierter Fragebögen selten sind.

Eine der wenigen größeren Arbeiten stellt die Gutenberg Gesundheitsstudie (2017) dar, in welcher mittels des NEI VFQ-25 Daten zur visuellen Funktion und sozio-emotionalen Lebensqualität erhoben wurden. Dabei zeigte sich eine reduzierte visusbezogene Lebensqualität bei älteren Menschen und weiblichem Geschlecht. Zudem bestand ein starker Zusammenhang ($p < 0,001$) sowohl mit der fernkorrigierten Sehschärfe des besseren Auges als auch mit einem Visusunterschied zwischen beiden Augen (177).

Unsere eigenen Analysen unter Verwendung des NEI VFQ-25 standen im Einklang mit den internationalen Ergebnissen. Die mittlere visuelle Funktionsfähigkeit nahm mit

sinkendem Gestationsalter sowie dem Vorliegen einer ROP signifikant ab. Zusätzlich war eine Abnahme der sozio-emotionalen Skala erkennbar, besonders in den Gruppen mit behandelter ROP. Bei genauer Betrachtung einzelner Items zeigten sich vor allem Einschränkungen im Bereich des Autofahrens. So war der Anteil der Führerscheininhaber und aktiven Autofahrer in den Gruppen mit niedrigem Gestationsalter und ROP deutlich geringer. Einzelne Probanden hatten das Autofahren sogar aufgrund des reduzierten Visus vollständig aufgeben müssen. Ähnliche Ergebnisse berichtete auch Darlow in seinen Untersuchungen zu Personen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht, die häufiger unter Einschränkungen im Alltag litten und seltener in der Lage waren ein Auto zu führen (109).

Interessanterweise zeigten Frühgeborene ohne ROP im Vergleich zur Reifgeborenen Kontrollgruppe nahezu normale Werte für die visusbezogene Lebensqualität. Probanden mit ROP, insbesondere nach erfolgter Behandlung, berichteten jedoch über deutliche Einschränkungen in der alltäglichen Funktionsfähigkeit, etwa wie bereits erwähnt beim Autofahren oder beim Lesen. Die sozioemotionale Lebensqualität erschien dabei insgesamt nur moderat reduziert.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit, Risikogruppen für eine reduzierte Sehschärfe und niedrigere visuelle Lebensqualität frühzeitig zu identifizieren um diese falls notwendig möglichst frühzeitig zu therapieren. Visuelle Entwicklungsverzögerungen, sowie strukturelle Risiken wie ROP und Refraktionsfehler erfordern eine langfristige Nachsorge und gegebenenfalls unterstützende Maßnahmen, um die visusbezogene und allgemeine Lebensqualität nachhaltig zu verbessern.

5.8 ROP

Die Auswirkungen extremer Frühgeburtlichkeit sowie das Auftreten und die Behandlung einer ROP sind in zahlreichen Studien untersucht und gut dokumentiert. Dabei zeigten sich konsistent sowohl eine erhöhte Rate ophthalmologischer Erkrankungen als auch ein reduzierter Visus bei frühgeborenen Kindern im Vergleich zu Reifgeborenen.

In der 2006 von Dobson et al. veröffentlichten CRYO-ROP-Studie wurde über eine Korrelation zwischen Sehschärfe und den strukturellen Residuen einer ROP bei

Kindern im Alter von zehn Jahren berichtet. Langfristige Nachuntersuchungen zur weiteren Sehentwicklung waren jedoch nicht Bestandteil dieser Arbeit (5). Zwei Jahre später konnten Holmström und Larsson (2008) in einer großen populationsbasierten Studie mit 206 Kindern, mit einem Geburtsgewicht ≤ 1500 g, vergleichbare Ergebnisse zeigen. Etwa 40% der Kinder hatten eine ROP, 11 % davon wurden mit Kryotherapie behandelt. Neben reduzierter Sehschärfe, Refraktionsfehlern und Störungen der binokularen Funktion, zeigten sich bei den behandelten Kindern leichte Einschränkungen der peripheren Gesichtsfelder und eine tendenziell reduzierte neuronale Leistungsfähigkeit im zentralen Gesichtsfeld. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung von langfristigen ophthalmologischen Nachsorgeuntersuchungen, insbesondere bei behandlungsbedürftiger ROP. Weiter diskutiert wird der Nutzen einer strukturierten Nachsorge für Kinder mit milder ROP ohne Behandlungsbedarf oder neurologische Begleiterkrankungen (6).

Zusammenfassend zeigen diese und weitere Studien übereinstimmend, dass Frühgeburtlichkeit und insbesondere ROP mit einem erhöhten Risiko für langfristige Einschränkungen der Sehfunktion, strukturelle Veränderungen sowie eine erhöhte Prävalenz für Amblyopie und Refraktionsfehlern einhergehen.

Auch unsere Ergebnisse bestätigten diese Befunde und erweiterten die Datenlage um Informationen im Erwachsenenalter. In unserer Kohorte zeigte sich ein deutlich abnehmender Visus vor allem in den Gruppen mit ROP, am stärksten ausgeprägt bei Probanden mit behandlungsbedürftiger ROP. Hier traten die schlechtesten, unkorrigierten und korrigierten Visuswerte auf, einschließlich Fällen mit einem DCVA von 0,3 log MAR am besseren Auge, was einer Reduktion der Sehschärfe um etwa 50 % entspricht. Auch in den Sehschärfekategorien zeigten sich zunehmende Unterschiede. Während bei unbehandelter ROP 21 % der Betroffenen eine DCVA schlechter 1,0 zeigten, lag dieser Anteil bei behandelten ROP Patienten bei 60 %. Entsprechend fanden sich in den behandelten ROP Gruppen auch die höchsten Prävalenzen für Amblyopie (60%) und fehlendes räumliches Sehen (60 %).

Auch andere Langzeituntersuchungen bestätigen diese Ergebnisse. So konnten Darlow et al. in zwei populationsbasierten, neuseeländischen Kohorten zeigen, dass eine unbehandelte ROP \geq Stadium 2 (ohne Netzhautablösung) zu einer signifikanten Reduktion der Sehschärfe im Erwachsenenalter führte. Die Studienpopulation erhielt keine Behandlung, da die Kinder vor Einführung spezifischer ROP Therapien geboren

worden waren. Zusätzlich wurden zwei Fälle von Netzhautablösungen im Jugendalter dokumentiert (10, 109). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine kanadische Langzeitstudie von Saigal et al. an 166 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1000 g. Bis zum Lebensjahr 23 entwickelten 4 % der Kinder eine Netzhautablösung. In unserer Kohorte berichteten 2,3 % (7 von 310) der ehemals Frühgeborenen über eine Ablatio retinae in der Vorgeschichte.

