

**Struktur-Funktions-Korrelation mit der Swept-Source
Optische Kohärenztomographie Angiographie bei
extrem-frühgeborenen Kindern im Vorschulalter**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Bowl, Marianne
aus Karatau (Kasachstan)

Gießen 2019

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde,
unter der Leitung von Prof. Dr. Birgit Lorenz,
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Birgit Lorenz

Gutachter: PD Dr. Jan de Laffolie

Tag der Disputation: 25.11.2019

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Aufbau des Auges.....	1
1.2.	Aufbau der Netzhaut.....	2
1.3.	Gefäßversorgung & -struktur der Netzhaut	4
1.4.	Aderhaut	5
1.5.	Frühgeburt	6
1.6.	Frühgeborenenretinopathie	7
1.6.1.	Ätiologie & Pathophysiologie	7
1.6.2.	Screening und Stadieneinteilung.....	8
1.6.3.	Therapieverfahren	10
1.6.4.	Spätveränderungen der ROP	12
1.7.	Optische Kohärenztomographie	12
1.7.1.	Allgemeines Prinzip	12
1.7.2.	Spectral-Domain & Swept-Source	15
1.7.3.	Table-Mounted & Handheld	16
1.7.4.	OCT der Netzhaut	16
1.7.5.	Optische Kohärenztomographie Angiographie	18
1.8.	Ziele der Doktorarbeit	19
2.	Material und allgemeine Methodik.....	21
2.1.	Studienart.....	21
2.2.	Studienteilnehmer.....	21
2.2.1.	Genutzte Systeme zur Bildgebung	22
2.3.	Bildgebende Verfahren.....	25
2.3.1.	Swept-Source-OCT	25
2.3.2.	Handheld-OCT	26
2.4.	Datenanalyse.....	27
2.4.1.	Rohdatenakquise	27
2.4.2.	Bildanalyse avaskulärer Zone	28
2.4.3.	Bildanalyse choroidale Dicke.....	32
2.4.4.	OCT-Schichtsegmentierung	33
2.4.5.	Foveale Einsenkung	35
2.5.	Statistische Auswertung	36
3.	Ergebnisse	37

3.1. Messzeiten der Probanden	37
3.2. Foveale avaskuläre Zone	38
3.3. Choroidale Dicke	44
4. Diskussion.....	51
4.1. Probanden	51
4.1.1. Rekrutierung.....	51
4.1.2. Compliance.....	51
4.1.3. Alter, Geschlecht und Refraktion.....	52
4.2. Foveale Avaskuläre Zone & Foveale Geometrie	54
4.3. Foveale avaskuläre Zone & Retinale Funktion	60
4.4. Choroidale Schichtdicke & Foveale avaskuläre Zone.....	62
4.5. Zusammenfassende Beurteilung.....	65
5. Zusammenfassung.....	68
6. Summary	70
7. Abbildungsverzeichnis.....	72
8. Tabellenverzeichnis	74
9. Literaturverzeichnis	75
10. Publikationsverzeichnis	83
11. Erklärung zur Dissertation	84
12. Erklärung zum Autorenbeitrag	85
13. Danksagung.....	87
14. Lebenslauf.....	88

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
BCVA	Bestkorrigierte Sehschärfe
DBSCAN	Density based clustering Algorithmus
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
ELM	Externe limitierende Membran
FA	Fluorescein-Angiographie
FAZ	Foveale avaskuläre Zone
FD-OCT	Fourier-Domain Optische Kohärenztomographie
GA	Gestationsalter
GCL	Ganglienzellschicht
GW	Geburtsgewicht
HH-SD-OCT	Handgehaltene Spectral-Domain Optische Kohärenztomographie
IGF-1	Insuline- like Growth Factor
ILM	Interne limitierende Membran
INL	Innere Körnerschicht
IPL	Innere Plexiforme Schicht
IS	Innere Segmente der Photorezeptoren
MDA	Macular Developmental Arrest
nErw	Gruppe termingeborener augengesunder Erwachsener
NFL	Nervenfaserschicht
nKind	Gruppe termingeborener augengesunder Kinder
OCT	Optische Kohärenztomographie
OCTA	Optische Kohärenztomographie Angiographie
ONL	Äußere Körnerschicht

ONL+/IRL-Verhältnis	Verhältnis von äußerer nukleärer Schicht zu inneren retinalen Schichten
OPL	Äußere Plexiforme Schicht
OS	Äußere Segmente der Photorezeptoren
ROP	Retinopathy of prematurity / Frühgeborenenretinopathie
RPE	Retinales Pigmentepithel
SD	Standard Deviation / Standardabweichung
SD-OCT	Spectral-Domain Optische Kohärenztomographie
SER	Sphärische Äquivalent
srROP	spontaneously regressed ROP / Gruppe unbehandelter Frühchen
SS-OCT	Swept-Source Optische Kohärenztomographie
SSW	Schwangerschaftswoche
subChorio	subfoveale choroidale Schichtdicke
tROP	treated ROP / Gruppe behandelter frühgeborener Kinder
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

1.1. Aufbau des Auges

Das Auge vermittelt eines der wichtigsten Sinne des Menschen. Es nimmt das Licht als einen physikalischen Reiz auf, wandelt es in biochemische/elektrische Signale um und leitet es über den Sehnerv zum Sehzentrum weiter, wo es letztendlich ausgewertet und interpretiert wird [Kolb 2007]. Makroskopisch betrachtet ist das menschliche Auge als ein rundes Hohlorgan angelegt, das von einer dreischichtigen Hülle umgeben ist. Diese dreischichtige Hülle besteht im hinteren Augenabschnitt von außen nach innen aus der Lederhaut (Sklera), Aderhaut (Choroidea) und Netzhaut (Retina) [Kolb 2007]. Im vorderen Augenabschnitt geht die Lederhaut am sog. Limbus in die klare Hornhaut (Cornea) über. Die Aderhaut, die maßgeblich die Blutversorgung der äußeren Netzhautschichten gewährleistet, geht am Limbus in die Regenbogenhaut (Iris) über [Kolb 2007]. Die Netzhaut kleidet den inneren hinteren Augenbereich (posteriorer Pol) aus und geht zum vorderen Augeninnenbereich an der Ora serrata von der Pars optica (sehender Anteil) in die Pars caeca (blinder Anteil) über [Kolb 2007]. Sichtbares Licht gelangt durch lichtbrechende Medien, zu denen Hornhaut, Vorderkammer, Linse und Glaskörper zählen, auf die innen liegende Netzhaut. Topographisch unterteilt man die Netzhaut in einen zentralen, mittelperipheren und peripheren Bereich [Kolb 2007]. Der grobe Aufbau des Auges wird in Abbildung 1 demonstriert.

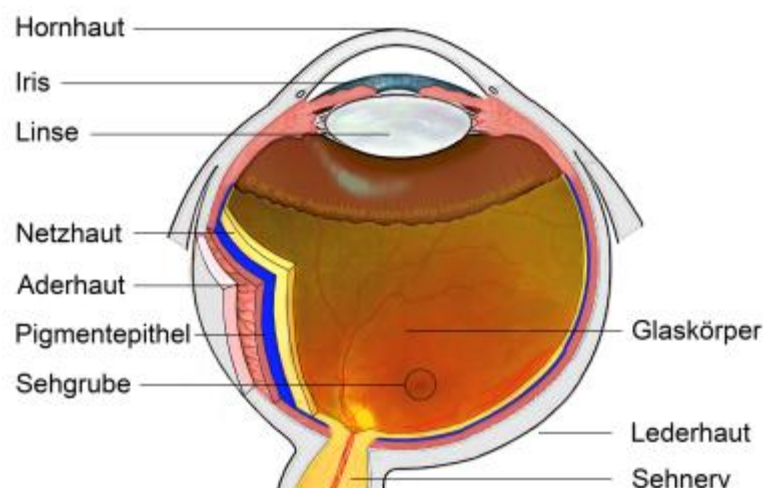


Abbildung 1: Querschnitt durch das menschliche Auge (Justus-Liebig-Universität Gießen, Universitätsaugenklinik)

1.2. Aufbau der Netzhaut

Die Umwandlung von Licht als physikalischen Reiz in elektrische/chemische Potentiale übernehmen die Photorezeptoren der Netzhaut. Die Netzhaut als innerste Schicht des Augapfels, besteht aus mehreren Schichten unterschiedlicher Zellenanteile. Von außen, also zur Aderhaut hin, wird die Netzhaut von Zellen des retinalen Pigmentepithels begrenzt [Kolb 2007, Vajzovic 2012]. Nach innen folgen die Photorezeptoren, welche sich über Fortsätze mit den Bipolarzellen verbinden [Kolb 2007, Curcio 1987, Curcio 1990, Vajzovic 2012]. In der Schicht der Bipolarzellen befinden sich außerdem die Amakrin- und Horizontalzellen [Kolb 2007, Vajzovic 2012]. Diese geben das modifizierte Aktionspotential der Photorezeptoren an die Ganglienzellen weiter, deren Fortschätze (Axone) in Form der Nervenfaserschicht zum Sehnervenkopf führen und als N. Opticus das Auge in Richtung Gehirn verlassen [Kolb 2007, Vajzovic 2012]. Müller'sche Stützzellen durchziehen die gesamte Netzhaut und bilden mit ihren Fortsätzen die interne limitierende Membran als Begrenzung zum Glaskörper, sowie die externe limitierende Membran im Bereich der Außensegmente der Photorezeptoren, welche sich als charakteristische Linien in der Histologie sowie in der optischen Kohärenztomographie darstellen [Kolb 2007, Spaide 2011, Vajzovic 2012].

Die beschriebenen Zellverbände bilden in der Histologie besondere Strukturen, auch Schichten genannt, die einzelnen Zellkörpern oder Zellfortsätzen zugeschrieben werden können, wie in Abbildung 2 zu sehen [Chen 2006]. Zu definieren sind von außen nach innen:

1. Retinales Pigmentepithel (retinal pigment epithelium = RPE);
 2. Äußere Segmente der Photorezeptoren (outer segments = OS);
 3. Innere Segmente der Photorezeptoren (inner segments = IS);
 4. Äußere Körnerschicht (Zellkerne der Photorezeptoren / outer nuclear layer = ONL);
 5. Äußere plexiforme Schicht (Synaptische Verschaltungen zw. Photorezeptoren sowie Horizontal-, Bipolar- und Amakrinzellen / outer plexiform layer = OPL; auch Henle'sche Faserschicht);
 6. Inneren Körnerschicht (Zellkerne der Horizontal-, Bipolar- und Amakrinzellen / inner nuclear layer = INL);
 7. Innere plexiforme Schicht (Von Horizontal-, Bipolar- und Amakrinzellen ausgehenden Axone / inner plexiform layer = IPL);
 8. Ganglienzellschicht (Ganglienzellkörper / ganglion cell layer = GCL);
 9. Nervenfaserschicht (Axone der Ganglienzellen / nerve fiber layer = NFL).
-

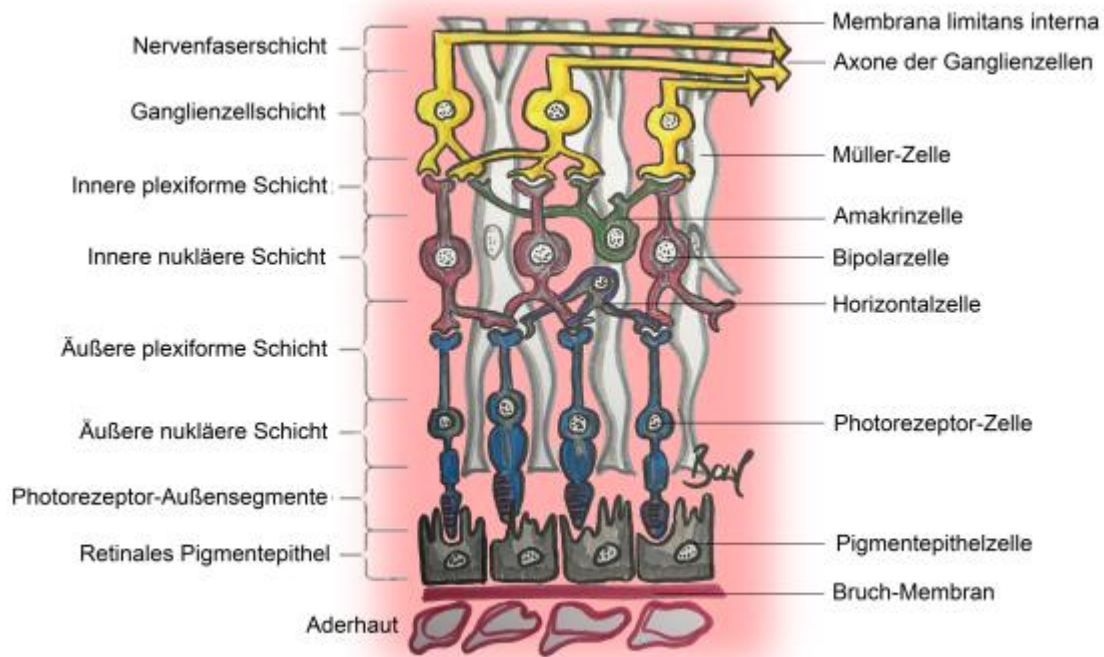


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Zellen und Zellschichten der peripheren Netzhaut.

Die menschliche Netzhaut besitzt dabei zwei Arten von Photorezeptoren, die Zapfen und die Stäbchen [Curcio 1987, 1990]. Zusätzlich beeinflussen melanopsinhaltige Ganglienzellen die Lichtwahrnehmung, welche mittlerweile im Verdacht stehen, Formensehen zu ermöglichen [Schmidt 2011, Hattar 2002]. Im Zentrum des hinteren Pols der Netzhaut befindet sich der Bereich des gelben Flecks (Macula lutea) [Kolb 2007]. Der etwa 3 bis 5 mm zur temporalen Seite vom Sehnervenkopf gelegene ovale, gelbliche Bereich beherbergt eine mittig gelegene Einsenkung der Netzhaut. Diese Einsenkung wird auch als Sehgrube (Fovea centralis) bezeichnet [Hendrickson 2012]. Begründet durch die größte Zapfendichte und die direkte eins-zu-eins Verschaltung auf Bipolarzellen ist die Ortsauflösung in diesem Bereich am größten. Sie beträgt hier 160.000 bis 175.000 Zapfen pro Quadratmillimeter [Curcio 1990]. Von der Fovea aus gesehen zur Peripherie hin nimmt die Zapfendichte stetig ab und die Stäbchendichte bis zu einem Maximum bei etwa 20 Grad Exzentrizität zu [Curcio 1990]. Die zentralen zwei Grad der Fovea sind völlig stäbchenfrei [Curcio 1990]. Histologisch ist die adulte Fovea frei von Bipolar- und Ganglienzellen [Hendrickson 2012]. Die Bipolar- und Ganglienzellen, mit denen die dicht gepackten und in der Histologie elongiert erscheinenden Zapfen verschaltet sind, wirken zur Seite gedrängt [Hendrickson 2012]. Die Henle'sche Fasern zeigen sich in der Foveamitte nicht nach oben streckend, sondern vielmehr seitlich zu den zugehörigen Bipolarzellen

geneigt [Hendrickson 2012]. Durch das Fehlen der Stäbchen in Zentrum der Fovea erscheint auch die Schicht der Außensegmente gegenüber der periphereren Netzhaut verbreitert und zeigt weniger Strukturen [Hendrickson 2012]. Auch oberflächliche Gefäßnetzwerke, welche die inneren Netzhautschichten versorgen, fehlen in der Fovea [Dubis 2012]. Der Begriff der zentralen avaskulären Zone wurde dadurch geprägt. Lichtphysikalisch vermutet man durch die spezielle Organisation der Fovea eine klarere optische Zone mit geringerem Anteil an Streulichtphänomenen [Marmor 2008].

1.3. Gefäßversorgung & -struktur der Netzhaut

Der Prozess der Gefäßentwicklung beinhaltet die Gefäßbildung durch Vaskulo- und Angiogenese, Gefäßrückbildung und –reifung [Hughes 2000]. Die Vaskulogenese ist verantwortlich für die Bildung großer Gefäßformationen in vorher avaskulären Bereichen. Die eigentliche Gefäßentwicklung beginnt mit der Migration spindelförmiger mesenchymaler Vorläuferzellen vom Sehnerv zur Peripherie hin, welche auch die Vorform des inneren Netzhautplexus bilden [Hughes 2000, Chan-Ling 1995]. Dieser Prozess beginnt in der 14. bis 15. Gestationswoche [Hughes 2000]. Sie legen sich entlang der Axone der Ganglienzellen und bilden primitive Gefäßvorläufer und -stränge. Bereits zur 15. Gestationswoche ist die Topographie der Arterien- und Venenpaare zu erahnen [Hughes 2000]. Gleichzeitig breiten sich aus dem Zentrum der Netzhaut Astrozyten aus, die die Angiogenese vermitteln. Die Angiogenese erweitert das bereits entstandene Gefäßnetz durch zusätzliche Kapillarstrukturen. Überflüssige Gefäße werden zurückgebildet (vascular priming) [Benjamin 1998]. Neue Gefäßaussprossungen können entstehen, ebenso wie die bestehenden Gefäße geteilt werden [Flamme 1997]. Die Stabilität und Funktion der neu entstandenen Gefäße wird durch Differenzierung von Endothelzellen und einer Interaktion mit den perivaskulär gelegenen glatten Muskelzellen, die sich um das Gefäß anordnen und es stabilisieren, erreicht [Carmeliet 2000]. In dieser anschließenden Phase des Remodeling wird die Entwicklung der Gefäße an lokale Stoffwechselbedürfnisse weiter angepasst [Risau 1995].

Die Entwicklung des tiefen Gefäßplexus beginnt in der zentralen Netzhaut in der 25. Gestationswoche und dauert bis etwa zur 40. GW, also bis zum Ende der regulären Schwangerschaft [Hughes 2000]. Bei diesem Prozess, der sich vom Zentrum aus in die Peripherie ausbreitet, erfolgt eine vertikale Gefäßsprossung aus dem oberflächlichen Plexus in die tieferen Netzhautschichten [Hughes 2000].

Während die Vaskulogenese weitestgehend unabhängig von der Sauerstoffversorgung verläuft, wird die zielgerichtete Angiogenese durch eine „physiologische Hypoxie“ getriggert [Chan-Ling 1995, Hughes 2000], bei der mit Sauerstoff unterversorgte Zellen angiogene Wachstumsfaktoren freisetzen. Neben dem Vascular Endothelium Growth Factor (VEGF) wurden weitere angiogene Faktoren identifiziert, wie Angiopoietine (Ang1), Ephrine (EphrinB2), Fibroblast Growth Factor (FGF) und Transforming Growth Factor β (TGF β) [Folkman 1996, Gale 1999, Saint-Geniez 2004, Yancopoulos 2000]. Die negative Regulation wird häufig durch Angiostatine vermittelt [Böhm 2016].

Die Netzhaut eines reifen Neugeborenen ist zum Zeitpunkt der Geburt vollständig vaskularisiert, häufig bleibt nur ein kleiner Restsaum an der Ora serrata gefäßfrei [Gariano 2010]. Die Axone der Ganglienzellen, die als Leitstrahlen für die Aussprossung der Gefäße dienen, verlaufen radiär in einer sogenannten superior-inferioren Symmetrie [Carmeliet 2000]. Die Axone werden durch eine horizontale Linie (Raphe) getrennt, die vom Sehnerv zur Fovea und weiter in die temporale Peripherie verläuft. Im fovealen Bereich konnten keine spindelförmigen Vorläuferzellen nachgewiesen werden [Hughes 2000]. Parafoveale Kapillaren werden also über den Prozess der Angiogenese vermittelt [Hughes 2000].

1.4. Aderhaut

Beim menschlichen Auge zweigt sich die Gefäßversorgung des Auges von der Arteria ophthalmica ab, die den ersten Ast der Arteria carotis interna darstellt und auch die Augenmuskeln, die Tränendrüse, Teile der Nasenhöhle und die Stirnhaut versorgt [Saint-Geniez 2004]. Die Netzhaut und die Uvea (Choroidea) werden durch zwei verschiedene, anatomisch getrennte Systeme versorgt [Saint-Geniez 2004]. Beide Systeme entspringen aus der Arteria ophthalmica.

Zwischen der Sklera und der Basallamina des Pigmentepithels liegt in der hinteren Augenhälfte die gefäßreiche Aderhaut (Choroidea). Sie besteht von außen nach innen aus der Suprachoroidea (Haller-Schicht) mit Nerven und Gefäßen, einem breiten Stratum vasculare und der Choriokapillaris. Die dicht gepackten Kapillaren sind von lockerem Bindegewebe und Melanozyten umgeben [Welsch 2009]. Das Corpus ciliare liegt ringförmig in der vorderen Augenhälfte und reicht von der Ora serrata bis zur Iriswurzel. Iris, Ziliarkörper und Choroidea werden gemeinsam als Uvea bezeichnet. Als Gesamtheit ermöglicht die Uvea die Regulierung des Lichteinfalls durch die Pupillen-Blendenfunktion, die

Akkommodation, die Ernährung der Netzhaut und die Produktion von Kammerwasser. Zur Versorgungsfunktion dient die Choroidea als Schutzpuffer für die Retina [Alm 1987]. Die Choriokapillaris stellt einen Blutschwamm mit einem der größten Blutflussvolumen des Körpers dar und fungiert als Volumenpuffer zur Regulation des Augeninnendrucks [Funk 1995].

1.5. Frühgeburt

Als Frühgeborene bezeichnet man Kinder, die vor der vollendeten 36. Schwangerschaftswoche (SSW) geboren werden. Nach einer Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist die entscheidende Bezugsgröße für die Definition einer Frühgeburt die Tragzeit [Howson 2013]. Hiernach unterscheidet man extrem-frühgeborene Kinder bis zur vollendeten 28. SSW, sehr frühgeborene Kinder ≥ 28 .- < 32 . SSW und moderate bis spät frühgeborene Kinder zwischen der 32. Und 37. SSW [Howson 2013]. Zusätzlich unterteilt man frühgeborene Kinder auf das Geburtsgewicht bezogen in untergewichtige (low-birth-weight, ≤ 2500 g), sehr untergewichtige (very-low-birth-weight, < 1500 g) und extrem untergewichtige Kinder (extremely-low-birth-weight, unter < 1000 g) [Howson 2013].

Das Deutsche Statistische Bundesamt gibt die Zahlen der Lebendgeborenen für die Jahre 2015 und 2016 mit jeweils 737.575 bzw. 792.495 an. Für das Jahr 2013 wird die Geburtenzahl mit 682.069 angegeben, davon waren insgesamt 45.345 Neugeborene unter einem Geburtsgewicht von 2500g und 8.063 Neugeborene unter einem Geburtsgewicht von 1500g. Damit liegt die Häufigkeit von sehr untergewichtigen Kindern bei 1,2% und verändert sich seit 1991 mit 0,8% nur marginal [DSTATIS 2018]

Die Neugeborenensterblichkeit im Jahr 2013 kann für die klinisch wichtige Gruppe der 500g-999g schweren Frühgeborenen auf 861 (33,7% aller Totgeborenen) angegeben werden [DSTATIS 2018]. Die zeitliche Grenze für das Überleben von Frühgeborenen liegt in etwa bei der 22. Bis 23. SSW, da sich erst zu diesem Zeitpunkt die Alveolen der Lungen ausbilden, ohne die eine Sauerstoffaufnahme nicht möglich wäre [Thilmany 2012].

Die weitestgehend unreifen Organsysteme frühgeborener Kinder sind nach Geburt anfällig für Fehlentwicklungen, Entwicklungsverzögerungen und für additive Infektionen [Speer 2007, Thilmany 2012]. Für Frühgeborene < 32 . SSW besteht eine hohe Gefahr für Spätmorbidität im Bereich der Lungen, des zentralen Nervensystems und der Augen

[Speer 2007, Thilmany 2012]. Das Respiratory Distress Syndrome (RDS), intraventrikuläre Hämorrhagien, nekrotisierende Enterocolitis, chronische Lungenerkrankungen und Frühgeborenenretinopathie zählen zu den häufigsten Komplikationen [Speer 2007, Thilmany 2012].

1.6. Frühgeborenenretinopathie

1.6.1. Ätiologie & Pathophysiologie

Je nach Zeitpunkt der Geburt sind unterschiedlich viele Organsysteme durch eine unzureichende Reife geprägt, die postnatal durch Störungen in der Thermoregulation, Atmung, Ernährung und Ausscheidung zu einer Reihe weiterer akuter und chronischer Erkrankungen führen können [Speer 2007]. Die Frühgeborenenretinopathie als potentiell augenlichtgefährdende Komplikation bei Frühgeborenen spielt bei der vorliegenden Studie eine zentrale Rolle [Jandeck 2012]. Trotz verbesserter neonatologischer Versorgung tritt die ROP weiterhin auf, kann aber durch gezielte augenärztliche Screening-Untersuchungen und ggf. Therapien zum optimalen Zeitpunkt das Erblindungsrisiko deutlich reduzieren [Jandeck 2008].

Im Jahre 2014 wurden insgesamt 11.758 Screening-Untersuchungen zur Früherkennung der Frühgeborenenretinopathie durchgeführt [Stahl 2012]. Bei 2% zeigte sich ein behandlungsbedürftiger Befund. Für die vorhergehenden Jahre wurde die Inzidenz einer behandlungsbedürftigen Frühgeborenenretinopathie mit etwa 5% angegeben [Stahl 2012]. Lorenz et al. ermittelten in einer multizentrischen telemedizinischen Studie zum Frühgeborenencreening im bayrischen Raum im Zeitraum zwischen 2001 und 2007 eine 27,6-prozentige Inzidenz klinisch relevanter ROP bei allen untersuchten Frühgeborenen [Lorenz 2009]. Von insgesamt 1.222 in die Studie eingeschlossenen Frühgeborenen erhielten 3,5% eine Behandlung der ROP [Lorenz 2009].

Das retinale Gefäßwachstum ist bei Frühgeborenen postnatal gegenüber in utero verlangsamt. Im Vergleich zum intrauterinen Milieu ist die Netzhaut postnatal deutlich höheren Sauerstoffpartialdrücken ausgesetzt [Smith 2008]. Die physiologische Gewebhypoxie wird hierdurch reduziert. Durch eine höhere Sauerstoffkonzentration in der Umwelt des Frühgeborenen wird aufgrund der Hyperoxie eine Vasokonstriktion und Vasoobliteration retinaler Gefäße induziert [Smith 2008, Heckmann 2008]. Der Antrieb für das weitere Wachstum retinaler Blutgefäße wird somit gehemmt [Smith 2008, Heckmann 2008].

Bei der Pathogenese scheint die Regulierung retinaler Gefäßentwicklung durch das Zusammenspiel von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und Insulin-like Growth Factor (IGF-1) eine wesentliche Rolle zu spielen. Eine mögliche Schädigung mesenchymaler Spindelzellen durch vermehrt anfallende freie Radikale wird ebenfalls als Ursache angenommen [Smith 2008, Heckmann 2008]. Ebenso scheinen Schwankungen des Sauerstofflevels bei frühgeborenen Kindern eine ROP-Entstehung oder deren Progression zu fördern [Smith 2008, Heckmann 2008]. Insgesamt geht man aber davon aus, dass der ROP ein multifaktorielles Geschehen zugrunde liegt. Geringes Gestationsalter und Geburtsgewicht, eine verlängerte parenterale Ernährung, vermehrte Bluttransfusionen, längere Sauerstofftherapie, Apnoe, Kohlendioxidschwankungen und Sepsis konnten nicht als alleinige Hauptursache identifiziert werden [Smith 2008, Heckmann 2008].

Wie aus den Häufigkeitsangaben ersichtlich, wird in den meisten Fällen das anfänglich verzögerte Gefäßwachstum wieder aufgenommen und über die anschließenden Lebenswochen die periphere Netzhaut erschlossen [Stahl 2012].

Eine Beschleunigung des Gefäßwachstums kann jedoch durch einen erhöhten metabolischen Bedarf der reifenden peripheren Netzhaut ausgelöst werden [Smith 2008]. Durch die entstehende Gewebshypoxie wird eine erhöhte Produktion hypoxiebedingter Faktoren (u.a. VEGF) ausgelöst. Eine zu hohe Expression entsprechender Faktoren kann zu einem unkontrollierten Wachstum von Gefäßen von der Netzhaut heraus in den Glaskörper führen [Smith 2008].

1.6.2. Screening und Stadieneinteilung

Das ophthalmologische Screening soll den Übergang von geordnetem retinalen zum überschießenden, unkontrollierten Gefäßwachstum erfassen. Alle Frühgeborenen, unabhängig von einer zusätzlichen Sauerstoffgabe, mit einem Gestationsalter von <32 Wochen oder einem Geburtsgewicht von <1500g und alle Frühgeborenen zwischen der 32 und 36 Woche, wenn >3 Tage Sauerstoff appliziert wurde, sollten in das Screening eingeschlossen werden [Jandeck 2008]. Das ophthalmologische Screening wird in der Regel ab der 6. postnatalen Woche, jedoch nicht vor der 31. Woche postmenstruellen Alters durchgeführt [Jandeck 2008]. Folgeuntersuchungen erfolgen je nach Befund zwischen wenigen Tagen (bei rasch progredienten Befunden) und wenigen Wochen nach Erstuntersuchung.

Uhrzeiten 12

Zone III

Zone II

Zone I

9

3

6

Fovea

Papille

posteriore Zone II

anteriore Zone II

Die internationale Vereinheitlichung der Stadieneinteilung ermöglichte eine Vergleichbarkeit der Befunde zwischen einzelnen Zentren und war Voraussetzung für die Durchführung multizentrischer Studien. Nach nationalen und internationalen Kriterien wird die Frühgeborenenretinopathie in Stadien und Zonen (Abbildung 3) eingeteilt [ICROP 2005, Jandek 2008, Lorenz 2017]. Die Lokalisation der Veränderungen erfolgt nach konzentrischen Zonen I bis III. Dabei beschreibt Zone I die zentrale Netzhaut innerhalb eines Kreises um die Papille mit dem Radius des doppelten Papillen-Fovea-Abstandes. Zone II

umschreibt die mittelperiphere Netzhaut peripher der Zone I mit einem Radius des Abstands von Papille zur nasalen Ora serrata, Zone II wird zusätzlich in die anteriore und posteriore Zone II eingeteilt. Zone III umschreibt den temporal übrigbleibenden Bereich der Netzhaut außerhalb von Zone II (Abbildung 3). Die Ausdehnung einzelner Veränderungen wird in Stunden beschrieben. Die Stadien beschreiben die Ausprägung der Veränderungen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Stadieneinteilung, Kennzeichen und Behandlung der Frühgeborenenretinopathie (modifiziert nach [Jandeck 2012]).

Stadium	Kennzeichen	Behandlung
1	Dünne, weiße, im Netzhautniveau liegende Linie als Begrenzung zw. vaskulärer & avaskulärer Netzhaut.	Nur in Zone I, wenn plus disease vorhanden ist
2	Prominente Leiste (Netzhautverdickung) zw. vaskulärer & avaskulärer Netzhaut.	Nur in Zone I, wenn plus disease vorhanden ist
3	Prominente Leiste mit extraretinalen fibrovaskulären Proliferationen.	In Zone I mit oder ohne plus disease oder in Zone II wenn plus disease vorhanden ist
4	Partielle Netzhautablösung	Operativ
5	Vollständige Netzhautablösung	Operativ
AP-ROP	Sonderform mit ausgeprägten vaskulären Veränderungen (Shuntbildung, prominente Plus disease) am hinteren Pol mit schneller Progression	Umgehende Behandlung notwendig
plus-disease	Vermehrte posteriore arterielle Gefäßschlängelung und Dilatation venöser Gefäße	Wichtiger Parameter zur Behandlungsentscheidung

Bei der plus disease handelt es sich um stark erweiterte und geschlängelte Gefäße am hinteren Augenpol und ist ein Zeichen für hohe Spiegel angiogener Wachstumsfaktoren mit einem hohen Progressionsrisiko [Stahl 2012].

1.6.3. Therapieverfahren

Die Indikationen zur Behandlung einer Frühgeborenenretinopathie basieren auf den Ergebnissen multizentrischer Studien (CRYO-ROP, ETROP, BEAT-ROP, CARE-ROP) und wird in Abhängigkeit der Veränderungen an der Vaskularisationsgrenze gestellt (vgl. Tabelle 1).

Kryokoagulation: Das Kryokoagulationsverfahren wurde erstmals 1960 erfolgreich verwendet [Hellström 2013]. Die CRYO-ROP Studie ergab bereits während der laufenden Studie eine überzeugende Reduktion eines sog. „Unfavourable Outcome“ durch Behandlung der Frühgeborenenretinopathie mit Kryokoagulation [Palmer 1990].

Laserkoagulation: Für die meisten behandlungsbedürftigen Stadien steht mit der Laserkoagulation ein etabliertes Verfahren zur Verfügung, mit dem sich in über 90% der Fälle die Krankheitsaktivität eindämmen lässt [Good 2004]. Dabei werden periphere und wachstumsfaktor-produzierende Netzhautbereiche verödet und in funktionsloses Narbengewebe umgewandelt [Stahl 2012]. Die Laserkoagulation hat im Vergleich zur Kryokoagulation bessere anatomische, funktionelle und refraktive Ergebnisse [Jandeck 2012]. Je zentraler die Frühgeborenenretinopathie, desto mehr Gewebe muss behandelt werden. Bei der Laserbehandlung zählen narbenbedingte Verziehungen und eine hochgradige Kurzsichtigkeit zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen [Good 2004].

Anti-VEGF-Therapie: Die intravitreale anti-VEGF-Therapie hat sich in den letzten Jahren zu einer medikamentösen Behandlungsalternative entwickelt und wird zunehmend häufiger als alleinige Therapie oder in Kombination mit späterer Laserkoagulationstherapie eingesetzt [Kennedy 2017, Lorenz 2017]. Im Gegensatz zur Lasertherapie müssen bei der anti-VEGF-Inhibition keine Netzhautareale zerstört werden. Der Haupt-Gefäßwachstumsfaktor wird direkt gebunden und somit pharmakologisch neutralisiert [Kennedy 2017, Mintz-Hittner 2011].

