

OCT-gestützte morphologische Langzeitveränderungen
der Makula bei ehemaligen Extremfrühgeborenen
mit und ohne Frühgeborenenretinopathie in der Anamnese

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

vorgelegt von Bokun, Magdalena Maria
aus Poznan (Polen)

Gießen 2022

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Gutachterin: Prof. Dr. med. Birgit Lorenz

Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Krzizok

Tag der Disputation: 10.06.2022

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Anatomie des Auges	1
1.2	Netzhaut	2
1.2.1	Fovea centralis	5
1.3	Frühgeburt	7
1.4	Frühgeborenenretinopathie	8
1.4.1	Historische Entwicklung der Frühgeborenenretinopathie	9
1.4.2	Pathogenese	10
1.5	Risikofaktoren	12
1.6	Klassifikation	12
1.7	Behandlungsmöglichkeiten	15
1.7.1	Koagulationstherapie	16
1.7.2	Pharmakologische Therapie	16
1.8	Optische Kohärenztomografie	18
2	Zielsetzung der Arbeit	21
2.1	Hypothesen	21
3	Patienten und Methoden	22
3.1	Patienten	22
3.2	Methoden	24
3.2.1	Spectralis-OCT	24
3.2.2	Schichtsegmentierung	25
3.2.3	Schichtdickenanalyse	26
3.2.4	DiOCTA	27
3.2.5	Patientenvorbereitung und Durchführung der OCT-Untersuchung	30
3.2.6	Datenanonymisierung und Datenexport	31
3.2.7	Statistische Methoden	32
4	Ergebnisse	33
4.1	Analyse der Gesamtretnadicke	33
4.1.1	Einzelscananalyse der Gesamtretnadicke gemessen an 0°; 2,8°; 8°	33
4.1.2	Einzelscananalyse der Gesamtretnadicke im Gruppenvergleich unterteilt nach Geburtsgewicht	35
4.1.3	Einzelscananalyse der Gesamtretnadicke im Gruppenvergleich unterteilt nach dem Gestationsalter	36

4.1.4	Einzelscananalyse der Gesamtretnadicke im Gruppenvergleich unterteilt nach ROP-Stadium.....	37
4.1.5	Volumenscananalyse der Gesamretina	38
4.2	Analyse den Einzelschichten	39
4.2.1	Einzelscananalyse der Ganglienzellschicht + der inneren plexiformen Schichtdicke gemessen an 0°, 2,8°, 8°	39
4.2.2	Volumenscananalyse der Ganglienzellschicht + inneren plexiformen Schicht	41
4.2.3	Volumenscananalyse der inneren Körnerschicht + äußeren plexiformen Schichtdicke	42
4.2.4	Einzelscananalyse der äußeren Körnerschicht + äußere Grenzmembran Schichtdicke gemessen an 0°, 2,8°, 8°	43
4.2.5	Volumenscananalyse der äußeren Körnerschicht + äußere Grenzmembran Schichtdicke	45
4.2.6	Einzelscananalyse der Schichtdicken von: Innensegment + inner ellipsoid segment of the photoreceptor layer (Ellipsoid) + Außensegment + Pigmentepithelschicht gemessen an 0°, 2,8°, 8°	47
4.2.7	Analyse der einzelnen Dickenprofile für alle Gruppen.....	48
5	Diskussion	50
5.1	Struktur-Funktion-Korrelation.....	54
5.2	Methodendiskussion	55
5.3	Schichtsegmentierung und DiOCTA-Software	55
5.4	Volumenscananalyse und ETDRS-Grid.....	56
5.5	Ausblick.....	57
6	Zusammenfassung.....	59
7	Summary.....	60
8	Abbildungsverzeichnis.....	61
9	Tabellenverzeichnis.....	63
10	Literaturverzeichnis	64
11	Publikationsverzeichnis	74
12	Ehrenwörtliche Erklärung	75
13	Danksagung	76

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
ANOVA	analysis of variance (Varianzanalyse)
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft e. V.
ETDRS-Grid	Early-Treatment-Diabetic-Retinopathy-Study-Raster
GA	Gestationsalter
GCL	Ganglienzellschicht
GCL+	Ganglienzellschicht + innere plexiforme Schicht
GG	Geburtsgewicht
HH-SD-OCT	handgehaltene spectral-domain optische Kohärenztomographie
ICROP	International Classification of Retinopathy of Prematurity
IGF-1	insuline-like growth factor
INL	innere Körnerschicht
IPL	innere plexiforme Schicht
IS	innere Segmente der Photorezeptoren
LUE	Lichtunterschiedsempfindlichkeit
MDA	macular developmental arrest
NFL	Nervenfaserschicht
OCT	optische Kohärenztomographie
ONL	äußere Körnerschicht
ONL+	äußere Körnerschicht + äußere Grenzmembran
OPL	äußere plexiforme Schicht
OS	äußere Segmente der Photorezeptoren
PDGF	platelet-derived growth factor
RLF	retrolentale Fibroplasie
ROP	Retinopathy of prematurity
RPE	retinales Pigmentepithel
SD	standard deviation/Standardabweichung

SD-OCT	spectral-domain optische Kohärenztomographie
sr-ROP	frühgeborene Kinder mit spontan regredienter ROP
SS-OCT	swept-source optische Kohärenztomographie
SSW	Schwangerschaftswoche
TD-OCT	time-domain-OCT
Term	termingeborene Kinder
VEGF	vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Einleitung

Die Frühgeborenenretinopathie, englisch Retinopathy of Prematurity (ROP), ist eine Netzhauterkrankung, die sich durch eine gestörte Proliferation von Gefäßen in der unreifen Netzhaut von Frühgeborenen kennzeichnet. Diese besondere Augenentwicklungsstörung betrifft Frühgeborene, insbesondere wenn sie aufgrund eines Atemnotsyndroms mit hohem Sauerstoffdruck beatmet wurden (Grehn 2008). Wechselnde Oxygenierung in der Postnatalzeit, niedriges Geburtsgewicht, frühes Gestationsalter und schlechtes postnatales Wachstum gelten als weitere Risikoparameter für die Entwicklung der ROP. Als potentiell augenlichtgefährdende Erkrankung wurde dieses Krankheitsbild zum ersten Mal von Terry im Jahre 1942 beschrieben (Jandek et al. 2004; Terry T. L. 1942). Dank Einführung der optischen Kohärenztomographie (OCT) als nichtinvasives bildgebendes Verfahren wurde es möglich, in vivo Augengewebe inklusive Netzhaut und Gefäße zu beurteilen (Rothman et al. 2016), sodass neben Veränderungen in den peripheren Netzhautabschnitten auch die Entwicklung des hinteren Augenpols in den Fokus der Forschung rückte.

In der vorliegenden Arbeit wurden mithilfe der optischen Kohärenztomographie der Entwicklungsstand und die morphologischen Veränderungen des hinteren Pols – insbesondere der Makula – bei ehemaligen Frühgeborenen im Grundschulalter untersucht. Die Kohorte der Kinder war Bestandteil einer großen telemedizinischen Studie (Lorenz et al. 2009), bei der der Status der akuten Frühgeborenenretinopathie objektiv dokumentiert wurde. In der vorliegenden Studie wurden ehemalige Extremfrühgeborene mit und ohne Frühgeborenenretinopathie in der Anamnese eingeschlossen.

1.1 Anatomie des Auges

Das Auge wandelt das von der Umwelt reflektierte Licht auf der Netzhaut in biochemische beziehungsweise elektrische Signale um, die im Folgenden im Occipitallappen des Gehirns ausgewertet und interpretiert werden (Kolb 2011; Grehn 2012). Durch die Wahrnehmung von Lichtimpulsen in verschiedenen Helligkeitsstufen sowie durch die Unterscheidung verschiedener Wellenlängen vermittelt das Auge einen der fünf klassischen Sinne des Menschen (Sehen, Riechen, Hören, Schmecken, Tasten) (Wallach et al.

2017). Hornhaut, Vorderkammer, Linse und der Glaskörper bündeln und fokussieren das Licht zu unterschiedlich großen Anteilen auf die Netzhaut (Grehn 2012; Kolb 2011). Aufgrund der unterschiedlichen Verteilung der Sehzellen auf der Netzhaut unterscheidet man auf der Netzhaut einen zentralen, mittelperipheren und peripheren Bereich (Kolb 2011). Abbildung 1 stellt den Aufbau des Auges schematisch dar.

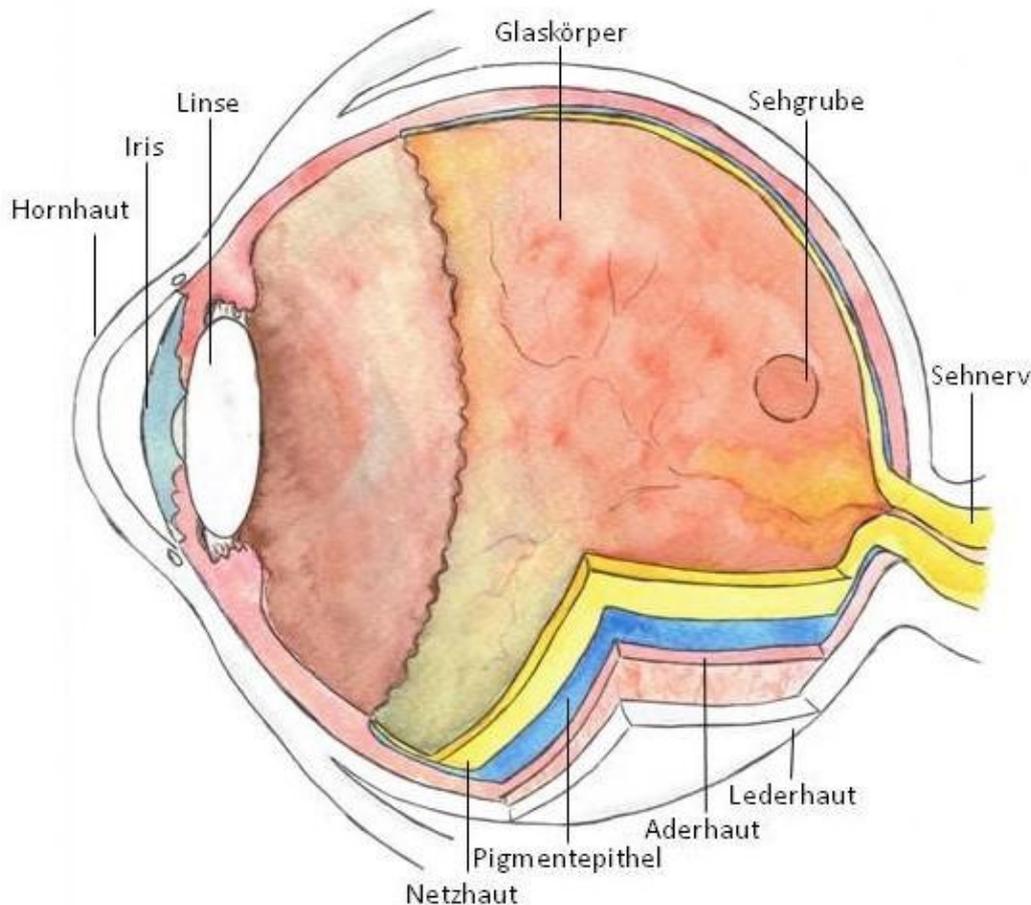


Abbildung 1. Schematische Darstellung des menschlichen Auges. Modifiziert nach Kolb, H. 2011.