Unsere Regressionsanalysen bestätigen die in kleineren Kohorten und überwiegend im Kindesalter beschriebenen Assoziationen nun auch für das Erwachsenenalter. In der univariablen Analyse zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen Amblyopie und Gestationsalter, Geburtsgewicht, Auftreten und Behandlung einer ROP sowie dem Vorliegen perinataler Komplikationen (alle $p < 0,001$). Im multivariablen Modell wirkte ROP zunächst wie ein starker Risikofaktor, bei weiterer Adjustierung blieb jedoch das Gestationsalter als eigenständiger ursächlicher Faktor bestehen. Dies verdeutlicht, dass insbesondere die Unreife bei Geburt als ein entscheidender Einfluss auf die Entwicklung einer Amblyopie angesehen werden kann, während die alleinige ROP vor allem einen Marker dieser Unreife darstellt und im Gegensatz dazu eine fortgeschrittene ROP mit Behandlungsbedürftigkeit das höchste Risiko für eine Amblyopie aufwies.

5.9 Perinatale Faktoren

5.9.1 Geburtsgewicht und Gestationsalter

Ein niedriges Gestationsalter und ein niedriges Geburtsgewicht sind die wichtigsten Faktoren verbunden mit Frühgeburtslichkeit und stehen in enger Verbindung mit einer Vielzahl ophthalmologischer und systemischer Komplikationen. Ihr Einfluss auf die visuelle Entwicklung ist in zahlreichen Studien untersucht worden, wobei die berichteten Prävalenzen und Ausprägungen in Abhängigkeit von jeweiligen „definierten“ GA oder BW teilweise stark variieren. Konsistent belegt ist jedoch, dass ein niedriges GA und BW maßgeblich mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer ROP, für Amblyopie sowie für eine insgesamt reduzierte visusbezogene Lebensqualität assoziiert sind.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass das Risiko für ROP mit sinkendem GA und BW deutlich ansteigt und zudem schwere Krankheitsverläufe häufiger auftraten (4, 6, 7, 9,

10, 12, 193). Ein ähnlicher Zusammenhang wurde auch für Amblyopie und deren Auslöser, insbesondere Strabismus, nachgewiesen. Hierbei wirkt sich ein niedriges Geburtsgewicht unabhängig vom Gestationsalter als signifikanter Risikofaktor für strabismusbedingte Amblyopien aus (155, 194).

Auch in Kohortenuntersuchungen im Schulalter konnte gezeigt werden, dass Kinder mit niedrigerem BW eine geringere Sehschärfe und ein reduziertes Kontrastsehen aufwiesen, auch dann, wenn keine ROP vorlag (8).

Diese funktionellen Einschränkungen spiegeln sich entsprechend auch in der Lebensqualität wider. Frühgeborene mit niedrigem GA und BW berichten häufiger von Einschränkungen der visuellen Lebensqualität. Dies unterstreicht die klinische Relevanz dieser Assoziationen zusätzlich. Unsere Ergebnisse bestätigen diese Beobachtungen. In unserer Kohorte zeigten sich ebenfalls niedrigere VRQoL-Scores bei ehemals Frühgeborenen, die im Alter zwischen 18 und 52 Jahren nachuntersucht wurden. Die visuelle Funktion korrelierte signifikant mit BW, GA sowie dem Vorliegen und der Behandlung einer ROP. Sowohl DCVA als auch das Auftreten von Amblyopie zeigten sich univariabel mit einem niedrigen GA, niedrigen BW, ROP und perinatalen Komplikationen assoziiert. In der multivariablen Analyse erwies sich insbesondere das Gestationsalter als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Amblyopie, was die herausragende Bedeutung der Reife zum Zeitpunkt der Geburt für die langfristige Sehentwicklung unterstreicht.

5.9.2 Perinatale Komplikationen

Mit Frühgeburtlichkeit sind multiple Risiken und mögliche perinatale Komplikationen verbunden. Dabei können das Nervensystem, Herz, Lunge und Darm praktische alle Organe in ihrer Entwicklung gestört sein und damit potenziell lebensbedrohliche Erkrankungen verursachen. In unserer Studie lag dabei vor allem der Fokus auf dem Auftreten von intraventrikulären Blutungen (\geq Grad 3 bzw. intraparenchymatösen Blutungen), nekrotisierender Enterokolitis oder moderater bis schwerer bronchopulmonaler Dysplasie.

Mehrere Arbeiten konnten zeigen, dass insbesondere periventrikuläre Malazie eng mit langfristigen visuellen Beeinträchtigungen assoziiert ist. Kinder mit PVL wiesen häufiger eine reduzierte Sehschärfe, schwerwiegende okulomotorische Störungen

sowie Gesichtsfelddefekte auf. Diese Befunde korrelieren mit strukturellen Läsionen in der Radiatio optica (195, 196). Auch schwere intraventrikuläre Hämorrhagien sind mit einer erhöhten Mortalität sowie mit neurokognitiven Entwicklungsstörungen verknüpft (197). Kusters et al. konnten 2009 zeigen, dass IVH und PVL gehäuft bei Frühgeborenen auftreten und aufgrund ihrer anatomischen Lokalisation vermehrt Bereiche der weißen Substanz betreffen, die für visuelle Funktionen bedeutsam sind. Damit erklären sie das gehäufte Auftreten okulärer und neurologischer Defizite (198). In einer Metanalyse von Gotardo zeigte sich zwar kein signifikant erhöhtes Risiko für visuelle Einschränkungen bei IVH, jedoch ein deutlich gesteigertes Risiko bei Kindern mit PVL (199). Klinisch relevant war dabei, dass sich eine PVL mitunter zunächst durch Symptome wie Amblyopie oder Strabismus manifestiert und diese somit erste klinische Hinweise für die Diagnose einer PVL sein können (200).

Auch die NEC gilt als wichtiger Risikofaktor für langfristige Entwicklungsdefizite. In großen Kohortenstudien konnte gezeigt werden, dass bei Frühgeborenen < 32 SSW das Risiko für neurokognitive Beeinträchtigungen signifikant ansteigt, wenn mehrfache Episoden von Sepsis und/oder NEC auftreten (201).

Für die BPD wurde ebenfalls ein Zusammenhang zu Entwicklungs- und Sehbeeinträchtigungen beschrieben. In einer 2021 publizierten Studie über Frühgeborenen (< 1500 g) zeigte sich im korrigierten Alter von 18-24 Monaten bei 11,6 % eine neurokognitive Entwicklungsstörung (schwere Hirnverletzungen wurden ausgeschlossen). Hier bestand eine signifikante Assoziation zwischen neurologischen Beeinträchtigungen und dem Auftreten einer BPD als auch einer behandlungsbedürftigen ROP. Zudem konnte die BPD als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Amblyopie identifiziert werden (202).

Unsere Daten bestätigen und erweitern die in der Literatur beschriebenen Zusammenhänge. In unserer Kohorte bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten perinataler Komplikationen und einer reduzierten DCVA. Für andere perinatale Variablen wie Rauchen in der Schwangerschaft, Präeklampsie, Stillen oder Plazentainsuffizienz ließ sich kein Zusammenhang mit einer reduzierten Sehschärfe nachweisen.

Besonders hervorzuheben ist, dass sich perinatale Komplikationen in unserer univariablen wie auch multivariablen Analyse als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Amblyopie erwiesen.