In der BEAT-ROP Studie wurde in mehreren Zentren der USA die Wirkung von Bevacizumab mit der konventioneller Lasertherapie verglichen [Kennedy 2017, Mintz-Hittner 2011]. In einer Nachbeobachtungszeit von 20 Wochen wurde eine signifikant geringere Rezidivrate in der Bevacizumab-Gruppe gegenüber der Lasergruppe für Zone-I-Erkrankungen nachgewiesen. Für Zone-II-Erkrankungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied [Kennedy 2017]. Zudem konnte in Folgeuntersuchungen eine geringere Myopierate gegenüber Lasertherapie gezeigt werden [Kennedy 2017]. Insbesondere bei zentralen Befunden und der AP-ROP zeigen VEGF-Inhibitoren einen hohen Stellenwert [Lorenz 2017]. Beim Einsatz von anti-VEGF ist jedoch die deutlich längere Nachkontrollperiode einzuhalten, da sich hier im Vergleich zur Lasertherapie eine deutlich längere mittlere Zeit bis zum möglichen Rezidiv zeigte [Lorenz 2017].

Aktuell wird auch ein alternativer VEGF-Inhibitor verwendet, der eine schnellere systemische Eliminierungsrate aufweist und somit das potenzielle Nebenwirkungsrisiko auf

andere Organsysteme reduziert [Stahl 2018]. Gleichzeitig ist jedoch unklar, inwiefern die schnellere Eliminierung mit einer höheren Rezidivrate bei der Behandlung mit Ranibizumab zusammenhängt [Wong 2015]. Noch immer stellt der Einsatz von anti-VEGF Injektionen zur Therapie der ROP eine Off-label-Anwendung dar [DOG 2011]. Nach der offiziellen Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft von 2011 ist ein Einsatz von anti-VEGF-Injektionen bei behandlungsbedürftiger ROP in Zone I sinnvoll, in der anterioren Zone II und bis auf Ausnahmen auch in der posterioren Zone II wird weiterhin der Einsatz der Laserkoagulation empfohlen [DOG 2011].

1.6.4. Spätveränderungen der ROP

Frühgeborenenretinopathie wird als eine lebenslange Erkrankung angesehen [Jandeck 2012]. Frühgeborene zeigen zu einem hohen Prozentsatz auch nach Abschluss einer akuten Phase der ROP okuläre Veränderungen [Jandeck 2012].

Zu den typischen Pathologien gehören Refraktionsfehler (nicht nur nach Koagulationstherapien, sondern auch nach spontaner Rückbildung einer akuten ROP), eine erhöhte Strabismus- und Nystagmusinzidenz, aber auch retinale Pigmentveränderungen, Netzhautverziehungen, vitreoretinale Degenerationen, Netzhautforamina und Sekundärglaukome [Jandeck 2012].

Mehrere Studien zeigten außerdem, dass der Visus bei Frühgeborenen gegenüber termingeborenen reduziert ist [Akerblom 2014, Fledelius 2015, Bowl 2016]. Außerdem werden weitere funktionelle Unterschiede bei Frühgeborenen zu termingeborenen Kindern beschrieben, die im Ganzfeld-ERG, multifokalen-ERG und funduskontrollierter Perimetrie nachgewiesen werden können [Altschwager 2017, Bowl 2016 & 2017, Fulton 2001 & 2005]. Es wird vermutet, dass eine unvollständig entwickelte Fovea für die funktionellen Nachteile verantwortlich sein könnte [Akerblom 2014, Villegas 2014, Bowl 2016].

1.7. Optische Kohärenztomographie

1.7.1. Allgemeines Prinzip

Die Methode der Optischen Kohärenztomographie (OCT) zur Darstellung der Netzhaut wurde 1991 von Huang et al. aus der Arbeitsgruppe von James Fujimoto am MIT (Massachusetts Institute of Technology, MA, USA) vorgestellt [Huang 1991]. Es handelt sich dabei um ein nicht-invasives, optisches Verfahren, mit dem man den strukturellen Aufbau der Netzhaut reproduzierbar untersuchen kann. Die Reflektionen können einzelnen

Zellanteilen und -schichten in der Netzhaut zugeordnet werden, da die erreichte Auflösung einzelner Geräte im Mikrometerbereich liegt [Podoleanu 2012].

Die Konstruktion der Optischen Kohärenztomographie (OCT) basiert auf dem Michelson Typ Interferometer [Huang 1991, Podoleanu 2012]. Hierbei wird eine infrarote Lichtquelle mit einer breiten spektralen Basis durch einen Strahlenteiler in zwei Anteile getrennt, wobei ein Teil des Lichtes auf die zu untersuchende Probe fokussiert (sample arm) und der andere Teil von einem Referenz-Spiegel reflektiert wird (reference arm) [Podoleanu 2012]. Die Entfernung zum Referenzarm wird dabei stetig variiert, bleibt dabei aber immer definiert und bekannt [Podoleanu 2012]. Die Probe reflektiert einen Teil des Lichtes mit unterschiedlicher zeitlicher Verzögerung abhängig von den optischen Eigenschaften und Gewebedichten der Probe zurück [Podoleanu 2012]. Beide reflektierten Lichtanteile interferieren (überlagern) im Detektor und werden in ein digitales Signal zur weiteren Analyse umgewandelt [Huang 1991]. Die zeitlich abhängige Variable spiegelt sich im Namen der ersten Gerätegenerationen wieder (Time-Domain-OCT, Abbildung 4) [Gamelescu 2011, Podoleanu 2012].

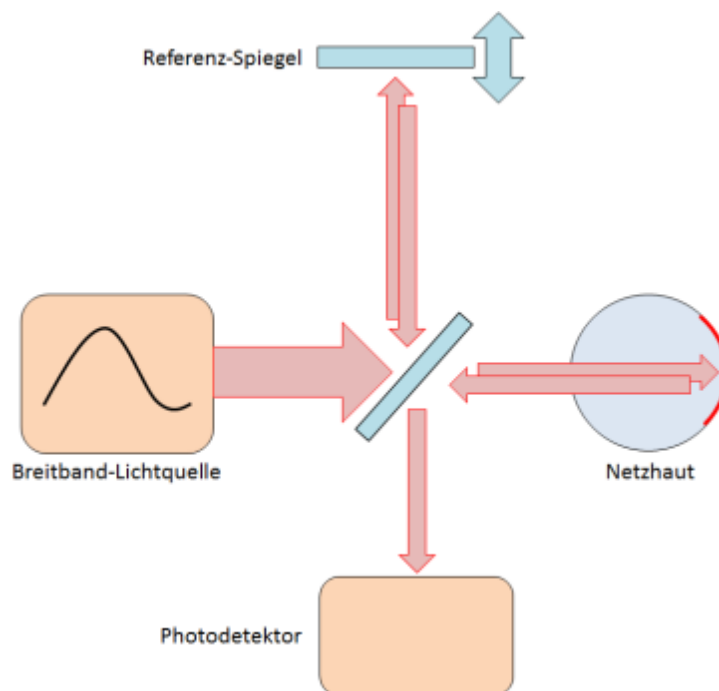


Abbildung 4: Schematischer Aufbau einer Time-Domain optischen Kohärenztomographie.

Die Amplituden des Interferenzsignals sind abhängig von der Menge des zurückreflektierten Lichts von der Probe und dem zurückgelegten Lichtweg zur Probe [Podoleanu 2012]. Das Amplitudenprofil wird als A-Scan (axial scan) bezeichnet, in Anlehnung an

die Begriffsbestimmung aus der Ultraschalldiagnostik. Wiederholt man den axialen Scanvorgang in lateraler Richtung, ist eine zweidimensionale Abbildung (B-Scan) möglich. Bei einer Wiederholung von dicht nebeneinander liegenden B-Scans in die obere oder untere Richtung werden dreidimensionale Abbildungen der Netzhautoberfläche möglich, die als Volumen-Scan oder C-Scan bezeichnet werden. Die Entstehung einer graphischen OCT-Aufnahme ist in Abbildung 5 demonstriert.

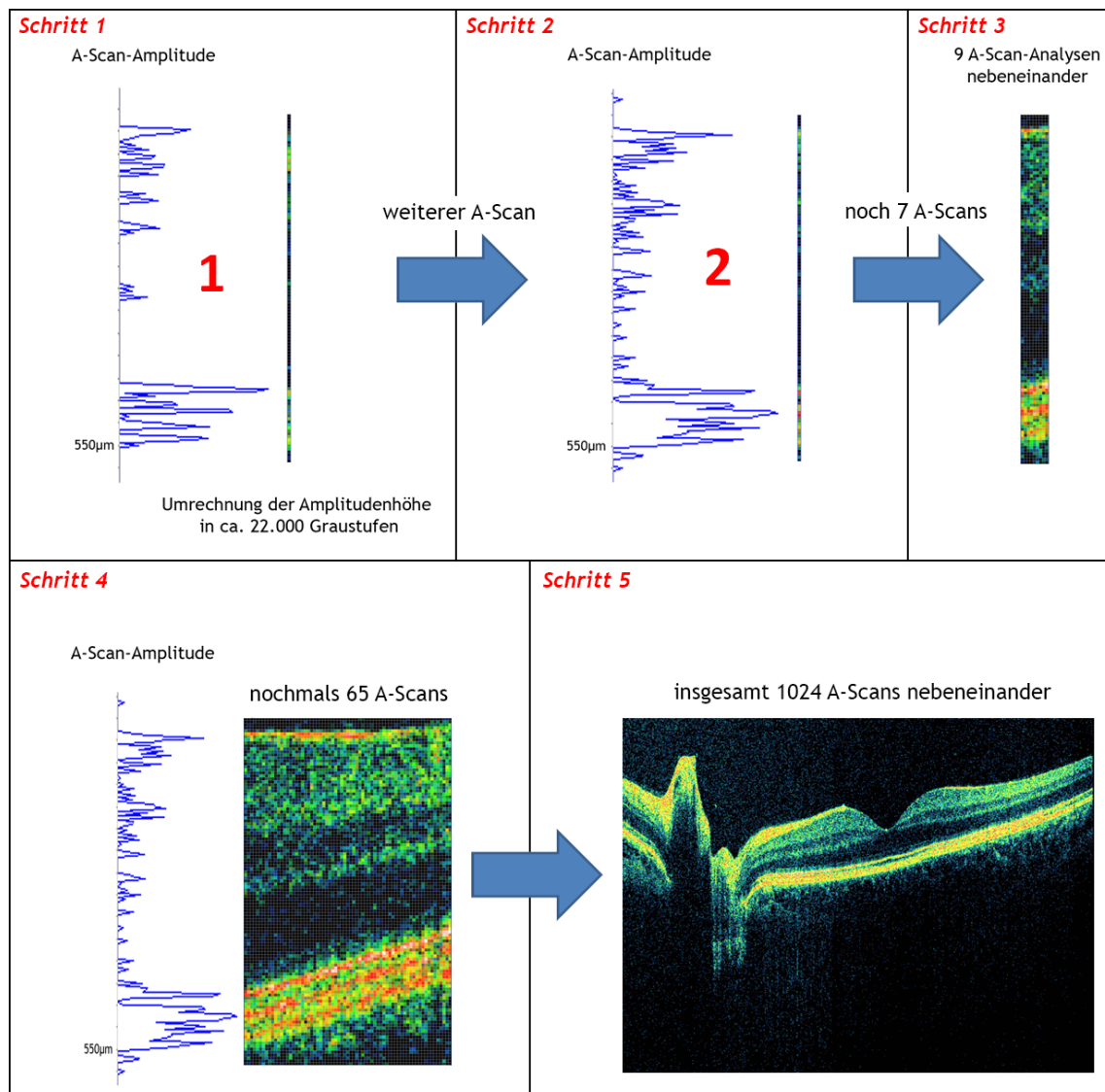


Abbildung 5: Vereinfachte Darstellung zur Entstehung einer Aufnahme an der Optischen Kohärenztomographie. **Schritt 1:** Eine Darstellung eines A-Scans mit zahlreichen Amplituden. Die Amplitudenhöhe variiert je nach Reflexivität des Gewebes, die Amplitudenposition ist je nach zeitlicher Dauer der Reflexion zurück zum Messinstrument sortiert. Die Amplitudenhöhe wird farbkodiert / graustufenkodiert auf einer Skala mit einem Pixel Breite dargestellt. **Schritt 2:** Eine weitere A-Scan Amplitude wird in einem definierten Abstand zur vorhergehenden A-Scan Amplitude gescannt und wiederum farbkodiert dargestellt. **Schritt 3:** Weitere 7 A-Scan Amplituden kommen hinzu. Für jeden weiteren A-Scan wird ein neuer Pixel-Balken zu den bereits analysierten hinzugefügt. **Schritt 4:** Weitere 65 A-Scans werden nach und nach hinzuaddiert. Eine farbkodierte Abbildung aus insgesamt 65 Amplitudenscans entsteht. Die ersten Schichten lassen sich bereits erkennen. **Schritt 5:** Insgesamt 1024 A-Scans nebeneinander. Jeder A-Scan hat einen definierten

Abstand zum nächsten, sodass detaillierte Maßangaben über die so entstandene Abbildung möglich werden. Das hier entstandene Bild wird B-Scan bezeichnet.

1.7.2. Spectral-Domain & Swept-Source

Beim Fourier-Domain OCT (FD-OCT) wird das Interferenzsignal spektral aufgelöst analysiert [Häusler 1998, Podoleanu 2012]. Dies hat den Vorteil, dass die Empfindlichkeit des Gesamtsystems erhöht wird und der Referenzarm-Spiegel nicht bewegt werden muss, was zusätzlich zu einer erhöhten Aufnahmegeschwindigkeit führt [Choma 2003, Boer 2003, Podoleanu 2012]. Die Aufnahmen der Spektralkanäle können mit einem Spektrometer aufgezeichnet werden (Spectral-Domain OCT = SD-OCT, Abbildung 6), wodurch die spektrale Information räumlich verschlüsselt analysiert werden kann [Fercher 2003]. Wird eine monochromatische Lichtquelle verwendet, die zu schnellen und definierten Wellenlängenwechseln fähig ist (Swept-Source OCT = SS-OCT, Abbildung 7), kann wiederum zur Analyse ein Detektor verwendet werden, um die zeitliche spektrale Information zu analysieren [Choma 2003].

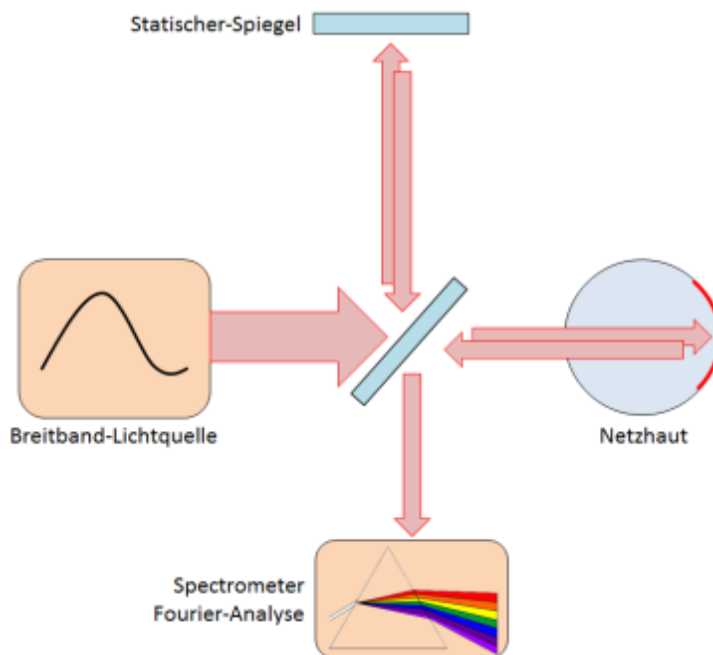


Abbildung 6: Schematischer Aufbau einer Spectral-Domain oder Fourier-Domain Optischen Kohärenztomographie.

Die laterale Abtastrate der SD-OCT Geräte variiert zwischen 32.000 und 80.000 A-Scans/Sek, während die SS-OCT Geräte Abtastraten zwischen 100.000 und 400.000 A-Scans/Sek erreichen können.

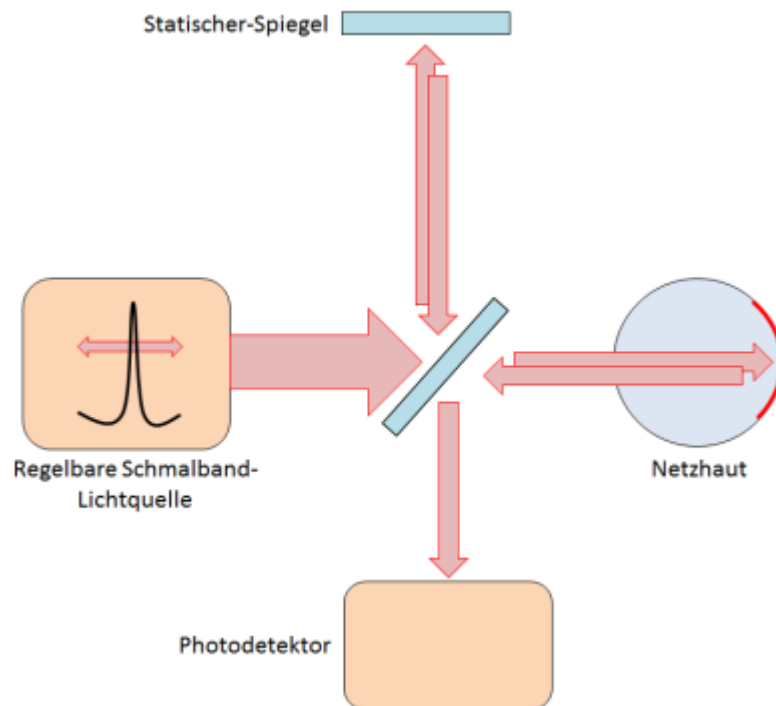


Abbildung 7: Schematischer Aufbau einer Swept-Source Optischen Kohärenztomographie.

1.7.3. Table-Mounted & Handheld

Typische Geräte zur SD-OCT oder SS-OCT sind am Tisch montiert und mit einer Kinn- und Stirnstütze versehen. Zu einer erfolgreichen Untersuchung bedarf es eines aufrecht sitzenden und für eine zumindest kurze Zeit kooperativen Patienten, der Anweisungen zur Durchführung der Untersuchung verstehen und umsetzen kann [Scott 2009, Bowl 2016]. Eine Untersuchung an einem Tischgerät ist ab einem Alter von 4 Jahren praktikabel [Bowl 2016].

Für den Einsatz in der pädiatrischen Ophthalmologie wurden Geräte entwickelt, bei denen eine handgehaltene Messsonde mit dem lichtemittierenden Hardware-Turm über ein optisches Kabel verbunden ist und somit beliebig mobil an den Patienten herangeführt werden kann. Veränderte Messprotokolle und die handgehaltene Sonde erlauben somit schnelle Aufnahmen in verschiedenen Körperpositionen (sitzend, liegend) [Scott 2009, Maldonado 2010, Bowl 2016].

1.7.4. OCT der Netzhaut

Bei einer gesunden Netzhaut besteht das A-Scan-Profil in axialer Scanrichtung aus einer definierten Abfolge von Amplituden, die die unterschiedlich starken Gewebereflexionen

einzelner Netzhautschichten repräsentieren. Einzelne Reflektivitätsmuster entsprechen nicht immer den sichtbaren Schichten in der Histologie. Insbesondere Photorezeptoraußensegmente der Zapfen und Stäbchen und die mitochondrienreichen Photorezeptorbestandteile zeigen eine erhöhte Reflektivität, was zur Darstellung mehrerer deutlich unterscheidbarer Banden im OCT führt [Spaide 2011, Jonnal 2014]. Folgende Schichten lassen sich im OCT in der peripheren Netzhaut unterscheiden (Abbildung 8) [Curcio 2011]:

1. Retinales Pigmentepithel (retinal pigment epithelium = RPE);
2. Äußere Segmente der Photorezeptoren (outer segments = OS);
3. Innere Segmente der Photorezeptoren (inner segments = IS);
4. Externe limitierende Membran (ELM)
4. Äußere Körnerschicht (Zellkerne der Photorezeptoren / outer nuclear layer = ONL);
5. Äußere plexiforme Schicht (Synaptische Verschaltungen zwischen Photorezeptoren sowie Horizontal-, Bipolar- und Amakrinzellen / outer plexiform layer = OPL; im OCT schwer zu trennen von der Henle'schen Faserschicht);
6. Inneren Körnerschicht (Zellkerne der Horizontal-, Bipolar- und Amakrinzellen / inner nuclear layer = INL);
7. Innere plexiforme Schicht (Von Horizontal-, Bipolar- und Amakrinzellen ausgehenden Axone / inner plexiform layer = IPL);
8. Ganglienzellschicht (Ganglienzellkörper / ganglion cell layer = GCL);
9. Nervenfaserschicht (Axone der Ganglienzellen / nerve fiber layer = NFL).

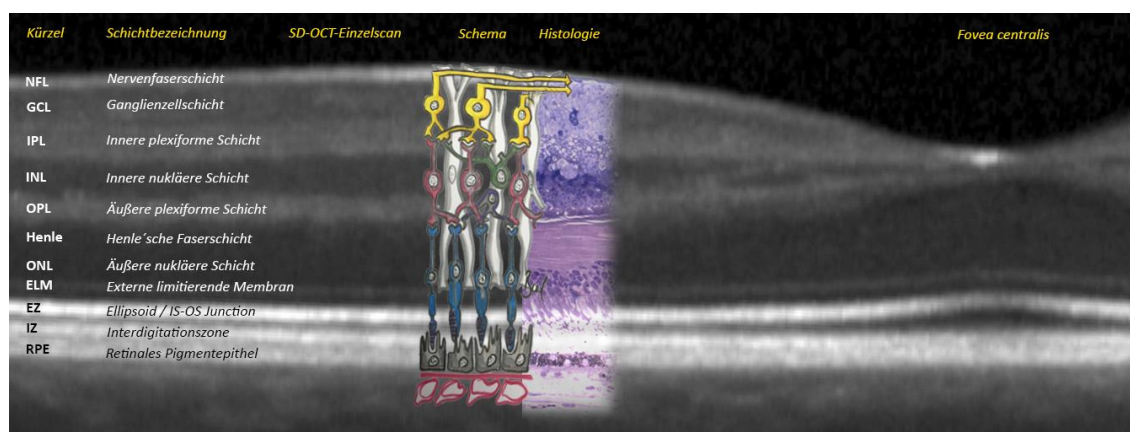


Abbildung 8: Vergleich der Netzhaut-Histologie und der Reflektivitätsmuster in der Optischen Kohärenztomographie (histologische Aufnahme modifiziert nach [Curcio 2011]; Spektal-Domain-OCT mit Spectralis OCT (HRA II, Heidelberg Eng, Deutschland).

1.7.5. Optische Kohärenztomographie Angiographie

Die Optische Kohärenztomographie Angiographie (OCTA) erweitert die Anwendungsmöglichkeiten sowohl von Spectral-Domain als auch von Swept-Source OCT Geräten [Spaide 2015]. Die OCTA erweitert die nicht-invasive Bildgebung der OCT um eine interne Bewegungskomponente [Spaide 2015]. Durch einen errechneten Bewegungskontrast können hochauflösende Verfahren den Blutfluss visualisieren [Schwartz 2014]. OCTA bedient sich dabei der Verrechnung zweier örtlich exakt passender OCT B-Scans im kurzen zeitlichen Versatz und kann durch Dekorrelation den Unterschied zwischen den beiden B-Scans darstellen (Abbildung 9). Somit stellen die Unterschiede die Bewegung von Erythrozyten in Netzhautgefäßen dar [Kim 2013, Schwartz 2014, Spaide 2014]. Zur Bewegungserfassung werden in der OCTA entweder die Amplitudendekorrelation, bei der die Amplitudenunterschiede vermessen werden, oder die Phasenvariation, also die Lichtreflektionsanomalien beim Auftreffen auf bewegliche Objekte, verwendet [Spaide 2014].

Im Unterschied zur Fluorescein-Angiographie (FA) wird zur Gefäßdarstellung kein intravenöses Kontrastmittel benötigt. Die Information der OCTA ermöglicht eine dreidimensionale Betrachtung unterschiedlicher Netzhautgefäßsysteme, während die FA auf eine zweidimensionale Betrachtung reduziert ist [de Carlo 2015]. Während die FA jedoch zeitlich verschiedenartige Aufnahmen ermöglicht, bei der das An- und Abfluten des Kontrastmittels visualisiert werden kann oder Bereiche anzeigt, an denen Flüssigkeit im Gewebe versickert (Leckagen), zeigt die OCTA lediglich sich bewegende Erythrozytenverbände an, die mit einer bestimmten Geschwindigkeit fließen müssen, um erkannt zu werden [de Carlo 2015, Spaide 2015]. Leckagen, Aneurysmen oder langsamer fließendes Blut kann durch OCTA nicht angezeigt werden [Spaide 2015]. Aufgrund der mehrdimensionalen Auflösung des Bewegungsmusters bei OCTA-Aufnahmen ist aber eine Analyse unterschiedlicher Gewebetiefen möglich [de Carlo 2015]. Eine getrennte Betrachtung des oberflächlichen und tiefen Plexus sowie tiefer gelegenen Choroidalgefäße wird möglich [de Carlo 2015]. Dies war mit der strikt zweidimensionalen en-face Aufnahmetechnik bei der Fluorescein-Angiographie mit sich überlagernden Gefäßnetzwerken nicht möglich [Spaide 2015].

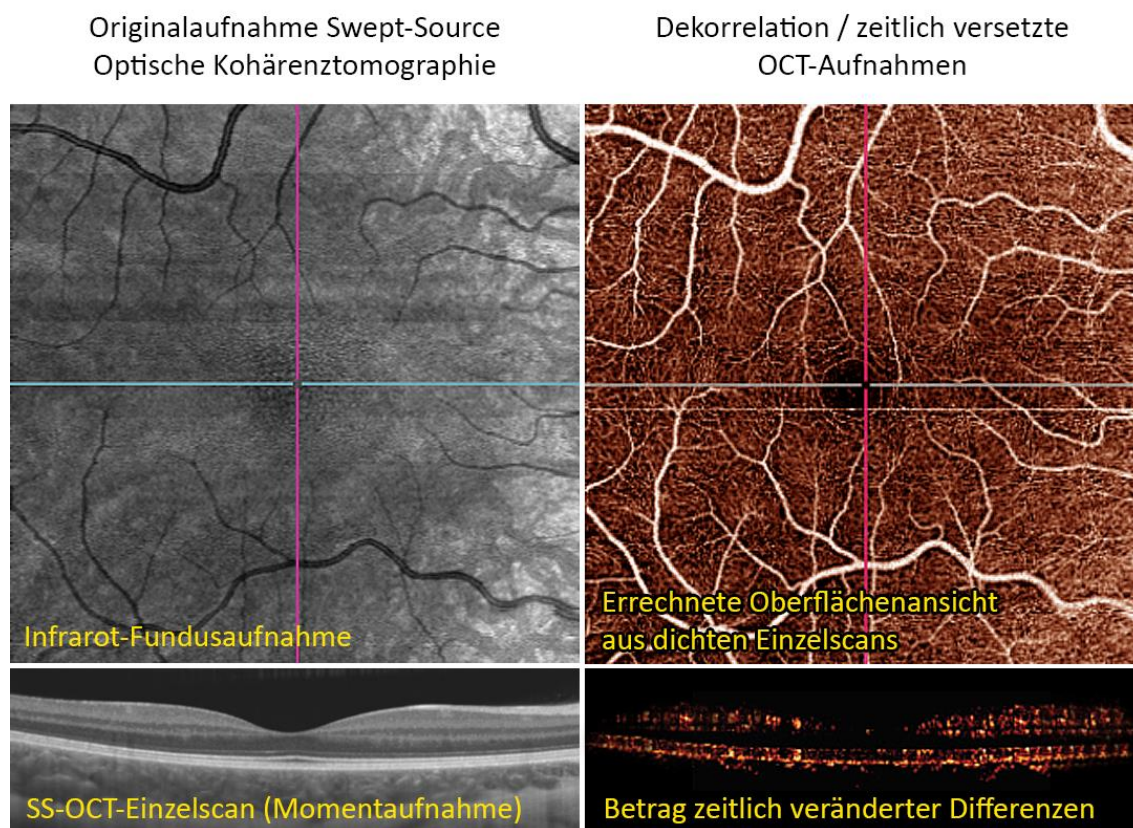


Abbildung 9: Vergleich einer klassischen OCT-Darstellung mit einer Dekorrelations-Analyse der OCT Angiographie. Abbildungen eines termingeborenen gesunden Kindes (7 Jahre alt) aufgenommen mit dem DRI-OCT Triton (Swept-Source OCT; Topcon, USA).

Die derzeit gängigen OCTA-Algorithmen ermöglichen Aufnahmen zwischen 3mm^2 bis 12mm^2 und werden klassischerweise in vier Tiefensegmente unterteilt: der oberflächliche (superfizielle) und tiefe Plexus, die äußere Retina und die Choriokapillaris.

1.8. Ziele der Doktorarbeit

In den letzten Jahren konnte bei Frühgeborenen mit und ohne Frühgeborenenretinopathie in der Anamnese in der Spectral-Domain optischen Kohärenztomographie (SD-OCT) eine flachere oder völlig fehlende foveale Einsenkung mit deutlich überlagernden Schichten innerer Netzhaut gezeigt werden [Hammer 2008, Bowl 2016, Wu 2012, Villegas 2014, Dubis 2013, Vajzovic 2012, Maldonado 2012]. In kleinen Pilotstudien konnte bereits eine kleinere avaskuläre Zone bei diesen Kindern dargestellt werden [Lepore 2014, Henaine-Berra 2014]. In anderen Studien wurde zudem vermutet, dass die zentrale Choroidea-Dicke und somit die Versorgung äußerer Netzhaut mit Veränderungen des fovealen Bereichs zusammenhängen könnten [Erol 2016, Anderson 2014, Wu 2013]. Für diese Untersuchungen wurden SD-OCT Geräte verwendet, die eine deutlich langsamere

Abtastrate aufweisen und damit insbesondere von jungen Patienten eine höhere Compliance erfordern. Eine Korrelation fovealer Morphologie sowie innerer und äußerer Netzhautschichten mit der avaskulären Zone wurde bisher nicht durchgeführt.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist eine Struktur-Funktions-Korrelation fovealer Messparameter, der avaskulären Zone, subfovealer choroidaler Schichtdicke und bestkorrigierter Sehschärfe bei frühgeborenen Kindern mit behandelter oder spontan regredienter Frühgeborenenretinopathie im Vorschulalter. Die Ergebnisse werden im Vergleich zu gleichaltrigen termingeborenen Kindern und jungen Erwachsenen analysiert. Zu evaluieren ist der Einfluss der Frühgeborenenretinopathie und/oder ein möglicher Vorhersagewert morphologischer Befunde fovealer OCT-Schichten, fovealer avaskulären Zone oder subfovealer Choroidea-Dicke auf die Sehschärfe.

2. Material und allgemeine Methodik

2.1. Studienart

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive Querschnittsuntersuchung in der Langzeitnachverfolgung ehemals frühgeborener Kinder mit behandelter und spontan regredienter Frühgeborenenretinopathie in der Anamnese. Die Datenauswertung bildgebender Verfahren erfolgte explorativ. Vergleichend zu den Befunden der ehemals frühgeborener Kinder wurden altersentsprechende augengesunde termingeborene Kinder und termingeborene Erwachsene untersucht.

Für die Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission am Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vor (Antrag Nr. 150/09). Mindestens ein Erziehungsberechtigter stimmte im Einvernehmen der Kinder nach vorausgegangener mündlicher und schriftlicher Aufklärung den Untersuchungen zu. Die erwachsenen augengesunden Probanden wurden direkt mündlich und schriftlich aufgeklärt. Alle Untersuchungen wurden unter Beachtung der Bestimmungen in der „Deklaration von Helsinki (Version 2013)“ durchgeführt.

2.2. Studienteilnehmer

Die an der Studie teilnehmenden ehemaligen Frühgeborenen sind zwischen 2009 und 2014 entweder in der Universitätsklinik Gießen oder Siegen geboren worden. Alle teilnehmenden Kinder gehörten nach der Definition zur Gruppe extrem-frühgeborener Kinder mit einem Geburtsgewicht $\leq 1500\text{gr}$ und/oder einem Gestationsalter < 32 . Woche. Für alle Kinder wurde ein reguläres ophthalmologisches Screening mit zusätzlicher objektiver Dokumentation der Befunde mithilfe einer digitalen Weitwinkelkamera (RetCam II, Massie Research Laboratories, Pleasanton, CA, USA oder RetCam III, Clarity, Pleasanton, CA, USA) durchgeführt. Die gegebenenfalls notwendige Therapie der ROP der Kinder erfolgte in der Universitätsaugenklinik Gießen mit Laserphotokoagulation oder intravitrealer Bevacizumab Monotherapie. Es wurden nur Kinder ohne das Vorhandensein psychologischer oder gröberer neurologischer Abweichungen, neonataler Hypoglykämien, interventrikulärer Hämorrhagien oder hypoxisch-ischämischen Enzephalopathien in der Anamnese eingeschlossen. Geburtsgewicht, Gestationsalter, Stadium und Zone der

ROP in der Anamnese sowie die angewandte Therapie konnten aus der kliniksinternen Datenbank erhoben werden.

Die altersangepassten termingeborenen Kinder wurden aus dem Umfeld der Mitarbeiter der Universitätsaugenklinik Gießen rekrutiert. Die erwachsenen termingeborenen Probanden wurden aus Mitarbeitern der Universitätsaugenklinik Gießen, der daran angeschlossenen Lehranstalt für Orthoptisten sowie dem Labor für molekulare Ophthalmologie rekrutiert. In der Anamnese der Normprobanden konnten keine ophthalmologischen oder systemischen Vorerkrankungen eruiert werden.