1.2 Netzhaut

Die Netzhaut kann entwicklungsgeschichtlich und funktionell als ein vorgeschobener Teil des Diencephalons betrachtet werden, die sich am Augenhintergrund (Fundus) befindet. Sie ist ein rezeptives Organ, das Sinneszellen und Neurone enthält (Grehn 2008; Lang 2014; Kolb 2011). Die Sehzellen oder Photorezeptoren wandeln das auf die Netzhaut auftreffende Licht in elektrische beziehungsweise biochemische Potentiale um.

Dabei stellen die Photorezeptoren nicht die ersten Zellen auf der dem Glaskörper zugewandten Seite der Netzhaut dar. Vielmehr sind es die Nervenfortsätze (Axone) von Ganglienzellen, die eine Nervenfaserschicht bilden und als Sehnerv (Nervus opticus) das Auge in Richtung des Gehirns verlassen (Kolb 2011; Vajzovic et al. 2012; Grehn 2008). Darunter folgen Schichten von Bipolarzellen mit Amakrin- und Horizontalzellen, die sich durch Zellfortsätze mit den Photorezeptoren verbinden und die von Licht verursachten Zellpotentiale über Synapsen aufnehmen, modifizieren und an die Ganglienzellen weitergeben (Curcio et al. 1987; Curcio et al. 1990; Vajzovic et al. 2012). Gestützt wird die Netzhautstruktur durch die sogenannten Müller'schen Stützzellen (Kolb 2011; Vajzovic et al. 2012; Bringmann et al. 2006, 2006). Diese bilden mit ihren Fortsätzen in Richtung des Glaskörpers die interne limitierende Membran an der Oberfläche der Netzhaut sowie im Bereich der Außensegmente der Photorezeptoren die externe limitierende Membran. Beide Strukturen können sowohl histologisch als auch in der unten noch erläuterten optischen Kohärenztomographie abgebildet werden (Heimann und Bechrakis 2010; Kolb 2011; Vajzovic et al. 2012).

Abbildung 2 zeigt eine photographische Darstellung des hinteren Pols des Augenhintergrunds. Aufgrund des Blutgehalts der angrenzenden Aderhaut (Choroidea) und der Tatsache, dass die Netzhaut transparent ist, erscheint der Augenhintergrund rötlich. In der Mitte der Netzhaut befindet sich der Sehnerv, ein runder bis ovaler weißer Bereich, der keine Photorezeptoren enthält, da hier die Axone der retinalen Optikusganglienzellen zusammenlaufen. Etwa 17 Grad (circa 4,5 bis 5 mm) temporal von der Papille befindet sich ein leicht querovaler, blutgefäßfreier rötlicher Bezirk, die Fovea centralis, der Ort des schärfsten Sehens (Kolb 2011; Grehn 2008).



Abbildung 2. Fundusfotografie (Justus-Liebig-Universität Gießen, Universitätsaugenklinik Gießen).

Die Netzhaut ist eine durchschnittlich 200µm dicke Schicht, die aus mehreren Schichten verschiedener Zelltypen und deren Verbindungen besteht (Grover et al. 2010; Kolb 2011). Die einzelnen Zellverbände beziehungsweise einzelne Zellbestandteile bilden in histologischen Untersuchungen voneinander unterscheidbare Schichten. Diese wurden wie folgt definiert (Chen et al. 2005; Chen und Smith 2007; Chen et al. 2006):

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 zwischen Photorezeptoren sowie Horizontal-, Bipolar- und Amakrinzellen/outer plexiform layer = OPL; auch Henle'sche Faserschicht);

6. Innere 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).

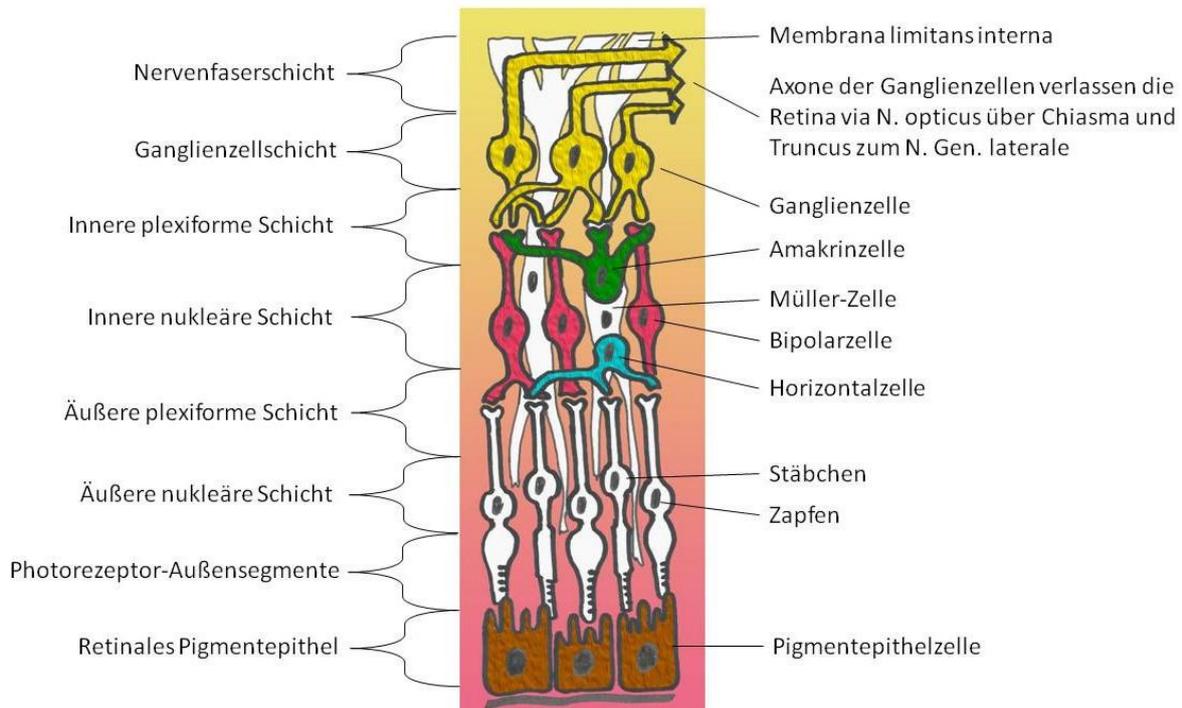


Abbildung 3. Schichtung der Netzhaut. Schematische Darstellung der Netzhaut und deren Zellen. Modifiziert nach Kolb, H. 2011.

1.2.1 Fovea centralis

Die Fovea ermöglicht im Vergleich zu allen anderen Netzhautbereichen die feinste Winkelauflösung und somit die beste Sehschärfe (sogenannter Punkt des schärfsten Sehens) von gesunden Erwachsenen und zeichnet sich durch besondere funktionelle und anatomische Merkmale aus. In der Fovea ist die Fähigkeit zum schärfsten Sehen zum einen dadurch bedingt, dass sich an dieser Stelle nur Zapfen als Photorezeptoren befinden. Anders als in der Netzhautperipherie sind hier die Zapfen schlanker und erreichen ihre höchste Dichte ($147.000/\text{mm}^2$). Alle anderen Retinaschichten und die Blutgefäße

sind zur Seite gedrängt (Drenckhahn et al. 2004). Neben der extremen Zapfenverdichtung beeinflusst auch die Photorezeptor-zur-Bipolarzellverschaltung die Ortsauflösung einzelner Netzhautbereiche. Im Zentrum ermöglicht eine direkte Ein-zu-eins-Verschaltung die beste Ortsauflösung, während sie zur Peripherie hin abnimmt (Kolb 2011; Klinke et al. 2005).

Die ausgereifte Fovea centralis zeigt neben einer durch die Photorezeptorverdichtung hervorgerufenen Zellelongation das Fehlen innerer Netzhautschichten (Bipolar- und Ganglienzellschicht) (Hendrickson et al. 2012). Die zur Seite verlagerten inneren Netzhautschichten bilden in der Umgebung der Fovea centralis eine Verdickung, die in ihrer Form an einen Wall erinnert – daher der Name Makulawall. Infolge der Verlagerung innerer Schichten zeigt sich eine Einsenkung der Netzhaut im Zentrum, die der Sehgrube ihren Namen gab (Hendrickson et al. 2012).

Die Vaskulogenese der zentralen Retina beginnt im Gestationsalter von 24 bis 28 Wochen. Die Peripherie der Retina wird bis zur 40. Schwangerschaftswoche (SSW) vaskularisiert. Die Differenzierung und Reifung der Fovea- und Makulaschichten beginnt zwischen der 24. und 27. SSW. Die Entstehung der Fovea centralis beinhaltet die zentrifugale Migration von inneren retinalen Neuronen in die Peripherie sowie eine zentripetale Migration von Zapfen in Richtung des fovealen Zentrums. Die Entwicklung der Fovea setzt sich nach der Geburt fort und ist erst im Alter von drei bis vier Jahren vollständig abgeschlossen, was dazu führt, dass die Fovea bei der Geburt auch bei gesunden, termingeborenen Kinder unreif ist (Hendrickson und Yuodelis 1984; Yanni et al. 2012). Man geht davon aus, dass zahlreiche Faktoren wie Frühgeburt, Augeninnendruck und Gefäßsystementwicklung die foveale Entwicklung beeinflussen können. Einige davon können synergistisch wirken.