Damit konnte gezeigt werden, dass IVH, NEC und BPD zusätzlich zur Frühgeburtlichkeit und ROP als eigenständige Prädiktoren für visuelle Einschränkungen im Erwachsenenalter gelten. Strukturelle Veränderungen (z.B. der Fovea oder Makula) sowie zentrale neurophysiologische Faktoren (z.B. Schädigungen der Sehbahnen oder des visuellen Cortex bei PVL) verstärken mögliche Langzeitfolgen und sind daher von besonderer klinischer und wissenschaftlicher Relevanz.

6 Zusammenfassung

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Frühgeburtlichkeit und das postnatale Auftreten einer Retinopathia praematurorum mit reduzierter Sehschärfe und vermehrten visuellen Einschränkungen verbunden sind. Bisher wurden vor allem die Auswirkungen im Säuglings- und Kindesalter untersucht, während die langfristigen Folgen im Erwachsenenalter nur unzureichend erforscht sind.

Die vorliegende Arbeit untersucht erstmals in diesem Umfang die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit und assoziierter Faktoren auf die Sehschärfe, Amblyopie und visusbezogene Lebensqualität bei ehemals früh- und reifgeborenen Personen im Alter von 18 bis 52 Jahren. Mit 450 Teilnehmern stellt diese Untersuchung die weltweit größte Studie zu den Langzeiteffekten von Frühgeburtlichkeit auf die Sehfunktion dar. Zu den Stärken zählen die große und heterogene Kohorte, die systemische Erfassung perinataler Daten, die verblindete Durchführung der Untersuchungen sowie ein standardisiertes Protokoll. Limitationen ergeben sich aus dem monozentrischen, klinikbasierten Design mit möglichem Selektionsbias. Zudem waren die Ergebnisse der ROP Behandlung eingeschränkt, da nur wenige Teilnehmer nach aktuellen Standards behandelt wurden und Verfahren wie die Kryotherapie dominierten. Visuelle Einschränkungen könnten darüber hinaus teilweise durch nicht erfasste neurologische Ursachen mitbedingt sein.

Die Ergebnisse zeigen, dass Frühgeborene ein deutlich erhöhtes Risiko für eine reduzierte Sehschärfe im Erwachsenenalter haben. Dabei war das Auftreten einer Amblyopie umso wahrscheinlicher, je unreifer der Proband geboren wurde und wenn eine fortgeschrittene ROP mit Behandlungsbedürftigkeit vorlag. Es konnte eine signifikante Korrelation der fernkorrigierten Sehschärfe des besseren Auges mit Gestationsalter, Geburtsgewicht, ROP, ROP Behandlung und perinatalen Komplikationen (IVH, NEC, BPD) nachgewiesen werden. Frühgeborene ohne ROP zeigten dagegen deutlich geringere Langzeiteffekte auf die Sehfunktion. In den multivariablen Analysen zeigte sich das Gestationsalter als eigenständiger Risikofaktor für eine Amblyopie.

Fortgeschrittene ROP Stadien, insbesondere mit Behandlungsbedürftigkeit, waren mit einem verminderten Visus und einer eingeschränkten visuellen Lebensqualität verbunden. Während die Werte der visuellen Funktionsfähigkeit bei allen Frühgeborenen im Vergleich zu den Reifgeborenen reduziert waren, zeigten sich Einschränkungen im sozio-emotionalen Bereich ausschließlich in den Gruppen mit ROP.

Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse, dass Frühgeburtlichkeit und die damit assoziierten Faktoren bis ins Erwachsenenalter einen relevanten Einfluss auf Sehschärfe, Amblyopie und visusbezogene Lebensqualität haben. Ein erheblicher Teil der Betroffenen erfährt dadurch dauerhafte gesundheitliche Einschränkungen. Diese Erkenntnisse tragen wesentlich zum Verständnis der langfristigen Folgen von Frühgeburtlichkeit bei, nicht nur für die Sehfunktion, sondern auch für die allgemeine Lebensqualität. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung präventiver Maßnahmen im perinatalen Setting, um das Auftreten einer ROP zu vermeiden bzw. frühzeitig zu behandeln. Zudem betonen die Ergebnisse die Notwendigkeit regelmäßiger Screening Programme und Nachuntersuchungen, insbesondere zur rechtzeitigen Erkennung und Therapie einer Amblyopie.

7 Literaturverzeichnis

1. Kong L, Fry M, Al-Samarraie M, Gilbert C, Steinkuller PG. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. *J aapos*. 2012;16(6):501-7.
2. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013;74 Suppl 1(Suppl 1):35-49.
3. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013;382(9902):1445-57.
4. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(5):618-37.
5. Dobson V, Quinn GE, Summers CG, Hardy RJ, Tung B. Visual acuity at 10 years in Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) study eyes: effect of retinal residual of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(2):199-202.
6. Holmström G, Larsson E. Long-term follow-up of visual functions in prematurely born children--a prospective population-based study up to 10 years of age. *J aapos*. 2008;12(2):157-62.
7. Holmström GE, Källen K, Hellström A, Jakobsson PG, Serenius F, Stjernqvist K, et al. Ophthalmologic outcome at 30 months' corrected age of a prospective Swedish cohort of children born before 27 weeks of gestation: the extremely preterm infants in Sweden study. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(2):182-9.
8. O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Moseley M, et al. Visual function in low birthweight children. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(9):1149-53.
9. Fieß A, Kölb-Keerl R, Elflein HM, Schuster AK, Knuf M, Kirchhof B, et al. [Evaluation of Ophthalmic Follow-up Care of Former Pre-term and Full-term Infants Aged from 4 to 10 Years in Germany - Results of the Wiesbaden Prematurity Study (WPS)]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2019;236(10):1174-81.
10. Darlow BA, Clemett RS, Horwood LJ, Mogrige N. Prospective study of New Zealand infants with birth weight less than 1500 g and screened for retinopathy of prematurity: visual outcome at age 7-8 years. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(11):935-40.
11. Fledelius HC. Pre-term delivery and subsequent ocular development. A 7-10 year follow-up of children screened 1982-84 for ROP. 1) Visual function, slit-lamp findings, and fundus appearance. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996;74(3):288-93.
12. Fledelius HC, Bangsgaard R, Slidsborg C, laCour M. Refraction and visual acuity in a national Danish cohort of 4-year-old children of extremely preterm delivery. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(4):330-8.
13. Cook A, White S, Batterbury M, Clark D. Ocular growth and refractive error development in premature infants with or without retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(12):5199-207.
14. Larsson EK, Rydberg AC, Holmström GE. A population-based study of the refractive outcome in 10-year-old preterm and full-term children. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(10):1430-6.
15. O'Connor AR, Stephenson TJ, Johnson A, Tobin MJ, Ratib S, Fielder AR. Change of refractive state and eye size in children of birth weight less than 1701 g. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(4):456-60.
16. Fieß A, Christian L, Janz J, Kölb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, et al. Functional analysis and associated factors of the peripapillary retinal nerve fibre layer in former preterm and full-term infants. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(10):1405-11.
17. Fieß A, Janz J, Schuster AK, Kölb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, et al. Macular morphology in former preterm and full-term infants aged 4 to 10 years. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(7):1433-42.