Folgende Informationen wurden in der vorliegenden Studie nach Aktenlage erhoben und flossen bei der Auswertung demographischer und funktioneller Ergebnisse ein:

- Bestimmung der Refraktion mit Autorefraktometrie (Oculus/Nidek AR-310A, Gamagori, Japan); Berechnung des sphärischen Äquivalents (SER) nach der Formel: $SER = \text{Sphäre (Dioptrien)} - \frac{1}{2} * \text{Zylinder (Dioptrien)}$
- Bestkorrigierter Visus mit der logarithmisch skalierten Visus-Tafel „ETDRS“ + Light Box (Precision Vision, La Salle, USA); je nach Fähigkeit und Alter des Probanden logarithmisch skalierten „ETDRS Patti-Pics“ (Precision Vision, La Salle, USA)
- Orientierende Motilitätsprüfung auf Augenbeweglichkeit und -stellung
- Prüfung des räumlichen Sehens mit dem Lang-Stereotest I und II (Lang-Stereotest AG, Schweiz)
- Bestimmung des Führungsauges (Rosenbachscher Visierversuch)

Folgende Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie wurden für augengesunde Normprobanden definiert:

- Ametropie < 2,5dpt sphärisch und <1,5 zylindrisch
- Keine manifeste Augenstellungsabweichung (Strabismus)
- Räumliches Sehen: Lang-Stereotest I positiv
- Keine bekannte Anamnese der Frühgeburtlichkeit (Termingeburt und Normgewicht zum Geburtszeitpunkt)
- Keine anamnestisch bekannten Augenerkrankungen

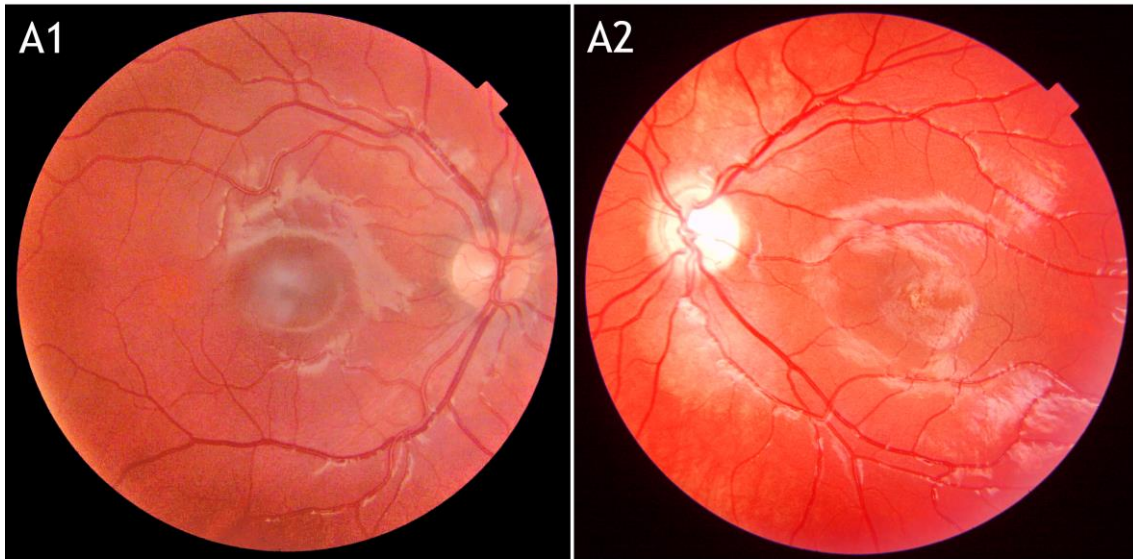
2.2.1. Genutzte Systeme zur Bildgebung

Alle Probanden wurden mithilfe der folgenden bildgebenden Systeme untersucht:

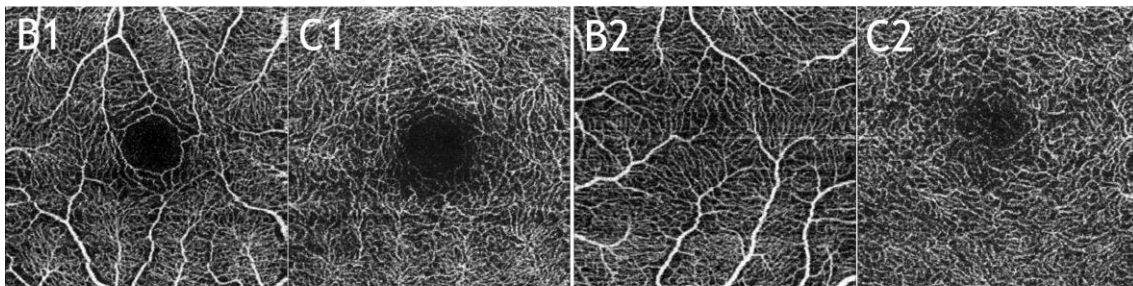
- Zentraler Einzelscan am DRI-OCT Triton des Führungsauges inklusive Foveola-Anschnitt (Abbildung 10 und 11)
- Zentrale OCT-Angiographie des oberflächlichen und tiefen Plexus am DRI-OCT Triton (Abbildung 10 und 11)
- Zentraler Einzelscan am Envisu C2300 inklusive Foveola-Anschnitt (Abbildung 10 und 11)

Die Untersuchungen der Probanden wurden von erfahrenen Anwendern durchgeführt, um eine Vergleichbarkeit der Untersuchungsgeschwindigkeiten zu gewährleisten. Die Rohdatensätze der jeweiligen bildgebenden Untersuchung bilden den methodischen Hauptteil der zugrunde liegenden Dissertation.

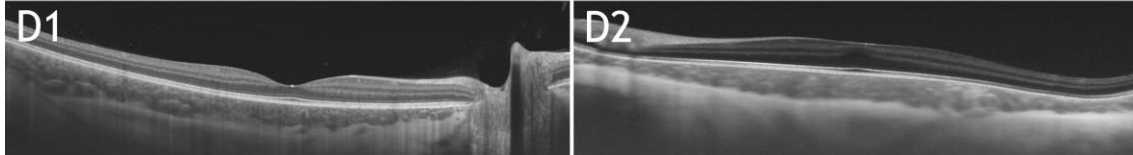
Fundusaufnahme (Echtfarben) am DRI-OCT Triton (SS-OCT, Topcon, USA)



OCT-Angiographie am DRI-OCT Triton (SS-OCT, Topcon, USA)



Zentraler OCT Einzelscan am DRI-OCT Triton (SS-OCT, Topcon, USA)



Zentraler OCT Einzelscan am Envisu C2300 (SD-OCT, Leica Microsystems, Deutschland)

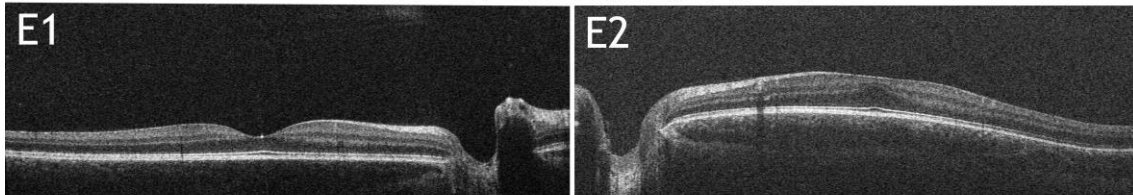


Abbildung 10: Erhobene Rohdaten von zwei Studienteilnehmern (1. Termingeborenes Kind; 2. Frühgeborenes Kind mit behandelter ROP). (A) Echtfarben-Fundusaufnahme am SS-OCT. (B) OCTA des oberflächlichen Plexus. (C) OCTA des tiefen Plexus. (D) OCT zentraler Einzelscan am SS-OCT. (E) OCT zentraler Einzelscan am handgehaltenen SD-OCT.

2.3. Bildgebende Verfahren

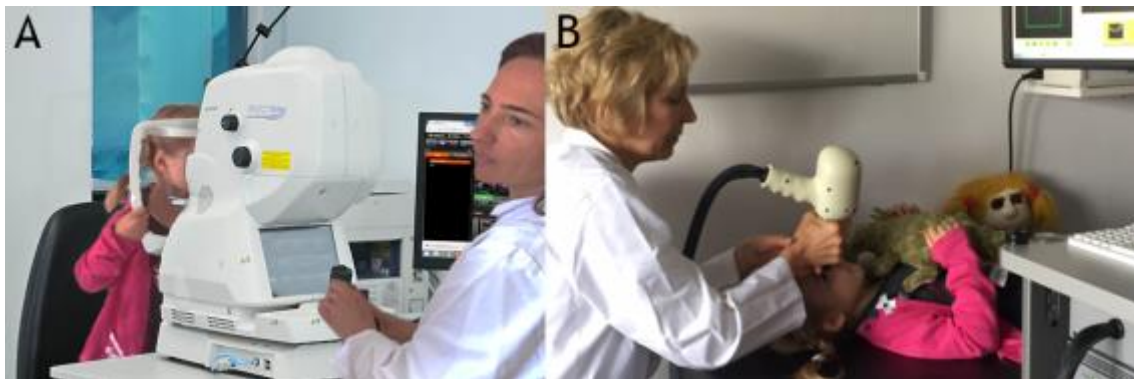


Abbildung 11: Vergleich verschiedener OCT-Untersuchungsmethoden. **(A)** kooperatives 4-jähriges Mädchen am Tischgerät des Swept-Source-OCT (DRI OCT Triton) in sitzender Position mit Kopf in der Kinn- und Stirnhalterung. **(B)** 4-jähriges Kind in liegender Position am Handgehaltenen Spectral-Domain OCT (Envisu C2300) ohne Kopffixierung.

2.3.1. Swept-Source-OCT

Das Tischgerät DRI OCT Triton (Topcon, NJ, USA) wurde für die Aufnahme der OCT-Angiographie verwendet (Abbildung 11A) und stand der Universitätsaugenklinik Gießen im Zeitraum von 2016 und 2017 für zwei Testphasen von jeweils fünf Wochen durchgängig zur Verfügung. Die Bereitstellung dieses Gerätes beinhaltete dabei nicht nur das kommerziell erhältliche Gerät, sondern auch einen Software-Prototyp, welcher einen besseren und schnelleren Ausgleich von Fixationsungenauigkeiten ermöglichte. Dies ist insbesondere bei sehr jungen Studienteilnehmern von Vorteil.

Das Triton arbeitet mit der Swept-Source Technik und erreicht Scan-Abtastraten von 100.000 A-Scans/s. Hierbei wird eine Schmalband-Laserlichtquelle mit einem Amplitudenmittel von 1050nm verwendet. Die 6x6mm und 3x3mm Angiographie-Fenster (zeitlich getriggert Volumenscan) wurden auf die Fovea des Probanden ausgerichtet. Über eine infrarote Fundusübersicht wird eine exakte Scanalignierung erreicht.

Zur Durchführung muss der Patient am Gerät das Kinn und die Stirn in die dafür vorgesehen Platzhalterungen einlegen und im Objektiv des SS-OCT ein Fixationskreuz ansehen. Die klassische vom Hersteller vorgesehene Untersuchung beinhaltet eine infrarote Übersichtsaufnahme, einen zentralen (fovealen) Singlescan und eine Echtfarben-Fundusaufnahme. Im Anschluss erfolgt die OCTA-Untersuchung, bei welcher der Patient weiterhin auf das Fixationskreuz schaut und versucht seinen Blick so ruhig wie möglich zu halten. Das Triton arbeitet mit einem infraroten Eyetracker, welcher die exakte Augenfixation anhand des Gefäßbildes am Augenhintergrund bestimmt und die Scans mit einer

fest vorgegebenen Scanmittelung überlagert. Durch die Vorgabe der OCTA einen Scan an der exakt gleichen Stelle zu einem zeitlich versetzten Zeitpunkt zu messen, wird die Fixierung des Patienten zum kritischen Punkt im gesamten Messsystem.

Die Untersuchung am OCT wurde so lange wiederholt, bis eine zentrale foveale Aufnahme vorhanden war. Die Fovea wurde anhand von Kriterien identifiziert, welche von Mohammad et al. definiert wurden [Mohammad 2011]. Diese beinhalten eine foveale Einsenkung, Verdünnung der inneren Schichten der Retina, zunehmende Wölbung der äußeren nukleären Schicht und die Verlängerung der Photorezeptoraußensegmente. Fehlte eine foveale Einsenkung, wurde eine Aufnahme angestrebt, welche den Sehnervenkopf, den oberen und unteren Gefäßbogen gleichzeitig darstellt. Infrarot- und Echtfarbenaufnahmen wurden zur Dokumentationszwecken nur einmalig wiederholt. Eine Untersuchung mit der OCTA wurde so lange bei jedem Studienteilnehmer durchgeführt, bis eine Aufnahme des Führungsauges mit auswertbarer fovealen avaskulären Zone evaluiert werden konnte.

2.3.2. Handheld-OCT

Die Handgehaltene Optische Kohärenztomographie wurde mit dem SD-OCT Gerät Envisu C2300 (Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland) durchgeführt (Abbildung 11B). Das Gerät besteht aus einer Messsonde, welche über ein 1,3m langes flexibles Glasfaserkabel mit einem portablen Systemturm verbunden ist. Neben dem eigentlichen Steuerungscomputer besitzt das System einen manuell einstellbaren Referenzarm, welcher nach Herstellerangaben an die jeweilige Achsenlänge des Patienten angepasst werden muss. Die handgehaltene Messsonde besitzt zudem eine manuelle Fokusanpassung mit einer Bandbreite zwischen -12 und +10 Dioptrien. Das Envisu C2300 System arbeitet mit einer Abtastrate von 36.000 A-Scans/s und einer maximalen axialen Auflösung von 2,4µm/Pixel im retinalen Gewebe [Maldonado 2010]. Die infrarote Breitband-Laserlichtquelle wird mit einer Amplitudenspitze von 840µm angegeben.

Im Unterschied zu gängigen tisch-montierten Geräten besitzt das Envisu C2300 keine Möglichkeit zur infraroten Übersichtsaufnahme des Fundus. Eine Eyetracker-Unterstützung der Scanpositionierung ist daher nicht möglich, eine Parallelisierung oder Alignierung einzelner B-Scans im Scanverlauf nicht vorgesehen. Bei sicher fixierenden Patienten wird die Oberfläche des dicht gescannten Volumenscans zu einer zweidimensionalen Übersichtsaufnahme verrechnet, wodurch eine Orientierung ermöglicht wird.

Die Untersuchung wird in der Gießener Augenklinik in liegender Position durchgeführt. Bei jeder Untersuchung wurden rechteckige C-Scans (Volumenscans) in der Größe von 12x12mm durchgeführt. Jeder Volumenscan beinhaltet 100 B-Scans mit jeweils 1024 A-Scans. Für eine adäquate Fokussierung auf die Netzhaut wird die handgehaltene Messsonde dem offenen Auge auf etwa 3cm genähert. Sobald die OCT-Reflexion im Live-Bildschirm erkannt wird, kann über einen Fußtaster die Aufnahme ausgelöst werden. Eine Mittelung (Averaging) einzelner B-Scans zur Verbesserung der Aufnahmequalität ist aufgrund des fehlenden Eyetracking nicht möglich. Bei Blickfolgebewegungen oder Fixationsverlust kann die Abbildung teilweise oder vollständig nicht aufgelöst werden, ebenso wie die zweidimensionale Übersichtsaufnahme verzogen wird, was eine Orientierung auf Fundus schwierig bis unmöglich macht.

Die Untersuchungen wurden so lange fortgeführt, bis mindestens eine Aufnahme mit zufriedenstellender Qualität die Fovea und den Sehnervenkopf darstellt. Die Fovea wurde anhand von Kriterien identifiziert, welche von Mohammad et al. definiert wurden [Mohammad 2011], welche weiter oben bereits beschrieben wurden.

2.4. Datenanalyse

2.4.1. Rohdatenakquise

Die Rohdaten des Envisu C2300 (Volumenscans) konnten vollständig exportiert und in ein geräteunabhängiges Schichtsegmentierungssystem der Justus-Liebig-Universität Gießen (DiOCTA, [Ehnes 2014]) importiert werden (*.OCT Datei). Nach Standardeinstellungen beinhaltete die Volumen-Scan- Rohdatei sämtliche 100 B-Scans eines Aufnahmedurchganges. Am Bedienbildschirm des Envisu C2300 wurde der erfolgreiche Durchgang identifiziert und die entsprechende Rohdatei konnte durch eine in das Bediensystem implementierte Export-Funktion auf einen externen Datenträger extrahiert werden.

Nach dem Import der Dateien in die DiOCTA-Software wurde ein einzelner, den Fovea-Kriterien entsprechender, fovealer Schnitt identifiziert und durch das System zunächst automatisch segmentiert. Aufgrund des hohen Rausch-Signal-Verhältnisses der Rohdatei musste die foveale Einsenkung bei 83,3% der Segmentierungsergebnisse in den inneren Netzhautschichten manuell korrigiert werden.

Die segmentierten Daten jeder einzelnen Netzhautschicht des fovealen Scans wurden aus DiOCTA als Zahlenkoordinaten extrahiert. Das Zahlenkoordinatensystem wurde anschließend in MatLab (MathWorks, Natick, USA) bzw. MS Excel (Microsoft, Redmond, USA) zur weiteren Analyse der Gesamtoberfläche der Retina und zur Berechnung der Verhältnisses der Äußeren nukleären Schicht zu Inneren Netzhautschichten (ONL+/IRL-Verhältnis) zur Beurteilung des Macular Developmental Arrest (MDA) extrahiert.

Die Daten des DRI-OCT Triton (foveale Einzelskans und OCT-Angiographie) konnten nur indirekt über Drittsysteme analysiert werden, da ein Zugriff auf die jeweiligen Rohdaten nicht möglich war. Daher wurden die jeweiligen in die Betrachtungssoftware des DRI-OCT Triton implementierten Bild-Exportfunktionen genutzt, um die Abbildungen für einzelne Untersuchungen zu sichern und zu analysieren. Um Bildkomprimierungsfehler zu vermeiden, wurden die Daten verlustfrei als *.PNG oder *.BMP extrahiert.

2.4.2. Bildanalyse avaskulärer Zone

Während einer OCTA-Aufnahme wurde der oberflächliche und tiefe Plexus simultan aufgenommen und berechnet. Nach Herstellereinstellungen wurde der oberflächliche Plexus zwischen der Schichtgrenze der Inneren Grenzmembran (ILM) + 2,6µm (in Richtung Glaskörperraum) und der Schichtgrenze der Inneren Plexiformen Schicht (IPL) + 15,6µm (in Richtung Glaskörperraum) angenommen. Der tiefe Plexus liegt zwischen der Schichtgrenze der Inneren Plexiformen Schicht (IPL) + 15,6µm (in Richtung Glaskörperraum) und einer parallel verlaufenden Grenze in einem Abstand von 70,2µm zum RPE hin. Die jeweiligen Aufnahmen der Angiographien der oberflächlichen und tiefen Plexus wurden mit der Maximalauflösung von 320x320 Pixel exportiert, unabhängig von dem gewählten Aufnahme Fenster von 3x3mm oder 6x6mm. Daher wurden 3x3mm Aufnahmen präferiert und während der Studienteilnehmeruntersuchung bevorzugt (Abbildung 12).

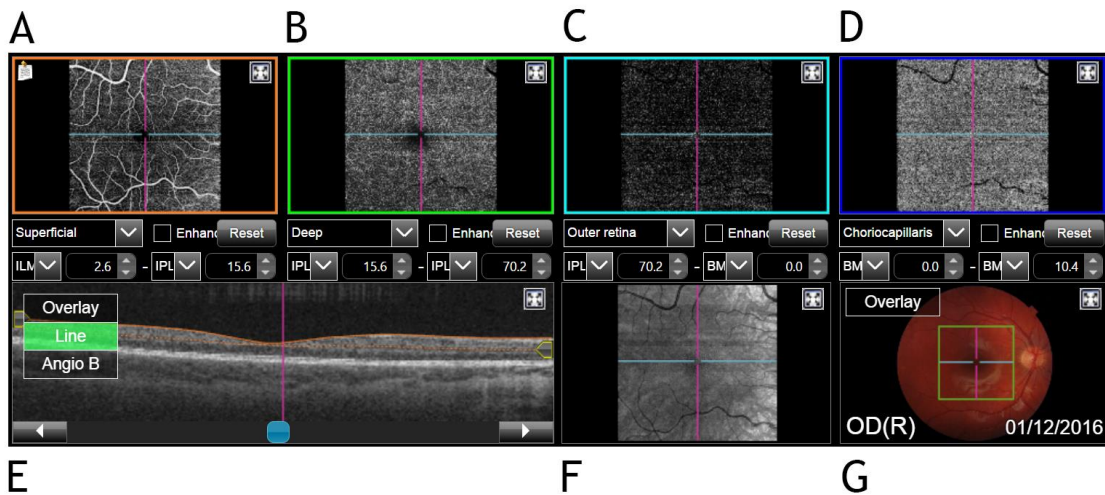


Abbildung 12: Screenshot des Aufnahme Fensters der OCT-Angiographie am Swept-Source OCT (DRI OCT Triton). (A) Übersichtsfenster des oberflächlichen Plexus (B) tiefer Plexus (C) Übersicht über Gefäße in der äußeren Netzhaut (D) Übersicht über Aderhautgefäße (E) Zugehöriger OCT Einzelscan, platziert über der zentralen avaskulären Zone des oberflächlichen Plexus. (F) Infrarote Übersichtsaufnahme. (G) Echtfarben-Fundusaufnahme mit Positionsmarkierung des OCT-Angiographiefensters.

Die exportierten Bilddaten wurden zur Weiterverarbeitung in das Bildbearbeitungs- und Analysesystem Photoshop CS6 Extended (Adobe Systems Inc., San José, CA, USA) importiert. Durch geringe Fixationsungenauigkeiten entstandene Bewegungsartefakte im zentralen Bereich wurden manuell ausgeglichen (Anpassung an Gefäßverlauf von Kapillaren und größeren Gefäßsträngen), demonstriert in Abbildung 13. Dabei wurden an jeweils zwei angrenzende, durch Bewegungsartefakte beeinträchtigte Bildausschnitte, drei markante Gefäßstellen identifiziert und die Außengrenzen der Gefäße markiert. Durch manuelle Verschiebung wurden die markierten Elemente angepasst.

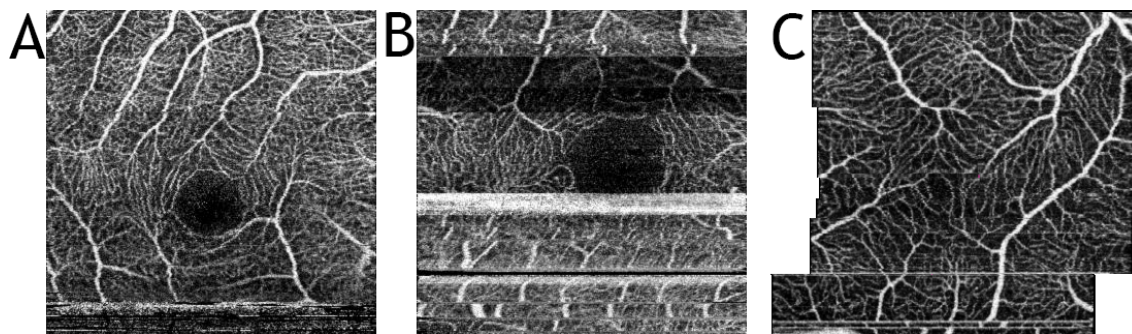


Abbildung 13: Bewegungsartefakt-Formen, welche bei der Untersuchung an der OCTA auftraten. (A) Bewegungsartefakt unterhalb der fovealen avaskulären Zone. (B) Multiple Bewegungsartefakte, welche auch die foveale avaskuläre Zone betreffen und diese somit nicht auswertbar ist. (C) Manuelle Korrektur milder Bewegungsartefakte, welche die foveale avaskuläre Zone ebenfalls betreffen.

Die exakte zentrale Foveaposition wurde anhand der vorgestellten Foveakriterien [Mohammad 2011] auf einem zugehörigen OCT-Schnitt erfasst und auf die überlagerte Angiographie-Aufnahme übertragen (Abbildung 14). Hierfür wurden die maßstabsgetreuen Abbildungen des OCT Einzelscans mit der nach Bewegungsartefakten korrigierten OCT-Angiographie Aufnahme manuell überlagert.

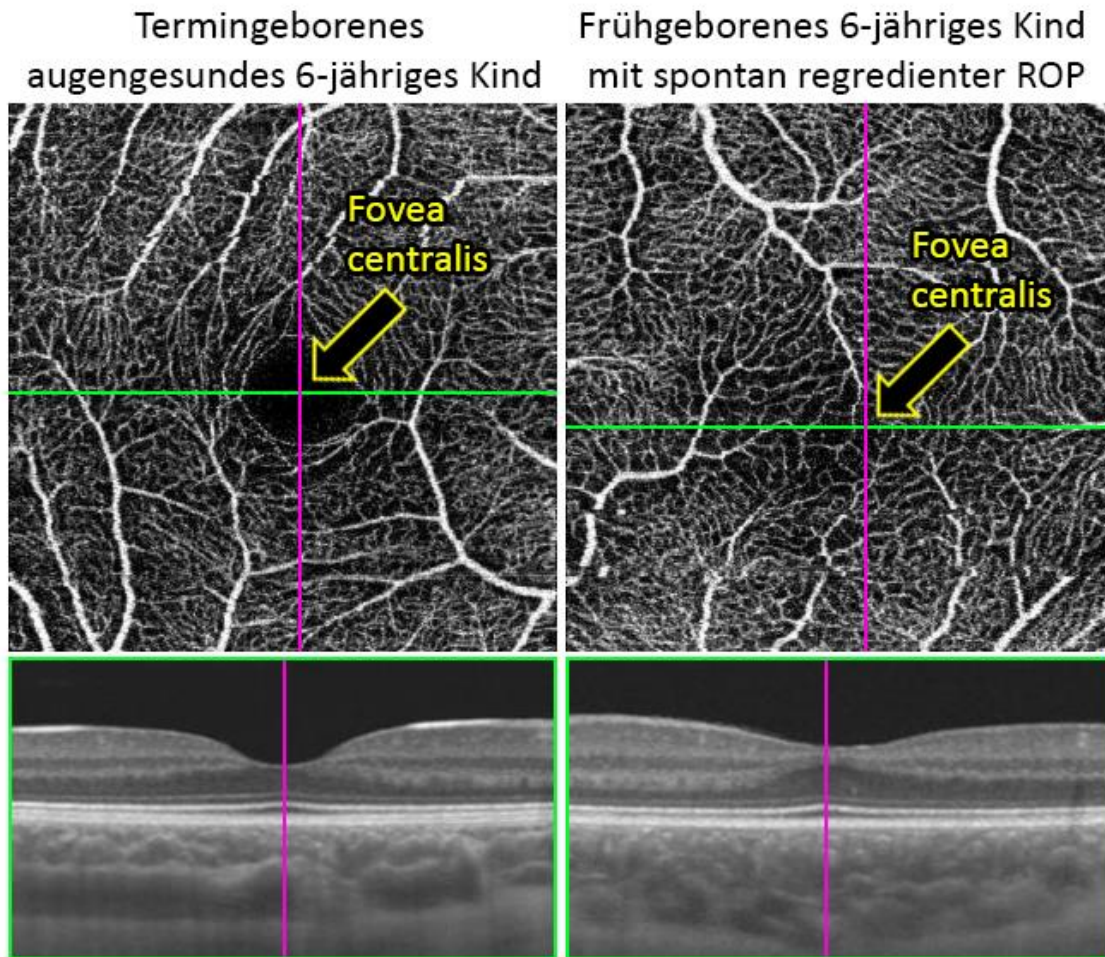


Abbildung 14: Einzelscan-Überlagerung mit OCTA Aufnahme des oberflächlichen Plexus. Der gelbe Pfeil markiert die zentrale Foveola-Position, identifiziert am OCT-Einzelscan. Die Foveola wurde anhand folgender Kriterien definiert: maximale foveale Einsenkung, Verdünnung der Schichten innerer Retina, zunehmende Wölbung der äußeren nukleären Schicht und die Verlängerung der Photorezeptoraussensegmente. (Abb. vorab veröffentlicht und modifiziert nach Bowl et al. 2018 in *Ophthalmology Retina*).

Der oberflächliche Plexus wurde mit dem „3D technical and imaging tool“, implementiert in Photoshop, manuell ausgewertet. Hierzu wurde der innere Bereich innerhalb der zentralen avaskulären Zone, welcher mit der Foveola übereinstimmte, semiautomatisch markiert und fehlerhafte Markierungen manuell korrigiert. Durch eine Schwellenwertveränderung wurde die Abbildung zunächst auf Schwarz/Weiß reduziert und die dadurch

entstandene dunkle Fläche der avaskulären Zone manuell und pixelgenau ausgemessen (Abbildung 15). Das Messprotokoll zeichnete dabei den Umfang, Durchmesser, maximale Höhe und Breite, sowie Kreisförmigkeit der Markierung auf.

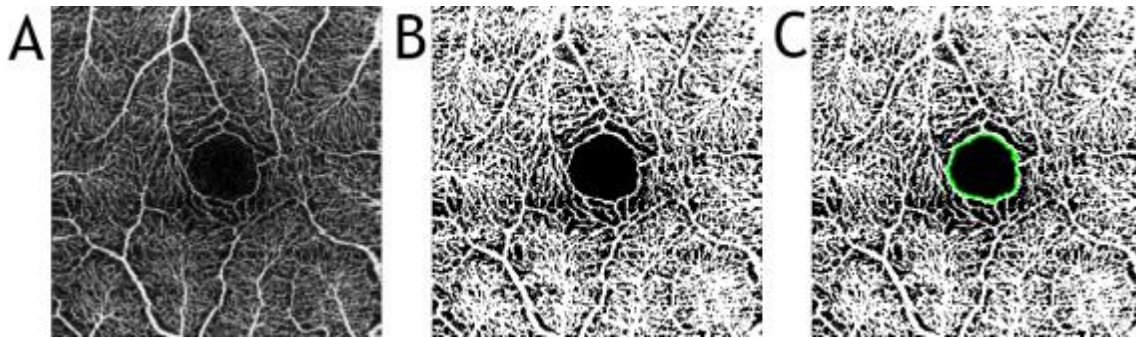


Abbildung 15: Darstellung zur Identifikation der fovealen avaskulären Zone des oberflächlichen Plexus. (A) Originalaufnahme der OCTA-Untersuchung. (B) Schwellenwertanpassung und Kontrasterhöhung zur detaillierten Grenzerkennung der avaskulären Zone. (C) Automatische Markierung der zentralen schwarzen Fläche mit Toleranz=1 (nur Schwarz). Manuelle Korrektur der Ränder, wenn nötig, erfolgt im Anschluss. Markierung ist pixelgenau.

Die Erscheinung des tiefen Plexus ist durch Schattenartefakte des überlagernden oberflächlichen Plexus gestört. Die genaue Messung der Grenzen des tiefen Plexus, insbesondere bei kleinen avaskulären Zonen im fovealen Bereich ist aus den unprozessierten Angiographien nicht möglich. Zur Subtraktion der Schattenartefakte wurde eine Subtraktionsanalyse von Photoshop eingesetzt. Diese erlaubte wiederum eine semiautomatische Markierung der tiefen avaskulären Zone mit Messprotokollaufzeichnung (Abbildung 16). Zur Subtraktionsanalyse wurden die beiden Abbildungen des tiefen und oberflächlichen Plexus übereinander gelagert und die Grauwerte des oberflächlichen Plexus von den Grauwerten des tiefen Plexus subtrahiert. Es entstand eine Abbildung des Gefäßplexus, welcher sich ausschließlich auf dem tiefen Plexus befand, ohne die Schatten oberflächlicher Gefäße.