Provis et al. haben in ihrer Publikation eine vierstufige Entwicklung der Fovea centralis vorgeschlagen (Provis et al. 2013). Das erste Stadium beginnt etwa in der 25. SSW, ergo kurz bevor die frühe Fovea gebildet wird. Zu diesem Zeitpunkt neigen die Zellen in allen Schichten dazu, in Richtung der beginnenden Fovea zu drängen, was dazu führt, dass die zentrale Netzhaut vor der Bildung der Fovea sehr dick ist. Circa ab der 30. SSW, also sobald die foveale avaskuläre Zone definiert ist, beginnt sich die Netzhaut innerhalb der Zone zu verformen und eine flache Depression zu bilden. Diese Verformung gilt als erster Hinweis auf die Bildung der Fovea. Provis et al. vermuten, dass die Kraft, die die Netzhaut innerhalb der avaskulären Zone verformt, ein intraokulärer

Druck ist. Bei der Geburt ist die GCL-Schicht durch die Zentrifugalverdrängung von Ganglienzellen reduziert, allerdings sind in diesem Entwicklungsstadium alle Netzhautschichten in der Fovea vorhanden. In den ersten postnatalen Wochen kommt es zur schnellen Zapfendifferenzierung, sodass nach etwa ein bis zwei Monaten die Zapfen im Zentrum langgestreckt sind und längere Axone (Henle-Faser) haben als in der fovealen Peripherie. Ganglien- und Biopolarzellen wurden von der Fovea centralis komplett verdrängt.

Mehrere histologische und OCT-Studien haben die Persistenz der inneren Retinaschichten sowie die Abwesenheit der fovealen Krümmung im fetalen Auge beschrieben. Zusätzlich wurde von Veränderungen in der Morphologie, vor allem in der Breite und Länge der Photorezeptoren berichtet (Mann 1964; Provis 2001; Hendrickson und Yuodelis 1984; Provis 2001; Vajzovic et al. 2012). Die Kenntnis der normalen Netzhautentwicklung und der fovealen Strukturen ist entscheidend für das Verständnis der Pathogenese der Makulaveränderung bei ehemaligen Frühgeborenen.

1.3 Frühgeburt

Vor der vollendeten 36. SSW geborene Kinder werden als Frühgeborene bezeichnet (Helmer 2007; Helmer 2013). Nach Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) unterscheidet man entsprechend der Schwangerschaftsdauer zwischen extremfrühgeborenen Kindern, wenn sie vor der 28. SSW geboren sind, sehr frühgeborenen Kindern, wenn sie zwischen der 28. und 32. SSW geboren sind und moderat bis spätfrühgeborenen Kindern, wenn sie zwischen der 32. und 37. SSW geboren sind (Howson et al. 2013). Unterteilt nach Geburtsgewicht, entstehen folgende Definitionen: Untergewichtige (low-birth-weight, ≤ 2.500 g), sehr untergewichtige (very-low-birth-weight, < 1.500 g) und extrem untergewichtige Kinder (extremely-low-birth-weight, unter < 1.000 g) (Howson et al. 2013).

Im Jahr 2018 wurden in Deutschland nach Angaben des Statistischen Bundesamtes insgesamt 787.523 Lebendgeburten gezählt. Seit 2008 hält sich die Frühgeborenenrate stabil bei circa 8 %; dies entspricht circa 63.000 Neugeborenen vor der 37. Schwangerschaftswoche pro Jahr (AWMF 2020; DSTATIS 2018). Überlebende Kinder, insbesondere sehr und extrem Frühgeborene, sind zum Teil stark gefährdet für schwere Beein-

trächtigungen durch zerebrale Schäden, respiratorische Störungen, Hör- und Visusverlust (DSTATIS 2018). Frühgeburt ist ein multifaktorielles Geschehen, dessen zugrunde liegende Mechanismen in ihrer Gesamtheit bis heute nicht vollständig verstanden sind. Als ursächlich für spontane Frühgeburten werden Faktoren wie vorzeitige Wehen, vorzeitiger Blasensprung, Amnioninfektionssyndrom, Mehrlingsschwangerschaft, akute Plazentalösung oder mütterliche Erkrankungen zum Beispiel Präeklampsie gesehen (Helmer 2013; Speer und Gahr 2013). Grundsätzlich gibt es sowohl Risikofaktoren, deren Erhebung auch eine Intervention zur Verlängerung der Schwangerschaft ermöglicht, als auch Faktoren, die nicht beeinflussbar sind. Eine eminente Maßnahme zur Prophylaxe der ROP besteht vor allem in der Verhinderung einer Frühgeburt. Für die Prävention der ROP ist es entscheidend, die beeinflussbaren Faktoren zu erkennen und zu therapieren. Jede Maßnahme, die zur Verhinderung der vorzeitigen Geburt führt, dient gleichzeitig zur Vermeidung der ROP (Pelken und Maier 2008; Helmer 2013).

1.4 Frühgeborenenretinopathie

Die Frühgeborenenretinopathie (Synonyme und Abkürzungen: Retinopathia preamatorum = RPM, englisch: retinopathy of prematurity = ROP) ist eine Netzhauterkrankung, die durch gestörte retinale Gefäßreifung schwere Veränderungen am Auge des Frühgeborenen mit starker Visusveränderung verursachen kann (Lorenz 2008). Diese Erkrankung tritt vor allem bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g auf (Joussen 2011). Definitionsgemäß sind, wie bereits erwähnt, Frühgeborene alle Kinder, die vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren werden. Bei der Frühgeborenenretinopathie handelt es sich um eine multifaktorielle vasoproliferative Netzhauterkrankung, deren Inzidenz und Schweregrad mit zunehmender Unreife eines Frühchens zunimmt (Speer und Gahr 2013). Ohne Therapie kann es je nach Ausprägung zu einer Netzhautablösung mit irreversiblen Seheinschränkungen bis hin zur Erblindung kommen (Lorenz 2008). Die Frühgeborenenretinopathie ist die dritthäufigste Erblindungsursache bei Kindern (Jandek et al. 2004).

1.4.1 Historische Entwicklung der Frühgeborenenretinopathie

Zum ersten Mal wurde die Frühgeborenenretinopathie von Terry im Jahre 1942 beschrieben. Damals nannte er die Erkrankung retrolentale Fibroplasie (RLF), was auf die von ihm beobachtete retrolentale Membranbildung zurückzuführen ist (Jandeck et al. 2004; Terry T. L. 1942). In den 40er und 50er Jahren hat der großzügige Einsatz von Sauerstoff zwar die Überlebenschancen bei Frühgeborenen verbessert, gleichzeitig führte dies zu einem enormen Anstieg der Erblindungsrate durch retrolentale Fibroplasie (Pelken und Maier 2008). In mehreren publizierten Studien zwischen 1951 und 1956 wurde die unkontrollierte Sauerstoffbeatmung im Inkubator als wesentliche Ursache für die Frühgeborenenretinopathie festgestellt. Diese Erkenntnis hat zu einer Umstellung der neonatologischen Betreuung geführt, vor allem zur deutlichen Reduktion der Sauerstoffzufuhr. Dies hat tatsächlich zu einer Reduktion der ROP beigetragen, gleichzeitig stiegen sowohl die Mortalität als auch die Anzahl der pulmonalen (zum Beispiel das Atemnotsyndrom) und zerebralen Komplikationen, was eine erneute Erhöhung der Sauerstoffgabe zur Folge und einen Wiederanstieg der ROP-Rate verursacht hat, der bis heute anhält (Jandeck et al. 2004). Zusätzlich stellte man fest, dass Extrem-Frühgeborene, auch wenn sie nicht auf externe Sauerstoffzufuhr angewiesen sind, eine Frühgeborenenretinopathie entwickeln können. Diese Erkenntnis lässt darauf schließen, dass die Entstehung der ROP auf eine multifaktorielle Pathogenese zurückzuführen ist.

Durch die Entwicklung der Neonatologie hat die Überlebensrate der Frühgeborenen unter 1.500 g deutlich zugenommen und liegt heutzutage bei etwa 90 % (Pelken und Maier 2008; Koletzko 2013). 1950 haben nur 8 % der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1.000 g überlebt, 1980 stieg der Anteil bei gleichschweren Kindern auf circa 35 % an. Derzeit werden in Deutschland circa 720.000 Kinder pro Jahr geboren, knapp 10 % kommen zu früh auf die Welt und 1 % davon vor der 32. Schwangerschaftswoche (Koletzko 2013). Jährlich werden über 11 000 Kinder auf eine Frühgeborenenretinopathie gescreent, 2 bis 5 % der Frühgeborenen benötigen eine Therapie (Lorenz 2008; Stahl und Göpel 2015).

1.4.2 Pathogenese

Die normale Entwicklung des retinalen Gefäßsystems beginnt in der 14. Embryonalwoche. Dieser Prozess besteht aus zwei Phasen: Zum einen entwickeln sich pluripotente, spindelförmige mesenchymale Vorläuferzellen, die den späteren retinalen Gefäßen entsprechen. Dieser Prozess wird als Vaskulogenese bezeichnet und ist für die Bildung von einfachen Blutgefäßen aus Vorläuferzellen verantwortlich. Zwischen der 15. und 20. Embryonalwoche verlaufen die Vaskulogenese und die zweite Phase, als Angiogenese bezeichnet, parallel. Bei der Angiogenese entstehen durch die Aussprossung bereits vorhandener Gefäße neue Blutgefäße. Nach der 20. Embryonalwoche ist die Vaskulogenese abgeschlossen, die weitere Entwicklung des retinalen Gefäßsystems wird durch reine Angiogenese geprägt. Durch die Hypoxie der reifenden Netzhaut kommt es zur Expression von angiogenen Faktoren wie zum Beispiel VEGF (vascular endothelial growth factor) und PDGF (platelet-derived growth factor) durch Ganglienzellen im Bereich der Fovea. Es entsteht ein Regelkreis: VEGF fördert das Gefäßwachstum, und durch die neu gebildeten Gefäße steigt das Sauerstoffangebot, was zur Senkung von VEGF führt (Abb. 4) (Clegg und Mac Gabhann 2015). Solange die Schritte nacheinander erfolgen und die Spindelzellen intakt bleiben, ermöglicht dieser Mechanismus ein geordnetes Wachstum der Gefäße (Staubach und Lagrèze 2002).

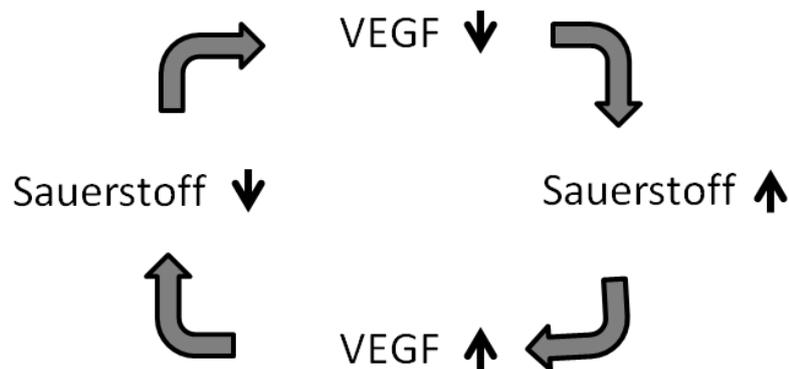


Abbildung 4. Wechselwirkungen zwischen Sauerstoffangebot und VEGF-Expression. Modifiziert nach Clegg, L. 2015.