18. Fieß A, Christian L, Kölb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, Muether PS, et al. Peripapillary Choroidal Thickness in Former Preterm and Full-Term Infants Aged From 4 to 10 Years. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(15):6548-53.
19. 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. *Lancet Glob Health.* 2019;7(1):e37-e46.
20. Fieß A, Schuster AK, Nickels S, Elflein HM, Schulz A, Beutel ME, et al. Association of low birth weight with myopic refractive error and lower visual acuity in adulthood: results from the population-based Gutenberg Health Study (GHS). *Br J Ophthalmol.* 2019;103(1):99-105.
21. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet.* 2023;402(10409):1261-71.
22. 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.* 2013;120(11):1356-65.
23. Weltgesundheits-Organisation W-. European Perinatal Health Report 2015-2019 2020 [31.10.2024]. Available from: https://www.europeristat.com/images/Euro-Peristat_Fact_sheets_2022_for_upload.pdf.
24. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;6(2):106-15.
25. Weltgesundheits-Organisation W-. Preterm Birth 05.2023 [31.10.2024]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
26. Gesundheitswesen GBG-B-lfQuTi. PM-GEBH: Geburtshilfe. Bundesauswertung. Auswertungsjahr 2024, Erfassungsjahr 2023. 2024.
27. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9606):75-84.
28. Weichert A, Weichert TM, Bergmann RL, Henrich W, Kalache KD, Richter R, et al. Factors for Preterm Births in Germany - An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(8):819-26.
29. Kapitel XVI- Bestimmte Zustände, die ihren Ursprung in der Perinatalperiode haben (P00-P96) Internet DIMDI- Medizinisches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2004 [31.10.2024]. Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/kode-suche/htmlamtl2005/index.htm?gp05.htm+>.
30. Eds CP Howson MK, JE Lawn. Born Too Soon: The Global action report on preterm Birth. Geneva: World health organization; 2012.
31. Bartmann P GL, Berner R, Roos R. Duale Reihe Pädiatrie: Thieme; 2018.
32. Speer CP. Neonatologie. In: Speer CP, Gahr M, Dötsch J, editors. Pädiatrie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 77-133.
33. Hrsg. SS. Gynäkologie und Geburtshilfe Springer Nature 2023.
34. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *Bjog.* 2006;113 Suppl 3(Suppl 3):17-42.
35. Allport VC, Pieber D, Slater DM, Newton R, White JO, Bennett PR. Human labour is associated with nuclear factor-kappaB activity which mediates cyclo-oxygenase-2 expression and is involved with the 'functional progesterone withdrawal'. *Mol Hum Reprod.* 2001;7(6):581-6.
36. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2379-85.
37. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2):419-24.

38. Thompson JM, Irgens LM, Rasmussen S, Daltveit AK. Secular trends in socioeconomic status and the implications for preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006;20(3):182-7.
 39. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med.* 2002;346(10):731-7.
 40. Brett KM, Strogatz DS, Savitz DA. Employment, job strain, and preterm delivery among women in North Carolina. *Am J Public Health.* 1997;87(2):199-204.
 41. 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. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(5):1286-92.
 42. Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, Dorling JS, Field DJ. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(1):F11-4.
 43. Philip AG. The evolution of neonatology. *Pediatric research.* 2005;58(4):799-815.
 44. Mainz U. Geschichte der Interdisziplinären Kinderintensivstation Mainz 2025 [Available from: https://www.unimedizin-mainz.de/kinderklinik/kinderintensivstation/historie.html?utm_source=chatgpt.com].
 45. Bucher HU. Geschichte der Neonatologie: Eine Erfolgsgeschichte mit vielen Irrwegen. *Paediatrica.* 2018;29(2):7-9.
 46. Cone TE, Jr. The first published report of an incubator for use in the care of the premature infant (1857). *Am J Dis Child.* 1981;135(7):658-60.
 47. Dunn PM. Stéphane Tarnier (1828-1897), the architect of perinatology in France. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86(2):F137-9.
 48. Klinkhammer. Neonatologie: Eine „Handvoll Mensch“: *Deutsches Ärzteblatt* 2008 [03.11.2024]. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/61445/Neonatologie-Eine-Handvoll-Mensch>.
 49. Azad K, Mathews J. Preventing newborn deaths due to prematurity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;36:131-44.
 50. Evereklian M, Posmontier B. The Impact of Kangaroo Care on Premature Infant Weight Gain. *J Pediatr Nurs.* 2017;34:e10-e6.
 51. Stevens EE, Patrick TE, Pickler R. A history of infant feeding. *J Perinat Educ.* 2009;18(2):32-9.
 52. Papastavrou M GS, Komodiki E, Paliatsou S, RM idw, Kontogeorgou A, Iacovidou N Breastfeeding in the Course of History. *Pediatrics & Neonatal Care* 2. 2015;6.
 53. Mainz U. Universitätsmedizin Mainz weiht neue Spenderinnenmilchbank ein 24.07.2024 [Available from: https://www.unimedizin-mainz.de/mct/aktuelles-termine/news/news-detail/article/universitaetsmedizin-mainz-weiht-neue-spenderinnenmilchbank-ein.html?utm_source=chatgpt.com].
 54. Yadav S, Lee B. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*
- Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
55. Smith PB, Ambalavanan N, Li L, Cotten CM, Laughon M, Walsh MC, et al. Approach to infants born at 22 to 24 weeks' gestation: relationship to outcomes of more-mature infants. *Pediatrics.* 2012;129(6):e1508-16.
 56. Intensivmedizin DGfP. S2k-Leitlinie: Surfactanttherapie bei Neonaten 2017 [04.11.2024]. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/024-021I_S2k_Surfactanttherapie_2017-04_01-abgelaufen.pdf.
 57. P. Lwain HWO, H.-P. Schuster Die Intensivmedizin in Deutschland- Geschichte und Entwicklung 2002.
 58. De Luca D. Respiratory distress syndrome in preterm neonates in the era of precision medicine: A modern critical care-based approach. *Pediatr Neonatol.* 2021;62 Suppl 1:S3-s9.
 59. Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;1998(2):Cd001149.