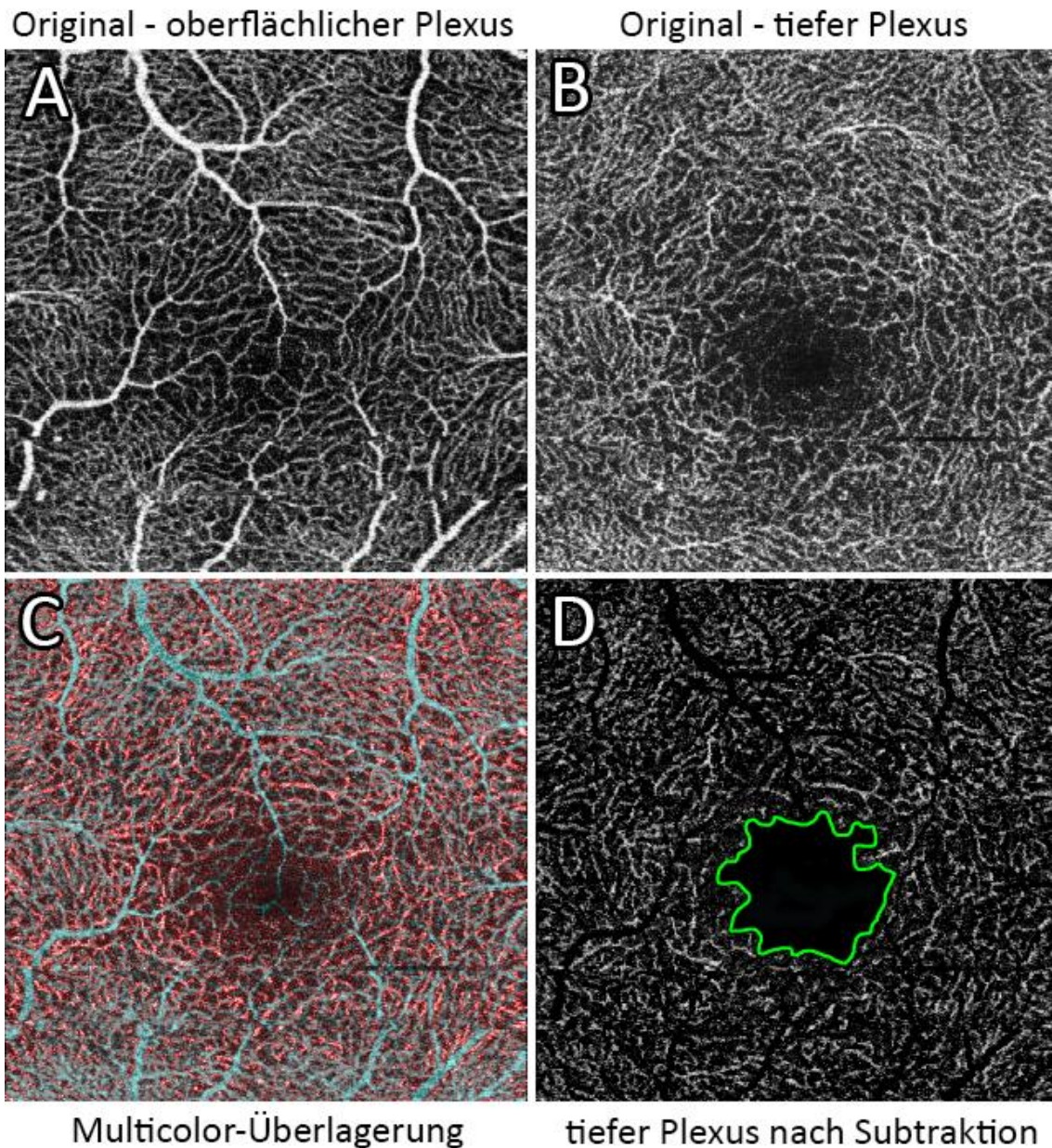


Abbildung 16: Darstellung der Subtraktionsmethode zur Analyse der Grenzen des tiefen Plexus. (A) Originalaufnahme des oberflächlichen Plexus (B) Originalaufnahme des tiefen Plexus mit (C) Eingefärbte Gefäßbilder des oberflächlichen und tiefen Plexus zur Demonstration der im fovealen Bereich sichtbaren Schattenartefakte des oberflächlichen Plexus in blau/türkis. (D) Nach erfolgter Subtraktion verbleibender tiefer Plexus ohne Schattenartefakte und mit markierter Fläche der tiefen avaskulären Zone.

2.4.3. Bildanalyse choroidale Dicke

Die choroidale Dicke wurde in den exportierten Bilddaten der Singlescans des Triton SS-OCTs gemessen. Hierzu wurden die gemittelten fovealen Einzelscans verwendet. Die Dicke der Choroidea wurde direkt unterhalb der Fovea und in Intervallen von 500µm bis 3mm nach nasal und temporal gemessen. Zur Messung wurde das Messprotokoll des „3D

technical and imaging tool“ in Photoshop CS6 verwendet. Die choroidale Dicke wurde definiert als die Distanz von der subretinalen Bruch’schen Membran bis zur äußersten hyperreflektiven Linie des choroidoskleralen Stroma (Abbildung 17).

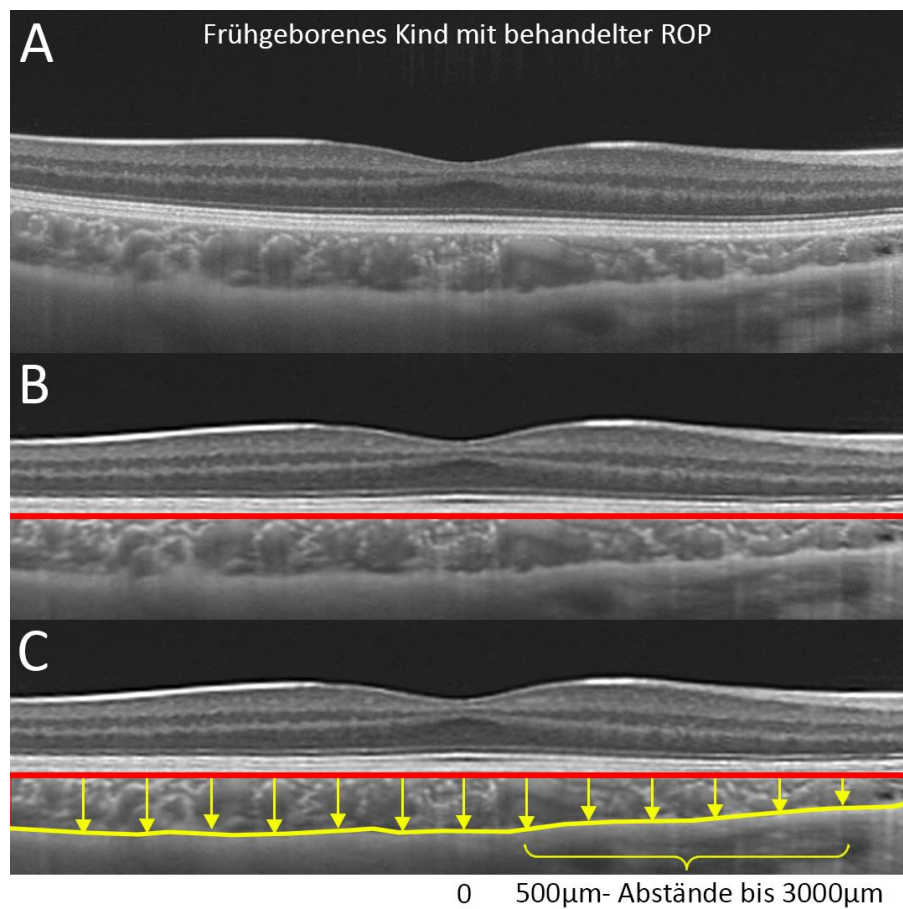


Abbildung 17: Methode zur Dickenbestimmung der Choroidea am Beispiel von einem zentralen Einzelscan am Swept-Source OCT (DRI-OCT Triton). (A) Originalaufnahme (B) Manuelle Angleichung des RPE-Niveaus. (C) Messung von der zentralen Markierung in der Fovea ausgehend alle 500µm bis nasal und temporal jeweils 3mm (3000µm).

2.4.4. OCT-Schichtsegmentierung

Die Dicke von sechs Netzhautschichten wurde aus OCT-Rohdaten des handgehaltenen SD-OCT Envisu C2300 quantifiziert. Die Segmentierung dieser Schichten erfolgt automatisch aus den importierten Rohdaten des OCT-Gerätes mit DiOCTA [Ehnes 2014]. Der zentrale Scan über der Fovea wurde für die jeweilige Segmentierung ausgewählt, nach erfolgter automatischer Segmentierung geprüft und bei fehlerhafter Zuordnung der Schichten durch das System manuell korrigiert. In der Regel mussten 4 von 5 zentraler Darstellungen innerhalb der Grenzen der Foveola manuell nachbearbeitet werden. Segmentiert wurden: Retinale Nervenfaserschicht (NFL), Ganglienzellsicht und Innere

plexiforme Schicht (GCL+IPL), Innere nukleäre Schicht und Äußere plexiforme Schicht (INL+OPL), Äußere nukleäre Schicht und Externe limitierende Membran (ONL+ELM; abgekürzt mit ONL+), Inneres Segment mit Innerem ellipsoiden Segment und Äußerem Photorezeptorsegment (Ellipsoid+OS) und das Retinale Pigmentepithel (RPE). Die Zentrale foveale Gesamtreinadicke wurde ausgehend vom fovealen OCT A-Scan als die Dicke vom inneren Aspekt der Internen limitierenden Membran (ILM) bis zum äußeren Aspekt des RPE definiert (Abbildung 18).

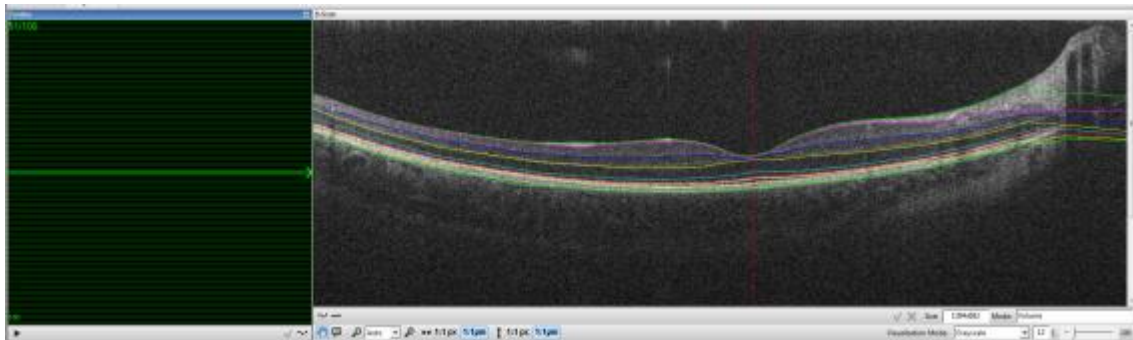


Abbildung 18: Ansicht eines automatisch segmentierten zentralen OCT-Einzelscans des handgehaltenen SD-OCT Envisu. Die gemessenen Schichten können nach erfolgter Segmentierung als Zahlen-diagramm exportiert und anschließend analysiert werden.

Entsprechend der bereits veröffentlichten Berechnung zur Beurteilung des Macular Developmental Arrest (MDA) wurde das Verhältnis von ONL+ zur Summe aller Inneren Netzhautschichten (NFL+GCL+IPL+INL+OPL = IRL) im fovealen Zentrum bestimmt (Abbildung 19 [Bowl 2016]).

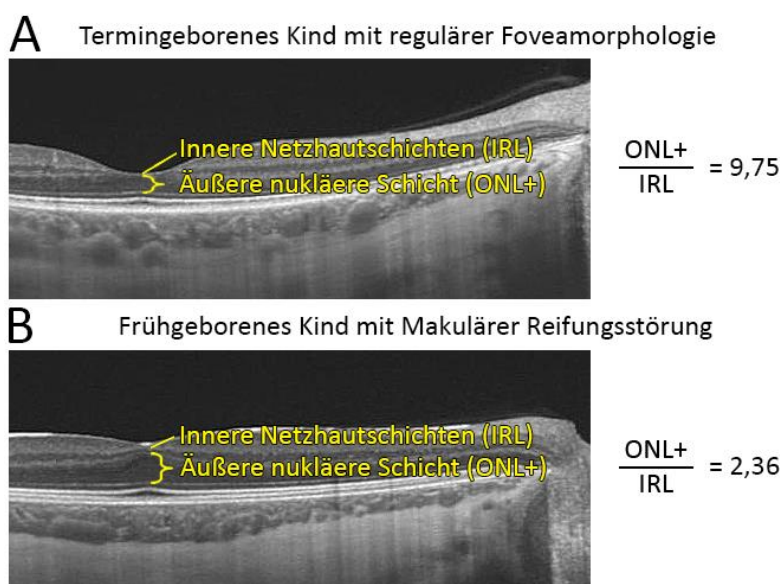


Abbildung 19: Demonstration der Berechnung des ONL+/IRL-Verhältnisses an zwei verschiedenen Studienteilnehmern mit verschiedenen Foveamorphologien; Aufnahmen mit Swept-Source OCT

(DRI-OCT Triton). Nach Bowl et al. entspricht ein ONL+/IRL-Verhältnis von $>6,5$ einer regulären Foveakonfiguration und $\leq 6,5$ einer Makulären Reifungsstörung (Macular Developmental Arrest: MDA) [Bowl 2016].

2.4.5. Foveale Einsenkung

Nach erfolgter Schichtsegmentierung mit DiOCTA und anschließender manueller Korrektur der Ergebnisse wurden die Schichtgrenzwerte für die Oberflächengrenzmembran als Zahlenwerte eines Koordinatensystems exportiert und mit einem Graph-Analyse-Modul des kommerziell erhältlichen MatLab (MathWorks, Natick, MA, USA) analysiert. Die Extremwerte (Hochpunkte) zur nasalen und temporalen Richtung von der Fovea ausgehend wurden automatisiert quantifiziert. Der foveale Durchmesser wurde als direkte lineare Verbindung zwischen beiden Extremwerten definiert. Die Tiefe der fovealen Einsenkung wurde als kürzeste vertikale Verbindung zwischen der zentralen Netzhautoberfläche und dem Extremwertvektor definiert. Die Fläche der fovealen Einsenkung wurde als Fläche zwischen Netzhautoberfläche und dem Extremwertvektor berechnet (Abbildung 20).

SD-OCT termingeborenes Kind / Messwerte zur Foveamorphologie

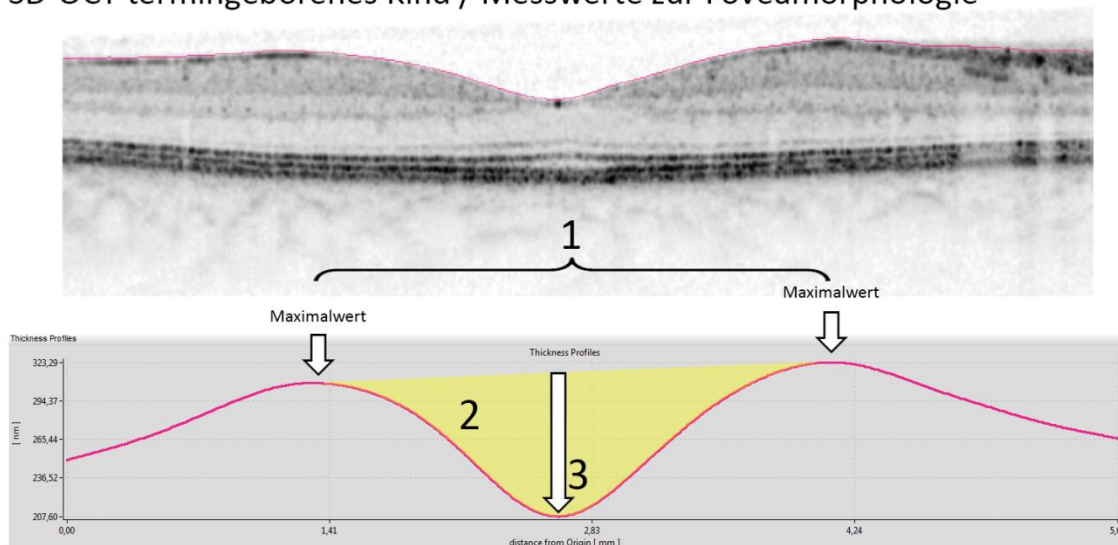


Abbildung 20: Die automatisch segmentierte und analysierte Oberflächengrenze der Netzhaut wurde auf geometrische Maßzahlen vermessen. 1= direkte Entfernung (Vektor) zwischen den Maximalpunkten des Makulawalls temporal und nasal der fovealen Vertiefung. 2= Fläche zwischen dem Vektor und der Netzhautoberfläche, definiert als Fläche fovealer Vertiefung. 3= maximale vertikale foveale Einsenkung, gemessen vom Vektor zum tiefsten Punkt der Netzhautoberfläche. (Abb. vorab veröffentlicht und modifiziert nach Bowl et al. 2018 in Ophthalmology Retina)

2.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der kommerziell erhältlichen Software SigmaPlot (Version 12.0, Systat Software, Erkrath, Deutschland) und Microsoft Excel (Version 2013, Microsoft, Redmond, WA, USA).

Bei den jeweiligen Tests wurde die Normalitätsverteilung mit dem „Shapiro Wilk normality test“ durchgeführt. „Kruskal-Wallis One-way ANOVA (Analysis of Variance) on ranks“ wurde verwendet, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen der frühgeborenen Kinder gegen termingeborene Kinder und Erwachsene zu messen. In der nachgeschalteten Post-hoc-Analyse wurde die „Dunn’s Method“ für den paarweisen Vergleich angewendet. Als globales α -Fehler-Niveau wird $P \leq 0,05$ angenommen. Die Bonferroni-Korrektur für multiples Testen wurde zur Anpassung des globalen Signifikanzniveaus verwendet.

Für die Ermittlung linearer Korrelationen wurde das lineare Regressionsmodell für zwei metrische Größen angewendet. In dreidimensionalen Darstellungen mit X-Y-Z-Koordinaten verschiedener zugehörigen Parameter wurde das „Density based clustering“ Verfahren (DBSCAN-Algorithmus) angewendet. Hierbei wurden nach sogenannten Clustern (Bündel, Schwarm) gesucht, um Signifikanzen zwischen einzelnen Parametern darzustellen. Der Silhouettenkoeffizient wurde als Maßzahl für die Güte der Anpassung jeweiliger Cluster verwendet.

3. Ergebnisse

Teilergebnisse zur Struktur-Funktions-Korrelation der fovealen avaskulären Zone mit bestkorrigierter Sehschärfe wurden veröffentlicht bei:

Bowl W, **Bowl M**, Schweinfurth S, Holve K, Knobloch R, Stieger K, Andrassi-Darida M, Lorenz B. **Optical coherence tomography angiography in young children with a history of retinopathy of prematurity.** *Ophthalmology Retina*. 2018; 2(9):972 - 978.

Teilergebnisse der Struktur-Funktions-Korrelation subfovealer Aderhautdicke mit bestkorrigierter Sehschärfe wurden veröffentlicht bei:

Bowl W, **Bowl M**, Schweinfurth S, Holve K, Andrassi-Darida M, Stieger K, Lorenz B. **Choroidal Thickness with Swept-Source Optical Coherence Tomography versus Foveal Morphology in Young Children with a History of Prematurity.** *Ophthalmic Res.* 2018;60(4):205-213

Eine entsprechende Erklärung zur jeweiligen Beteiligung der Erst-, Senior- und Co-Autoren liegt der Dissertation als Anlage anbei (Abschnitt 13). Bereits veröffentlichte Abschnitte, Tabellen oder Abbildungen sind in dieser Dissertationsarbeit als solche gekennzeichnet.

3.1. Messzeiten der Probanden

Zur Studienteilnahme konnten 13 ehemals frühgeborene Vorschul-Kinder mit behandelter ROP in der Anamnese und 15 ehemals frühgeborene Vorschul-Kinder mit spontan rückgebildeter ROP rekrutiert werden. Weitere 15 altersentsprechende augengesunde termingeborene Kinder und 20 junge Erwachsene nahmen an der Studie als Kontrollgruppen teil.

Bei gesunden Erwachsenen und der augengesunden Kontrollgruppe der Kinder dauerte die Untersuchung am Swept-Source OCT (Triton) im Durchschnitt $3,7 \pm 1,2$ (Mittel $\pm$ SD) Minuten pro Auge ohne Dateneingabe (Zeit gemessen ab Kopffixierung in Kinn- und Stirnstütze). Eine einzelne OCT-Angiographie Untersuchung benötigte in diesen beiden Gruppen im Durchschnitt 32 ± 5 (Mittel $\pm$ SD) Sekunden. Die Untersuchung am handgehaltenen Spectral-Domain OCT (Envisu) benötigte $5,1 \pm 2,8$ Minuten (Mittel $\pm$ SD) bei

der Kontrollgruppe. Bei Kindern mit ROP in der Anamnese dauerte die Untersuchung am Swept-Source OCT signifikant länger – im Durchschnitt $7,9 \pm 3,2$ (Mittel $\pm$ SD) Minuten pro Auge. Insbesondere die OCT-Angiographie musste häufig (bei 6 von 13 Kindern) mehrmals wiederholt werden, bis eine qualitativ auswertbare Aufnahme der fovealen avaskulären Zone vorlag. Die OCT-Angiographie Aufnahmen dauerten ebenfalls signifikant länger - im Durchschnitt 47 ± 11 (Mittel $\pm$ SD) Sekunden. Die Untersuchung am handgehaltenen OCT zeigte im Gegenzug keine signifikant längere Untersuchungszeit $8,3 \pm 3,9$ (Mittel $\pm$ SD) Minuten. Bei 3 von 13 eingeladenen frühgeborener Kinder mit behandelter ROP in der Anamnese konnte aufgrund starker Fixationsschwankungen und Konzentrationsschwierigkeiten keine auswertbare foveale avaskuläre Zone in den OCTA-Aufnahmen evaluiert werden. Bei allen Kindern war jedoch ein zentraler OCT-Scan mit einer auswertbaren Choroidea-Dicke und Fovea-Morphologie möglich.

3.2. Foveale avaskuläre Zone

Die folgenden Daten wurden vorab veröffentlicht [Bowl 2018a]. Die geometrischen Parameter der fovealen avaskulären Zone wurden an einem Datensatz von 25 Augen von 25 Kindern mit ROP in der Anamnese durchgeführt. Sechs Patienten der Kohorte erhielten eine Lasertherapie und vier Patienten eine intravitreale Bevacizumab Monotherapie (0,312g/0,025ml). Die Ergebnisse wurden mit 15 Augen von augengesunden termingeborenen Kindern und 20 Augen von augengesunden Erwachsenen verglichen. Die allgemeinen demographischen Daten der Gruppen können Tabelle 2 entnommen werden. Alle Kinder der tROP-Gruppe waren männlich, da durch Zufall bei der Rekrutierung der Kohorte nur ihre Eltern einverstanden waren, an der Studie teilzunehmen. Das männlich/weiblich Verhältnis verhielt sich in den anderen Gruppen wie folgt: srROP 11/4, nKind 6/9 und nErw 6/14 (siehe auch Tabelle 2).

Gestationsalter und Geburtsgewicht unterschieden sich signifikant in den Gruppen der jungen Studienteilnehmer (GA: $P < 0,001$; GW: $P < 0,001$). Ebenfalls signifikant war der allgemeine Unterschied in der best-korrigierten Sehschärfe ($P < 0,001$). Das Sphärische Äquivalent zeigte keinen signifikanten Unterschied ($P = 0,164$).

Tabelle 2: Demographische Daten zur Auswertung der fovealen avaskulären Zone (modifiziert nach vorab veröffentlichten Daten aus [Bowl 2018a]).

Gruppe	tROP	srROP	nKind	nErw	ANOVA
Patienten = Augen [n]	10	15	15	20	
Alter [Jahre]; Mittel ± SD	5,0 ± 0,8	4,9 ± 1,5	5,1 ± 1,4	29,4 ± 10,7	P=0,766
Geschlecht (m / w)	10 / 0	11 / 4	6 / 9	6 / 14	
Stadium (1 / 2 / 3)	0 / 1 / 9	4 / 11 / 0	---	---	
Zone (I / II / III)	2 / 8 / 9	0 / 10 / 5			
Behandlung (La- ser/anti-VEGF)	6 / 4	---	---	---	
GA [Wochen]; Mittel ± SD	24,0 ± 1,3	26,3 ± 2,0	---	---	P<0,001
GW [gr]; Mittel ± SD	668,5 ± 168,2	790,5 ± 260,7	3588 ± 684,2	---	P<0,001
BCVA [logMAR]; Mittel ± SD	0,22 ± 0,11	0,08 ± 0,14	-0,02 ± 0,04	-0,03 ± 0,04	P<0,001
SER [dpt]; Mittel ± SD	0,4 ± 1,0	1,1 ± 2,2	1,3 ± 1,7	-1,1 ± 1,3	P=0,164

tROP: frühgeborene Kinder mit behandelter Frühgeborenenretinopathie; **srROP:** frühgeborene Kinder mit spontan regredienter Frühgeborenenretinopathie; **nKind:** augengesunde termingeborene Kinder; **nErw:** augengesunde Erwachsene; **GA:** Gestationsalter; **GW:** Geburtsgewicht; **BCVA:** bestkorrigierte Sehschärfe; **SER:** Sphärischer Äquivalent; **SD:** Standardabweichung; **ANOVA:** Varianzanalyse.

Die gemessenen geometrischen Parameter der oberflächlichen und tiefen avaskulären Zone sind in Tabelle 3 aufgelistet. In allen Datensätzen in jeder Gruppe konnte eine avaskuläre Zone definiert und gemessen werden. Die Form der avaskulären Zone, gemessen anhand der Kreisförmigkeit der markierten Zone, war interindividuell unterschiedlich und in den wenigsten Fällen rund. Bei frühgeborenen Kindern hatte die oberflächliche FAZ die Form einer vertikal gestreckten Ellipse, wobei die oberflächliche FAZ bei termingeborenen Kindern und Erwachsenen eher kreisförmig war. In der tROP-Gruppe und srROP-Gruppe war die Fläche der FAZ des oberflächlichen Plexus signifikant kleiner im Vergleich zur nKind und nErw Gruppe ($P<0,001$). Kein signifikanter Unterschied konnte zwischen termingeborenen Kindern und Erwachsenen gemessen werden ($P=0,212$). Die FAZ des tiefen Plexus war signifikant größer als die oberflächliche FAZ, zeigte jedoch innerhalb der Gruppen keinen signifikanten Größenunterschied ($P=0,273$). Eine positive Korrelation der oberflächlichen FAZ konnte zum Gestationsalter frühgeborener Kinder gefunden werden ($R=0,579$ und $P=0,002$), zum Geburtsgewicht bestand keine signifikante Korrelation. Der best-korrigierter Visus korrelierte mit der Größe der oberflächlichen FAZ. ($R=0,493$ und $P=0,001$).

Die Ergebnisse des handgehaltenen SD-OCT zeigten eine flachere foveale Einsenkung mit einer signifikant kleineren fovealen Tiefe ($P < 0,001$) und fovealen Tiefenfläche ($P < 0,001$) bei allen 10 Augen aus der tROP- und bei 9 von 15 Augen aus der srROP-Gruppe. Sechs von 15 Augen aus der srROP-Gruppe zeigten eine reguläre foveale Geometrie. Der foveale Durchmesser (Extremwertvektor von Makulawall zum Makulawall) blieb stabil mit interindividuellen Unterschieden und tendierte zu kleineren Durchmessern in der tROP-Gruppe ($P = 0,104$).

Tabelle 3: Messparameter fovealer Morphologie (modifiziert nach vorab veröffentlichten Daten aus [Bowl 2018a]). Alle Angaben in Mittelwert $\pm$ SD.

Messwert	tROP	srROP	nKind	nErw	ANOVA
Zentrale OCT-Schicht-analyse	n=10	n=15	n=15	n=20	P-Werte
Gesamtretina [μm]	292,2 $\pm$ 48,7	244,5 $\pm$ 32,2	207,2 $\pm$ 9,7	212,8 $\pm$ 10,9	<0,001
NFL [μm]	9,6 $\pm$ 1,1	9,3 $\pm$ 1,6	2,3 $\pm$ 1,3	6,1 $\pm$ 3,9	0,076
GCL+IPL [μm]	20,0 $\pm$ 7,7	16,7 $\pm$ 7,8	5,9 $\pm$ 2,7	4,1 $\pm$ 3,2	<0,001
INL +OPL [μm]	16,1 $\pm$ 9,7	13,1 $\pm$ 10,3	4,6 $\pm$ 2,9	7,0 $\pm$ 3,9	0,483
ONL+ELM (ONL+) [μm]	161,0 $\pm$ 23,8	137,7 $\pm$ 19,2	112,8 $\pm$ 4,7	124,9 $\pm$ 9,8	<0,001
Ellipsoid+OS [μm]	38,5 $\pm$ 1,9	39,4 $\pm$ 3,9	38,9 $\pm$ 3,2	38,3 $\pm$ 5,5	0,881
RPE [μm]	36,8 $\pm$ 2,6	35,5 $\pm$ 2,7	35,8 $\pm$ 2,3	33,9 $\pm$ 6,9	0,778
ONL+/IRL-Verhältnis	3,2 $\pm$ 0,7	5,7 $\pm$ 3,0	9,6 $\pm$ 1,1	9,8 $\pm$ 1,4	<0,001
OCT-Angiographie zur Vermessung des oberflächlichen avaskulären Zone					
Fläche [pixel^2]	247,0 $\pm$ 106,6	548,8 $\pm$ 504,9	900,4 $\pm$ 286,9	894,4 $\pm$ 282,9	<0,001
Umfang [pixel]	83,9 $\pm$ 26,6	100,5 $\pm$ 37,7	107,1 $\pm$ 26,9	131,4 $\pm$ 22,9	<0,001
Kreisförmigkeit	0,5 $\pm$ 0,11	0,55 $\pm$ 0,14	0,74 $\pm$ 0,07	0,65 $\pm$ 0,12	<0,001
Max, Höhe [pixel]	21,9 $\pm$ 6,6	27,5 $\pm$ 11,6	36,1 $\pm$ 7,1	36,5 $\pm$ 7,3	<0,001
Max, Breite [pixel]	19,7 $\pm$ 9,5	26,2 $\pm$ 10,0	37,2 $\pm$ 6,6	36,2 $\pm$ 6,7	<0,001
OCT-Angiographie zur Vermessung der tiefen avaskulären Zone					
Fläche [pixel^2]	1792 $\pm$ 277	1698 $\pm$ 386	1803 $\pm$ 334	1811 $\pm$ 488	0,273
Umfang [pixel]	193 $\pm$ 23	187 $\pm$ 17	201 $\pm$ 38	197 $\pm$ 33	0,129
Kreisförmigkeit	0,5 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,1	0,08
Max, Höhe [pixel]	48,9 $\pm$ 11,1	56,2 $\pm$ 20,8	56,3 $\pm$ 12,3	51,4 $\pm$ 9,9	0,295
Max, Breite [pixel]	54,6 $\pm$ 10,2	58,2 $\pm$ 19,4	57,6 $\pm$ 8,2	53,6 $\pm$ 9,6	0,731
Foveale Geometrie der Oberfläche					
Max, Tiefe [μm]	41,2 $\pm$ 21,7	92,1 $\pm$ 26,8	131,7 $\pm$ 17,1	121,0 $\pm$ 17,5	<0,001
Einsenkungs-Fläche [mm^2]	0,037 $\pm$ 0,016	0,094 $\pm$ 0,037	0,145 $\pm$ 0,011	0,124 $\pm$ 0,030	<0,001
Durchmesser [μm]	2248 $\pm$ 313	2331 $\pm$ 340	2701 $\pm$ 234	2534 $\pm$ 256	0,104

tROP: Frühgeborene Kinder mit behandelter Frühgeborenenretinopathie; **srROP:** Frühgeborene Kinder mit spontan regredienter Frühgeborenenretinopathie; **nKind:** Augengesunde termingeborene Kinder; **nErw:** Augengesunde Erwachsene; **NFL:** Nervenfaserschicht; **GCL+IPL:** Ganglienzell- und innere plexiforme Schicht; **INL+OPL:** Innere nukleäre und äußere plexiforme Schicht; **ONL+ELM:** Äußere nukleäre Schicht und externe limitierende Membran; **Ellipsoid+OS:** Ellipsoide Schicht und Außensegmente der Photorezeptoren; **RPE:** Retinales Pigmentepithel; **SD:** Standardabweichung; **ANOVA:** Varianzanalyse.

Bei Kindern mit einer verminderten fovealen Einsenkung konnte in der SD-OCT-Schichtsegmentierung ein vermindertes ONL+/IRL-Verhältnis nachgewiesen werden ($P < 0,001$). Die mittlere Netzhautdicke war in den tROP- und srROP-Gruppen signifikant größer ($P < 0,001$). Entsprechend waren einzelne Schichten der inneren Netzhaut, NFL (tROP $P < 0,001$; srROP $P < 0,001$), GCL+IPL (tROP $P < 0,001$; srROP $P = 0,0012$) und ONL+ (tROP $P < 0,001$; srROP $P = 0,001$) signifikant dicker im Vergleich zu termingeborenen Kindern und Erwachsenen. Innerhalb der Gruppen frühgeborener Kinder konnten signifikante Unterschiede in den Schichten der GCL+IPL ($P = 0,017$) und ONL+ ($P = 0,021$) nachgewiesen werden. Keinen signifikanten Unterschied zeigten die Schichten des Ellipsoid+OS und RPE im Vergleich aller Gruppen (ANOVA $P = 0,881$ und $P = 0,778$). Zum Abschluss des Kapitels wird eine Übersichtsdarstellung einzelner Messwerte in Abbildung 27 im Vergleich zu der gemessenen subfovealen Aderhautdicke gezeigt.