Bei Termingeborenen ist die Netzhaut bei Geburt vollständig vaskularisiert; es besteht im Vergleich zu Frühgeborenen kein Risiko für eine Frühgeborenenretinopathie (Stahl

und Göpel 2015). Die multifaktorielle Pathogenese der ROP ist nicht abschließend geklärt und wird kontrovers diskutiert (Jandeck et al. 2004). Die aktuellen Konzepte der ROP-Pathogenese basieren auf einem 2-Phasen-Modell. Die erste Phase, auch vasooblitative Phase genannt, beginnt mit der Geburt und dauert bis zu einem Alter von circa der 30. bis zur 32. postmenstruellen Woche (Heckmann 2008). In dieser Anfangsphase kommt es nicht nur zum Stillstand des normalen Gefäßwachstums, sondern auch zur Regression bereits vorhandener Gefäße. Die darauffolgende zweite Phase, die mit der 32. bis 34. postmenstruellen Woche beginnt, ist durch eine hypoxieinduzierte retinale Vasoproliferation gekennzeichnet. Diese Phase ähnelt den Neovaskularisationen bei anderen proliferativen Retinopathien wie zum Beispiel der diabetischen Retinopathie (Chen und Smith 2007).

Vasooblitative Phase: Intrauterin ist die Sauerstoffkonzentration deutlich niedriger als nach der Geburt. Aufgrund der relativen Hyperoxie in der extrauterinen Umgebung ist das Gefäßwachstum, das normalerweise in utero auftreten würde, verlangsamt oder hört komplett auf (Chen und Smith 2007). Die plötzliche Erhöhung der Sauerstoffkonzentration verursacht eine Unterdrückung in der Ausschüttung angiogener Wachstumsfaktoren, insbesondere VEGF (Heckmann 2008), worauf die retinalen Gefäße des Embryos mit Vasokonstriktion und Vasoobliteration reagieren (Jandeck et al. 2004).

Vasoproliferative Phase: Durch die Hypoxie, die aufgrund von sauerstoffinduzierten Gefäßverlusten entsteht, kommt es zur Hochregulierung der retinalen VEGF-Expression, die eine überschießende Neovaskularisierung verursacht (Heckmann 2008). Die neuen pathologischen Gefäße wachsen jedoch nicht auf der Netzhautoberfläche weiter, sondern in den Glaskörper hinein, was bis zur partiellen oder totalen Netzhautablösung führen kann (Staubach und Lagrèze 2002). Auch IGF-1 scheint eine Rolle in der zweiten Phase zu spielen. Die frühgeborenen Kinder haben im Serum im Gegensatz zu Termingeborenen einen Mangel an IGF-1 und später einen IGF-1-Überschuss. Man vermutet, dass einerseits der frühe Mangel die VEGF-Produktion anregt und der spätere Überschuss die bestehende Neovaskularisation unterhält (Stahl et al. 2012; Staubach und Lagrèze 2002).

1.5 Risikofaktoren

Zu den wichtigsten gesicherten Risikofaktoren für die Entstehung von Frühgeborenenretinopathie gehören frühes Gestationsalter, sehr niedriges Geburtsgewicht und hoher beziehungsweise schwankender Sauerstoffgehalt in der postnatalen Phase (Lynch et al. 2017). Je unreifer die Frühgeborenen bei der Geburt sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für das Entstehen einer ROP. Mit zunehmendem Gestationsalter nimmt hingegen die Schwere der Erkrankung ab (Pelken und Maier 2008). Eine Reihe anderer postnataler Faktoren kann auch zur Entwicklung von ROP beitragen. Dazu gehören unter anderem Sauerstoffgabe, intraventrikuläre Hämorrhagie, Apnoe, mechanische Beatmung, Sepsis, Anämie, Thrombozytopenie, Bluttransfusionen und langsame postnatale Gewichtszunahme in den ersten sechs Wochen (Lynch et al. 2017).

1.6 Klassifikation

Im Jahre 1984 wurde zum ersten Mal eine internationale Klassifikation ICROP (International Classification of Retinopathy of Prematurity) veröffentlicht. Diese wurde 1987 und 2005 überarbeitet (Dogra et al. 2017). Die Klassifikation hat eine internationale Vergleichbarkeit von Studienergebnissen ermöglicht und die Möglichkeit gegeben, eine detaillierte standardisierte Dokumentation und Therapieindikation zu definieren. Sie umfasst drei Kriterien: Stadium der Erkrankung, Aussehen der retinalen Blutgefäße und betroffenes Netzhautareal (ICROP 1984, 1987, 2005; Staubach und Lagrèze 2002).

Um die anteroposteriore Lage von ROP zu beschreiben wurden drei Zonen definiert, die Auskunft darüber geben, wie weit (in welche Zone) die krankhafte Vaskularisierung in die Peripherie vorgedrungen ist: *Zone I*, die zentrale Zone, besteht aus einem Kreis um die Papille, dessen Radius die zweifache Strecke zwischen Papille und Fovea ist. *Zone II* erstreckt sich zentrifugal von der Grenze der Zone I bis zum nasalen Netzhautrand. Diese wird zusätzlich in *posteriore* und *anteriore Zone II* unterteilt. Die Grenze zwischen *anterioren* und *posterioren Zone II* wird als eine Linie um die Papille mit dreifachem Abstand zwischen Papille und Fovea definiert. Diese zusätzliche Unterteilung hat eine klinische Relevanz. *Zone III* ist der restliche temporale sichelförmige Bereich. Am ungünstigsten ist die Erkrankung in Zone I, in Zone III ist die ROP in der Regel nicht

therapiebedürftig. Die schematische Darstellung der Zoneneinteilung zeigt Abbildung 5 (Staubach und Lagrèze 2002; Casteels et al. 2012; Maier et al. 2020).

Die Einteilung der Netzhaut in zwölf Stunden und in 30°-Sektoren erlaubt die genaue Beschreibung der Lokalisation und Ausdehnung der Erkrankung (ICROP 2005).

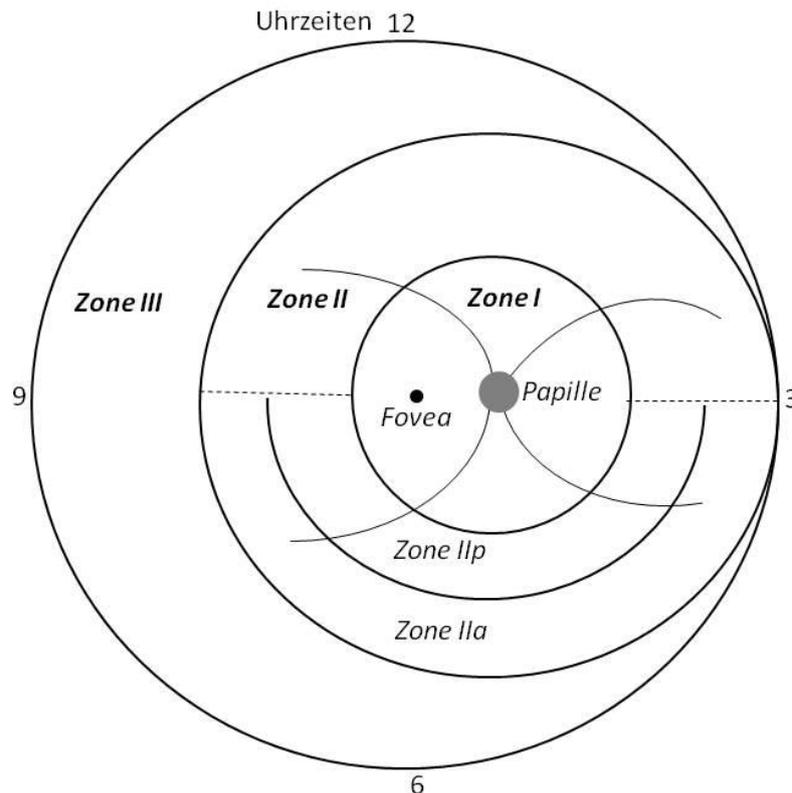


Abbildung 5. Schemazeichnung zur Zoneneinteilung der ROP nach der internationalen Klassifikation am Beispiel des rechten Auges. Modifiziert nach Meier et al. 2020.

Die Vaskularisierung ist bei Frühgeborenen unvollständig. Bei der Klassifikation der Ausprägung der ROP sind fünf Stadien festgelegt, die pathologische vaskuläre Reaktionen an der Grenze der vaskulären und avaskulären Retina beschreiben (ICROP 1987, 2005). *Stadium 1* beschreibt die sogenannte Demarkationslinie. Es handelt sich dabei um eine weiße Linie, die sich zwischen der vaskularisierten und avaskulären Netzhaut gebildet hat und histologisch der Akkumulation von Spindelzellen entspricht. Falls Stadium 1 nicht vorliegt, wird dieser Befund als unreife Netzhaut ohne ROP dokumentiert.

In *Stadium 2* verdickt sich die Linie aus *Stadium 1* zu einer Leiste und liegt leicht über dem Netzhautniveau. In *Stadium 3* sind auf der Leiste zusätzlich Neovaskularisationen sichtbar, die auch in den Glaskörper einwachsen können. *Stadium 4* ist durch eine partielle und *Stadium 5* durch eine komplette Netzhautablösung gekennzeichnet (ICROP 2005; Staubach und Lagrèze 2002).

Ein weiteres Merkmal, das zusätzlich erschwerend zum jeweiligen Krankheitsbefund hinzukommen kann, ist die plus disease. Dabei handelt es sich um Gefäßerweiterungen und Tortusitas der Arterien am hinteren Funduspol. Dieses Stadium ist durch einen hohen Gehalt angiogener Wachstumsfaktoren gekennzeichnet und sorgt für ein hohes Progressionsrisiko. Der Begriff pre-plus disease beschreibt vermehrte arterielle Gefäßschlängelung und venöse Gefäßerweiterung gegenüber dem Normalzustand (Stahl und Göpel 2015; Casteels et al. 2012; Lorenz 2008; ICROP 2005).

Tabelle 1. Stadieneinteilung der Frühgeborenenretinopathie gemäß internationaler Klassifikation (Jandek et al. 2008; Stahl und Göpel 2015; ICROP 2005; Maier et al. 2020).