60. Parmigiani S, Solari E. The era of pulmonary surfactant from Laplace to nowadays. *Acta Biomed.* 2003;74(2):69-75.
61. Mammel MC. Evolution of mechanical ventilation of the newborn infant. *Semin Perinatol.* 2024;48(2):151884.
62. Sivanandan S, Sankar MJ. CPAP Failure in Neonates: Practice, Experience, and Focus Do Matter! *Indian J Pediatr.* 2020;87(11):881-2.
63. van Kaam AH, Rimensberger PC. Lung-protective ventilation strategies in neonatology: what do we know--what do we need to know? *Crit Care Med.* 2007;35(3):925-31.
64. Heller K, Keuth U, Treitz P, Mischo B. [2-frequency artificial respiration--a new therapeutic concept]. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1985;133(5):309-10.
65. Yanagisawa H, Inoue T. [Recent blood gas analysis as emergency testing]. *Rinsho Byori.* 2002;50(10):947-52.
66. Gondane P, Kumbhakarn S, Maity P, Kapat K. Recent Advances and Challenges in the Early Diagnosis and Treatment of Preterm Labor. *Bioengineering (Basel).* 2024;11(2).
67. Ng VL, Kraemer R, Hogan C, Eckman D, Siobal M. The rise and fall of i-STAT point-of-care blood gas testing in an acute care hospital. *Am J Clin Pathol.* 2000;114(1):128-38.
68. Castro HJ, Oropello JM, Halpern N. Point-of-care testing in the intensive care unit. The intensive care physician's perspective. *Am J Clin Pathol.* 1995;104(4 Suppl 1):S95-9.
69. Madan A, Kumar R, Adams MM, Benitz WE, Geaghan SM, Widness JA. Reduction in Red Blood Cell Transfusions Using a Bedside Analyzer in Extremely Low Birth Weight Infants. *Journal of Perinatology.* 2005;25(1):21-5.
70. Scientific B. Blood Gas Analyzers - History and Development 2025 [09.04.2025]. Available from: https://www.blockscientific.com/blood-gas-analyzers-history-development?utm_source=chatgpt.com#blog_content.
71. Gilard V, Tebani A, Bekri S, Marret S. Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Infants: A Comprehensive Review. *J Clin Med.* 2020;9(8).
72. Pierrat V, Marchand-Martin L, Marret S, Arnaud C, Benhammou V, Cambonie G, et al. Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *Bmj.* 2021;373:n741.
73. Vohr B, Ment LR. Intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Early Hum Dev.* 1996;44(1):1-16.
74. Jorch G. [Periventricular leukomalacia]. *Monatsschr Kinderheilkunde* 1993;141(7):567-72.
75. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn: Elsevier Health Science* 2009.
76. Johnson S, Kochhar P, Hennessy E, Marlow N, Wolke D, Hollis C. Antecedents of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children Born Extremely Preterm. *J Dev Behav Pediatr.* 2016;37(4):285-97.
77. Montagna A, Karolis V, Batalle D, Counsell S, Rutherford M, Arulkumaran S, et al. ADHD symptoms and their neurodevelopmental correlates in children born very preterm. *PLoS One.* 2020;15(3):e0224343.
78. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Risk of hypertension into adulthood in persons born prematurely: a national cohort study. *Eur Heart J.* 2020;41(16):1542-50.
79. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007;261(5):412-7.
80. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Stroke Risks in Adult Survivors of Preterm Birth: National Cohort and Cosibling Study. *Stroke.* 2021;52(8):2609-17.
81. van de Bor M, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Patent ductus arteriosus in a cohort of 1338 preterm infants: a collaborative study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1988;2(4):328-36.
82. Bauer K, Groneck P, Speer CP. *Neonatologie Pädiatrie.* 2009:137-205.
83. C. Kröner BK. *Basiswissen Pädiatrie Springer-Verlag Berlin Heidelberg* 2010.
84. Dargaville PA, Herting E, Soll RF. Neonatal surfactant therapy beyond respiratory distress syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2023;28(6):101501.
85. Kalikkot Thekkevedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med.* 2017;132:170-7.

86. Steinhorn R, Davis JM, Göpel W, Jobe A, Abman S, Laughon M, et al. Chronic Pulmonary Insufficiency of Prematurity: Developing Optimal Endpoints for Drug Development. *The Journal of Pediatrics*. 2017;191:15-21.e1.
87. Siffel C, Kistler KD, Lewis JFM, Sarda SP. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(11):1721-31.
88. Jobe AH. Animal Models, Learning Lessons to Prevent and Treat Neonatal Chronic Lung Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2015;2:49.
89. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*. 1988;82(4):527-32.
90. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2003;23(6):451-6.
91. Berkelhamer SK, Mestan KK, Steinhorn RH. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2013;37(2):124-31.
92. Patel RM, Ferguson J, McElroy SJ, Khashu M, Caplan MS. Defining necrotizing enterocolitis: current difficulties and future opportunities. *Pediatr Res*. 2020;88(Suppl 1):10-5.
93. Schönherr-Hellec S, Aires J. Clostridia and necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Anaerobe*. 2019;58:6-12.
94. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. *F1000Res*. 2019;8.
95. Ginglen JG BN. *Necrotizing Enterocolitis: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Updated 2023 Aug 8 [10.04.2025]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513357/>.*
96. M. Schünke ES, U. Schumacher, M. Voll, K. Wesker. *Prometheus Lernatlas der Anatomie - Kopf, Hals, Neuroanatomie Georg Thieme Verlag KG 2015. 158-83 p.*
97. Grehn F. *Augenheilkunde Springer Verlag GmbH Deutschland, Teil von Springer Nature 2019.*
98. Schmidt L, Heckmann. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2010.*
99. Dahm R, Schonthaler HB, Soehn AS, van Marle J, Vrensen GFJM. Development and adult morphology of the eye lens in the zebrafish. *Experimental Eye Research*. 2007;85(1):74-89.
100. Graw J. Chapter Ten - Eye Development. In: Koopman P, editor. *Current Topics in Developmental Biology*. 90: Academic Press; 2010. p. 343-86.
101. Kuang L, Zhang M, Wang T, Huang T, Li J, Gan R, et al. The molecular genetics of anterior segment dysgenesis. *Experimental Eye Research*. 2023;234:109603.
102. Miesfeld JB, Brown NL. Chapter Ten - Eye organogenesis: A hierarchical view of ocular development. In: Wellik DM, editor. *Current Topics in Developmental Biology*. 132: Academic Press; 2019. p. 351-93.
103. Heinrich SP. *Die Augenheilkunde - Visus und Kontrastsehen Springer Medizin e.Medpedia2025 [11.04.2025]. Available from: https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/die-augenheilkunde/visus-und-kontrastsehen?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-65929-8_69.*
104. 2.2 Visusbestimmung. 2016 2016/06/03. In: *Augenärztliche Begutachtung [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0036-134934>.*
105. Warburg M. [Development of sight]. *Ugeskr Laeger*. 1991;153(22):1571-5.
106. Kelly CE, Cheong JL, Molloy C, Anderson PJ, Lee KJ, Burnett AC, et al. Neural correlates of impaired vision in adolescents born extremely preterm and/or extremely low birthweight. *PLoS One*. 2014;9(3):e93188.
107. Weinacht S, Kind C, Mönting JS, Gottlob I. Visual development in preterm and full-term infants: a prospective masked study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1999;40(2):346-53.