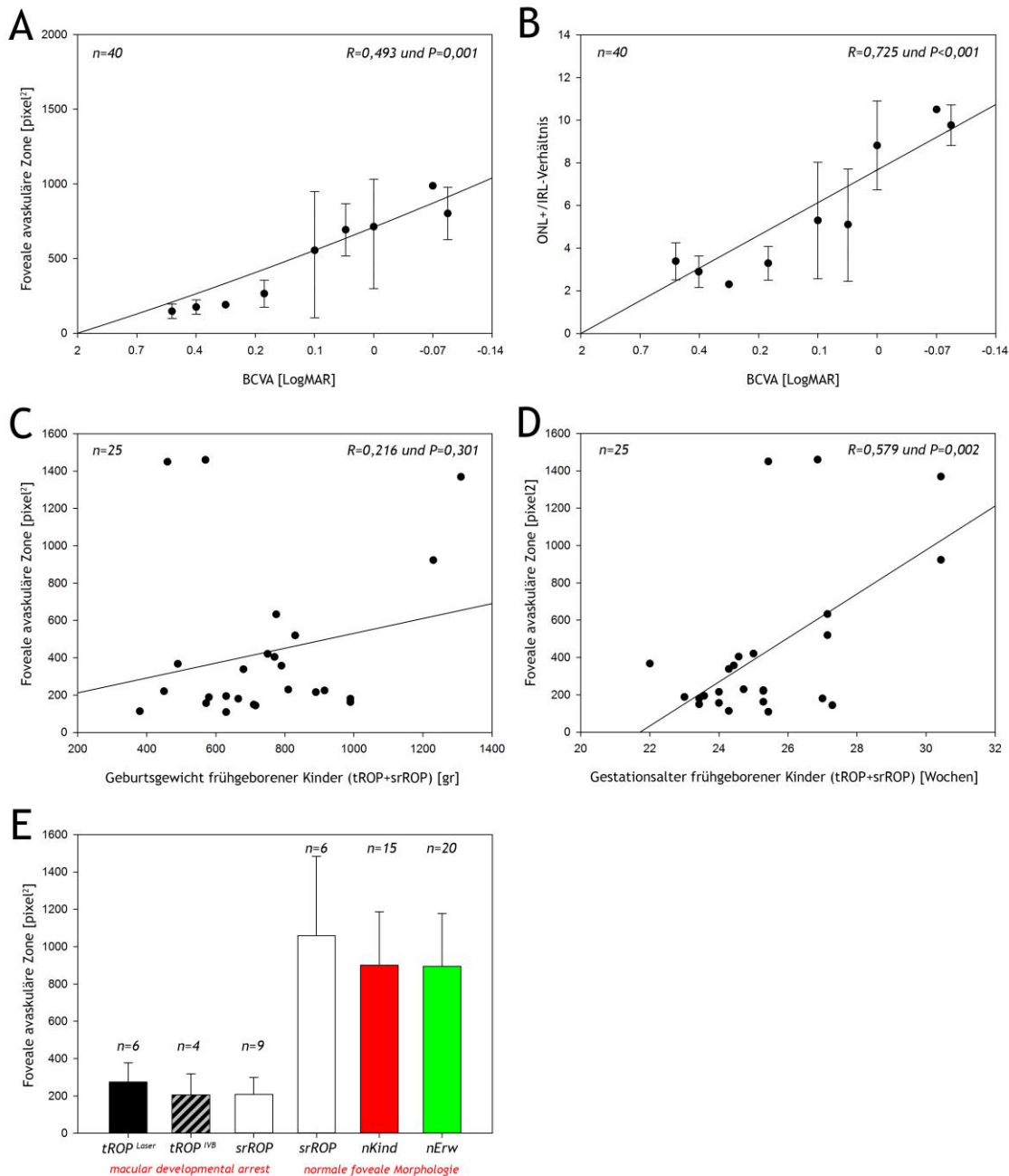


Abbildung 21: Parameteranalysen zur Fovealen avaskulären Zone (FAZ); nicht veröffentlichte Analysen. (A) Lineare Regressionsanalyse der Parameter BCVA und FAZ für alle an der Studie teilnehmende Kinder der Gruppen tROP, srROP und nKind; dargestellt sind jeweils Mittelwert $\pm$ SD. (B) Lineare Regressionsanalyse der Parameter BCVA und ONL+/IRL-Verhältnis für alle an der Studie teilnehmende Kinder der Gruppen tROP, srROP und nKind; dargestellt sind jeweils Mittelwert $\pm$ SD. (C) Lineare Regressionsanalyse der Parameter Geburtsgewicht und FAZ für frühgeborene Kinder der Gruppen tROP+srROP. (D) Lineare Regressionsanalyse der Parameter Gestationsalter und FAZ für frühgeborene Kinder der Gruppen tROP+srROP. (E) Balkendiagrammdarstellung der FAZ-Werte für die jeweiligen Gruppen, aufgeteilt nach Therapieart und Foveamorphologie.

Die Sehschärfe frühgeborener Kinder der tROP ($P<0,001$) und srROP ($P=0,011$) waren im Vergleich zu termingeborenen Kindern signifikant schlechter. Bei allen Augen mit

signifikant kleinerer oberflächlichen FAZ (n=10 in tROP und n=9 in srROP) war auch die Sehschärfe gegenüber normal ausgeprägter FAZ signifikant reduziert ($P < 0,001$; n=6 in srROP und n=15 in nKind). Da foveale Geometrie, foveale Schichtmorphologie linear in vorangegangenen statistischen Auswertungen eine direkte Abhängigkeit zeigten, wurde eine dreidimensionale Darstellung gewählt, um die Zusammenhänge zu verdeutlichen (Abbildung 22). Aufgrund der deutlichen Zweiteilung der Punktwolken wurde eine Cluster Analyse (DBSCAN) statt eines linearen bzw. nicht-linearen Regressionsmodells durchgeführt. Die Analyse zeigte zwei Cluster, mit Cluster 1 (rote Sphäre, Abbildung 22), welches alle Kinder mit einem reduzierten ONL+/IRL-Index, und einer kleinen oberflächlichen FAZ beinhaltet, sowie Cluster 2 (grüne Sphäre, Abbildung 22), welches alle Kinder mit einem normalen ONL+/IRL-Index und regulärer FAZ beinhaltet. Cluster 1 beinhaltet nur frühgeborene Kinder aus den Gruppen tROP und srROP, wobei sich im Cluster 2 neben termingeborenen Kindern und Erwachsenen auch 6 Augen aus der srROP-Gruppe befinden. Das Centroid des Cluster 1 (rote Sphäre) liegt bei $X=3,06$ (ONL+/IRL-Index), $Y=228,9$ (oberflächliche FAZ in pixel^2). Das Centroid des Cluster 2 (grüne Sphäre) liegt bei $X=9,63$ (ONL+/IRL-Index), $Y=931,1$ (oberflächliche FAZ in pixel^2). Der mittlere Silhouetten-Koeffizient für Cluster 1 beträgt 0,81 und 0,76 für Cluster 2. Die Werte des Silhouetten-Koeffizienten variieren zwischen -1 und 1, wobei 1 die höchste Anpassungsgüte des Clustering-Verfahren darstellt und die eindeutige Zugehörigkeit einzelner Punkte zu einer Gruppe aufzeigt.

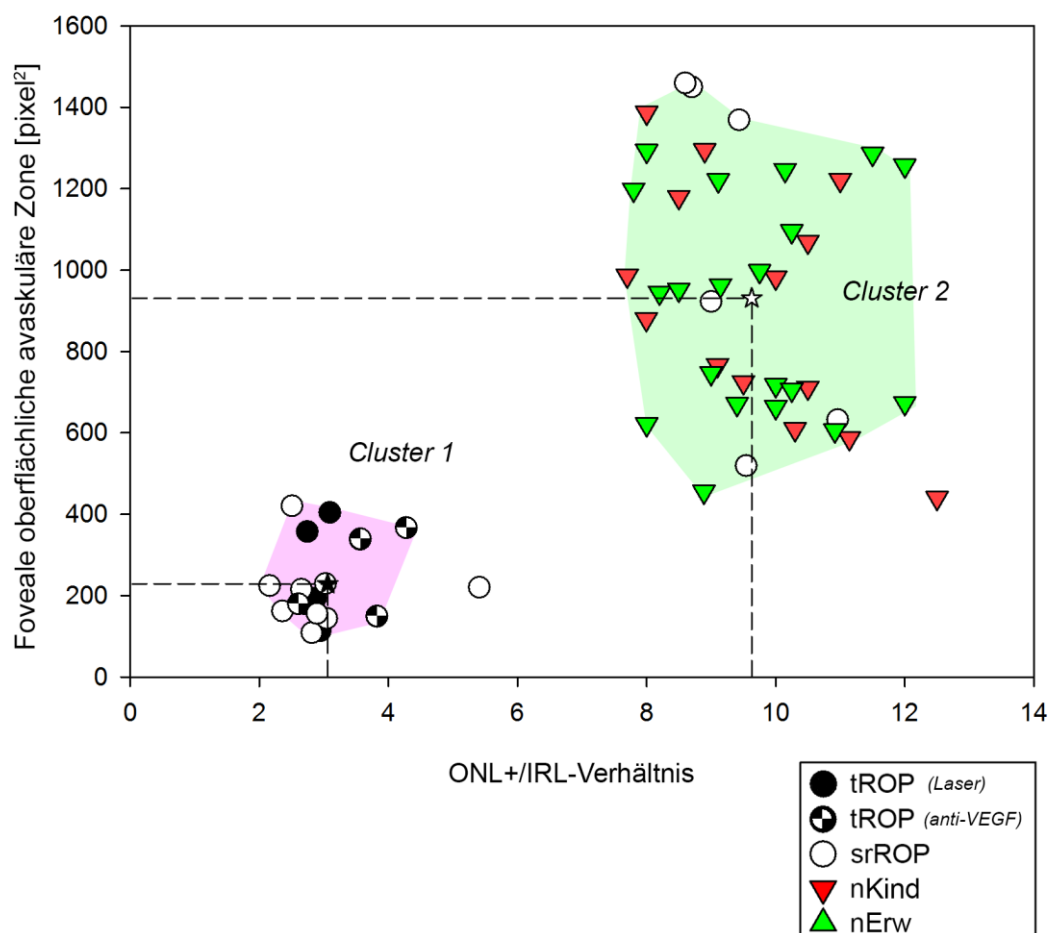


Abbildung 22: Die Darstellung zeigt die Zusammenhänge zwischen den morphologischen Parametern ONL+/IRL-Verhältnis und der oberflächlichen fovealen avaskulären Zone bei insgesamt 60 Augen von 60 Studienteilnehmern (10 Augen der tROP-, 15 Augen der srROP-, 15 Augen der nKind- und 20 Augen der nErw-Gruppe). Unter Verwendung des DBSCAN-Algorithmus wurden die beiden Cluster (grüne und rote Sphäre) markiert und ihre Centroid-Schwerpunkte gesondert markiert (X-Y-Verbindungslinien). Die örtlich getrennten Cluster zeigen zwei Gruppen von Studienteilnehmern mit (rote Sphäre; n=19) und ohne (grüne Sphäre; n=41). (modifizierte Abbildung nach vorab veröffentlichten Daten aus [Bowl 2018 (B)])

3.3. Choroidale Dicke

Die vorab veröffentlichten Daten zur Auswertung choroidaler Dicke bei frühgeborenen Kindern mit dem Swept-Source OCT [Bowl 2018 (A)] beziehen sich auf die Zeit der ersten Probestellung des Testgerätes und beinhalteten 11 Kinder der tROP, 6 Kinder der srROP-Gruppen im Vergleich zu 9 altersentsprechenden termingeborenen Kindern und 14 Erwachsenen. Die in der vorliegenden Dissertationsarbeit dargelegten Daten erfassen beide Zeiträume der Probestellung und eine entsprechend höhere Anzahl an Probanden.

Die Auswertung der choroidalen Dicke im zentralen SS-OCT Einzelscan wurde an 28 Augen frühgeborener Kinder mit ROP in der Anamnese durchgeführt. Neun Kinder erhielten eine Lasertherapie und vier Patienten eine intravitreale Bevacizumab Monotherapie (0,312g/0,025ml). Die Ergebnisse wurden mit 15 Augen von augengesunden termingeborenen Kindern und 20 Augen von augengesunden Erwachsenen verglichen. Die allgemeinen demographischen Daten der Gruppen können Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Demographische Daten zur Auswertung choroidaler Schichtdicke.

	tROP	srROP	nKind	nErw	ANOVA
Patienten = Augen [n]	13	15	15	20	
Alter (Jahre); Mittel $\pm$ SD	5,5 $\pm$ 1,1	4,9 $\pm$ 1,5	5,1 $\pm$ 1,4	29,4 $\pm$ 10,7	P=0,802
Geschlecht (m / w)	10 / 3	11 / 4	6 / 9	6 / 14	
ROP-Stadium (1 / 2 / 3)	0 / 1 / 12	4 / 11 / 0	---	---	
Behandlung (Laser /anti-VEGF)	9 / 4	---	---	---	
GA (Wochen); Mittel $\pm$ SD	24,2 $\pm$ 1,4	26,3 $\pm$ 2,0	---	---	P<0,001
GW (gr); Mittel $\pm$ SD	658,1 $\pm$ 161,2	790,5 $\pm$ 260,7	3588 $\pm$ 684,2	---	P<0,001
BCVA (logMAR); Mittel $\pm$ SD	0,22 $\pm$ 0,16	0,08 $\pm$ 0,14	-0,02 $\pm$ 0,04	-0,03 $\pm$ 0,04	P<0,001
SER (dpt); Mittel $\pm$ SD	-0,2 $\pm$ 1,4	1,1 $\pm$ 2,2	1,3 $\pm$ 1,7	-1,1 $\pm$ 1,3	P=0,212
ONL+/IRL-Verhältnis; Mittel $\pm$ SD	3,2 $\pm$ 0,7	5,7 $\pm$ 3,0	9,6 $\pm$ 1,1	9,8 $\pm$ 1,4	P<0,001

tROP: frühgeborene Kinder mit behandelter Frühgeborenenretinopathie; **srROP:** frühgeborene Kinder mit spontan regredienter Frühgeborenenretinopathie; **nKind:** augengesunde termingeborene Kinder; **nErw:** augengesunde Erwachsene; **GA:** Gestationsalter; **GW:** Geburtsgewicht; **BCVA:** bestkorrigierte Sehschärfe; **SER:** Sphärischer Äquivalent; **SD:** Standardabweichung; **ONL+/IRL:** Äußere nukleäre Schicht und Externe limitierende Membran im Verhältnis zu Inneren Netzhautschichten; **ANOVA:** Varianzanalyse.

Die gemessene choroidale Dicke im horizontalen zentralen Einzelscan ist in Abbildung 24 und Tabelle 4 dargestellt. Die mittleren Schichtdickenmessungen zeigten bei termingeborenen Kindern und Erwachsenen die höchsten Werte in der subfovealen Region mit einer signifikanten Reduktion nach nasal (P<0,001) und einer tendenziell niedrigeren Schichtdicke nach temporal (P=0,071). Der nasale Rand war signifikant dünner als der temporale Rand bei gleicher Exzentrizität (P<0,001). Die Verteilung der Schichtdicken einzelner Messweiten ist für alle Gruppen in Abbildung 23 dargestellt. Eine signifikante Verbreiterung der subfovealen Choroideadicke konnte in der tROP-Gruppe nicht nachgewiesen werden (P=0,124), es zeigte sich jedoch auch eine signifikant dünnere nasale Schichtdicke im Vergleich zum temporalen Rand (P=0,016). Insbesondere die zentrale Messung (subfoveolar) zeigte einen deutlich signifikanten Dickenunterschied, mit den

niedrigsten Werten in der tROP-Gruppe (tROP vs. nKind: $P < 0,001$; tROP vs. srROP: $P < 0,001$). Termingeborene Kinder zeigten keinen statistischen Unterschied zu erwachsenen Normprobanden ($P = 0,759$).

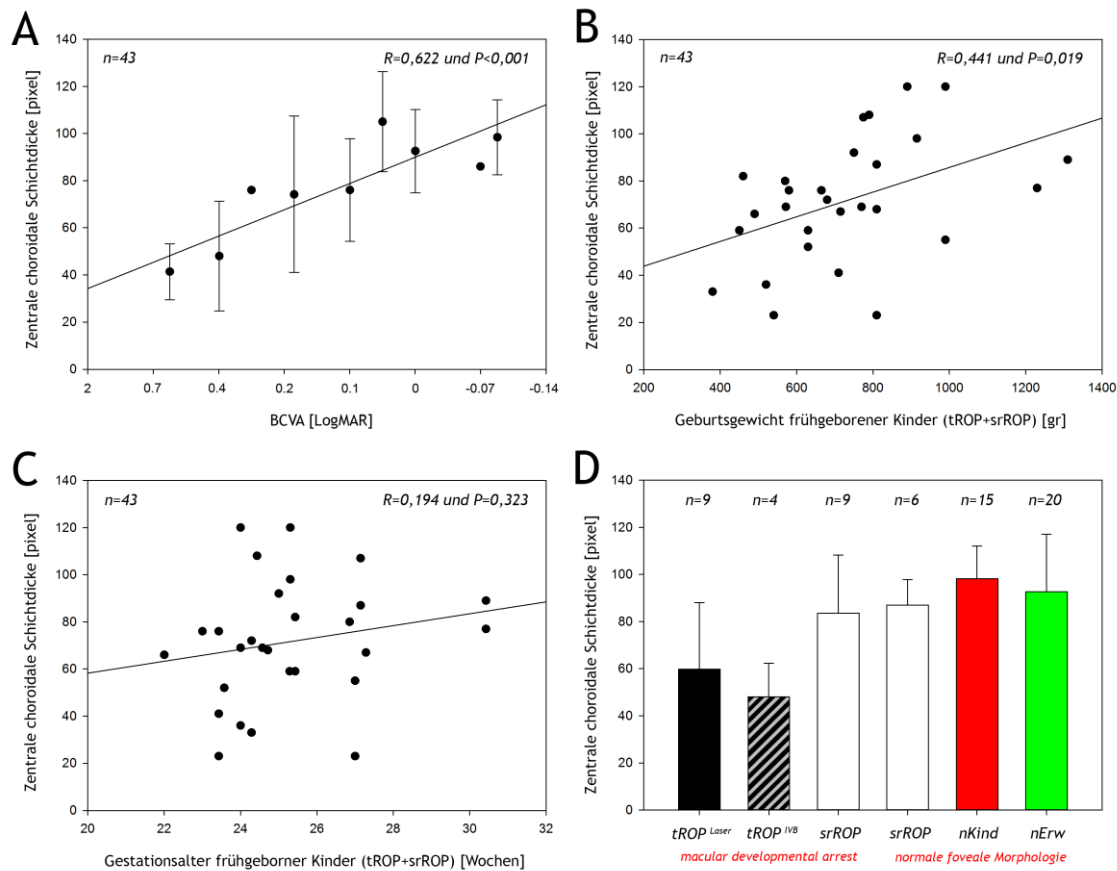


Abbildung 23: Parameteranalysen zur subfovealen choroidalen Schichtdicke (subChorio). (A) Lineare Regressionsanalyse der Parameter BCVA und subChorio für alle an der Studie teilnehmende Kinder der Gruppen tROP, srROP und nKind; dargestellt sind jeweils Mittelwert $\pm$ SD. (B) Lineare Regressionsanalyse der Parameter Geburtsgewicht und subChorio für frühgeborene Kinder der Gruppen tROP+srROP. (C) Lineare Regressionsanalyse der Parameter Gestationsalter und subChorio für frühgeborene Kinder der Gruppen tROP+srROP. (D) Balkendiagramm zur Darstellung der subChorio-Werte für die jeweiligen Gruppen, aufgeteilt nach Therapieart und Foveamorphologie.

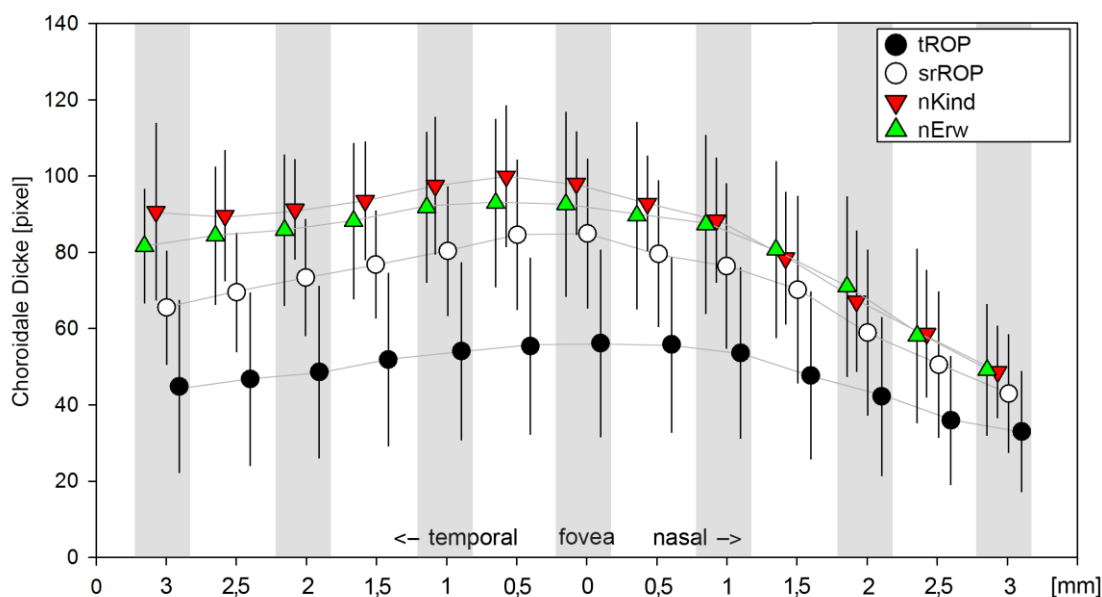


Abbildung 24: Verteilung der Messwerte choroidaler Schichtdicken von der Fovea ausgehend nach nasal und temporal im zentralen SS-OCT Einzelscan für alle Studienteilnehmer; eingeteilt nach Gruppen tROP, srROP, nKind und nErw.

Tabelle 5: Messparameter choroidaler Schichtdicke im zentralen OCT-Einzelscan.

nasal	0,5mm	1,0mm	1,5mm	2,0mm	2,5mm	3,0mm
tROP	50,4 ± 20,2	47,2 ± 21,1	44,0 ± 21,3	41,2 ± 20,8	33,8 ± 17,3	33,6 ± 16,9
srROP	78,4 ± 23,3	75,8 ± 27,1	70,3 ± 29,3	57,3 ± 24,8	48,3 ± 20,8	43,9 ± 17,5
nKind	101,8 ± 18,6	98,3 ± 18,4	84,7 ± 18,4	75,3 ± 21,3	62,4 ± 18,3	53,6 ± 16,1
nErw	97,1 ± 21,1	97,2 ± 20,1	83,7 ± 21,6	79,6 ± 21,8	61,5 ± 19,3	55,8 ± 16,2
temporal	-0,5mm	-1,0mm	-1,5mm	-2,0mm	-2,5mm	-3,0mm
tROP	51,1 ± 18,9	48,1 ± 20,3	48,4 ± 21,2	47,1 ± 21,9	46,5 ± 21,2	44,8 ± 21,0
srROP	84,8 ± 21,4	82,9 ± 21,4	81,7 ± 17,1	82,0 ± 17,5	82,4 ± 18,0	76,6 ± 16,7
nKind	111,5 ± 18,0	107,5 ± 18,0	102,7 ± 16,2	97,4 ± 15,7	93,5 ± 17,8	92,7 ± 18,5
nErw	107,2 ± 18,7	101,1 ± 18,5	97,5 ± 19,9	96,0 ± 18,1	91,4 ± 16,6	84,2 ± 12,3
subfoveal	tROP	srROP	nKind	nErw		
	48,9 ± 19,8	82,3 ± 27,8	106,3 ± 19,7	104,2 ± 21,4		

Es konnte eine positive lineare Abhängigkeit zwischen subfoveolarer Choroidea-Dicke und dem Geburtsgewicht gezeigt werden ($R=0,441$; $P=0,019$). Keine Abhängigkeit konnte für das Gestationsalter ($R=0,194$; $P=0,323$) und das sphärische Äquivalent dargestellt werden ($R=0,430$; $P=0,102$). Die Sehschärfe zeigte eine positive Korrelation zur subfovealen Choroidea-Dicke ($R=0,622$; $P=0,001$). Vergleichend hierzu zeigte das ONL+/IRL-Verhältnis eine stärkere Korrelation zur Sehschärfe in der gleichen Kohorte ($R=0,725$; $P<0,001$).

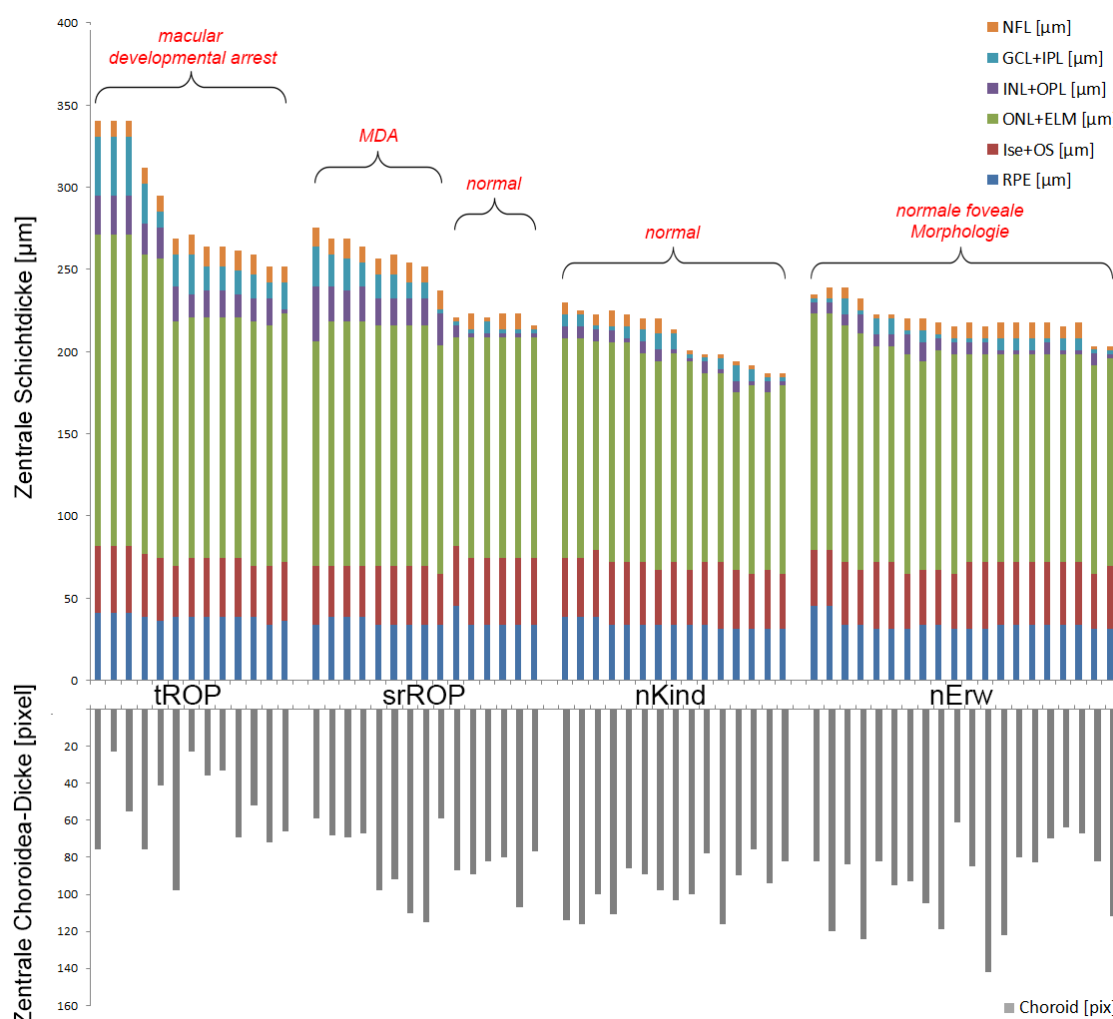


Abbildung 25: Vergleich aller zentraler Einzelmessungen innerer, äußerer und choroidaler Schichtdicken bei allen Studienteilnehmern. Die Messungen sind sortiert nach Zugehörigkeit zur Studiengruppe tROP, srROP, nKind und nErw. Im zweiten Schritt sind die Untergruppen sortiert nach Macular Developmental Arrest (MDA) oder normaler fovealer Morphologie. Im dritten Schritt sind die Untergruppen sortiert nach Gesamtretna-Schichtdicke.

Die Analyse der Choroidea-Dicke und das Verhältnis von ONL+/IRL schien sich gegenseitig zu beeinflussen (Abbildung 25), sodass eine zweidimensionale Analyse zur Verhältnisbestimmung gewählt wurde. Die Zerteilung der Punktwolke machte auch hier eine Cluster-Analyse (DBSCAN) notwendig. Die Cluster-Analyse zeigte zwei Cluster mit Ausreißern (Abbildung 26). Cluster 1 vereint alle Kinder mit einem reduzierten ONL+/IRL-Verhältnis und einer verminderten subfoveolaren Choroidea-Dicke. Cluster 2 vereint alle Kinder mit einem normalen ONL+/IRL-Verhältnis und einer physiologischen subfoveolaren Choroidea-Dicke. Während im Cluster 1 sich nur Kinder mit einer ROP in der Anamnese befinden, sind im Cluster 2 neben termingeborenen Kindern und

Erwachsenen auch 6 Kinder aus der srROP-Gruppe, welche eine normale Foveamorphologie zeigen. Während Kinder aus der tROP-Gruppe sich im Cluster 1 gleichmäßig verteilen, befinden sich Kinder der srROP-Gruppe im oberen Bereich des Clusters 1 (erniedrigtes ONL+/IRL-Verhältnis, gleichzeitig eine vergleichbare Choroideadicke zu termingeborenen Kindern). Die Behandlungsart der Kinder der tROP-Gruppe zeigte keine gesonderte Umverteilung innerhalb des Clusters 1. Das Centroid des Clusters 1 lag bei $X=3,11$ (ONL+/IRL-Verhältnis) und $Y=73,7$ (Choroideadicke in pixel) und des Clusters 2 bei $X=9,71$ (ONL+/IRL-Verhältnis), $Y=93,5$ (Choroideadicke in pixel). Der mittlere Silhouetten-Koeffizient lag bei 0,64 für Cluster 1 und 0,77 für Cluster 2.

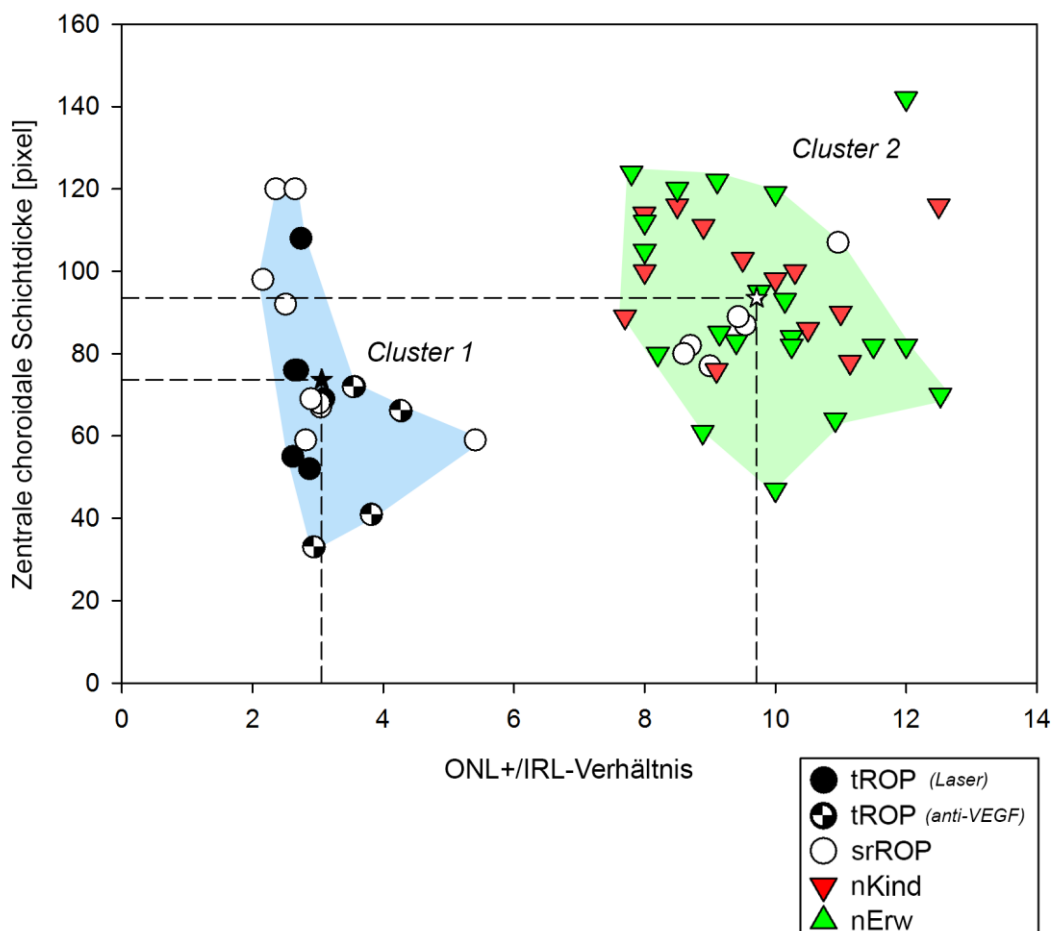


Abbildung 26: Einzelpunktdarstellung mit angeschlossenem DBSCAN-Algorithmus zur Clusteranalyse der abhängigen Parameter des ONL+/IRL-Verhältnisses und der zentralen choroidalen Schichtdicke. Dargestellt sind die zentralen Messwerte aller Studienteilnehmer der Gruppen tROP (aufgeteilt nach Therapieart), srROP, nKind und nErw. Der Datensatz wird in zwei Cluster unterteilt und mit Centroid-Schwerpunkten markiert (mit X-Y-Verbindungslinien). Zwei getrennte Cluster (Cluster 1 in blau; $n=22$ und Cluster 2 in grün; $n=41$) mit und ohne Macular Developmental Arrest (MDA) sind zu erkennen.

Die multifaktorielle Analyse der vier abhängigen Faktoren ONL+/IRL-Verhältnis, FAZ, Choroideadicke sowie BCVA zeigte eine enge Korrelation zwischen den drei Parametern ONL+/IRL-Verhältnis, FAZ und BCVA. Die choroidale Dicke zeigte im Verhältnis zu den anderen Parametern eine geringere Korrelation zu BCVA und der fovealen Morphologie.