Stadium	Kennzeichen
1	Demarkationslinie. Dünne, weiße Linie als Begrenzung zwischen vaskulärer und avaskulärer Netzhaut
2	Prominente Leiste zwischen vaskulärer und avaskulärer Netzhaut
3	Prominente Leiste mit extraretinalen fibrovaskulären Proliferationen
4a	Partielle Netzhautablösung ohne Makulabeteiligung
4b	Partielle Netzhautablösung mit Makulabeteiligung
5	Vollständige Netzhautablösung
AP-ROP	Rasch progrediente, aggressive ROP mit ausgeprägten vaskulären Veränderungen am hinteren Augenpol
plus-disease	Vermehrte posteriore Gefäßschlängelung und Dilatation in mindestens zwei Quadranten

Nach den aktuellen deutschen Leitlinien (Maier et al. 2020) zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen werden alle Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 31 Wochen (bei nicht sicher bekanntem Gestationsalter ≤ 1.500 g Geburtsgewicht) unabhängig von einer zusätzlichen Sauerstoffgabe und alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 32 und 36 Wochen untersucht, wenn postnatal mehr als fünf Tage Sauerstoff gegeben wurde. Ebenso Frühgeborene mit relevanten Begleiterkrankungen wie zum Beispiel schwerer nekrotisierender Enterokolitis, bronchopulmonaler Dysplasie, Sepsis und transfusionsbedürftiger Anämie. Die erste augenärztliche Untersuchung findet in der Regel in der sechsten postnatalen Woche statt (Lebenstag 36 bis 42), da die unreife Netzhaut mindestens so viel Zeit bis zur Ausbildung eines therapiebedürftigen Stadiums benötigt. Bei extrem unreifen Frühgeborenen ist eine Untersuchung mit 31+0 postmenstruellen Wochen ausreichend früh (Jandeck et al. 2008; Staubach und Lagrèze 2002; Maier et al. 2020). Besteht kein therapiebedürftiges Stadium, richten sich die Folgeuntersuchungen nach dem jeweiligen Augenhintergrundbefund und finden im Abstand von wenigen Tagen bis zu drei Wochen statt. Das Screening kann beendet werden, wenn die Netzhaut peripher zirkulär vollständig vaskularisiert oder wenn eine deutliche Regression der peripheren Netzhautveränderungen der akuten ROP zu erkennen und der errechnete Geburtstermin erreicht ist (Jandeck et al. 2008).

1.7 Behandlungsmöglichkeiten

Die Frühgeborenenretinopathie erreicht in den meisten Fällen nur frühe Stadien und bildet sich spontan zurück, sodass die milden Fälle nicht therapiebedürftig sind und nur weiterbeobachtet werden sollten. Somit besteht in Zone III in der Regel auch bei Vorliegen einer Plus-Symptomatik (Gefäßerweiterung und Tortuositas) keine Behandlungsindikation (Staubach und Lagrèze 2002; Maier et al. 2020). Fortgeschrittene Befunde können zu ausgeprägten Funktionsminderungen bis zur Erblindung führen, weshalb nach der internationalen Klassifikation eine Therapieindikation besteht, sobald Zone II oder I mit Vorliegen einer Plus-Symptomatik (unabhängig vom ROP-Stadium) oder bei Vorliegen eines Stadiums 3 (unabhängig vom Vorliegen einer Plus-Symptomatik) diagnostiziert wurden. Außerdem ist bei Vorliegen einer aggressiv-posterioren ROP (AP-

ROP) in Zone I oder in der posterior Zone II eine Behandlung indiziert. Aufgrund der schnellen Progression sollte hier die Behandlung wegen häufig schneller Progression besonders zeitnah erfolgen (manchmal innerhalb von 24 Stunden). Das primäre Ziel der Therapie ist es, den progressiven Verlauf der ROP rechtzeitig zu unterbrechen und somit die drohende Netzhautablösung zu verhindern (Heimann und Bechrakis 2010; Jandeck et al. 2008; Maier et al. 2020) .

1.7.1 Koagulationstherapie

Zur invasiven Therapie der akuten ROP stehen zurzeit zwei Möglichkeiten zur Verfügung: die Kryokoagulation und die Lasertherapie. Die Wirksamkeit der Kryokoagulation wurde in der CRYO-ROP-Studie eindeutig nachgewiesen (Palmer 1990). Mittlerweile wird die Laserkoagulation als Mittel der Wahl empfohlen, da mit dieser Methode die besseren anatomischen und funktionellen Ergebnisse bei geringeren Nebenwirkungen erreicht werden können (Jandeck et al. 2005). Das Prinzip der Laserkoagulation besteht darin, dass durch die dilatierte Pupille ein Laser ins Auge eingeführt und mit dessen Hilfe die periphere, wachstumsfaktorproduzierende Netzhaut verödet und in funktionsloses Narbengewebe umgewandelt wird (Stahl und Göpel 2015).

1.7.2 Pharmakologische Therapie

Weil der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) als ein Schlüsselfaktor für die normale retinale vaskuläre Entwicklung sowie die pathologische retinale Neovaskularisation erkannt wurde, konnten sich die neuen pharmakologischen Therapieansätze mit Verwendung von Anti-VEGF entwickeln (Dogra et al. 2017). Im Unterschied zur Laserkoagulation werden bei der VEGF-Inhibition keine peripheren Netzhautareale zerstört, sondern der VEGF wird direkt gebunden und pharmakologisch neutralisiert. Dieser Therapieansatz wurde aus der Behandlungsmethode der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) übernommen, bei der Anti-VEGF seit 2007 erfolgreich eingesetzt wird (Stahl und Göpel 2015). Im Unterschied zur Erwachsenentherapie, deren Evidenz mehrere randomisierte kontrollierte Phase-III-Studien belegen, ist die Da-

tenlage für den generellen Einsatz von VEGF-Inhibitoren in der ROP-Therapie noch begrenzt (Stahl und Göpel 2015; Lorenz 2016).

Die erste randomisierte kontrollierte Frühgeborenenstudie unter Verwendung der halben Erwachsenenendosis Bevacizumab (ein für die intravenöse Tumorthherapie entwickelter Anti-VEGF-Antikörper) erschien im Jahr 2011. Diese Studie verglich die Wirkung von intraokularer Injektion von Bevacizumab bei Stadium 3+ Patienten mit konventioneller Lasertherapie (BEAT-ROP = Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of ROP). Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 150 Kinder mit Frühgeborenenretinopathie behandelt (Mintz-Hittner et al. 2011; Stahl et al. 2012; Lynch et al. 2017; Lorenz und Stieger 2015). Es wurde gezeigt, dass die Zone-I-Erkrankung am meisten von der Anti-VEGF-Behandlung profitiert. Die Rezidivrate betrug 6 % für die mit Bevacizumab behandelte Gruppe im Vergleich zu 42 % in der laserbehandelten Gruppe. Für Erkrankungen in der zentralen Zone II zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Lorenz und Stieger 2015; Mintz-Hittner et al. 2011). Die Studie hat gezeigt, dass durch die intravitreale Anti-VEGF-Therapie in über 90 % der Fälle die Progression der ROP gehemmt sein kann, ohne eine Induktion sichtbarer Narben. Zusätzlich zu der Rückbildung der pathologischen Gefäßproliferation zeigte sich nach der Therapie mit Bevacizumab eine Wiederaufnahme des Gefäßwachstums in die retinale Peripherie.

In der Augenklinik Gießen wurde Bevacizumab von 2008 bis 2020 bei Frühgeborenen im Stadium 3+ und APROP eingesetzt. In der Studie von Lorenz et al. 2017 wurde gezeigt, dass die Reduktion der Dosis auf 0,312 mg von Bevacizumab zu Behandlungserfolgsraten für die posteriore Zone II (100 %) und Zone I (80 %) führt, was innerhalb der in der Literatur angegebenen Erfolgsquoten liegt. Das APROP-Stadium zeigte nur in 25 % eine Regression; folglich wird die Behandlung laut Lorenz et al. mit 0,312 mg Bevacizumab nicht als erste Wahl für dieses Stadium empfohlen (Lorenz et al. 2017).

In den bisher publizierten Studien konnten die Bedenken hinsichtlich potenzieller systemischer Nebenwirkungen sowie der Langzeitfolgen noch nicht beantwortet werden. In der Konsequenz sollte die Indikation für die Therapie streng gestellt werden (Lorenz 2016; Dogra et al. 2017).

1.8 Optische Kohärenztomografie

Die optische Kohärenztomografie ist ein nichtinvasives, kontaktloses bildgebendes Verfahren, das zum ersten Mal im Jahre 1991 vorgestellt wurde. Mit einer Auflösung von 1 bis 15 μm ist es möglich, einen In-vivo-Einblick in die Morphologie und Pathologie der Netzhaut zu erhalten. Realisiert wird dies durch Messung der optischen Reflexionen. Die OCT kann, analog zum B-Mode der Sonografie, Querschnittsbilder der Netzhaut mit Mikrometerskalierung liefern. Sie misst die Zeitverzögerung und den Intensitätsunterschied von reflektierten Wellen. Die gewonnenen Informationen werden zu einem Schnittbild des Gewebes errechnet. Die einzigartigen Eigenschaften der OCT machen es zu einem leistungsfähigen Abbildungsverfahren, das sowohl in der Forschung als auch im klinischen Alltag angewendet wird (Greenbaum et al. 2008; Huang et al. 1991).

Das OCT-Verfahren geht auf die Reflexivität der Netzhaut zurück, die mit infrarotem Licht (Wellenlänge zwischen 800 und 1400 nm) beleuchtet wird. Unterschiedliche Gewebestrukturen bei unterschiedlicher axialer Entfernung zum Auge sorgen für eine entsprechende Reflexion. Zur Messung der Laufzeitverzögerung von reflektiertem Infrarotlicht wird die Low-Coherence-Interferometry-Technik angewandt (Drexler et al. 2001; Unterlauff und Tegetmeyer 2016). Dabei wird der von der Probe reflektierte Lichtstrahl in Korrelation mit einem reflektierten Lichtstrahl aus bekannter Entfernung gesetzt. Diese Technik wurde in optoelektronischen Geräten angewendet, um eine Mikrometereauflösung zu erreichen (Fujimoto 2003). Die meisten OCT-Systeme arbeiten unter Verwendung von kontinuierlichem Wellenlicht mit einer geringen Kohärenzlänge (Fujimoto et al. 2000).

An jeder Position am Augenhintergrund wird ein axialer Schnitt durch die Probe mit einer Gewebetiefenmessung durchgeführt. Dieser Schnitt wird als A-Scan bezeichnet. Durch die Zusammensetzung von mehreren A-Scans entsteht ein zweidimensionales Bild, genannt B-Scan. Um die Gewebepathologie besser zu visualisieren, können diese Bilder in Farb- oder Graukodierung dargestellt werden. Dreidimensionale, volumetrische Datensätze können durch Erfassen von sequentiellen Querschnittsbildern rekonstruiert werden (Greenbaum et al. 2008; Unterlauff und Tegetmeyer 2016).