108. Holmström G, el Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological follow up of preterm infants: a population based, prospective study of visual acuity and strabismus. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(2):143-50.
109. Darlow BA, Elder MJ, Kimber B, Martin J, Horwood LJ. Vision in former very low birthweight young adults with and without retinopathy of prematurity compared with term born controls: the NZ 1986 VLBW follow-up study. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(8):1041-6.
110. Pétursdóttir D, Holmström G, Larsson E. Visual function is reduced in young adults formerly born prematurely: a population-based study. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(4):541-6.
111. Augenärzte Bd, e.V. D, Ophthalmologische D, e.V. G. Leitlinie 26 a Amblyopie: BVA und DOG; 2010 [12.04.2025]. Available from: <https://www.augeninfo.de/leit/leit26a.pdf>.
112. Rahi JS, Logan S, Borja MC, Timms C, Russell-Eggitt I, Taylor D. Prediction of improved vision in the amblyopic eye after visual loss in the non-amblyopic eye. *Lancet.* 2002;360(9333):621-2.
113. Elflein HM, Fresenius S, Lamparter J, Pitz S, Pfeiffer N, Binder H, et al. The prevalence of amblyopia in Germany: data from the prospective, population-based Gutenberg Health Study. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(19):338-44.
114. The clinical profile of moderate amblyopia in children younger than 7 years. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(3):281-7.
115. Holmes JM, Lazar EL, Melia BM, Astle WF, Dagi LR, Donahue SP, et al. Effect of age on response to amblyopia treatment in children. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(11):1451-7.
116. Schalij-Delfos NE, de Graaf ME, Treffers WF, Engel J, Cats BP. Long term follow up of premature infants: detection of strabismus, amblyopia, and refractive errors. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(9):963-7.
117. VanderVeen DK, Coats DK, Dobson V, Fredrick D, Gordon RA, Hardy RJ, et al. Prevalence and course of strabismus in the first year of life for infants with prethreshold retinopathy of prematurity: findings from the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(6):766-73.
118. VanderVeen DK, Bremer DL, Fellows RR, Hardy RJ, Neely DE, Palmer EA, et al. Prevalence and course of strabismus through age 6 years in participants of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. *J aapos.* 2011;15(6):536-40.
119. Robaei D, Rose KA, Kifley A, Cosstick M, Ip JM, Mitchell P. Factors associated with childhood strabismus: findings from a population-based study. *Ophthalmology.* 2006;113(7):1146-53.
120. Shaw DE, Fielder AR, Minshull C, Rosenthal AR. Amblyopia--factors influencing age of presentation. *Lancet.* 1988;2(8604):207-9.
121. Berlin CU. Expertise: Früherkennungsuntersuchungen bei Kindern im Alter von 6 bis 10 Jahren Internet 2009 [19.04.2025]. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Sonstiges/Studie_Expertise_zum_Thema_Fruherkennungsuntersuchungen_bei_Kindern_im_Alter_von_6_bis_10_Jahren.pdf.
122. Fieß A, Kölb-Keerl R, Schuster AK, Knuf M, Kirchhof B, Muether PS, et al. Prevalence and associated factors of strabismus in former preterm and full-term infants between 4 and 10 Years of age. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):228.
123. Raghuvver TS, Zackula R. Strategies to Prevent Severe Retinopathy of Prematurity: A 2020 Update and Meta-analysis. *NeoReviews.* 2020;21(4):e249-e63.
124. Acevedo-Castellón R, Ramírez-Neria P, García-Franco R. Incidence of retinopathy of prematurity type 1 and type 2 in a regional Hospital of Social Security in the state of Queretaro, Mexico (2017-2018). *BMC Ophthalmol.* 2019;19(1):91.
125. Network NC. Consensus statement for screening for Retinopathy of Prematurity Internet2023 [
126. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology.* 2021;128(10):e51-e68.
127. Çelik G, Oto BB, Kizilay O, Gunay M. EVALUATION OF FOVEAL HYPOPLASIA IN CHILDREN WITH A HISTORY OF RETINOPATHY OF PREMATURITY. *Retina.* 2025;45(4):660-6.

128. Vogel RN, Strampe M, Fagbemi OE, Visotcky A, Tarima S, Carroll J, et al. Foveal Development in Infants Treated with Bevacizumab or Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2018;125(3):444-52.
129. Palmer EA. Results of U.S. randomized clinical trial of cryotherapy for ROP (CRYO-ROP). *Doc Ophthalmol*. 1990;74(3):245-51.
130. Laws F, Laws D, Clark D. Cryotherapy and laser treatment for acute retinopathy of prematurity: refractive outcomes, a longitudinal study. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(1):12-5.
131. Wang SD, Zhang GM. Laser therapy versus intravitreal injection of anti-VEGF agents in monotherapy of ROP: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2020;13(5):806-15.
132. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364(7):603-15.
133. Taher NO, Ghaddaf AA, Al-Ghamdi SA, Homsy JJ, Al-Harbi BJ, Alomari LK, et al. Intravitreal Anti-vascular Endothelial Growth Factor Injection for Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:884608.
134. Krohne TU, Müller A, Larsen PP, Holz FG. [Long-term effects of anti-VEGF therapy for retinopathy of prematurity]. *Ophthalmologie*. 2018;115(6):464-8.
135. Li Z, Zhang Y, Liao Y, Zeng R, Zeng P, Lan Y. Comparison of efficacy between anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) and laser treatment in Type-1 and threshold retinopathy of prematurity (ROP). *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):19.
136. Murakami T, Okamoto F, Kinoshita T, Shinomiya K, Nishi T, Obata S, et al. Comparison of long-term treatment outcomes of laser and anti-VEGF therapy in retinopathy of prematurity: a multicentre study from J-CREST group. *Eye (Lond)*. 2023;37(17):3589-95.
137. Obata S, Matsumoto R, Iwasa M, Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, et al. Visual field after anti-vascular endothelial growth factor therapy and laser treatment for retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023;261(11):3207-13.
138. Kong Q, Ming WK, Mi XS. Refractive outcomes after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(2):e042384.
139. Fieß A, Schäffler A, Mildenerger E, Urschitz MS, Wagner FM, Hoffmann EM, et al. Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Adults Born Extremely, Very, and Moderately Preterm With and Without Retinopathy of Prematurity: Results From the Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES). *Am J Ophthalmol*. 2022;244:88-97.
140. Fieß A, Fauer A, Mildenerger E, Urschitz MS, Elflein HM, Zepp F, et al. Refractive error, accommodation and lens opacification in adults born preterm and full-term: Results from the Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES). *Acta Ophthalmol*. 2022;100(7):e1439-e50.
141. Fieß A, Grabitz SD, Mildenerger E, Urschitz MS, Fauer A, Hampel U, et al. A lower birth weight percentile is associated with central corneal thickness thinning: Results from the Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES). *J Optom*. 2023;16(2):143-50.
142. Fieß A, Wacker A, Gißler S, Fauer A, Mildenerger E, Urschitz MS, et al. [Ophthalmic care of adults born preterm and full-term-results from the Gutenberg Prematurity Eye Study (GPES) : Premature birth and ophthalmological care]. *Ophthalmologie*. 2023;120(6):608-19.
143. Fieß A, Berger LA, Riedl JC, Mildenerger E, Urschitz MS, Hampel U, et al. The role of preterm birth, retinopathy of prematurity and perinatal factors on corneal aberrations in adulthood: Results from the Gutenberg prematurity eye study. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2022;42(6):1379-89.
144. Fieß A, Schulze K, Grabitz SD, Gißler S, Mildenerger E, Urschitz MS, et al. Foveal and Peripapillary Choroidal Thickness in Adults Born Extremely, Very, and Moderately Preterm With and Without ROP-Results From the Gutenberg Prematurity Eye Study. *Transl Vis Sci Technol*. 2022;11(7):4.
145. Fieß A, Gißler S, Mildenerger E, Urschitz MS, Zepp F, Hoffmann EM, et al. Optic Nerve Head Morphology in Adults Born Extreme, Very, and Moderate Preterm With and Without Retinopathy of Prematurity: Results From the Gutenberg Prematurity Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2022;239:212-22.
146. Fieß A, Gißler S, Mildenerger E, Urschitz MS, Fauer A, Elflein HM, et al. Anterior Chamber Angle in Adults Born Extremely, Very, and Moderately Preterm with and without