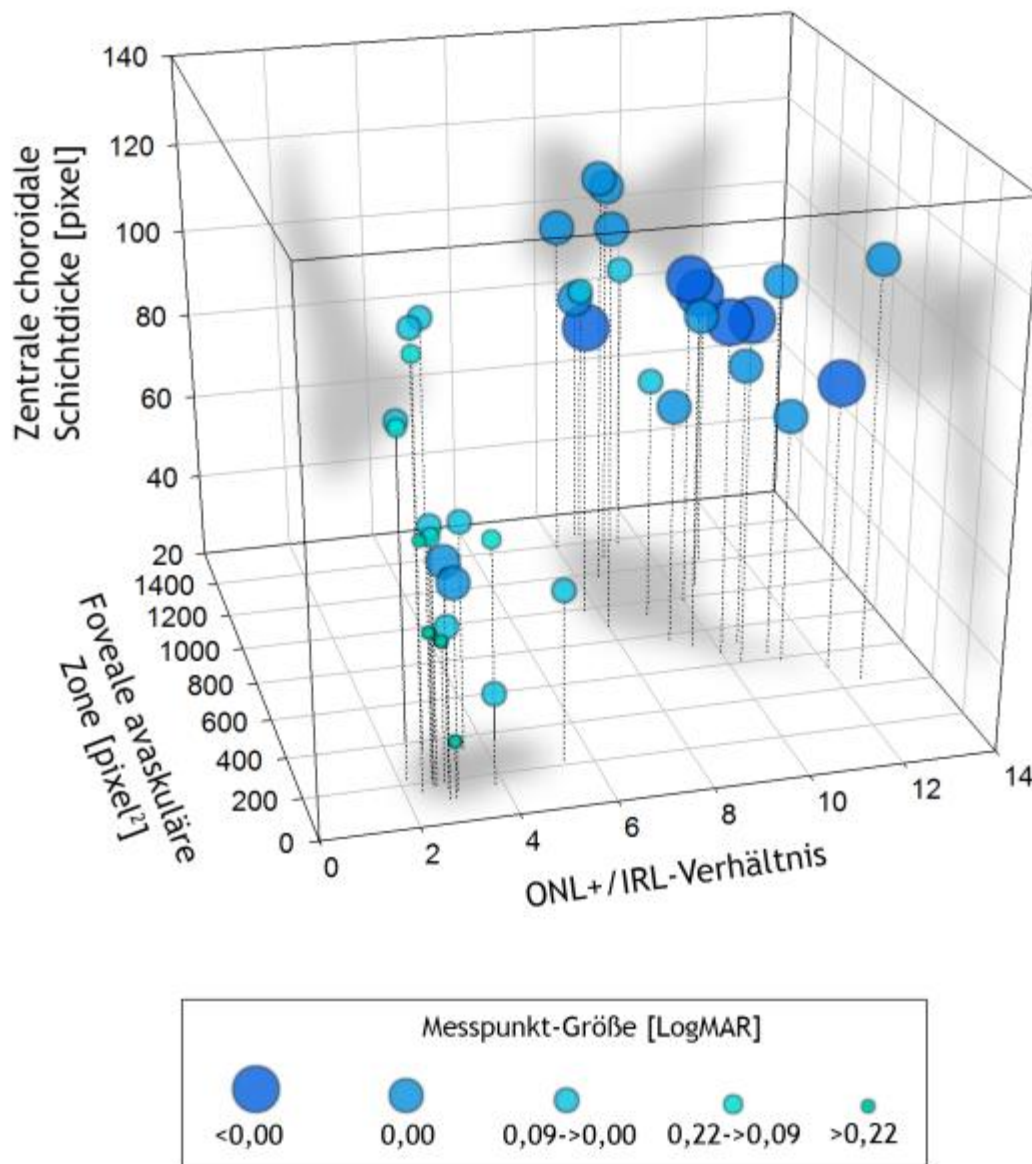


Abbildung 27: Die vierdimensionale Darstellung zeigt die Zusammenhänge zwischen den Parametern ONL+/IRL-Verhältnis, der Fovealen avaskulären Zone, der zentralen choroidalen Schichtdicke und der Best-korrigierten Sehschärfe bei insgesamt 60 Augen von 60 Studienteilnehmern (10 Augen der tROP-, 15 Augen der srROP-, 15 Augen der nKind- und 20 Augen der nErw-Gruppe).

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde eine OCT-Angiographie in Kombination mit OCT-Einzelschnitten mit Swept-Source Technik bei Vorschulkindern mit Frühgeborenenretinopathie in der Anamnese durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass eine behandelte oder spontan regrediente ROP mit einer signifikant reduzierten Fläche der oberflächlichen avaskulären Zone assoziiert war. Diese Reduktion korrelierte mit einer flacheren geometrischen Einsenkung der Fovea und zusätzlichen persistierenden Schichten innerer Netzhaut (IRL). Die morphologischen Veränderungen der Fovea korrelierten signifikant mit der reduzierten bestkorrigierten Sehschärfe bei betroffenen Frühgeborenen. Außerdem konnte eine deutlich reduzierte Aderhautdicke bei Kindern mit behandelter ROP nachgewiesen werden, wobei keine deutliche Korrelation zur veränderten Foveamorphologie vorlag.

4.1. Probanden

4.1.1. Rekrutierung

Alle Teilnehmer an der vorliegenden Studie gehörten zu einem Kollektiv von extremfrühgeborenen Kindern, welche in Gießen und Siegen zwischen den Jahren 2009 und 2013 geboren sind, nach aktuell gültigen Screening-Kriterien auf das Vorhandensein von ROP untersucht und die Initialdiagnose sowie der Krankheitsverlauf mit digitaler Weitwinkelfotographie dokumentiert wurde. Bei der Rekrutierung der Patienten wurden die in der Methodik beschriebenen Exklusionskriterien berücksichtigt und alle in der Patientendatenbank in Frage kommenden und verfügbaren Eltern der Probanden auf die laufende Langzeituntersuchung angesprochen. Sämtlichen Eltern und Kindern, die bereit waren an der Studie teilzunehmen, wurde im ersten Zeitraum der Probestellung des SS-OCT-Gerätes ein Termin angeboten. Eine differenzierte Auswahl nach Alter, Geschlecht, gesonderten Stadien, Zonen sowie die Therapieformen der ROP in der Anamnese konnte aufgrund des kurzen Zeitraums der Geräteprobestellung nicht berücksichtigt werden.

4.1.2. Compliance

Das junge Alter der Probanden erforderte eine möglichst kurze Untersuchungszeit. Die Diagnostik wurde auf die Anwendung des SS-OCT und SD-OCT beschränkt, sowie die zusätzliche Erhebung der Sehschärfe, Stereosehens, Augenmotilität und die

Refraktionsbestimmung vorgenommen. Insbesondere die bildgebende Diagnostik am Tisch-Gerät des SS-OCT erforderte eine hohe Konzentrationsbereitschaft seitens der Kinder, sodass nicht in jedem Fall eine erfolgreiche OCT-Angiographie-Aufnahme beider Augen der Probanden möglich war. Das Studienprotokoll sah nur die Auswertung von dem jeweiligen Führungsauge der Probanden vor, sodass die Operatoren jeweils auch bemüht waren das jeweils abzubildende Auge auch soweit möglich mit einem vollständigen Datensatz zu erfassen. Dies war im Falle der OCT-Angiographie bei 3 Kindern aus der tROP-Gruppe aufgrund schwieriger Compliance (fehlende Motivation, unruhige Fixation, kurze Konzentrationsphasen) leider nicht möglich (3 von 28 frühgeborenen Kindern, Misserfolgsrate bei OCTA 10,7%). Die Erfahrungen insbesondere mit dem handgehaltenen SD-OCT [Bowl 2016] und dem Einzelscan am SS-OCT waren erfreulich, sodass jedes eingeladene Kind auch für einen Datensatz zur Fovea- und Choroidealanalyse herangezogen werden konnte (100% Erfolgsrate bei SS-OCT und HH-SD-OCT).

4.1.3. Alter, Geschlecht und Refraktion

Zahlreiche Studien berichteten über signifikante Unterschiede in der Messung der Gesamtdicke der Netzhaut an Einzelstellen oder auf ausgewählten Flächen rund um die Foveola (Übersicht in Tabelle 6). Die Unterschiede konnten mit dem Geschlecht der Probanden, deren Ethnie und der Achsenlänge des gemessenen Auges korreliert werden. In einigen Studien wurde ebenfalls über eine altersabhängige Veränderung der Gesamtnetzhautdicke mit zunehmendem Alter berichtet (Tabelle 6). Hanno et al. beziffern den Gesamtverlust der Netzhautdicke auf 2,7 μ m bei Frauen und auf 4,0 μ m bei Männern pro Altersdekade [von Hanno 2017]. Der Verlust der Netzhautdicke scheint aber erst ab dem 40. Lebensjahr eine Rolle zu spielen [von Hanno 2017, Sabates 2011]. Wie bei Männern und Frauen, konnte auch bei Jungen und Mädchen ein signifikanter Unterschied in der Gesamtnetzhautdicke festgestellt werden [Barrio-Barrio 2013, Zhang 2011]. Der jeweilige Unterschied in der zentralen Netzhautdicke liegt bei 10 μ m im Mittel [Barrio-Barrio 2013]. Während des Wachstums der Kinder scheint auch die zentrale Netzhaut an Dicke zuzunehmen. So wird die durchschnittliche Zunahme zwischen dem 7. und 17. Lebensjahr mit 14 μ m geschätzt [Barrio-Barrio 2013].

Ausgehend von den deutlichen Unterschieden der zentralen Gesamtnetzhautdicke bei Jungen und Mädchen in der Literatur sollte ebendiese Analyse in der vorliegenden Studie mit Vorsicht betrachtet werden. Der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen der

Kinder mit behandelter und spontan regredienter ROP liegt im Schnitt bei 47,7µm und bei 85µm (tROP vs. nKind) bzw. 37,3µm (srROP vs. nKind) im Vergleich zu gleichaltrigen termingeborenen Kindern. Das Verhältnis der Jungen und Mädchen in den Gruppen ist aufgrund des ungeordneten Rekrutierungsverfahrens insbesondere in der tROP- und srROP-Gruppe stark zugunsten der Jungen verschoben (10/0 bei tROP und 11/4 bei srROP). Bei der Berücksichtigung der Gesamtretinawerte ist von einem um durchschnittlich 10µm überschätzten Wert auszugehen. Diesem Problem konnte jedoch durch den Einsatz des ONL+/IRL-Verhältnisses in der Analyse der Foveamorphologie begegnet werden, da dieses ein Verhältnis innerhalb des Individuums berechnet und somit die Messungenauigkeiten oder interindividuelle Gesamtdickenmessungen ausgleicht. Die Methodik wurde bereits an einem größeren Kollektiv frühgeborener Kinder (n=150) angewandt [Bowl 2016]. Möglichen altersentsprechenden Veränderungen wurde durch ein altersangepasstes Vergleichskollektiv begegnet. In der Tat konnte bei der vorliegenden Studie auch eine, wenn auch geringfügige und nicht signifikante, mittlere Veränderung der Gesamtretinadicke von 5,6µm zwischen dem jungen (mittleres Alter 5,1 Jahre) und erwachsenen Vergleichskollektiv (mittleres Alter 29,4 Jahre) gefunden werden.

Tabelle 6: Literaturübersicht OCT in Abhängigkeit von Alter & Geschlecht.

Autoren	Jahr	Gerät	Testmethode	Probanden	Erkenntnisse
von Hanno T et al. (Acta Ophthalmol)	2017	SD-OCT (Cirrus, Zeiss, DE)	Gesamtreตินa-Dicke, Foveales Subfeld und zentrale Dicke	Gesund; n=4508, Alter 38-87 Jahre; 61 im Mittel	Männer signifikant dickere Retina; Korrelation zur Achsenlänge und Alter
Natung T et al. (Asia Pac J Ophthalmol)	2016	SD-OCT (Cirrus, Zeiss, DE)	Gesamtreตินa-Dicke, Zentraler Makulärer C-Scan; Foveales Subfeld	Gesund; n=400; Alter: 18-78 Jahre; 38,1 im Mittel	Männer haben insgesamt dickere Retina (10µm im Schnitt); keine Korrelation zum Alter
Patel PJ et al. (Ophthalmology)	2016	SD-OCT (Topcon, USA)	Gesamtreตินa-Dicke, Foveales Subfeld und zentrale Dicke	Gesund; n=67321, Alter 40-69 Jahre; 55,2 im Mittel	Zentrale Makuläre Gesamtdicke des Subfeldes korrelierend mit Alter, Geschlecht, Myopie und weißer Ethnie.
Barrio-Barrio J et al. (Acta Ophthalmol)	2013	SD-OCT (Cirrus, Zeiss, DE)	Gesamtreตินa-Dicke, Foveales Subfeld und zentrale Dicke	Gesund; n=283, Alter 4-17 Jahre; 9,6 im Mittel	Jungen signifikant dickere Retina; Korrelation zur Achsenlänge und Alter
Adhi M et al. (PLoS ONE)	2012	SD-OCT (Topcon, USA)	Gesamtreตินa-Dicke, Zentraler Makulärer C-Scan; Foveales Subfeld	Gesund; n=220; Alter: 16-80 Jahre; 45,3 im Mittel	Männer haben insgesamt dickere Retina (10µm im Schnitt); keine Korrelation zum Alter
Choovuthayakorn J et al. (Jpn J Ophthalmol)	2012	SD-OCT (Heidelberg Eng, DE)	Gesamtreตินa-Dicke, Zentraler Makulärer C-Scan; Foveales Subfeld	Gesund; n=386; Jahre; 49,2 im Mittel	Männer haben insgesamt dickere Retina (10µm im Schnitt); keine Korrelation zum Alter; Korr. zur Achsenlänge

Sabates FN et al. (Retina)	2011	SD-OCT (OPKO)	Gesamtretina-Dicke, Zentraler Makulärer C-Scan; Foveales Subfeld	Gesund; n=169, Alter: 21-85 Jahre; 48 im Mittel	Keine Korrelation zum Geschlecht oder Ethnie; Verringerung der Dicke des Subfeldes ab Alter von ≥ 70 Jahren
Girkin CA et al. (Ophthalmology)	2011	SD-OCT (Heidelberg Eng, DE)	Gesamtretina-Dicke, Foveales Subfeld und zentrale Dicke	Gesund; n=350,	Korrelation der inneren Netzhautschicht-Dicke mit Alter, Ethnie. Keine Korrelation zum Geschlecht.
Zhang Z et al. (IOVS)	2011	SD-OCT (Stratus, Zeiss, DE)	Gesamtretina-Dicke, Foveales Subfeld und zentrale Dicke	Gesund; n=806, Alter 6-13 Jahre, 8,6 im Mittel	Junge dickere Retina; keine Korrelation zu Alter; Korr. zur Achsenlänge
Duan XR et al. (Ophthalmology)	2010	SD-OCT (Stratus, Zeiss, DE)	Gesamtretina-Dicke, Foveales Subfeld und zentrale Dicke	Gesund; n=2230, Alter 46,4 im Mittel	Männer signifikant dickere Retina; Korrelation zu Alter und Achsenlänge
Grover S et al. (IOVS)	2010	SD-OCT (Heidelberg Eng, DE)	Gesamtretina-Dicke, Foveales Subfeld und zentrale Dicke	Gesund; n=50, Alter: 20-84 Jahre;	Keine Korrelation zu Geschlecht oder Alter.

Hohe Myopie, verbunden mit einer Veränderung der Achsenlänge des Auges wird ebenfalls für eine Verminderung der Gesamtnetzhautdicke verantwortlich gemacht (Tabelle 6). Alle Probanden in unserer Studie bewegten sich in einem Rahmen sphärischer Refraktionswerte von -1,0 bis +1,25dpt, sodass die gemessenen absoluten Werte der Netzhautschichtdicken nicht auf Refraktionswerte zurückgeführt werden konnten.

4.2. Foveale Avaskuläre Zone & Foveale Geometrie

Die Fovea als hochspezialisierte Region menschlicher Netzhaut ist bei augengesunden Probanden durch die foveale Einsenkung, Fehlen innerer Netzhautschichten, einer fovealen avaskulären Zone und enorm verdichteten Zapfen charakterisiert [Hendrickson 2012]. Die foveale avaskuläre Zone und die foveale Einsenkung werden in der Entwicklung als ein sich gegenseitig beeinflussendes System gesehen, es existieren jedoch zwei konkurrierende Erklärungen für diesen Vorgang. In Studien von Henkind et al. konnte eine voll vaskularisierte Fovea bei Katzenwelpen und Rhesusäffchen beobachtet werden, wobei sich die avaskuläre Zone erst nach einer vaskulären Remodeling-Phase durch Apoptose bildete [Henkind 1975]. Im Gegensatz hierzu beschrieb Engerman et al., dass foveale Kapillaren beim Auswachsen zur Mitte hin durch hormonellen Einfluss gebremst werden [Engerman 1976]. Aufgrund sehr eingeschränkt zugänglicher humaner Präparate ist die

präinatale Entwicklung der menschlichen Fovea nur bedingt für die Bestätigung der einen oder anderen Theorie geeignet [Provis 2005, Dubis 2012]. Einigkeit besteht indes bei der Erklärung der biomechanisch induzierten Foveaentwicklung, welche besagt, dass die zentrifugale Migration innerer Netzhautschichten und die zentripetale Migration von Zapfen durch intraokkularen Druck und mechanischen Zug beim Wachstum des Auges getriggert wird [Springer 2004(A), 2004(B) und 2005]. Fehlende Kapillaren in der zentralen avaskulären Zone führen zu einer anderen Gewebeelastizität in diesem Bereich, wodurch spekuliert wird, dass die Größe der avaskulären Zone auch die Vertiefung und Abmessungen der Fovea in der Entwicklung bestimmt [Chui 2012].

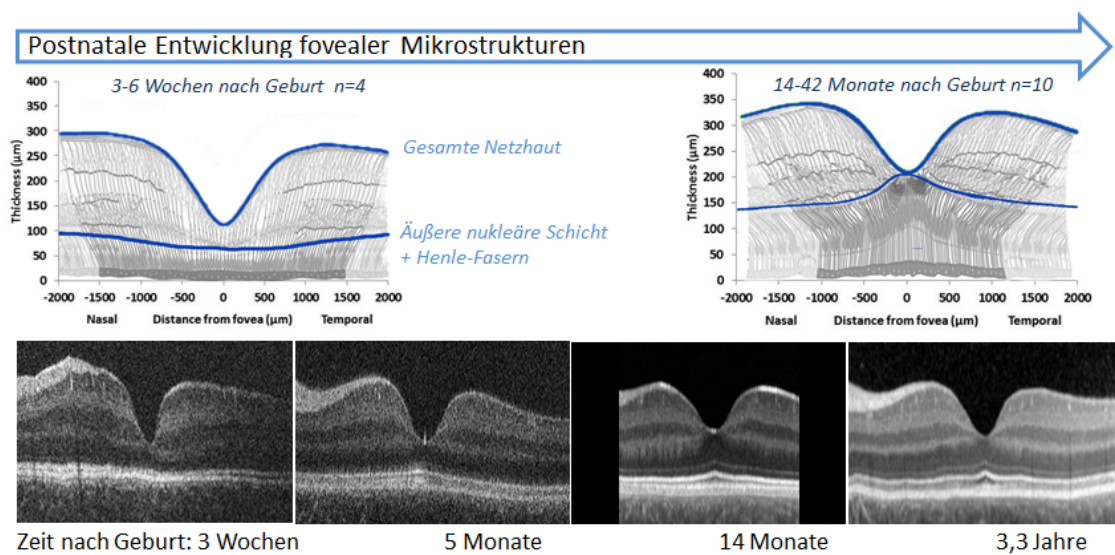


Abbildung 28: Postnatale Entwicklung fovealer Netzhautschichten am Beispiel handgehaltener SD-OCT Scans von termingeborenen augengesunden Säuglingen. (Envisu C2300 SD-OCT; Leica Microsystems; Deutschland).

Neueste Studien mithilfe handgehaltener Optischer Kohärenztomographie bei termingeborenen Säuglingen und Kleinkindern zeigen, dass die foveale Einsenkung bereits vorhanden, aber die Migration der inneren und äußeren Zellverbände bei Geburt noch nicht abgeschlossen ist (Abbildung 28) [Lee 2015]. Lee et al. demonstrierten, dass die foveale Entwicklung bis zum 12. Lebensjahr anhalten kann [Lee 2015]. Die Verdichtung fovealer Zapfen erreicht zum 4. Lebensjahr die Hälfte des Wertes erwachsener Normprobanden, während die Migration innerer Netzhautschichten zum 2. Lebensjahr weitestgehend abgeschlossen ist [Lee 2015].

Eine gestörte Entwicklung der fovealen Region wird in mehreren Studien mit der Frühgeburtlichkeit [Isenberg 1986, Mintz-Hittner 1999, Hammer 2008, Vinekar 2011], aber

auch mit Albinismus [McAllister 2010, Seo 2007] assoziiert. Die Geburt vor der 36. Gestationswoche geht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten morphologischer Veränderungen der Fovea einher [Hammer 2008, Bowl 2016, Wu 2012, Villegas 2014, Dubis 2013, Vajzovic 2012, Maldonado 2012]. Histologische Studien und Studien mit SD-OCT in vivo zeigten Veränderungen sowohl der äußeren als auch inneren Netzhautschichten bei frühgeborenen Kindern [Isenberg 1986, Provis 2005]. Es zeigt sich, dass die äußeren Netzhautschichten sich weiterhin zu annähernd normalen Dicken entwickeln und nur die Migration innerer Netzhautschichten ausbleibt. Unterstützt werden diese Ergebnisse von Untersuchungen, bei denen beschrieben wird, dass die zentripetale Zapfenmigration und der angeschlossenen Neurone durch trophische Faktoren beeinflusst wird [Kozulin 2009 & 2010]. Eine Abhängigkeit zwischen fovealer Vertiefung und Entwicklung der äußeren Netzhautschichten scheint also nicht zu bestehen [Dubis 2012].

In der vorliegenden Studie untersuchten wir Vorschulkinder mit einem durchschnittlichen Alter von 5 Jahren. Vergleichend zu den Angaben von Lee et al. [Lee 2015] sollte in diesem Alter die Migration innerer Netzhautschichten abgeschlossen und die Einwanderung der Zapfen zur Fovea deutlich vorangeschritten sein [Lee 2015]. Unsere Analysen zeigten in der Einzelschichtanalyse zentraler Spectral-Domain OCT Aufnahmen eine deutliche Verdickung der Gesamtretna bei frühgeborenen gegenüber gleichaltrigen termingeborenen Kindern. Dies konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden [Hammer 2008, Bowl 2016, Akerblom 2011]. Signifikant war insbesondere die Verdickung der GCL+IPL und ONL+ELM Schichten, wie auch von anderen Studiengruppen demonstriert [Yanni 2012, Hammer 2008, Bowl 2016, Akerblom 2011]. Einhergehend mit überlagernden Netzhautschichten nahm auch die foveale geometrische Einsenkung ab und die foveale Grube wurde flacher.

Die Schwere der ROP scheint in der fehlenden Migration innerer Netzhautschichten aus der Fovea heraus nur eine untergeordnete Rolle zu spielen, da vergleichbare Befunde sowohl bei Frühgeborenen mit als auch ohne ROP in der Krankengeschichte dokumentiert werden konnten [Bowl 2016]. Entsprechend diesen Ergebnissen konnte auch in der vorliegenden Studie kein Unterschied in den morphologischen Befunden herausgearbeitet werden, auch nach Einteilung der Kinder in verschiedene Schweregrade der ROP. Weder die Behandlungsart der ROP noch die Tatsache der Behandlung an sich zeigte signifikante Auswirkungen auf die foveale Vertiefung und foveale avaskuläre Zone.

Bei der nativen Betrachtung der fovealen avaskulären Zone schien die Reduktion der Fläche sowohl den oberflächlichen als auch den tiefen Plexus zu betreffen. Dolz-Marco et al. und Falavarjani et al. beschrieben dieses Phänomen als eine Fusion des oberflächlichen und tiefen Plexus im fovealen Zentrum [Falavarjani 2017, Dolz-Marco 2016]. In der vorliegenden Studie konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass vaskuläre Schatteneffekte (artifizielle Gefäßschatten) die Darstellung des tiefen Plexus bei frühgeborenen Kindern überlagern und damit die korrekte Ausmessung der Grenzen des tiefen Plexus verhindern. Durch die Anwendung einer nachträglichen Rauschunterdrückung und einer digitalen Subtraktionsanalyse konnten die Schattenartefakte des oberflächlichen Plexus aus dem tiefen Bild extrahiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass der tiefe vaskuläre Plexus die physiologischen Ausmaße bei Kindern mit ROP beibehält, auch wenn sich die Ränder der oberflächlichen avaskulären Zone verengen. Im zentralen Einzelscan wird diese Tatsache indirekt sichtbar, da die Schicht der INL auch bei vorhandener MDA kaum an Dicke zunimmt, während die GCL, in der sich der oberflächliche Plexus befindet, deutlich an Schichtdicke zunimmt (Abbildung 29). Unsere Analyse belegt, dass die Überlagerung der Fovea nur durch Kapillaren des oberflächlichen Plexus vermittelt wird.

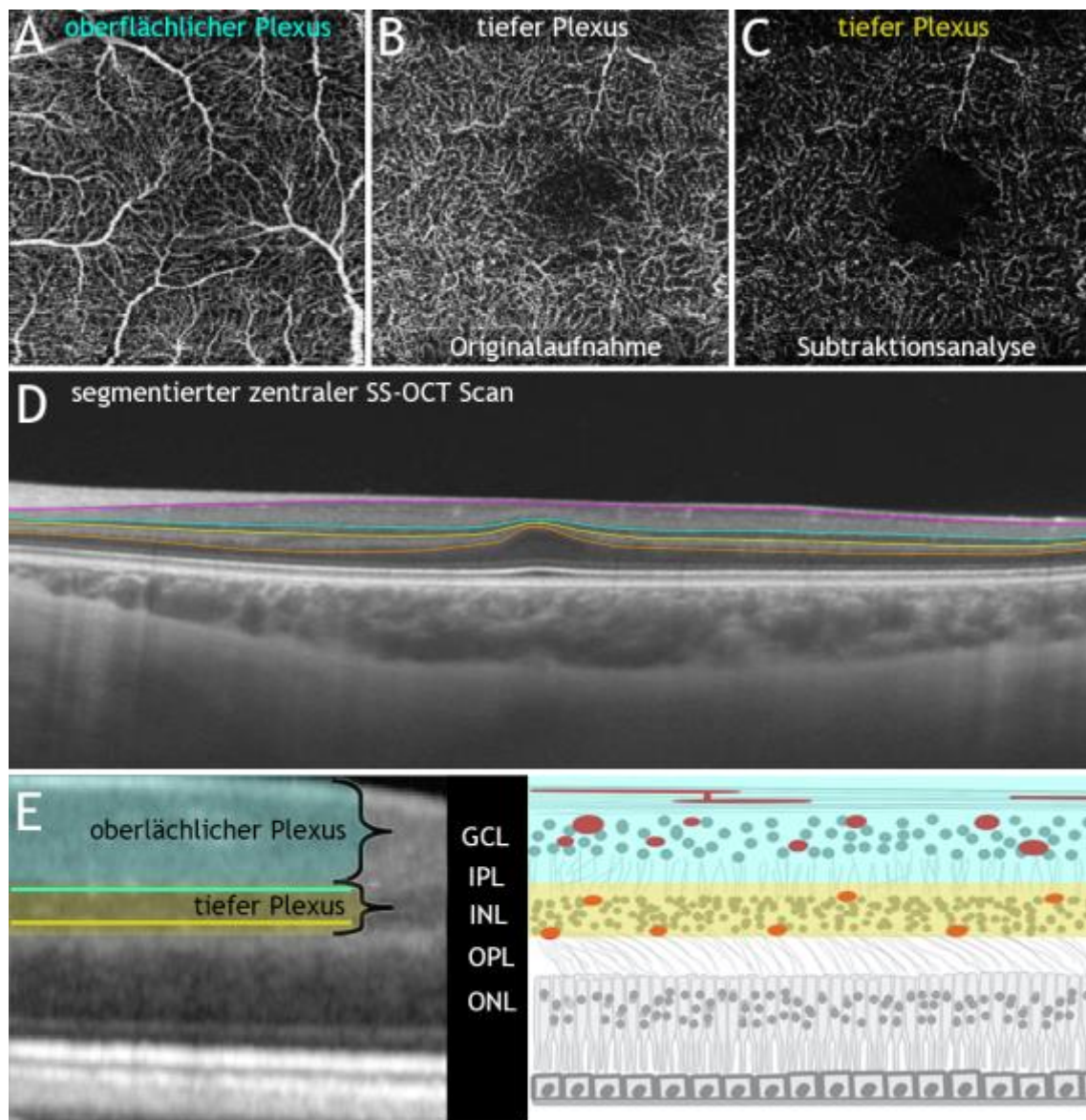


Abbildung 29: Analyse des tiefen retinalen Plexus bei einem Kind der tROP-Gruppe. (A) zeigt die OCT-Angiographie (OCTA) Aufnahme des oberflächlichen Plexus. (B) zeigt die OCTA des tiefen Plexus als Originalbild, welches in (C) mit Subtraktionsanalyse zur Darstellung der tiefen Plexus ohne Überlagerungsartefakte zeigt. (D) zeigt den zugehörigen OCT-Scan mit flacher fovealer Oberfläche und überlagernden Schichten innerer Netzhaut. (E) zeigt eine schematische Darstellung der Schicht-zu-Plexus Zugehörigkeit.

Die Maßzahlen der fovealen avaskulären Zone und ihre Korrelation zur Foveageometrie waren Gegenstand mehreren Studien bei Normalprobanden [Chui 2012, Dubis 2012]. Die geometrischen Daten des Makulawalls waren vergleichbar sowohl bei frühgeborenen als auch bei termingeborenen Kindern, auch wenn sich die foveale Einsenkung unterschied (Übersicht in Tabelle 7). In der vorliegenden Studie konnte auch in jedem Patienten und Probanden eine avaskuläre Zone erkannt und ausgemessen werden. Diese Tatsache widerspricht einer veröffentlichten Studie von Falavarjani et al. bei Kindern mit behandelter

oder ruckgebildeter ROP [Falavarjani 2017], stimmt jedoch überein mit der Studie von Yanni et al., welche ebenfalls eine verkleinerte avaskuläre Zone beschreibt [Yanni 2012]. Die foveale avaskuläre Zone zeigte in unseren Ergebnissen eine deutliche positive Korrelation zum Gestationsalter, jedoch nicht zum Geburtsgewicht.

Tabelle 7: Literaturübersicht zur fovealen avaskulären Zone bei Frühchen.

Autoren	Jahr	Gerät	Testmethode	Probanden	Erkenntnisse
Falavarjani et al. (Retina)	Dec 2017	SD-OCT RTVue Avanti (Optovue, USA)	FAZ	n=15 Frühchen vs. n=11 Kontrollen	FAZ kleiner oder abwesend bei ROP als bei Kontrollprobanden
Nonobe et al. (Retina)	Nov 2017	SD-OCT Cirrus AngioPlex (Zeiss, USA)	FAZ, Gefäßdichte	Laser- oder Kryo-behandelte ROP n=10 vs. n=10 Kontrollen	FAZ kleiner bei tROP als bei Kontrollprobanden.
Yanni et al. (Br J Ophthalmol)	2012	SD-OCT	Voxel projected FAZ	n=24 Frühchen vs. n=34 Kontrollen; Alter 5-16 Jahre	FAZ kleiner bei Frühgeborenen als bei Kontrollprobanden
Mintz-Hitner HA et al. (Ophthalmology)	1999	Fluorescein-Angiographie	Digitale Bildanalyse der Angiographie	n=39 Frühchen vs. n=10 Kontrollen; Alter 1-17 Jahre	FAZ ist kleiner bei Frühgeborenen als bei Kontrollprobanden; bei Frühchen mit GA >30 Wochen keine FAZ
Henaine-Berra et al. (J AAPOS)	2014	Fluorescein-Angiographie	Indirekte Beschreibung zentraler Kapillaren	n=26 Frühchen + anti-VEGF	Kaum sichtbare FAZ bei Frühgeborenen, auch nach anti-VEGF-Gabe
Lepore et al. (Ophthalmology)	2014	Fluorescein-Angiographie	Indirekte Beschreibung zentraler Kapillaren	n=13 Frühchen + anti-VEGF	Kaum sichtbare FAZ bei Frühgeborenen, auch nach anti-VEGF-Gabe

Es konnte eine direkte Korrelation der oberflächlichen avaskulären Zone zu überlagernden inneren Netzhautschichten gezeigt werden. Alle Probanden mit einem ONL+/IRL-Verhältnis von kleiner als 6,5 hatten eine signifikant reduzierte avaskuläre Zone im Vergleich zu allen Kindern mit regulärem ONL+/IRL-Verhältnis. Dabei spielte die anamnestische Frühgeborenenretinopathie eine untergeordnete Rolle. Alle frühgeborenen Kinder mit einer behandelten ROP in der Anamnese hatten sowohl ein niedriges ONL+/IRL-Verhältnis, als auch eine reduzierte avaskuläre Zone. Die Therapieart spielte bei der Größe der avaskulären Zone keine signifikante Rolle. Die vorliegende Studie kann leider aus der Koinzidenz überlagernder innerer Netzhautschichten und vaskulären Veränderungen der Foveamitte keinen Rückschluss auf die Reihenfolge der Entwicklung erlauben. Es scheint aber wahrscheinlicher zu sein, dass die Größe der avaskulären Zone die Entwicklung der fovealen Einsenkung fördert [Yanni 2012, Gariano 2010, Kozulin 2009,

Hendrickson 1984, Provis 2001, Dubis 2012]. Die kritische Struktur, welche die foveale Morphologie beeinflusst, scheint auch in der vorliegenden Studie die Größe der avaskulären Zone zu sein.

4.3. Foveale avaskuläre Zone & Retinale Funktion

Die allgemeine Vorstellung, dass die foveale Einsenkung für die Ausbildung einer guten Sehschärfe Voraussetzung ist, bleibt strittig [Dubis 2012, Marmor 2008]. Die Annahme für eine direkte Korrelation der Vertiefung mit Sehschärfe basiert auf Untersuchungen an Patienten mit fovealer Hypoplasie bei okulärem Albinismus [Thomas 2011]. Es wurde vermutet, dass die foveale Grube zur optischen Vergrößerung dient und somit eine refraktive Rolle einnimmt [Walls 1937]. Die Vertiefung selbst konnte jedoch nicht direkt mit der Sehschärfe bei Albinismus-Patienten korreliert werden, daher wurde angenommen, dass andere anatomische Parameter, wie die Länge der Photorezeptor-Außensegmente oder die reduzierte Verdichtung der Zapfen eine Rolle spielen müssen [Mohammad 2011]. Marmor et al. konnten nachweisen, dass eine fehlende foveale Vertiefung mit reduzierter avaskulärer Zone bei einer geringen Anzahl von Normalprobanden nicht zwangsweise zur reduzierten Sehschärfe und Amplituden im multifokalem Elektroretinogramm (mfERG) führte [Marmor 2008].