Das ursprüngliche Verfahren ist das Time-Domain-OCT (TD-OCT). Dieses beinhaltet einen beweglichen Referenzspiegel. Dessen Flexibilität ist notwendig, um die Messbedingungen wie Entfernung und Ausdehnung anzupassen und entsprechend die Position zu verändern (Huang et al. 1991; Hee 1995). Der Detektor erfasst und verarbeitet die

Interferenzstrahlung, um einen axialen Scan zu erhalten. Die ersten Messungen mit diesem Verfahren hatten eine axiale Auflösung von 10 μm und wurden mit einer Lichtwellenlänge von 800 nm erzeugt (Hee 1995). Ein typisches Spektrometer-basiertes SD-OCT-Schema ähnelt einem typischen TD-OCT-Schema. Der bewegliche Referenzspiegel wird immobilisiert. Das Interferenzmuster wird selbst vom Detektor kontinuierlich aufgenommen und analysiert. Das führt dazu, dass die Scanzeit gegenüber der TD-OCT deutlich geringer ist (Yaqoob et al. 2005; Chen et al. 2005). Die neueren Spektroskopischen OCT haben gegenüber den älteren TD-OCT eine deutlich schnellere Aufnahmege-
schwindigkeit sowie eine verbesserte höhere Auflösung.

Eine Variante des Spectral-Domain-OCT stellt das Swept-Source-OCT (SS-OCT) dar. Während beim SD-OCT die Bandbreite der Reflexion gemessen wird, wird beim SS-OCT die emittierte Wellenlänge über eine breite Wellenauswahl abgestimmt (Choma et al. 2003; Boer et al. 2017).

Eine schematische Darstellung der Messprinzipien von TD-OCT, SD-OCT und SS-OCT wird in Abbildung 6 veranschaulicht (Horstmann et al. 2017).

Die neusten OCT-Geräte verfügen zusätzlich über weitere unterstützende Funktionen wie Eye Tracking, Noise-Reduktion und B-Scan-Mittelung, was zu einer Verbesserung der Bildqualität beiträgt (Ehnes et al. 2014).

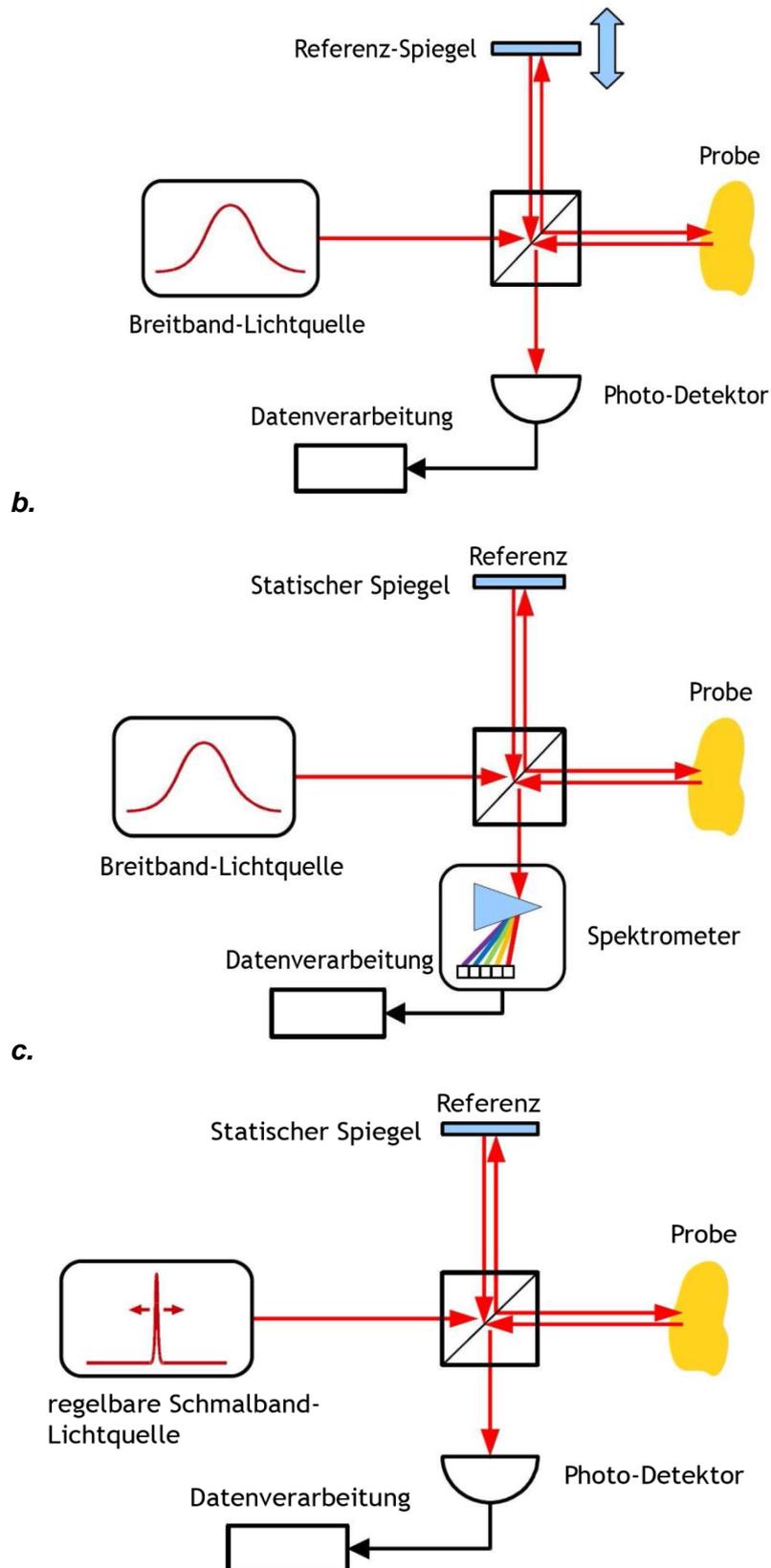


Abbildung 6. Schematische Darstellung der OCT-Verfahren. *a.* TD-OCT *b.* SD-OCT *c.* SS-OCT. Modifiziert nach Horstmann et al. 2017.

2 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung morphologischer Veränderungen der zentralen Netzhaut bei ehemals extrem-frühgeborenen Kindern im Vorschul- und frühen Grundschulalter mithilfe detaillierter Einzelschichtanalyse in der optischen Kohärenztomographie. Die Langzeitnachverfolgung der hierbei untersuchten Kinder wird gewährleistet durch eine ausgedehnte Datenbank, die nach der Geburt der Kinder im Rahmen des von der DFG (DFG Lo 457/10-1) geförderten telemedizinischen Projektes in Bayern durchgeführt wurde (Boer et al. 2017, 1; Lorenz et al. 2009). Die Daten beinhalten detaillierte perinatale Parameter sowie die genaue Einteilung der ROP-Stadien, die die weitere Langzeitnachverfolgung erleichtern, und stellen einen großen Vorteil gegenüber anderen Studien dar, die ausschließlich über anamnestisch erhobene Daten verfügen (Wang et al. 2012; Park und Oh 2012; Recchia und Recchia 2007; Lago et al. 2007). Unsere Analysemethoden ermöglichen mit einer semiautomatisierten Schichtsegmentierungs-Software eine sehr detaillierte Einzelschichtuntersuchung, was bis dato keine andere Arbeitsgruppe bei solch einer großen Patientenzahl realisieren konnte.

Im Rahmen der Analysen der posterioren Pole der Netzhaut soll festgestellt werden, in welchem Ausmaß die in anderen Studien (Recchia und Recchia 2007; Ecsedy et al. 2007; Hammer et al. 2008) beschriebenen morphologischen Veränderungen der Fovea auftreten und in welchem Zusammenhang diese Veränderungen mit den perinatalen Daten stehen. Hierbei wird insbesondere der Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht, Geburtsalter und ROP-Stadium auf eine Korrelation untersucht.

2.1 Hypothesen

Frühgeborene haben eine nachweisbare Veränderung der Foveamorphologie.

Die Veränderung der Foveamorphologie ist abhängig vom Schweregrad der ROP.

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen Geburtsgewicht, Geburtsalter und ROP-Stadium, und diese kann mittels OCT-Analyse nachgewiesen werden.

3 Patienten und Methoden

Im Rahmen der Langzeitbeobachtungsstudie wurde analysiert, wie sich die Retinaschichten von Frühgeborenen mit und ohne ROP in der Anamnese und termingeborenen Kindern unterscheiden. Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission in Gießen geprüft und zugelassen (Aktenzeichen: 150/09) und sie steht im Einklang mit der Deklaration von Helsinki (1964).

3.1 Patienten

Bei der vorliegenden Langzeitbeobachtungsstudie handelt es sich um eine Studie mit ehemaligen Frühgeborenen aus einer multizentrischen Studie, die von 2001 bis 2007 durchgeführt wurde (Lorenz et al. 2009). Zum Zeitpunkt des ROP-Screenings wurden alle Kinder mit Hilfe digitaler Weitwinkelfotografie (RetCam I, Massie Lab, CA, USA) untersucht, was ein differenziertes Screening mit einer objektiven Dokumentation einer eventuellen ROP ermöglicht hat. Im Rahmen dieser Studie wurde eine Datenbank mit 1.222 untersuchten Frühgeborenen zur Verfügung erstellt (Lorenz et al. 2009). Die Rekrutierung der Kinder für die aktuelle Studie gestaltete sich zum Teil sehr kompliziert. Die Datenbank wurde seit der ersten Studie, die in den Jahren 2001 bis 2007 durchgeführt wurde, nicht mehr aktualisiert. In vielen Fällen waren die Familien umgezogen folglich sind keine aktuellen Adressen bekannt, um die Eltern zu kontaktieren.

Die Recherche der aktuellen Meldeadressen gestaltete sich schwierig. Aufgrund dessen konnte ein erneuter Kontakt mit den Eltern in vielen Fällen nicht mehr hergestellt werden. Zusätzlich war die örtliche Entfernung für viele Familien zu groß, oder die Kinder waren aus psychischen oder physischen Gründen nicht in der Lage an den umfangreichen Untersuchungen teilzunehmen. Trotz der dargelegten Schwierigkeiten konnten von 1.222 untersuchten Frühgeborenen insgesamt 147 Kinder für unsere Studie rekrutiert werden. Die Untersuchungen erfolgten an der Universitätsaugenklinik Gießen in den Jahren 2012 bis 2014.