- Retinopathy of Prematurity-Results of the Gutenberg Prematurity Eye Study. *Children (Basel)*. 2022;9(2).
147. Fieß A, Wacker A, Gißler S, Fauer A, Mildenerger E, Urschitz MS, et al. Ophthalmologic Care of Former Preterm and Full-Term Infants during Their Childhood and Adolescence - A Retrospective View of Their Parents. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2023;240(3):295-304.
148. Fieß A, Hufschmidt-Merzian C, Gißler S, Hampel U, Mildenerger E, Urschitz MS, et al. Dry Eye Parameters and Lid Geometry in Adults Born Extremely, Very, and Moderately Preterm with and without ROP: Results from the Gutenberg Prematurity Eye Study. *J Clin Med*. 2022;11(10).
149. Otten D, Ernst M, Schuster AK, Tesarz J, Gißler S, Mildenerger E, et al. Recalled Maternal Rearing Behaviour of Individuals Born Preterm and Their Mothers: The Impact of Intimate Mother-Child Contact. *J Clin Med*. 2024;13(6).
150. Fieß A, Volmering C, Gißler S, Mildenerger E, Urschitz MS, Laspas P, et al. Macular Curvature in Adults Born Preterm With and Without ROP: Results from the Gutenberg Prematurity Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024;65(3):39.
151. Fieß A, Nauen H, Mildenerger E, Zepp F, Urschitz MS, Pfeiffer N, et al. Ocular geometry in adults born extremely, very and moderately preterm with and without retinopathy of prematurity: results from the Gutenberg Prematurity Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2023;107(8):1125-31.
152. Fieß A, Pfisterer A, Gißler S, Korb C, Mildenerger E, Urschitz MS, et al. RETINAL THICKNESS AND FOVEAL HYPOPLASIA IN ADULTS BORN PRETERM WITH AND WITHOUT RETINOPATHY OF PREMATURITY: The Gutenberg Prematurity Eye Study. *Retina*. 2022;42(9):1716-28.
153. Fieß A, Gißler S, Fauer A, Riedl JC, Mildenerger E, Urschitz MS, et al. Short report on retinal vessel metrics and arterial blood pressure in adult individuals born preterm with and without retinopathy of prematurity: results from the Gutenberg Prematurity Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2022;100(8):e1769-e70.
154. Fieß A, Zange M, Gißler S, Mildenerger E, Urschitz MS, Laspas P, et al. FOVEAL AVASCULAR ZONE IN ADULTS BORN PRETERM WITH AND WITHOUT RETINOPATHY OF PREMATURITY: Results From The Gutenberg Prematurity Eye Study. *Retina*. 2024;44(8):1431-40.
155. Fieß A, Dautzenberg K, Gißler S, Mildenerger E, Urschitz MS, Elflein HM, et al. Prevalence of strabismus and risk factors in adults born preterm with and without retinopathy of prematurity: results from the Gutenberg Prematurity Eye study. *Br J Ophthalmol*. 2024;108(11):1590-7.
156. Fieß A, Gißler S, Mildenerger E, Urschitz MS, Laspas P, Stoffelns B, et al. Macular morphology is not affected by low or high birthweight in individuals born at term-Results from the Gutenberg Prematurity Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2024;102(4):e657-e8.
157. Fieß A, Gißler S, Mildenerger E, Urschitz MS, Laspas P, Stoffelns B, et al. A short report on: Postnatal environmental factors associated with corneal shaping: Results from the Gutenberg Prematurity Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2024;102(3):e405-e7.
158. Fieß A, Gißler S, Grabitz S, Mildenerger E, Uphaus T, Hahn M, et al. Optic Disc Characteristics in Children Born Preterm With and Without ROP: Results From the Gutenberg Prematurity Eye Study Young (GPESY). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2025;66(13):21.
159. Fieß A, Gißler S, Hartmann A, Mildenerger E, Elflein H, Laspas P, et al. Visual acuity, amblyopia and refractive error in preterm children with and without retinopathy of prematurity - Results from the Gutenberg Prematurity Study Young (GPSY). *Acta Ophthalmol*. 2025;103(7):e472-e84.
160. Fieß A, Gißler S, Hartmann A, Mildenerger E, Elflein HM, Hahad O, et al. Prevalence of strabismus, nystagmus and risk factors in children and adolescents born preterm with and without retinopathy of prematurity: results from the Gutenberg Prematurity Study Young. *Br J Ophthalmol*. 2025.
161. Fieß A, Mildenerger E, Pfeiffer N, Schuster AK. [Ophthalmological long-term sequelae of premature birth-Persisting into adulthood : Eye development and premature birth anamnesis]. *Ophthalmologie*. 2023;120(6):597-607.

162. Fieß A, Hartmann A, Mildenerger E, Urschitz MS, Laspas P, Schultheis A, et al. Sex-Specific Differences in the Relationship Between Prematurity and Ocular Geometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2024;65(6):23.
163. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, et al. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. 12 Mitteilung: Vorstellung engmaschiger Perzentilwerte (-kurven) für die Körpermaße Neugeborener. 2006;66(10):956-70.
164. Bach M, Kommerell G. [Determining visual acuity using European normal values: scientific principles and possibilities for automatic measurement]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1998;212(4):190-5.
165. Gurnani B, Kaur K. Autorefractors. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Kirandeep Kaur declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing

Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.

166. innovamed. NIDEK ARK-1s Auto Ref/Keratometer 2025 [cited 08.02.2025. Available from: https://innovamed.com/products/nidek-ark-1s-auto-ref-keratometer/?utm_source=chatgpt.com.
167. manualslib. Nidek Medical ARK-1S Operator's Manual 2025 [Available from: <https://www.manualslib.com/manual/1540524/Nidek-Medical-Ark-1s.html?page=6#manual>.
168. Nidek. Auto Ref/Keratometer ARK-1s/1a/1

Auto Refractometer AR-1s/1a/1 2025 [Available from: https://www.nidek-intl.com/items/auto-ref-keratometer-ark-1s-1a-1-auto-refractometer-ar-1s-1a-1/?utm_source=chatgpt.com#Pd_3rd_01_wrapper.