Demgegenüber steht eine Vielzahl von Studien, welche eine reduzierte Netzhautfunktion bei frühgeborenen Kindern mit und ohne Retinopathie nachweisen (Übersicht in Tabelle 8). Neben abnormer Stäbchenfunktion [Fulton 2001, Bowl 2017] wurden Funktionseinschränkungen der zentralen Netzhaut gemessen, welche auf eine Beeinträchtigung fovealer Funktion zurückschließen lassen. Die am häufigsten durchgeführte funktionelle Messung, die Sehschärfeprüfung, ergab bei frühgeborenen Kindern mit und ohne ROP in der Anamnese häufig einen reduzierten Visus [Bowl 2016, Hellgren 2016, Fledelius 2015, Akerblom 2014, Wu 2012]. Daneben konnten in spezielleren Untersuchungen, wie der funduskontrollierten Perimetrie und der multifokalen Elektroretinographie (mfERG) ebenfalls Beeinträchtigungen der Funktion des fovealen Bereiches nachgewiesen werden [Bowl 2016 & 2017, Altschwager 2017, Akerblom 2016, Michalszuk 2016]. Das mfERG erlaubt die objektive Erfassung topographischer Information zur Funktionsbeurteilung zentraler Netzhaut, bei der zapfenvermittelte Bipolarzellen den größten Beitrag zur Amplitudenantwort leisten [Hood 2002]. Die funduskontrollierte Perimetrie, durchgeführt unter photopischen Bedingungen erlaubt eine fixationskontrolliert exakte Schätzung

der subjektiven Lichtunterschiedsempfindlichkeit [Bowl 2013]. Beide Untersuchungen zeigten eine signifikant reduzierte Funktion zentraler Netzhaut, in der funduskontrollierten Perimetrie für den zentralen Punkt, fokussiert auf die Fovea, im mfERG im zentralen Segment [Bowl 2016 & 2017, Altschwager 2017]. Die meisten Studien dokumentierten eine Struktur-Funktions-Korrelation für frühgeborene Kinder zur retinalen Gesamtdicke im fovealen Zentrum, vielfach konnte ein Zusammenhang zwischen morphologisch veränderter Fovea und zentraler Funktion nachgewiesen werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Literaturübersicht Struktur-Funktions-Korrelation bei ehemaligen frühgeborenen Kindern

Autoren	Jahr	S-F-K	Testmethode	Probanden	Erkenntnisse
Bowl W et al. (Klin Monbl Augenheilkd)	2017	Ja	OCT; ffERG und mfERG	Frühchen ohne ROP n=50; n=15 Frühchen mit srROP vs. n=30 Kontrollen	Zentrale Antworten im mfERG reduziert bei MDA, reduzierte b-Wellen im ffERG.
Altschwager P et al. (IOVS)	2017	Nein	mfERG	Frühchen mit und ohne ROP n=40 vs. n= 19 Kontrollen	Zentrale Antworten im mfERG reduziert
Bowl W et al. (IOVS)	2016	Ja	OCT; BCVA; Funduskontrollierte LIS	Frühchen ohne ROP n=100; n=50 Frühchen mit srROP vs. n=30 Kontrollen	BCVA und LIS signifikant schlechter bei Kindern mit fovealen Veränderungen im Sinne der MDA.
Åkerblom H et al. (Doc Ophthalmol)	2016	Ja	OCT; mfERG	Frühchen mit und ohne ROP n=15 vs. n= 12 Kontrollen	Zentrale Antworten im mfERG reduziert bei verdickter zentraler Netzhaut
Michalczuk M et al. (Doc Ophthalmol)	2016	Ja	OCT; mfERG	Frühchen mit und ohne ROP n=18 vs. n= 15 Kontrollen	Zentrale Antworten im mfERG reduziert bei verdickter zentraler Netzhaut
Bowl W et al. (Br J Ophthalmol)	2016	Nein	BCVA	Frühchen mit und ohne ROP n=150 vs. n= 30 Kontrollen	Signifikant reduzierte BCVA bei Frühchen.
Hellgren KM et al. (JAMA Ophthalmol)	2016	Nein	BCVA	Frühchen mit und ohne ROP n=486	ROP als stärkster Faktor, welcher mit reduzierter BCVA korreliert.
Fledelius HC et al. (Acta Ophthalmol)	2015	Nein	BCVA	Frühchen mit und ohne ROP n=178 vs. Kontrollen n=56	Leicht reduzierte BCVA in der Frühgeborenen-Gruppe.
Villegas VM et al. (Am J Ophthalmol)	2014	Ja	OCT Gesamtreตินa-Dicke; IRL-Dicke	Frühchen mit srROP n=44	BCVA korreliert nicht zur Gesamtreตินa-Dicke und unklar zu IRL-Dicke.
Åkerblom H et al. (Trans Vis Sci Technol)	2014	Nein	ffERG, BCVA	Frühchen ohne ROP n=35 vs. n= 42 Kontrollen	Reduzierte Amplitude kombinierter Zapfen/Stäbchenantworten.
Wu WC et al. (Ophthalmology)	2012	Ja	OCT, BCVA	Frühchen mit und ohne ROP n=133 vs. Kontrollen	Signifikant reduzierte BCVA bei verdickter zentraler Netzhaut

Fulton AB et al. (IOVS)	2008	Nein	Zapfen-ffERG	Frühchen mit und ohne ROP n=42 vs. n= 19 Kontrollen	Zapfenantwort weniger anfällig, als Stäbchenantwort im ffERG.
Fulton AB et al. (Doc Ophthalmol)	2005	Nein	mfERG	Frühchen mit ROP n=11 vs. Kontrollen n=9	Zentrale Antworten im mfERG reduziert

In der vorliegenden Studie zeigten wir zum ersten Mal eine Struktur-Funktions-Korrelation unter Berücksichtigung fovealer Schichtmorphologie, avaskulärer Zone und der Sehschärfe bei frühgeborenen Kindern mit ROP in der Anamnese. Die geometrische Abflachung der fovealen Einsenkung führte nicht zwangsläufig zu einer Verminderung visueller Funktion, sondern vielmehr das Missverhältnis zwischen der ONL+ELM und zusätzlichen inneren Netzhautschichten (der ONL+/IRL-Verhältnis). Der Zusammenhang zwischen dieser speziellen fovealen Morphologie und Sehschärfe war insbesondere deutlich, aber nicht exklusiv, bei frühgeborenen Kindern mit verbreiteter Gesamtnetzhautdicke und unabhängig vom Vorhandensein einer behandelten ROP in der Anamnese. Die Arbeitsgruppe der Gießener Universitätsaugenklinik definierte das Phänomen als „Macular developmental arrest“ (MDA), um die zugrunde liegende Pathophysiologie zu beschreiben [Bowl 2016]. Die Pathophysiologie beinhaltet eine flachere foveale Einsenkung bei gleichzeitig verbreiteter GCL+IPL-, INL+OPL- Schichten und der im Verhältnis relativen Verminderung der ONL-ELM Schicht [Bowl 2016, Bowl 2017]. Wie auch in der vorliegenden Studie korrelierte der Grad der MDA signifikant mit reduzierter Sehschärfe.

4.4. Choroidale Schichtdicke & Foveale avaskuläre Zone

In klinischen und Tierversuchs-Studien konnte eine ausgeprägte choroidale Degeneration mit ROP in Verbindung gebracht werden [Rivera 2017]. Da die Choroidea das retinale Pigmentepithel und Photorezeptoren mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt, wurde angenommen, dass der Verlust von Aderhautdicke auch mit funktionellen Einschränkungen einhergeht [Shao 2011]. Im Modell der Sauerstoff-induzierten Retinopathie folgt auf die postnatale choroidale Degeneration in wenigen Wochen auch der Verlust der Integrität retinaler Pigmentepithelzellen mit einer Degeneration von Photorezeptoren [Zhou 2016]. Eine signifikant dünnere Choroidea konnte ebenfalls in mehreren Studien bei frühgeborenen Kindern gefunden werden (Übersicht in Tabelle 9).

Welche Mechanismen zu einer verdünnten Aderhaut im Zusammenhang mit ROP führen, konnte bis dato nicht abschließend geklärt werden. Die Entwicklung der Aderhaut als wichtigster Versorger des RPE und der Photorezeptoren beginnt noch vor der Reifung der Netzhaut. Dennoch ist die rückkoppelnde Auswirkung auf die Aderhaut nachweisbar und führt teilweise zur Rückbildung bereits angelegter Gefäße [Shao 2011]. Als Schlüsselfaktor wird das 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ (15d-PGJ₂) genannt, welches zur Vasoobliteration choroidaler Gefäße führt und dadurch die Schichtdicke bei oxidativem Stress während der ROP negativ beeinflusst [Shao 2011]. Die Rückbildung der Choroidea scheint bis ins Erwachsenenalter frühgeborener Kinder anzuhalten und entwickelt sich, im Gegensatz zum oberflächlichen Gefäßnetzwerk, nicht wesentlich weiter. Der höhere Sauerstoffpartialdruck im Blut führt bei frühgeborenen Neugeborenen zu einer verminderten VEGF-Expression der RPE-Zellen, wodurch sich auch die Entwicklung choroidaler Netzwerke verzögert [Shao 2011, Rivera 2017]. Auch im Tierexperiment mit sauerstoff-induzierten Retinopathie konnte eine Verringerung des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in der Aderhaut nachgewiesen werden [Tan 2015]. Marques et al. stellen die Vermutung auf, dass insbesondere der Zeitpunkt erhöhter Sauerstoffexposition den wichtigsten negativen Vorhersagewert in Bezug auf choroidale Entwicklung haben könnte [Marques 2016].

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die choroidale Dicke bei Vorschulkindern mit behandelter ROP in der Vorgeschichte signifikant dünner war, als bei gleichaltrigen Kindern mit rückgebildeter ROP und termingeborenen Kindern. Kinder mit rückgebildeter ROP zeigten ebenfalls geringere subfoveale Choroidealicken, als gleichaltrige termingeborene Kinder. Kinder mit behandelter ROP zeigten auch bei temporal und nasal versetzten Messungen geringere Schichtdickenwerte der Choroidea, was Ergebnisse anderer Studien unterstützt [Park 2012, Erol 2016, Wu 2013, Fujiwara 2009]. Die gemessenen Befunde unterstützen die These choroidaler Beteiligung bei ROP (Tabelle 9).

Tabelle 9: Literaturübersicht Choroidal-Schichtdicke bei Frühchen.

Autoren	Jahr	Gerät	Testmethode	Erfolgsrate	Probanden	Erkenntnisse
Gökgöz-Özisik G et al. (Ophthalmologe)	2016	SD-OCT + EDI	Choroidea mit Enhanced-Depth-Methode	Nicht dokumentiert	n=75 Augen von Frühchen und Kontrolle	Choroidea dünner bei AP-ROP und threshold disease

Erol MK et al. (Retina)	2016	Handheld SD-OCT	Choroidea ohne Enhanced-Depth-Methode	Nicht dokumentiert	n=80 Frühchen	Choroidea dünner, je schwerer die ROP und leichter das Kind.
Marques N et al. (Vis Pan-Am)	2016	SD-OCT	Choroidea ohne Enhanced-Depth-Methode	Nicht dokumentiert	n=40 Frühchen	Choroidea dünner, aber nicht signifikant
Li XQ et al. (IOVS)	2014	SD-OCT + EDI	Choroidea mit Enhanced-Depth-Methode	Nicht dokumentiert	n=1406 Kinder & Frühchen	Choroidea dünner bei Frühgeborenen als bei termingeborenen Kindern
Anderson MF et al. (Eye (Lond))	2014	SD-OCT + EDI	Choroidea mit Enhanced-Depth-Methode	75% in allen Probanden	n=24 Frühchen vs. n=30 Kontrollen	Choroidea dünner bei Frühgeborenen als bei termingeborenen Kindern
Moreno TA et al. (IOVS)	2013	Handheld SD-OCT	Choroidea ohne Enhanced-Depth-Methode	21% - 100%, je nach Ethnie	n=89 Frühchen vs. n=59 Kontrollen	Choroidea dünner bei Frühgeborenen als bei termingeborenen Kindern.
Wu WC et al. (JAMA Ophthalmol)	2013	SD-OCT	Choroidea	Nicht dokumentiert	n=49 tROP und srROP	Choroidea ist dünner bei Kinder der tROP-Gruppe als srROP-Gruppe

Als eine mögliche Erklärung zur Veränderung choroidaler Schichtdicke dient die höhere Wahrscheinlichkeit einer hohen Myopie bei Kindern mit ROP in der Anamnese [Read 2013]. In Studien, welche die Ursache einer reduzierten Sehschärfe und hohen Myopie untersuchten, wurde gefunden, dass choroidale Schichten mit der Sehschärfe negativ korrelierten [Fujiwara 2009, Nishida 2012]. Es wurde vermutet, dass eine dünne Aderhaut die Versorgung der äußeren Netzhaut verminderte und somit die Photorezeptorenfunktion störte bzw. zu deren Verlust führte [Nishida 2012]. In der vorliegenden Studie hatten alle Kinder mit behandelter und spontan regredienter ROP jedoch keine erhöhte Myopie, sodass eine Myopie in diesem Falle als Ursache für die verdünnte Aderhaut ausgeschlossen werden konnte. Nichtsdestotrotz konnte ein signifikanter Zusammenhang der verdünnten Aderhaut mit der Sehschärfe beobachtet werden ($R=0,599$), wobei der ebenfalls analysierte Zusammenhang zum ONL+/IRL-Verhältnis eine höhere Korrelation zur Sehschärfe aufwies ($R=0,725$). Die zweidimensionale Analyse mit den abhängigen Parametern ONL+/IRL-Verhältnis und subfoveale choroidale Schichtdicke zeigte zwar eine deutliche Trennung der Cluster, jedoch mit einer deutlichen Überlappung der Messparameter im Ergebnis der choroidalen Dicke. Die zusätzlich durchgeführten Regressionsanalysen zeigten, dass das ONL+/IRL-Verhältnis eine höhere Korrelation zur Sehschärfe aufwies, als dies bei der subfovealen choroidalen Schichtdicke der Fall war.

Signifikant dünnere Choroidea-Schichten wurden in der vorliegenden Studie bei Kindern mit behandelter ROP gemessen. Außerdem wird vermutet, dass die Therapieform

(Laserkoagulation) ebenfalls den choroidalen Blutfluss stört [Pryds 2012]. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapieformen Laserkoagulation und IVB konnte hier jedoch nicht nachgewiesen werden, wobei auf die kleine Fallzahl in unserer Kohorte hingewiesen werden muss.

Die Aderhautdicke wurde bereits in mehreren Studien unter Verwendung des Spectral-Domain OCTs gemessen (Tabelle 9). Aktuell ist die vorliegende Studie die erste, bei der die Technologie des Swept-Source OCT bei Vorschulkindern mit ROP in der Anamnese eingesetzt wurde (PubMed search for “swept source preterm choroid” in Januar 2018). Die Möglichkeit zu „enhanced depth imaging“ (EDI) Aufnahmen am SD-OCT ermöglichen zwar eine bessere Sichtbarkeit der Aderhaut und der Aderhaut-Sklera-Grenze, sie konnte jedoch nicht in jedem Falle visualisiert werden [Adhi 2014, Huynh 2017, Waldstein 2015]. Grund ist hierfür die weiterhin verwendete maximale Wellenlängenamplitude der internen Lichtquelle (800 bis 870nm), welche für eine tiefe Penetration des choroidalen und skleralen Gewebes nicht ideal geeignet ist. Die vom SS-OCT verwendete Lichtquelle mit 1050nm Amplitudenmaximum ist für die Darstellung choroidaler Schichten optimal, da durch die verminderte Wasserabsorption des Laserlichts weniger Streulicht und somit ein tieferes Eindringen in Gewebe erreicht wird [Huynh 2017]. Erkauft wird sich dieser Vorteil jedoch durch eine weniger detaillierte Aufnahme der Netzhaut. Erol et al. führten die Einsetzbarkeit von SD-OCT mit EDI zur Untersuchung der Aderhautschichtdicke ehemals frühgeborener Kinder mit einer Erfolgsrate von 78% vor [Erol 2016]. In Anlehnung an Studien bei gesunden Erwachsenen konnten wir eine Erfolgsrate zur Ausmessung der Aderhautdicke von 100% bei der Anwendung von SS-OCT vorweisen [Copete 2014].

4.5. Zusammenfassende Beurteilung

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie, dass eine kleine oberflächliche avaskuläre Zone, ein vermindertes ONL+/IRL-Verhältnis und eine reduzierte Sehschärfe miteinander assoziierte Parameter bei frühgeborenen Kindern im Vorschulalter sind. Die Frühgeborenenretinopathie scheint bei der Entwicklung des Macular Developmental Arrest, welches als überlagernde Schichten innerer Netzhaut und damit verbundener kleiner avaskulärer Zone dominiert, eine untergeordnete Rolle zu spielen. Auf der anderen Seite korreliert gerade die Schwere der Frühgeborenenretinopathie mit signifikant verdünnter

Choroidea beim gleichen Patientenkollektiv. Der Zusammenhang zwischen MDA und Choroideadicke ist jedoch nicht linear, ebenso wie der Zusammenhang zwischen Choroideadicke und der Sehschärfe bei ehemaligen Frühgeborenen. MDA hat im Vergleich zur Choroideadicke einen höheren Vorhersagewert für visuelle Funktion bei frühgeborenen Kindern.

In der vorliegenden Studie wird zum ersten Mal der Einsatz eines Swept-Source OCT bei Vorschulkindern demonstriert. Zum ersten Mal wird eine Struktur-Funktions-Korrelation von gleichzeitig der avaskulären Zone (gemessen mit OCT-Angiographie), fovealer Morphologie mit Schichtanalyse (gemessen mit OCT), subfovealer Aderhaut (gemessen am SS-OCT) und bestkorrigierter Sehschärfe im gleichen Patientenkollektiv vergleichend zu altersentsprechenden Kindern evaluiert. Diese Aussagen müssen im Zusammenhang mit der limitierten Probandenzahl in der vorliegenden Studie gesehen werden, aufgrund derer eine statistisch verlässliche Unterscheidung zwischen den beiden angewandten Therapieformen leider nicht möglich ist.



Abbildung 30: Einsatz des Spectralis FLEX (Flexible arm mounted SD-OC+OCTA, Heidelberg Eng, Deutschland) an einem 1-jährigen Mädchen.

Nichtsdestotrotz fügen sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie in bereits veröffentlichte Ergebnisse bei frühgeborenen Kindern bestätigend ein. Die vorgestellte Struktur-Funktions-Korrelation sollte aber nicht nur zur Darstellung bereits abgeschlossener Entwicklungsprozesse bei ehemaligen Frühgeborenen angewendet werden, sondern vielmehr als erster Schritt zu einer sinnvollen Ergänzung handgehaltener OCT-Screening-Verfahren zur morphologischen Untersuchung frühgeborener Säuglinge gesehen werden. Neben der bereits heute eingesetzten Technik der handgehaltenen SD-OCT-Untersuchung wurde erst kürzlich eine portable Version der OCTA-Technologie (Spectralis FLEX, Heidelberg Eng) kommerziell erhältlich (Abbildung 30). Der hier dargestellte direkte Zusammenhang zwischen kleiner avaskulärer Zone, MDA und Visus könnte eine frühzeitige Vorhersage zum späteren funktionellen Outcome von Frühchen ermöglichen. Der Einsatz von Enhanced-Depth-Imaging (obwohl mit schlechteren Bildqualitäten als bei der in dieser Studie eingesetzten SS-OCT) mit dem gleichen Gerät würde eine frühzeitige choroidale Verdünnung sichtbar machen und auf evtl. Komplikationen der ROP frühzeitig hinweisen. Zusätzliche epidemiologische Studien können helfen, die Erkenntnisse dieser Studie in einem jüngeren Patientenkollektiv zu untersuchen.

5. Zusammenfassung

Neben Veränderungen peripherer Netzhautgefäße, welche im Rahmen der Frühgeborenenretinopathie betroffen sind, kann bei frühgeborenen Kindern in der zentralen Netzhaut eine makuläre Reifungsstörung auftreten. Dabei entwickeln frühgeborene Kinder mit behandelter oder spontan regredienter Frühgeborenenretinopathie (ROP) in der Anamnese in einem hohen Prozentsatz eine Veränderung fovealer Struktur. Auch Frühgeborene ohne ROP können eine Makuläre Reifungsstörung ausbilden. Die Veränderung ist in Optischen Kohärenztomographie (OCT)- Aufnahmen der Netzhaut gekennzeichnet durch eine flachere oder völlig fehlende foveale Einsenkung mit deutlich überlagernden Schichten innerer Netzhaut. Die Veränderung fovealer Struktur, auch als Macular Developmental Arrest (MDA) bezeichnet, geht einher mit einer kleineren avaskulären Zone der inneren retinalen Plexus in der Fovea centralis. Gleichzeitig beeinflusst die MDA die Funktion der zentralen Netzhaut, was sich z.B. in reduzierter Sehschärfe oder reduzierter zentraler Lichtunterschiedsempfindlichkeit widerspiegelt. Eine komplexe Struktur-Funktions-Korrelation aller oben genannten Parameter wurde bisher nicht durchgeführt.

In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurde eine Struktur-Funktions-Korrelation fovealer Messparameter, der avaskulären Zone, subfovealer choroidaler Schichtdicke und bestkorrigierter Sehschärfe bei frühgeborenen Kindern mit behandelter oder spontan regredienter Frühgeborenenretinopathie im Vorschulalter durchgeführt. Die ROP wurde im Rahmen des Frühgeborenencreening mit digitalen Weitwinkelaufnahmen objektiv dokumentiert. Dabei wurde im Rahmen einer prospektiven Studie zur Langzeitnachverfolgung morphologischer und funktioneller Ergebnisse nach Extremfrühgeburt zum ersten Mal ein mit hoher Scanabtastrate versehenes und somit schnelles Swept-Source OCT und OCTA (OCT-Angiographie) bei Patienten mit einem Durchschnittsalter von 5,4 Jahren ($\pm 1,7$ Standardabweichung) verwendet. Die verwendete OCTA ermöglichte eine nicht-invasive Untersuchung kleinster Kapillaren und Kapillarnetzwerke der inneren Netzhaut. Außerdem sollte geprüft werden, ob bei Makulärer Reifungsstörung es zu einer Unterversorgung der äußeren Netzhautschichten kommen kann und dies evtl. durch eine zusätzliche morphologische Messung der Choroidea-Schichtdicke nachweisbar ist.

Bei insgesamt 28 extrem-frühgeborenen Kindern mit behandelter oder spontan regredienter ROP wurde ein Swept-Source OCT und OCTA am DRI OCT Triton (SS-OCT, Topcon, USA) am jeweils besseren oder führenden Auge durchgeführt. Zusätzlich wurden Spectral-Domain OCT- Aufnahmen zur Charakterisierung des Verhältnisses der

Schichten der äußeren nukleären Schicht gegenüber der Gesamtheit innerer Netzhautschichten (ONL+/IRL-Verhältnis) zur Beurteilung der MDA angefertigt. Eine Struktur-Funktions-Korrelation wurde mit bestkorrigierter Sehschärfe vorgenommen. Alle Befunde wurden zu 15 altersangepassten, augengesunden und termingeborenen Kindern und 20 Erwachsenen verglichen.

Die Tiefe der fovealen Einsenkung war signifikant niedriger bei beiden Frühgeborenen-Gruppen. Der Durchmesser der maximalen makulären Zirkumferenz (Makulawall) war jedoch bei allen Gruppen vergleichbar. Die OCT-Angiographie zeigte eine deutlich verengte oberflächliche avaskuläre Zone bei behandelten und unbehandelten frühgeborenen Kindern. Die tiefe avaskuläre Zone war, im Unterschied hierzu, in der Größe vergleichbar zur Gruppe altersentsprechender Kinder. Die verringerte foveale oberflächliche avaskuläre Zone korrelierte signifikant mit dem errechneten Index (ONL+/IRL-Verhältnis) zur Beurteilung der MDA und somit auch mit verringerter Sehschärfe in diesen Gruppen. Die Befunde reduzierter subfovealer Choroideadicke überschnitten sich in vielen Fällen mit einer MDA, zeigten aber keine signifikante Regelmäßigkeit.

In der vorliegenden Arbeit konnte demonstriert werden, dass eine OCT-Angiographie mit der Swept-Source-Technik bereits bei extrem-frühgeborenen Vorschulkindern durchführbar ist. Die Ergebnisse zeigen, dass eine verkleinerte foveale avaskuläre Zone, ein reduzierter Index der makulärer Reifungsstörung und reduzierte Sehschärfe zusammenhängende Faktoren bei frühgeborenen Kindern sind. Die hohe Korrelation der Parameter ONL+/IRL-Verhältnis und der oberflächlichen avaskulären Zone machen beide Parameter interessant für zukünftige OCT-Messungen im Rahmen von Frühgeborenen-screening-Untersuchungen zur möglichen Entwicklungsvorhersage der zentralen Netzhaut. Die Choroideadicke könnte sich als prognostischer Parameter in Bezug auf die Schwere der Frühgeborenenretinopathie als wertvoller morphologischer Biomarker erweisen.

6. Summary

The peripheral retina of premature-born children can be affected as part of the retinopathy of prematurity (ROP). In addition, premature-born children may show a delayed or failed maturation of the macular area of the retina. A high percentage of premature-born children with treated or spontaneously regressed ROP shows changed foveal morphology. Even children without ROP can show the appearance of a delayed foveal maturation. In retinal optical coherence tomography (OCT) the changed morphology is characterized by a shallow or absent foveal pit and overlaying inner retinal layers. The morphology, also known as Macular Developmental Arrest (MDA), is accompanied by a small foveal avascular region of the inner retinal plexus. At the same time, MDA leads to reduced visual function of the central retinal pole, reflected in reduced visual acuity or reduced foveal light increment sensitivity. A complex structure-function-correlation of the above-named foveal parameters has not yet been conducted.

In this doctoral thesis, a structure-function-correlation of foveal parameters, foveal avascular zone, subfoveal choroidal thickness and best-corrected visual acuity was performed in premature-born children of preschool age with treated or spontaneously regressed ROP. The ROP was objectively documented with digital widefield imaging within the premature-screening procedure. In this prospective long-term follow-up examination, the fast Swept-Source OCT and OCT-Angiography with high scan-acquisition rate (OCTA) were used for the first time in premature-born patients of an average age of 5.4 years (± 1.7 standard deviation). The OCTA allowed a non-invasive examination of capillary structures of the inner retina. The objective was also to evaluate a possible simultaneous occurrence of an undersupply of nutrients of outer retinal sections and MDA, expressed by the subfoveal choroidal thickness.

Overall, 28 extremely premature-born children with treated or spontaneously regressed ROP were examined with Swept-Source OCT and OCTA (DRI OCT Triton; SS-OCT, Topcon, USA) on the better seeing or dominating eye. Additionally, handheld Spectral-Domain OCT was used to calculate the ratio of the outer nuclear layer to the sum of inner retinal layers (ONL+/IRL-ratio) for assessment of MDA. The structure-function-correlation was performed with best-corrected visual acuity. All results were compared to 15 age-matched term-born healthy children and 10 healthy adults.

The foveal pit was significantly lowered in both groups of premature-born children. The maximum diameter of the macula was however comparable in all groups. The OCT-Angiography showed significantly smaller superficial foveal avascular zone in children with treated and spontaneously regressed ROP. In contrary, the deep avascular zone was comparable to the group of age-matched controls. The lowered foveal avascular zone correlated significantly with a lowered ONL+/IRL-ratio (corresponds to MDA) and reduced visual acuity. The overall reduced subfoveal choroidal thickness in children with treated ROP overlapped with MDA but showed to significant correlation to it.

In the presented study it could be shown that OCT-Angiography with the Swept-Source technique is applicable to extremely premature-born children in preschool age. The results indicate that a small avascular zone, a reduced ratio of MDA and reduced visual acuity are related factors in preterm-born children. The significant correlation between MDA and a lowered superficial avascular zone makes both parameters interesting to evaluate in premature screening programs for possible predictions of morphological and functional development of the young retina. Subfoveal choroidal thickness could be a prognostic parameter in relation to the severity of retinopathy of prematurity.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Querschnitt durch das menschliche Auge.....	1
Abbildung 2: Schematische Darstellung der der Zellen und Zellschichten der peripheren Netzhaut.....	3
Abbildung 3: Zoneneinteilung nach internationaler Klassifikation der Frühgeborenenretinopathie am Beispiel des rechten Auges.....	9
Abbildung 4: Schematischer Aufbau einer Time-Domain optischen Kohärenztomographie.	13
Abbildung 5: Vereinfachte Darstellung zur Entstehung einer Aufnahme	14
Abbildung 6: Schematischer Aufbau einer Spectral-Domain oder Fourier-Domain Optischen Kohärenztomographie.	15
Abbildung 7: Schematischer Aufbau einer Swept-Source Optischen Kohärenztomographie.	16
Abbildung 8: Vergleich der Netzhaut-Histologie und der Reflektivitätsmuster in der Optischen Kohärenztomographie.	17
Abbildung 9: Vergleich eines klassischen OCT-Darstellung mit einer Dekorrelations-Analyse der OCT Angiographie.....	19
Abbildung 10: Erhobene Rohdaten von zwei Studienteilnehmern	24
Abbildung 11: Vergleich verschiedener OCT-Untersuchungsmethoden.....	25
Abbildung 12: Screenshot des Aufnahmefesters der OCT-Angiographie am Swept-Source OCT (DRI OCT Triton).	29
Abbildung 13: Bewegungsartefaktformen, welche bei der Untersuchung an der OCTA auftraten.	29
Abbildung 14: Einzelscan-Überlagerung mit OCTA Aufnahme.....	30
Abbildung 15: Darstellung zur Indetifikation der fovealen avaskulären Zone.	31
Abbildung 16: Darstellung der Subtraktionsmethode	32
Abbildung 17: Methode zur Dickenbestimmung der Choroidea	33
Abbildung 18: Ansicht eines automatisch.....	34

Abbildung 19: Demonstration der Berechnung des ONL+/IRL	34
Abbildung 20: Die automatisch segmentierte	35
Abbildung 21: Parameteranalysen zur Fovealen avaskulären Zone (FAZ).	42
Abbildung 22: Die zweidimensionale Darstellung	44
Abbildung 23: Parameteranalysen zur subfovealen choroidalen Schichtdicke	46
Abbildung 24: Verteilung der Messwerte choroidaler Schitdicken	47
Abbildung 25: Vergleich aller zentraler Einzelmessungen.....	48
Abbildung 26: Einzelpunktdarstellung mit angeschlossenem DBSCAN-.....	49
Abbildung 27: Die vierdimensionale Darstellung.....	50
Abbildung 28: Postnatale Entwicklung fovealer Netzhautschichten	55
Abbildung 29: Analyse des tiefen retinalen Plexus bei einem Kind der tROP- Gruppe.	58
Abbildung 30: Einsatz des Spectralis FLEX.....	66

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung, Kennzeichen und Behandlung der Frühgeborenenretinopathie.....	10
Tabelle 2: Demographische Daten zur Auswertung der fovealen avaskulären Zone.....	39
Tabelle 3: Messparameter fovealer Morphologie.	40
Tabelle 4: Demographische Daten zur Auswertung choroidaler Schichtdicke.....	45
Tabelle 5: Messparameter choroidaler Schichtdicke im zentralen OCT-Einzelscan.....	47
Tabelle 6: Literaturübersicht OCT in Abhängigkeit von Alter & Geschlecht.	53
Tabelle 7: Literaturübersicht zur fovealen avaskulären Zone bei Frühchen.....	59
Tabelle 8: Literaturübersicht Struktur-Funktions-Korrelation bei Frühchen.....	61
Tabelle 9: Literaturübersicht Choroidal-Schichtdicke bei Frühchen.....	63

9. Literaturverzeichnis

- Adhi M, Aziz S, Muhammad K, Adhi MI. Macular thickness by age and gender in healthy eyes using spectral domain optical coherence tomography. *PLoS One*. 2012;7(5):e37638.
- Adhi M, Liu JJ, Qavi AH, Grulkowski I, Lu CD, Mohler KJ, Ferrara D, Kraus MF, Bauman CR, Witkin AJ, Waheed NK, Hornegger J, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal analysis in healthy eyes using swept-source optical coherence tomography compared to spectral domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jun;157(6):1272-1281.e1.
- Åkerblom H, Andreasson S, Holmström G. Macular function in preterm children at school age. *Doc Ophthalmol*. 2016 Dec;133(3):151-157.
- Åkerblom H, Andreasson S, Larsson E, Holmström G. Photoreceptor Function in School-Aged Children is Affected by Preterm Birth. *Transl Vis Sci Technol*. 2014 Dec 17;3(6):7.
- Akerblom H, Larsson E, Eriksson U, Holmström G. Central macular thickness is correlated with gestational age at birth in prematurely born children. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:799-803.
- Alm A, Bill A. 1987. Ocular circulation. In: Adler's Physiology of the Eye: Clinical Application. Moses RA und Hart WM, Hrsg. St. Louis: Mosby, 183-203.
- Altschwager P, Moskowitz A, Fulton AB, Hansen RM. Multifocal ERG Responses in Subjects With a History of Preterm Birth. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 May 1;58(5):2603-2608.
- Anderson MF, Ramasamy B, Lythgoe DT, Clark D. Choroidal thickness in regressed retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)*. 2014 Dec;28(12):1461-8.
- Barrio-Barrio J, Noval S, Galdós M, Ruiz-Canela M, Bonet E, Capote M, Lopez M. Multicenter Spanish study of spectral-domain optical coherence tomography in normal children. *Acta Ophthalmol*. 2013 Feb;91(1):e56-63.
- Benjamin LE, Hemo I & Keshet E. (1998) A plasticity window for blood vessel remodelling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by pdgf-b and vegf. *Development* 125:1591-8.
- Boer JF, B. Cense, B. H. Park, M. C. Pierce, G. J. Tearney, and B. E. Bouma. "Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography". *Opt. Lett.*, Vol. 28, No. 21, pp. 2067–2069, Nov 2003.
- Böhm MR, Hodes F, Brockhaus K, Hummel S, Schlatt S, Melkonyan H, Thanos S. Is Angiostatin Involved in Physiological Foveal Avascularity? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Sep 1;57(11):4536-52.
- Bowl W, Andrassi-Darida M, Holve K, Schweinfurth S, Knobloch R, Lorenz B. [Handheld Optical Coherence Tomography in Paediatric Ophthalmology: Experience of the Department of Ophthalmology in Giessen]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016 Oct;233(10):1142-1148.
- Bowl W(A), Bowl M, Schweinfurth S, Holve K, Andrassi-Darida M, Stieger K, Lorenz B. Choroidal Thickness with Swept-Source Optical Coherence Tomography versus Foveal Morphology in Young Children with a History of Prematurity. *Ophthalmic Res*. 2018;60(4):205-213
- Bowl W(B), Bowl M, Schweinfurth S, Holve K, Knobloch R, Stieger K, Andrassi-Darida M, Lorenz B. Optical coherence tomography angiography in young children with a history of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology Retina*. 2018; 2(9):972 - 978.
- Bowl W, Lorenz B, Jäger M, Friedburg C. Improving detection of mild loss of retinal light increment sensitivity at the posterior pole with the Microperimeter MP1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jul 12;54(7):4666-74.
- Bowl W, Schweinfurth S, Holve K, Stieger K, Lorenz B, Andrassi-Darida M. [The Impact of Macular Development on Full-field and Multifocal ERG in Extremely Preterm-born Children with and without Acute Retinopathy of Prematurity]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2017 Oct;234(10):1235-1242.
- Bowl W, Stieger K, Bokun M, Schweinfurth S, Holve K, Andrassi-Darida M, Lorenz B. OCT-Based Macular Structure-Function Correlation in Dependence on Birth Weight and Gestational Age-the Giessen Long-Term ROP Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:OCT235-241.
- Carmeliet P. (2000) Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 6:389-95.