An der durchgeführten Studie nahmen nur jene Kinder teil, die keine Hinweise auf neuronale Störungen, neonatale Hypoklykämien, intraventrikuläre Blutungen oder

schwere fetale Hypoxie sowie hypoxisch-ischämische Enzephalopathien in der Krankheitsvorgeschichte hatten. Alle Kinder besuchten regelmäßig normale Schulen und zeigten keine signifikanten Mängel im Rechnen und Schreiben. Zusätzlich zu der gründlichen Überprüfung der Krankenakten wurden die Eltern gezielt zur frühkindlichen Entwicklung und zu der Schulleistung mittels Fragebogen befragt (Bowl et al. 2016c). Alle perinatalen Daten und digitalen Fundusbilder stammen aus der ursprünglichen Feldstudie (Lorenz et al. 2009). Die Normprobanden sind gesunde, gleichaltrige termingeborene Kinder. Sie stammen aus der lokalen Bevölkerung aus Gießen und Umgebung und hatten eine negative Krankheitsanamnese für Strabismus, Amblyopie oder hohe Refraktionsfehler, sodass alle in der Lage waren, die für diese Studie vorgesehenen Tests durchzuführen. Die detaillierten neonatalen Parameter der Frühgeborenen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Zum Zeitpunkt der Untersuchungen waren die Kinder zwischen 6 und 13 Jahre alt. Folgende Gruppen wurden gebildet: Spontan regredienter ROP (sr-ROP n = 48), ohne ROP (ohne-ROP n = 99) und gleichaltrige gesunde termingeborene Kinder (Term n = 30).

Tabelle 2. Neonatale Parameter der untersuchten Kinder.

	ohne-ROP	sr-ROP	Term
Probandenzahl [n]	99	48	30
weiblich/männlich [n]	46/53	21/27	19/11
Geburtsgewicht (Mittel (\pmSD)) [g]	1509 (\pm 383)	1073(\pm 304)	3602(\pm 427)
Schwangerschaftswoche (Mittel (\pmSD))	31(\pm 2)	27(\pm 2)	40(\pm 1)
ROP Stadium (I/II/III)	---	21/21/6	---

sr-ROP: Frühgeborene Kinder mit spontan regredienter Frühgeborenenretinopathie;

Term: Gesunde termingeborene Kinder; SD: Standardabweichung

3.2 Methoden

Alle Probanden wurden in der Augenklinik in Gießen unter anderem mittels SD-OCT (Spectralis® Heidelberg Engineering GmbH) untersucht. Es wurden bei allen Teilnehmern beide Augen gescannt. Dabei wurden jeweils ein B-Scan sowie ein C-Scan zentral über der Fovea aufgenommen. Anschließend wurden alle Scans als Rohdatei exportiert und die Retinaschichten mit einer speziell entwickelten Software zur geräteunabhängigen Netzhautschichtanalyse segmentiert (Ehnes et al. 2014). Zur statistischen Analyse wurde jeweils nur ein Auge eines Probanden verwendet. Hierbei spielte die Bildqualität eine entscheidende Rolle. Bei gleicher Qualität wurde das führende Auge genommen. Die Ergebnisse der linken Augen wurden entlang der vertikalen Achse gespiegelt, um so mit den rechten Augen vergleichbar zu sein. Für die Analyse der fovealen Form und der zentralen Dicke wurden die Einzelscans (B-Scan, > 80 gemittelte Scans) mit der besten Auflösung und der besten fovealen Zentrierung berücksichtigt. Zur Analyse der mittleren Retinadicke wurden die Volumenscans (C-Scans, 19 gemittelte Scans) verwendet.

Um die Dicke der Netzhautschichten zu messen wurden die Bilder einzeln in eine speziell entwickelte Software exportiert. Die zentrale foveale Grube wurde manuell festgelegt. Für ein möglichst genaues Segmentierungsergebnis wurden alle Segmentierungen in jedem Scan in allen Quadranten überprüft und manuell korrigiert.

3.2.1 Spectralis-OCT

In der vorliegenden Studie wurde das SD-OCT (Spectralis® Heidelberg Engineering GmbH) verwendet. Die genauen technischen Spezifikationen befinden sich in Tabelle 3.

Tabelle 3. OCT-Gerätespezifikation

Technisches Merkmal	SD-OCT (Spectralis® Heidelberg Engineering GmbH)
Aufnahmeprinzip	SD-OCT
Lichtquelle	Superlumineszenzdiode
Scans Strahl Wellenlänge	840 nm
Detektor	Spectrometer
Max. Axialauflösung	4 µm
Max. Transversalaufklärung	14 µm
Maximum A-Scans pro B-Scan	1536
Aufnahmezeit für einen Linienscan	0,025 s
Scantiefe	1,9 mm
Scangeschwindigkeit (A-scans pro Sekunde)	40.000

3.2.2 Schichtsegmentierung

Für die Schichtsegmentierung wurden folgende Retinaschichten festgelegt: Retinale Nervenfaserschicht (RFNL = NFL), Ganglienzellschicht + innere plexiforme Schicht (GCL + IPL; GCL+), innere Körnerschicht + äußere plexiforme Schicht (INL + OPL), äußere Körnerschicht + äußere Grenzmembran (ONL + ELM; ONL+), Innensegment (IS), inner ellipsoid segment of the photoreceptor layer (Ellipsoid), Außensegment (OS), Pigmentepithelschicht (RPE). Die zentrale Fovea wurde als die Dicke der gesamten Retina von der inneren Grenzmembran bis zur inneren Grenze der Pigmentepithelschicht im fovealem Zentrum definiert. Die inneren Retinaschichten umfassten alle Retinaschichten vom Inneren des ILM bis zum äußeren Rand der inneren Körnerschicht.

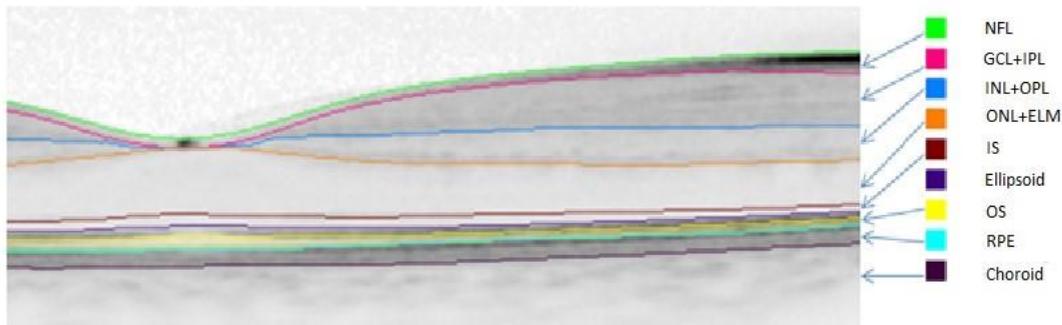


Abbildung 7. Darstellung der in dieser Studie segmentierten Netzhautschichten. Abbildung erstellt mit DiOCTA.

3.2.3 Schichtdickenanalyse

Für die Beschreibung der OCT-Morphologie wurden zwei verschiedene Methoden in der Schichtdickenanalyse verwendet. Zunächst wurde in den A-Scans ein einziger Punkt an der jeweiligen Position (0° , $2,8^\circ$ und 8°) nasal der Fovea gemessen. Danach wurden die mittlere Retinadicke und die mittlere Dicke der verschiedenen OCT-Schichten mit der speziell entwickelten DiOCTA-Software (Ehnes et al. 2014) berechnet und anschließend als Zahlenwerte im ETDRS-Grid (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-Raster) (ETDRS 1991) präsentiert (Abb. 9). Das ETDRS-Grid besteht aus drei konzentrisch angelegten Kreisen mit der Fovea im Mittelpunkt. Die Kreise werden in Unterbereiche aufgeteilt, aus denen sich neun Untersektoren bilden. Der kleinste zentrale Kreis hat einen Durchmesser von 1 mm (C1). Die inneren (3 mm Durchmesser) und äußeren (6 mm Durchmesser) Kreise werden jeweils in vier Quadranten unterteilt. Innerer Kreis: Inferior (I3), superior (S3), nasal (N3), temporal (T3) und äußerer Kreis: Inferior (I6), superior (S6), nasal (N6), temporal (T6) (Abb. 8).

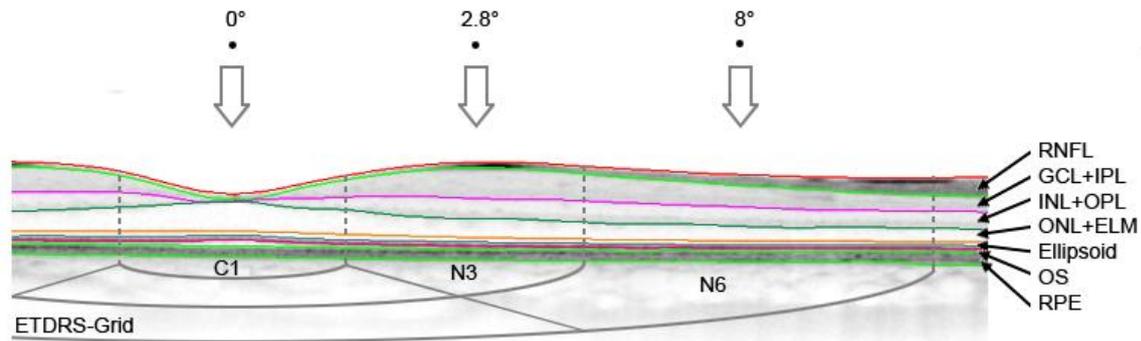


Abbildung 8. Schematische Darstellung mit DiOCTA-Software segmentierten Einzel-scans mit angezeigtem ETDRS-Grid. Oberhalb des Scans sind die drei Messpunkte nasal der Fovea definiert. Modifiziert nach Bowl et al. 2016.

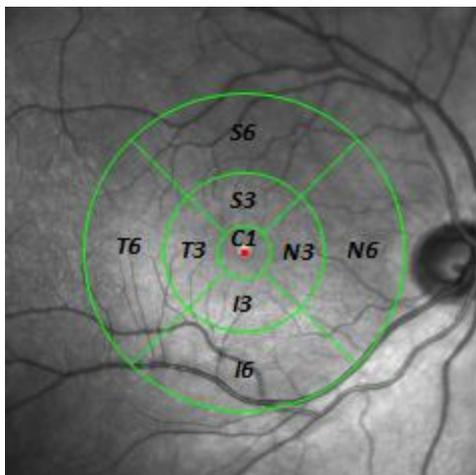


Abbildung 9. Schematisch dargestelltes ETDRS-Grid projiziert auf eine Infrarotaufnahme des Augenhintergrundes (Spectralis® Heidelberg Engineering GmbH). Abbildung erstellt mit DiOCTA.

3.2.4 DiOCTA

DiOCTA (Device independent OCT-Analysis) ist eine Software, die in der Universitätsaugenklinik in Gießen in Zusammenarbeit mit der Technischen Hochschule Mittelhessen entwickelt und eingesetzt wurde (Ehnes et al. 2014). Mithilfe dieser Software ist es möglich, retinale Schichten in OCT-B-Scans von verschiedenen OCT-Geräten zu segmentieren und die Segmentierungsergebnisse geräteübergreifend zu vergleichen.