169. Oculus/Nidek. Oculus/Nidek AR-1 / ARK-1 [Available from: https://www.oculus.de/de/wp-content/uploads/sites/2/2021/09/AR-1_ARK-1.pdf.
170. Zeiss C. Humphrey®

Refractor/Keratometer HARK 599: Carl Zeiss; 2018 [Available from: https://www.eyecarealliance.com/wp-content/uploads/2018/08/HARK-599-Brochure_ECA.pdf.

171. Kaur K, Gurnani B. Slit-Lamp Biomicroscope. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Bharat Gurnani declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing

Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.

172. Michael E. Snyder JsC, Steve Thomson, Mark Maio, Michael Korenfeld. *Worth a Thousand*

Words - Pearls from the Leaders in Slit Lamp Imaging. Haag-Streit sponsored supplement from the Ophthalmologist. www.haag-streit.de: Haag Streit.

173. Eilhard Koppenhöfer TAIK. Von der seitlichen Beleuchtung zur Spaltlampe - Ein kurzer medizinhistorischer Abriss. *Medizin- und Pharmaziehistorische Sammlung der Christian - Albrechts-Universität zu Kiel* 2011.
174. Pesudovs K, Gothwal VK, Wright T, Lamoureux EL. Remediating serious flaws in the National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(5):718-32.
175. Dougherty BE, Bullimore MA. Comparison of scoring approaches for the NEI VFQ-25 in low vision. *Optom Vis Sci.* 2010;87(8):543-8.
176. Elliott DB, Pesudovs K, Mallinson T. Vision-Related Quality of Life. *Optometry and Vision Science.* 2007;84(8):656-8.
177. Nickels S, Schuster AK, Singer S, Wild PS, Laubert-Reh D, Schulz A, et al. The National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) - reference data from the German population-based Gutenberg Health Study (GHS). *Health Qual Life Outcomes.* 2017;15(1):156.

178. Saigal S, Stoskopf B, Boyle M, Paneth N, Pinelli J, Streiner D, et al. Comparison of current health, functional limitations, and health care use of young adults who were born with extremely low birth weight and normal birth weight. *Pediatrics*. 2007;119(3):e562-73.
179. Paudel N, Adhikari S, Thakur A, Shrestha B, Loughman J. Clinical Accuracy of the Nidek ARK-1 Autorefractor. *Optom Vis Sci*. 2019;96(6):407-13.
180. Laursen JVN, Jeppesen P, Olsen T. Precision of 5 different keratometry devices. *Int Ophthalmol*. 2016;36(1):17-20.
181. Ye Y, Zhao Y, Han T, Zhang X, Miao H, Qin B, et al. Accuracy of axial length, keratometry, and refractive measurement with Myopia Master in children with ametropia. *BMC Ophthalmol*. 2022;22(1):468.
182. Isenberg SJ, Del Signore M, Madani-Becker G. Use of the HARK autorefractor in children. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(4):438-41.
183. Evaluation of minimum clinically meaningful changes in scores on the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) SST Report Number 19. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007;14(4):205-15.
184. Revicki DA, Rentz AM, Harnam N, Thomas VS, Lanzetta P. Reliability and validity of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(2):712-7.
185. 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.
186. Bremer DL, Palmer EA, Fellows RR, Baker JD, Hardy RJ, Tung B, et al. Strabismus in premature infants in the first year of life. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(3):329-33.
187. Gursoy H, Basmak H, Bilgin B, Erol N, Colak E. The effects of mild-to-severe retinopathy of prematurity on the development of refractive errors and strabismus. *Strabismus*. 2014;22(2):68-73.
188. Attebo K, Mitchell P, Cumming R, Smith W, Jolly N, Sparkes R. Prevalence and causes of amblyopia in an adult population. *Ophthalmology*. 1998;105(1):154-9.
189. Messa AA, Mattos RB, Areco KC, Sallum JM. Vision-related quality of life in children with retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol*. 2015;78(4):224-8.
190. Kesarwani P, Narang S, Chawla D, Jain S, Chandel M, Sood S. Vision-related quality of life in children with treated retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(6):932-5.
191. Al-Abaiji HA, Nissen KR, Slidsborg C, La Cour M, Kessel L. Tracking visual outcomes – Follow-up on patients born preterm with childhood-onset visual impairment. *Acta Ophthalmologica*. 2025;103(6):634-44.
192. Baumgardt M, Bucher HU, Mieth RA, Fauchère JC. Health-related quality of life of former very preterm infants in adulthood. *Acta Paediatr*. 2012;101(2):e59-63.
193. Blazon MN, Rezar-Dreindl S, Wassermann L, Neumayer T, Berger A, Stifter E. Retinopathy of Prematurity: Incidence, Risk Factors, and Treatment Outcomes in a Tertiary Care Center. *J Clin Med*. 2024;13(22).
194. Gulati S, Andrews CA, Apkarian AO, Musch DC, Lee PP, Stein JD. Effect of Gestational Age and Birth Weight on the Risk of Strabismus Among Premature Infants. *JAMA Pediatrics*. 2014;168(9):850-6.
195. Glass HC, Fujimoto S, Ceppi-Cozzio C, Bartha AI, Vigneron DB, Barkovich AJ, et al. White-matter injury is associated with impaired gaze in premature infants. *Pediatr Neurol*. 2008;38(1):10-5.
196. Jacobson LK, Dutton GN. Periventricular Leukomalacia: An Important Cause of Visual and Ocular Motility Dysfunction in Children. *Survey of Ophthalmology*. 2000;45(1):1-13.
197. Wang Y, Song J, Zhang X, Kang W, Li W, Yue Y, et al. The Impact of Different Degrees of Intraventricular Hemorrhage on Mortality and Neurological Outcomes in Very Preterm Infants: A Prospective Cohort Study. *Front Neurol*. 2022;13:853417.
198. Kusters CD, Chen ML, Follett PL, Dammann O. "Intraventricular" hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia in preterm infants: how are they related? *J Child Neurol*. 2009;24(9):1158-70.

199. Gotardo JW, Volkmer NdFV, Stangler GP, Dornelles AD, Bohrer BBdA, Carvalho CG. Impact of peri-intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in the neurodevelopment of preterms: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2019;14(10):e0223427.
200. Muen WJ, Saeed MU, Kaleem M, Abernethy L, Chandna A. Unsuspected periventricular leukomalacia in children with strabismus: a case series. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2007;85(6):677-80.
201. Ryu JH, Shin SH, Shin BS, Kim E-K, Kim H-S. Adverse neurodevelopment after multiple sepsis and/or necrotizing enterocolitis in preterm infants: revisiting single-episode paradigm. *Pediatric Research*. 2025.
202. Bae SP, Shin SH, Yoon YM, Kim E-K, Kim H-S. Association of Severe Retinopathy of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia with Adverse Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants without Severe Brain Injury. *Brain Sciences*. 2021;11(6):699.

8 Danksagung

9 Tabellarischer Lebenslauf