- Chan-Ling T, Gock B & Stone J. (1995) The effect of oxygen on vasoformative cell division. evidence that 'physiological hypoxia' is the stimulus for normal retinal vasculogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36:1201-14.
- Chen TC, Cense B, Miller JW, Rubin PA, Deschler DG, Gragoudas ES, de Boer JF. Histologic correlation of in vivo optical coherence tomography images of the human retina. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jun;141(6):1165-8.
- Choma M, M. Sarunic, C. Yang, and J. Izatt. "Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography". *Opt. Express*, Vol. 11, No. 18, pp. 2183–2189, Sep 2003
- Choovuthayakorn J, Watanachai N, Chaikitmongkol V, Patikulsila D, Kunavisarut P, Ittipunkul N. Macular thickness measured by spectral-domain optical coherence tomography in healthy Thai eyes. *Jpn J Ophthalmol*. 2012 Nov;56(6):569-76.
- Chui TY, Zhong Z, Song H, Burns SA. Foveal avascular zone and its relationship to foveal pit shape. *Optom Vis Sci*. 2012;89:602-610.
- Copete S, Flores-Moreno I, Montero JA, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Direct comparison of spectral-domain and swept-source OCT in the measurement of choroidal thickness in normal eyes. *Br J Ophthalmol*. 2014 Mar;98(3):334-8.
- Curcio CA, Messinger JD, Sloan KR, Mitra A, McGwin G, Spaide RF. Human chorioretinal layer thicknesses measured in macula-wide, high-resolution histologic sections. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jun 6;52(7):3943-54.
- Curcio CA, Sloan KR Jr, Packer O, Hendrickson AE, Kalina RE. Distribution of cones in human and monkey retina: individual variability and radial asymmetry. *Science*. 1987 May 1;236(4801):579-82.
- Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol*. 1990 Feb 22;292(4):497-523.
- de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous*. 2015 Apr 15;1:5.
- DOG 2011 - Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zum Einsatz von Bevacizumab in der Therapie der Frühgeborenenretinopathie. (Stand 20.12.2011); Letzter Zugriff vom 04.03.2018; <http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/08/ROP-Stellungnahme-20-12-2011.pdf>
- Dolz-Marco R, Phasukkijwatana N, Sarraf D, Freund KB. Optical Coherence Tomography Angiography in Fovea Plana. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47:670-673.
- D-STATIS 2018. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen vom Robert-Koch-Institut und Deutsches Statistisches Bundesamt. Letzter Zugriff vom 11.02.2018: http://www.gbe-bund.de/gbe10/trecher-che.prc_them_rech?tk=700&tk2=902&p_uid=gast&p_aid=65664981&p_sprache=D&cnt_ut=1&ut=902
- Duan XR, Liang YB, Friedman DS, Sun LP, Wong TY, Tao QS, Bao L, Wang NL, Wang JJ. Normal macular thickness measurements using optical coherence tomography in healthy eyes of adult Chinese persons: the Handan Eye Study. *Ophthalmology*. 2010 Aug;117(8):1585-94.
- Dubis AM, Hansen BR, Cooper RF, Beringer J, Dubra A, Carroll J. Relationship between the foveal avascular zone and foveal pit morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Mar 21;53(3):1628-36.
- Dubis AM, Subramaniam CD, Godara P, Carroll J, Costakos DM. Subclinical macular findings in infants screened for retinopathy of prematurity with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2013;120:1665-1671.
- Ehnes A, Wenner Y, Friedburg C, Preising MN, Bowl W, Sekundo W, Zu Bexten EM, Stieger K, Lorenz B. Optical Coherence Tomography (OCT) Device Independent Intraretinal Layer Segmentation. *Transl Vis Sci Technol*. 2014 Feb 11;3(1):1.
- Engerman RL. Development of the macular circulation. *Invest Ophthalmol*. 1976;15:835-840.
- Erol MK, Coban DT, Ozdemir O, Dogan B, Tunay ZO, Bulut M. Choroidal thickness in infants with retinopathy of prematurity. *Retina*. 2016 Jun;36(6):1191-8.

- Falavarjani KG, Iafe NA, Velez FG, Schwartz SD, Sadda SR, Sarraf D, Tsui I. Optical Coherence Tomography Angiography of the Fovea in Children Born Preterm. *Retina*. 2017;37:2289-2294.
- Fercher AF, W. Drexler, C. K. Hitzenberger, and T. Lasser. "Optical coherence tomography - principles and applications". *Reports on Progress in Physics*, Vol. 66, No. 2, p. 239, Jan 2003.
- Flamme I, Frolich T & Risau W. (1997) Molecular mechanisms of vasculogenesis and embryonic angiogenesis. *J Cell Physiol* 173:206-10.
- 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 Jun;93(4):330-8.
- Folkman J & D'Amore PA. (1996) Blood vessel formation: what is its molecular basis?. *Cell* 87:1153-5.
- Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009 Sep;148(3):445-50.
- Fulton AB, Hansen RM, Moskowitz A, Barnaby AM. Multifocal ERG in subjects with a history of retinopathy of prematurity. *Doc Ophthalmol*. 2005 Jul;111(1):7-13.
- Fulton AB, Hansen RM, Moskowitz A. The cone electroretinogram in retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Feb;49(2):814-9.
- Fulton AB, Hansen RM, Petersen RA, Vanderveen DK. The rod photoreceptors in retinopathy of prematurity: an electroretinographic study. *Arch Ophthalmol*. 2001 Apr;119(4):499-505.
- Funk RHW. 1995. Die Anatomie und Physiologie der Blutversorgung des Auges. Durchblutungsstörungen am Auge. Bücherei des Augenarztes, Band 134. Stuttgart: Enke Verlag, 1-14.
- Gale NW & Yancopoulos GD. (1999) Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: vegfs, angiopoietins, and ephrins in vascular development. *Genes Dev* 13:1055-66.
- Gamulescu MA and H. Helbig, "[OCT in macular diagnostics - possibilities and limitations].", *Klin. Monbl. Augenheilkd.*, vol. 228, no. 7, pp. 599–606, Jul. 2011.
- Gariano RF. Special features of human retinal angiogenesis. *Eye (Lond)*. 2010;24:401-407.
- Girkin CA, McGwin G Jr, Sinai MJ, Sekhar GC, Fingeret M, Wollstein G, Varma R, Greenfield D, Liebmann J, Araie M, Tomita G, Maeda N, Garway-Heath DF. Variation in optic nerve and macular structure with age and race with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2011 Dec;118(12):2403-8.
- Gökgöz-Özisik G, Akkoyun I, Oto S, Bayar SA, Tarcan A, Kayhan Z, Yilmaz G. [Analysis of choroidal thickness in AP-ROP, threshold disease and ROP without laser photocoagulation]. *Ophthalmologie*. 2016 Jan;113(1):58-65.
- Good WV; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004;102:233-48; discussion 248-50.
- Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam KV. Comparison of retinal thickness in normal eyes using Stratus and Spectralis optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 May;51(5):2644-7.
- Hammer DX, Iftimia NV, Ferguson RD, Bigelow CE, Ustun TE, Barnaby AM, Fulton AB. Foveal fine structure in retinopathy of prematurity: an adaptive optics Fourier domain optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:2061-2070.
- Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*. 2002 Feb 8;295(5557):1065-70.
- Häusler G and M. W. Lindner. "'Coherence Radar" and "Spectral Radar" – New Tools for Dermatological Diagnosis". *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 3, No. 1, pp. 21–31, Jan 1998.
- Heckmann M. Pathogenese der Retinopathia praematurorum. *Ophthalmologie* 2008 105:1101-1107.
- Hellgren KM, Tornqvist K, Jakobsson PG, Lundgren P, Carlsson B, Källén K, Serenius F, Hellström A, Holmström G. Ophthalmologic Outcome of Extremely Preterm Infants at 6.5 Years of Age: Extremely Preterm Infants in Sweden Study (EXPRESS). *JAMA Ophthalmol*. 2016 Mar 24.

- Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013;382(9902):1445–57.
- Henaine-Berra A, Garcia-Aguirre G, Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA. Retinal fluorescein angiographic changes following intravitreal anti-VEGF therapy. *J AAPOS*. 2014 Apr;18(2):120-3.
- Hendrickson A, Possin D, Vajzovic L, Toth CA. Histologic development of the human fovea from midgestation to maturity. *Am J Ophthalmol*. 2012 Nov;154(5):767-778.e2.
- Hendrickson AE, Yuodelis C. The morphological development of the human fovea. *Ophthalmology*. 1984;91:603-612.
- Henkind P, Bellhorn RW, Murphy ME, Roa N. Development of macular vessels in monkey and cat. *Br J Ophthalmol*. 1975;59:703-709.
- Hood DC, Frishman LJ, Saszik S, Viswanathan S. Retinal origins of the primate multifocal ERG: implications for the human response. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 May;43(5):1673-85.
- Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE; Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: preterm birth matters. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1:S1.
- Huang D, E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Stinson, W. Chang, M. R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C. A. Puliafito, and J. G. Fujimoto. "Optical Coherence Tomography". *Science*, Vol. 254, No. 5035, pp. 1178–1181, Nov 1991.
- Hughes S, Yang H & Chan-Ling T. (2000) Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1217-28.
- Huynh E, Chandrasekera E, Bukowska D, McLenachan S, Mackey DA, Chen FK. Past, Present, and Future Concepts of the Choroidal Scleral Interface Morphology on Optical Coherence Tomography. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017 Jan-Feb;6(1):94-103.
- ICROP - International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005 Jul;123(7):991-9. Review.
- Isenberg SJ. Macular development in the premature infant. *Am J Ophthalmol*. 1986 Jan 15;101(1):74-80.
- Jandeck C, Kellner U, Lorenz B, Seiberth V; Arbeitsgruppe der Retinologischen Gesellschaft zur Erstellung der Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen. [Guidelines for ophthalmological screening of premature infants in Germany]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008 Feb;225(2):123-30.
- Jandeck C, Stahl A. [Retinopathy of prematurity]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2012 May;229(5):559-75; quiz 576-7.
- Jonnal RS, Kocaoglu OP, Zawadzki RJ, Lee SH, Werner JS, Miller DT. The cellular origins of the outer retinal bands in optical coherence tomography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Oct 16;55(12):7904-18.
- Kennedy KA, Mintz-Hittner HA; BEAT-ROP Cooperative Group. Medical and developmental outcomes of bevacizumab versus laser for retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2017 Dec 6. pii: S1091-8531(17)30524-4.
- Kim DY, Fingler J, Zawadzki RJ, Park SS, Morse LS, Schwartz DM, et al. Optical Imaging of the chorioretinal vasculature in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;110:14354–9.
- Kolb H. Gross Anatomy of the Eye. 2005 May 1 [Updated 2007 May 1]. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System* [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11534>
- Kozulin P, Natoli R, Bumsted O'Brien KM, Madigan MC, Provis JM. The cellular expression of antiangiogenic factors in fetal primate macula. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Aug;51(8):4298-306.
- Kozulin P, Natoli R, O'Brien KM, Madigan MC, Provis JM. Differential expression of anti-angiogenic factors and guidance genes in the developing macula. *Mol Vis*. 2009;15:45-59.
- Lee H, Purohit R, Patel A, Papageorgiou E, Sheth V, Maconachie G, Pilat A, McLean RJ, Proudlock FA, Gottlob I. In Vivo Foveal Development Using Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:4537-4545.

- Lepore D, Quinn GE, Molle F, Baldascino A, Orazi L, Sammartino M, Purcaro V, Giannantonio C, Papacci P, Romagnoli C. Intravitreal bevacizumab versus laser treatment in type 1 retinopathy of prematurity: report on fluorescein angiographic findings. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2212-9.
- Li XQ, Munkholm A; Copenhagen Child Cohort 2000 Study Group, Larsen M, Munch IC. Choroidal thickness in relation to birth parameters in 11- to 12-year-old children: the Copenhagen Child Cohort 2000 Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Oct 30;56(1):617-24.
- Lorenz B, Bock M, Müller HM, Massie NA. Telemedicine based screening of infants at risk for retinopathy of prematurity. *Stud Health Technol Inform*. 1999;64:155-63.
- Lorenz B, Spasovska K, Elflein H, Schneider N. Wide-field digital imaging based telemedicine for screening for acute retinopathy of prematurity (ROP). Six-year results of a multicentre field study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Sep;247(9):1251-62.
- Lorenz B, Stieger K, Jäger M, Mais C, Stieger S, Andrassi-Darida M. Retinal vascular development with 0.312 mg intravitreal bevacizumab to treat severe posterior retinopathy of prematurity: A Longitudinal Fluorescein Angiographic Study. *Retina*. 2017 Jan;37(1):97-111.
- Maldonado RS, Izatt JA, Sarin N et al. Optimizing hand-held spectral domain optical coherence tomography imaging for neonates, infants, and children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 2678–2685.
- Maldonado RS, O'Connell R, Ascher SB, Sarin N, Freedman SF, Wallace DK, Chiu SJ, Farsiu S, Cotten M, Toth CA. Spectral-domain optical coherence tomographic assessment of severity of cystoid macular edema in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2012 May;130(5):569-78.
- Marmor MF, Choi SS, Zawadzki RJ, Werner JS. Visual insignificance of the foveal pit: reassessment of foveal hypoplasia as fovea plana. *Arch Ophthalmol*. 2008 Jul;126(7):907-13.
- Marques N, Barros S, Miranda A, Cardoso J, Parreira S, Fonseca T, Donaire N, Campos N. Evaluation of retinal, choroidal thickness and retinal pigmented epithelium using Cirrus SD-OCT in Portuguese children with history of preterm birth. *Vis Pan-Am* 2016; 15(2): 56-60.
- McAllister JT, Dubis AM, Tait DM, Ostler S, Rha J, Stepien KE, Summers CG, Carroll J. Arrested development: high-resolution imaging of foveal morphology in albinism. *Vision Res*. 2010 Apr 7;50(8):810-7.
- Michalczyk M, Urban B, Chrzanowska-Grenda B, Oziębło-Kupczyk M, Bakunowicz-Łazarczyk A, Krętowska M. The assessment of multifocal ERG responses in school-age children with history of prematurity. *Doc Ophthalmol*. 2016 Feb;132(1):47-55.
- Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011 Feb 17;364(7):603-15.
- Mintz-Hittner HA, Knight-Nanan DM, Satriano DR, Kretzer FL. A small foveal avascular zone may be an historic mark of prematurity. *Ophthalmology*. 1999 Jul;106(7):1409-13.
- Mohammad S, Gottlob I, Kumar A, Thomas M, Degg C, Sheth V, Proudlock FA. The functional significance of foveal abnormalities in albinism measured using spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2011 Aug;118(8):1645-52.
- Moreno TA, O'Connell RV, Chiu SJ, Farsiu S, Cabrera MT, Maldonado RS, Tran-Viet D, Freedman SF, Wallace DK, Toth CA. Choroid development and feasibility of choroidal imaging in the pre-term and term infants utilizing SD-OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jun 14;54(6):4140-7.
- Natung T, Keditsu A, Lyngdoh LA, Dkhar B, Prakash G. Normal Macular Thickness in Healthy Indian Eyes Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016 May;5(3):176-9.
- Nishida Y, Fujiwara T, Imamura Y, Lima LH, Kurosaka D, Spaide RF. Choroidal thickness and visual acuity in highly myopic eyes. *Retina*. 2012 Jul;32(7):1229-36.
- Nonobe N, Kaneko H, Ito Y, Takayama K, Kataoka K, Tsunekawa T, Matsuura T, Suzumura A, Shimizu H, Terasaki H. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in children with a history of treatment-requiring retinopathy of prematurity. *Retina*. 2017 Nov 28.

-
- Palmer EA. Results of U.S. randomized clinical trial of cryotherapy for ROP (CRYO-ROP). *Doc Ophthalmol.* 1990 Mar;74(3):245-51.
- Park KA, Oh SY. Analysis of spectral-domain optical coherence tomography in preterm children: retinal layer thickness and choroidal thickness profiles. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Oct 17;53(11):7201-7.
- Patel PJ, Foster PJ, Grossi CM, Keane PA, Ko F, Lotery A, Peto T, Reisman CA, Strouthidis NG, Yang Q; UK Biobank Eyes and Vision Consortium. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Imaging in 67 321 Adults: Associations with Macular Thickness in the UK Biobank Study. *Ophthalmology.* 2016 Apr;123(4):829-40.
- Podoleanu AG. Optical coherence tomography. *J Microsc.* 2012 Sep;247(3):209-19.
- Provis JM, Penfold PL, Cornish EE, Sandercoe TM, Madigan MC. Anatomy and development of the macula: specialisation and the vulnerability to macular degeneration. *Clin Exp Optom.* 2005 Sep;88(5):269-81.
- Provis JM. Development of the primate retinal vasculature. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20:799-821.
- Pryds A, Larsen M. Choroidal thickness following extrafoveal photodynamic treatment with verteporfin in patients with central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2012 Dec;90(8):738-43
- Read SA, Collins MJ, Vincent SJ, Alonso-Caneiro D. Choroidal thickness in myopic and nonmyopic children assessed with enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Nov 15;54(12):7578-86.
- Risau W & Flamme I. (1995) Vasculogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 11:73-91.
- Rivera JC, Dabouz R, Noueihed B, Omri S, Tahiri H, Chemtob S. Ischemic Retinopathies: Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3940241.
- Sabates FN, Vincent RD, Koulen P, Sabates NR, Gallimore G. Normative data set identifying properties of the macula across age groups: integration of visual function and retinal structure with microperimetry and spectral-domain optical coherence tomography. *Retina.* 2011 Jul-Aug;31(7):1294-302.
- Saint-Geniez M & D'Amore PA. (2004) Development and pathology of the hyaloid, choroidal and retinal vasculature. *Int J Dev Biol* 48:1045-58.
- Schmidt TM, Do MT, Dacey D, Lucas R, Hattar S, Matynia A. Melanopsin-positive intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: from form to function. *J Neurosci.* 2011 Nov 9;31(45):16094-101.
- Schwartz DM, Fingler J, Kim DY, Zawadzki RJ, Morse LS, Park SS, et al. Phase-variance optical coherence tomography: a technique for noninvasive angiography. *Ophthalmology.* 2014;121:180-7.
- Scott AW, Farsiu S, Enyedi LB et al. Imaging the infant retina with a hand-held spectral-domain optical coherence tomography device. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 364-373
- Seo JH, Yu YS, Kim JH, Choung HK, Heo JW, Kim SJ. Correlation of visual acuity with foveal hypoplasia grading by optical coherence tomography in albinism. *Ophthalmology.* 2007 Aug;114(8):1547-51.
- Shao Z, Dorfman AL, Seshadri S, Djavari M, Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, Blais M, Polosa A, Varma DR, Joyal JS, Lachapelle P, Hardy P, Sitaras N, Picard E, Mancini J, Sapieha P, Chemtob S. Choroidal involution is a key component of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Aug 5;52(9):6238-48.
- Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Dec;49(12):5177-82.
- Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina.* 2011 Sep;31(8):1609-19.
- Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina.* 2015 Nov;35(11):2161-2.
- Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2014; E1-6.
-

- Speer CP (2007). Grundlagen der Neonatologie, in: Lentze MJ; Schaub J; Schulte, FJ; Spranger J (Hrsg.): Pädiatrie. Grundlagen und Praxis, 2. Auflage. Springer Verlag Berlin Heidelberg.
- Springer AD(A), Hendrickson AE. Development of the primate area of high acuity. 1. Use of finite element analysis models to identify mechanical variables affecting pit formation. *Vis Neurosci*. 2004 Jan-Feb;21(1):53-62.
- Springer AD(B), Hendrickson AE. Development of the primate area of high acuity. 2. Quantitative morphological changes associated with retinal and pars plana growth. *Vis Neurosci*. 2004 Sep-Oct;21(5):775-90.
- Springer AD, Hendrickson AE. Development of the primate area of high acuity, 3: temporal relationships between pit formation, retinal elongation and cone packing. *Vis Neurosci*. 2005 Mar-Apr;22(2):171-85.
- Stahl A, Aisenbrey S, Krohne TU. [Retinopathy of prematurity pathophysiologic mechanisms and new treatment options]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2012 Oct;229(10):1024-9. Review. German.
- Stahl A, Krohne TU, Eter N, Oberacher-Velten I, Guthoff R, Meltendorf S, Ehrt O, Aisenbrey S, Roeder J, Gerding H, Jandek C, Smith LEH, Walz JM; Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity (CARE-ROP) Study Group. Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2018 Jan 8. [Epub ahead of print]
- Tan CS, Ngo WK, Cheong KX. Comparison of choroidal thicknesses using swept source and spectral domain optical coherence tomography in diseased and normal eyes. *Br J Ophthalmol*. 2015 Mar;99(3):354-8.
- Thilmany C, Genzel-Borovitszeny O. Das sehr kleine Frühgeborene – häufige Probleme und Komplikationen. *Die Hebamme* 2012. 258-263.
- Thomas MG, Kumar A, Mohammad S, Proudlock FA, Engle EC, Andrews C, Chan WM, Thomas S, Gottlob I. Structural grading of foveal hypoplasia using spectral-domain optical coherence tomography a predictor of visual acuity? *Ophthalmology*. 2011 Aug;118(8):1653-60.
- Vajzovic L, Hendrickson AE, O'Connell RV, Clark LA, Tran-Viet D, Possin D, Chiu SJ, Farsiu S, Toth CA. Maturation of the human fovea: correlation of spectral-domain optical coherence tomography findings with histology. *Am J Ophthalmol*. 2012;154:779-789.
- Villegas VM, Capó H, Cavuoto K, McKeown CA, Berrocal AM. Foveal structure-function correlation in children with history of retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2014 Sep;158(3):508-12.e2.
- Vinekar A, Avadhani K, Sivakumar M, Mahendradas P, Kurian M, Braganza S, Shetty R, Shetty BK. Understanding clinically undetected macular changes in early retinopathy of prematurity on spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jul 15;52(8):5183-8.
- Von Hanno T, Lade AC, Mathiesen EB, Peto T, Njølstad I, Bertelsen G. Macular thickness in healthy eyes of adults (N = 4508) and relation to sex, age and refraction: the Tromsø Eye Study (2007-2008). *Acta Ophthalmol*. 2017 May;95(3):262-269.
- Waldstein SM, Faatz H, Szimacsek M, Glodan AM, Podkowinski D, Montuoro A, Simader C, Gerendas BS, Schmidt-Erfurth U. Comparison of penetration depth in choroidal imaging using swept source vs spectral domain optical coherence tomography. *Eye (Lond)*. 2015 Mar;29(3):409-15.
- Walls GL. Significance of the foveal depression. *Arch Ophthalmol*. 1937;18(6):912-919.
- Welsch U. Sobotta Lehrbuch Histologie Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie. 2. Aufl., 2. Nachdr. München [u.a.]: Urban & Fischer in Elsevier; 2009.
- Wong RK, Hubschman S, Tsui I. Reactivation of retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment. *Retina*. 2015 Apr;35(4):675-80.
- Wu WC, Lin RI, Shih CP, Wang NK, Chen YP, Chao AN, Chen KJ, Chen TL, Hwang YS, Lai CC, Huang CY, Tsai S. Visual acuity, optical components, and macular abnormalities in patients with a history of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2012;119:1907-1916.
- Wu WC, Shih CP, Wang NK, Lien R, Chen YP, Chao AN, Chen KJ, Chen TL, Hwang YS, Lai CC, Huang CY, Tsai S. Choroidal thickness in patients with a history of retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Nov;131(11):1451-8.

- Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ & Holash J. (2000) Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 407:242-8
- Yanni SE, Wang J, Chan M, Carroll J, Farsiu S, Leffler JN, Spencer R, Birch EE. Foveal avascular zone and foveal pit formation after preterm birth. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:961-966.
- Zhang Z, He X, Zhu J, Jiang K, Zheng W, Ke B. Macular measurements using optical coherence tomography in healthy Chinese school age children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Aug 11;52(9):6377-83.
- Zhou TE, Rivera JC, Bhosle VK, Lahaie I, Shao Z, Tahiri H, Zhu T, Polosa A, Dorfman A, Beaudry-Richard A, Costantino S, Lodygensky GA, Lachapelle P, Chemtob S. Choroidal Involution Is Associated with a Progressive Degeneration of the Outer Retinal Function in a Model of Retinopathy of Prematurity: Early Role for IL-1 β . *Am J Pathol.* 2016 Dec;186(12):3100-3116.

10. Publikationsverzeichnis

Bowl W, **Bowl M**, Schweinfurth S, Holve K, Knobloch R, Stieger K, Andrassi-Darida M, Lorenz B. Optical coherence tomography angiography in young children with a history of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology Retina*.2018; 2(9):972 - 978.

Bowl W, **Bowl M**, Schweinfurth S, Holve K, Andrassi-Darida M, Stieger K, Lorenz B. Choroidal Thickness with Swept-Source Optical Coherence Tomography versus Foveal Morphology in Young Children with a History of Prematurity. *Ophthalmic Res*. 2018;60(4):205-213

Lorenz B, **Bowl M**, Holve K, Schweinfurth S, Knobloch R, Andrassi-Darida M, Bowl W. OCT-Angiography and Handheld-OCT in young children with treated or spontaneously resolved ROP. Meeting of Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO 2017 in Baltimore, MD, USA); (Thu 5553 / B0753): **Poster presentation**

11. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

12. Erklärung zum Autorenbeitrag

Mit Ihrer Unterschrift bestätigen die Autoren, sich an den genannten Publikationen mit den in den Tabellen markierten Tätigkeiten an den beiden Manuskripten beteiligt zu haben. Die hier vorliegende Dissertationsarbeit und die vorab veröffentlichten Daten wurden in einem gemeinsamen Projekt von Frau Marianne Bowl bearbeitet und aufgrund der Aktualität der Thematik noch vor Einreichung der Dissertationsarbeit zur Veröffentlichungen in internationalen (englischsprachigen) Zeitschriften vorgesehen.

Bowl W, Bowl M, Schweinfurth S, Holve K, Knobloch R, Stieger K, Andrassi-Darida M, Lorenz B. Optical coherence tomography angiography in young children with a history of retinopathy of prematurity. Ophthalmology Retina. 2018 [accepted for publication].

	Beschreibung	Wadim Bowl	Marianne Bowl	Silke Schweinfurth	Kerstin Holve	Robert Knobloch	Knut Stieger	Monika Andrassi-Darida	Birgit Lorenz
Konzeption	Idee & Hypothesenformulierung für die Studie oder das Manuskript	✓	---	---	---	---	✓	---	✓
Design	Planung der Methoden zur Hypothesenprüfung	✓	✓	---	---	---	---	---	✓
Supervision	Organisation und Übersicht über den Verlauf des Projektes	✓	✓	---	---	---	✓	---	✓
Förderung	Zur Verfügung-Stellung personeller und finanzieller Grundlagen	---	---	---	---	---	---	---	✓
Material	Biologische Materialien, Reagenzien oder Probanden	---	✓	✓	✓	---	---	✓	✓
Datenerfassung	Verantwortung für die Untersuchungen sowie Datenmanagement	---	✓	✓	✓	---	---	✓	-- -
Analyse und Interpretation	Logische Interpretation und graphische Präsentation der Daten	---	✓	---	---	✓	---	---	-- -
Literaturrecherche	Verantwortung für Literaturübersicht	✓	✓	---	---	---	---	---	-- -
Manuskript	Manuskriptvorbereitung, Aufbau, Abbildungen, Tabellen	✓	✓	---	---	---	---	---	-- -
Kritische Durchsicht	Kritische Rezension des Manuskriptes vor Einreichung, insbesondere Inhalt (nicht Grammatik)	---	---	---	---	---	✓	✓	✓

Bowl W, Bowl M, Schweinfurth S, Holve K, Andrassi-Darida M, Stieger K, Lorenz B. Choroidal Thickness with Swept-Source Optical Coherence Tomography versus Foveal Morphology in Young Children with a History of Prematurity. Ophthalmic Res. 2018 Feb 7. [Epub ahead of print].

	Beschreibung	Wadim Bowl	Marianne Bowl	Silke Schweinfurth	Kerstin Holve	Knut Stieger	Monika Andrassi-Darida	Birgit Lorenz
Konzeption	Idee & Hypothesenformulierung für die Studie oder das Manuskript	✓	---	---	---	✓	---	✓
Design	Planung der Methoden zur Hypothesenprüfung	✓	✓	---	---	---	---	✓
Supervision	Organisation und Übersicht über den Verlauf des Projektes	✓	✓	---	---	✓	---	✓
Förderung	Zur Verfügung-Stellung personeller und finanzieller Grundlagen	---	---	---	---	---	---	✓
Material	Biologische Materialien, Reagenzien oder Probanden	---	✓	✓	✓	---	✓	✓
Datenerfassung	Verantwortung für die Untersuchungen sowie Datenmanagement	---	✓	✓	✓	---	✓	-- -
Analyse und Interpretation	Logische Interpretation und graphische Präsentation der Daten	---	✓	---	---	---	---	-- -
Literaturrecherche	Verantwortung für Literaturübersicht	✓	✓	---	---	---	---	-- -
Manuskript	Manuskriptvorbereitung, Grundaufbau, Abbildungen, Tabellen	✓	✓	---	---	---	---	-- -
Kritische Durchsicht	Kritische Rezension des Manuskriptes vor Einreichung, insbesondere Inhalt (nicht Grammatik)	---	---	---	---	✓	✓	✓

Unterschriften der Autoren (alphabetisch sortiert):

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird in dieser Version auf die Veröffentlichung der Originalunterschriften der jeweiligen Autoren verzichtet.

13. Danksagung

An erster Stelle möchte ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Birgit Lorenz für die freundliche Überlassung des Themas und die unkomplizierte sowie direkte Betreuung danken. Durch Ihre jahrelange Vorarbeit, Ihr wissenschaftliches Engagement und die Einwerbung des experimentellen diagnostischen Gerätes für die Untersuchung der Kinder ist diese Studie überhaupt erst möglich geworden.

Danken möchte ich außerdem Frau Dr. Monika Andrassi-Darida für den Aufbau der Frühchendatenbank gemeinsam mit Frau Prof. Lorenz sowie für die Untersuchung und Behandlung der frühgeborenen Kinder, die an unserer Studie teilgenommen haben. Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Dr. Knut Stieger für seine unermüdliche wissenschaftliche Hilfestellung und kritisches Hinterfragen der Ergebnisse.

Ich bedanke mich bei der Fa. Topcon Deutschland GmbH. für die zur Verfügungstellung des Gerätes sowie bei Herrn Dr. Carl Glittenberg für die Bereitstellung der Software, welche uns durch die schnelle Aufnahmesequenz eine schnellere OCT-Angiographie ermöglicht hatte.

Nicht zuletzt bedanke ich mich herzlich bei allen Kindern und Eltern, welche sich bereit erklärt haben an dieser Studie teilzunehmen, um so den wissenschaftlichen Fortschritt zu fördern.

Mein großer Dank geht außerdem an das ausführende Team der Klinischen Forschung der Universitätsaugenklinik Gießen, Frau Kerstin Holve, Frau Silke Schweinfurth und Herr Robert Knobloch für die tatkräftige Unterstützung beim Erheben der Daten, der Bereitstellung der Akten und die vielen netten Worte.

Mein großer Dank gilt nicht zuletzt meinem Mann, Dr. Wadim Bowl, der als Mitglied der Abteilung der klinischen Forschung diese Studie betreut und mich unermüdlich motiviert hat. Seiner Anleitung habe ich die statistischen Kniffe dieser Arbeit zu verdanken.

Danke an meine Eltern, ohne deren Unterstützung meine Ausbildung nicht möglich gewesen wäre, die dieser Arbeit zugrunde liegt.

14. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in dieser Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.