Dies wird mit Hilfe eines Segmentierungsalgorithmus mit einheitlicher Definition der Schicht-Konturpositionen ermöglicht (Ehnes et al. 2014). Dieser Algorithmus ist in der Lage, bis zu elf Netzhautschichten in OCT-B-Scans in Abhängigkeit von der Bildqualität zu segmentieren. Bei reduzierter Bildqualität ist es möglich, die segmentierten Schichten individuell zu kombinieren. Manuelle Korrekturen erlauben es überdies, eventuelle Fehlinterpretationen des Algorithmus zu korrigieren und die Schichten neu anzupassen. Durch Thickness-Profiling, Thickness-Mapping und ETDRS-Grid-Analyse können anschließend Flächenanalysen durchgeführt werden.

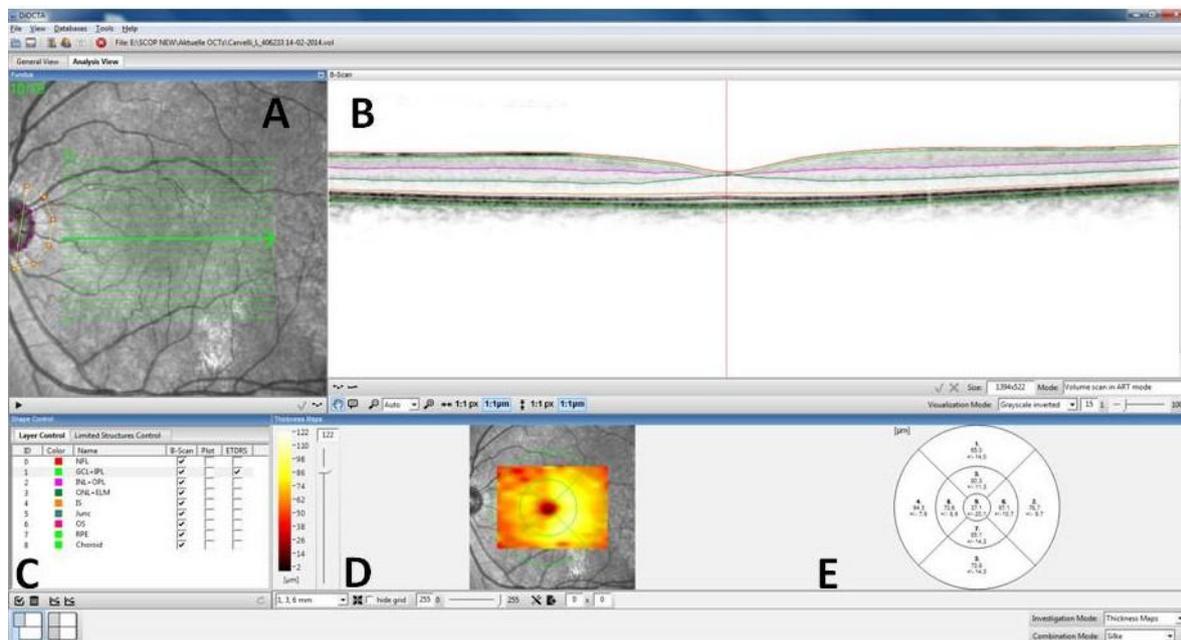


Abbildung 10. DiOCTA-Benutzerinterface. **A.** Infrarot-Aufnahme. **B.** Mittels Eye-Tracker kontrollierter B-Scan, segmentiert durch DiOCTA-Algorithmus. **C.** Einzelschichtauswahl. **D.** C-Scan basierte farbkodierte Dickenkarte. **E.** ETDRS-Grid.

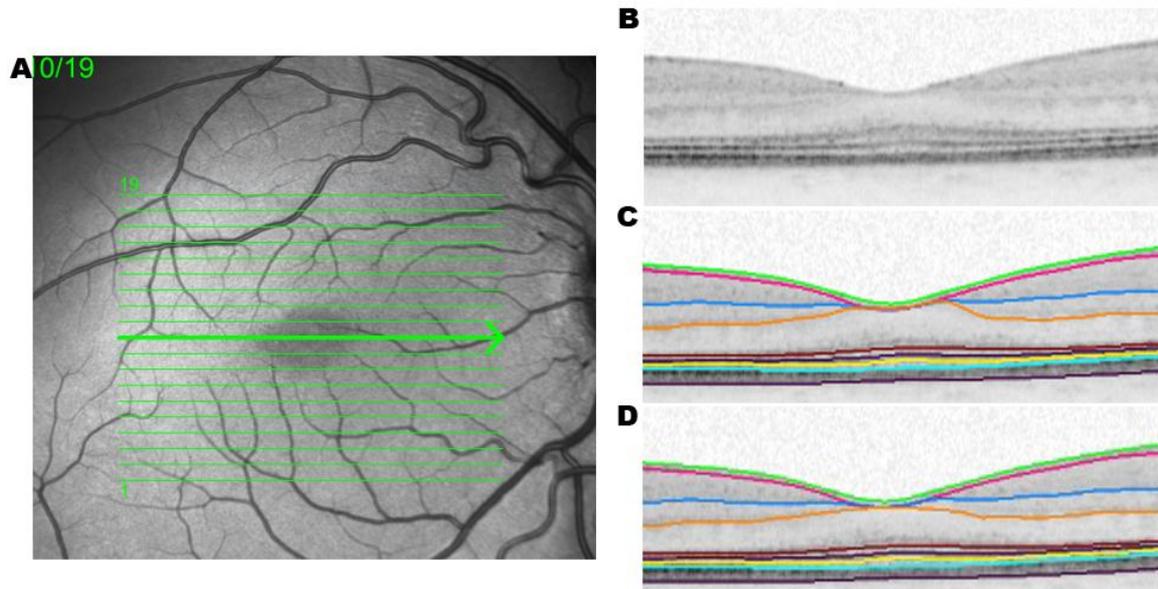


Abbildung 11. Visualisierung des Segmentierungsprozesses im Bereich der Fovea centralis. **A.** Ein Volumenscan, der aus 19 Einzelscans besteht. Mit dem Pfeil an der Scanposition 10/19 ist der aktuell segmentierte Scan markiert. **B.** Original-Fovea-B-Scan. **C.** Fovea-B-Scan automatisch segmentiert. **D.** Fovea-B-Scan automatisch segmentiert und manuell korrigiert.

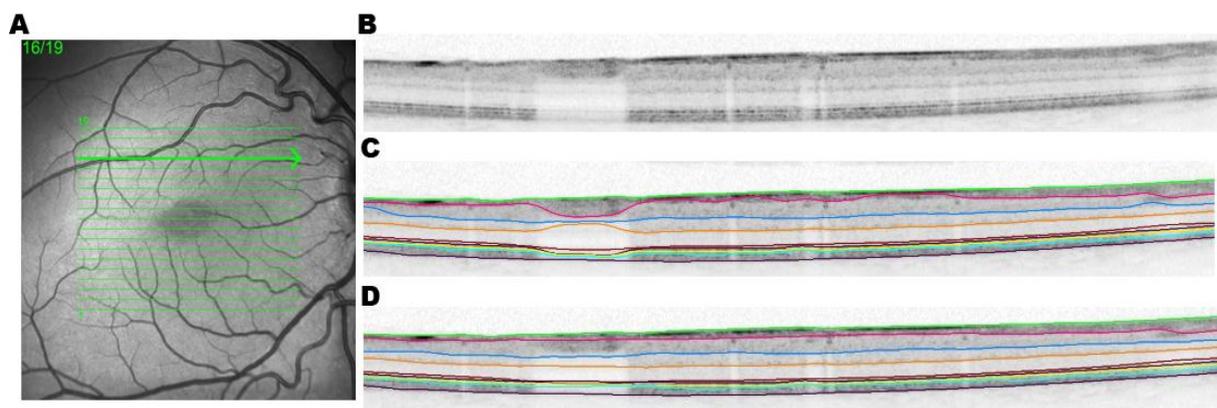


Abbildung 12. Visualisierung des Segmentierungsprozesses an der kritischen Stelle mit den Blutgefäßen. **A.** Ein Volumenscan, der aus 19 Einzelscans besteht. Mit dem Pfeil an der Scanposition 16/19 ist der aktuell segmentierte Scan markiert. **B.** Original-Scan. **C.** B-Scan automatisch segmentiert. **D.** B-Scan automatisch segmentiert und manuell korrigiert.

3.2.5 Patientenvorbereitung und Durchführung der OCT-Untersuchung

Beim SD-OCT handelt es sich um ein kontaktfreies und nicht-invasives Untersuchungsverfahren. Wie bei jeder Untersuchung, vor allem bei Kindern, ist es essentiell, eine ausführliche Aufklärung durchzuführen, um sowohl bei den Eltern als auch den Kindern mögliche Ängste vor der Untersuchung aus dem Weg zu räumen. Für die Durchführung der OCT-Untersuchung ist keine medikamentöse Mydriasis nötig. Vor Beginn der eigentlichen Untersuchung wurde die Kinn- und Stirnstütze gereinigt und die Sauberkeit des Objektivs überprüft. Anschließend wurden die Tischhöhe und die Kinnstütze auf das Kind angepasst. Nachdem die Kamera eingeschaltet wurde, wurde das Kind gebeten, seinen Kopf auf der Kinnstütze abzulegen und seine Stirn an die Stirnstütze anzulehnen (Abb. 13). Idealerweise konnte das Kind während der Untersuchung seinen Kopf stillhalten. Wenn dies nicht möglich war, musste eine dritte Person (meist ein Elternteil oder ein Mitarbeiter) hinzugezogen werden, um den Kopf sanft in der richtigen Position zu fixieren. Nachdem die Höhe der Kinnstütze so eingestellt wurde, dass die rote Markierung auf Höhe des Augenwinkels war, konnte die Pupillenöffnung im Bildzentrum gehalten und die Kamera an das Auge herangefahren werden. Anschließend konnten beide Augen nacheinander aufgenommen werden. Bei optimalen Bedingungen dauerte eine Volumenscanaufnahme circa acht bis zehn Sekunden. Von beiden Augen wurden sowohl mehrere Einzelscans als auch mehrere Volumenscans aufgenommen. Eine Untersuchung bei kooperativen Kindern dauerte circa bis zu fünf Minuten. Bei weniger kooperativen Kindern konnte eine Untersuchung bis zu 30 Minuten dauern. Alle Aufnahmen wurden automatisch gespeichert.



Abbildung 13. OCT-Untersuchung. Vierjähriges kooperatives Mädchen am SD-OCT (Spectralis® Heidelberg Engineering GmbH). (Augenlinik 2016, für die abgebildeten Personen wurde eine Einverständniserklärung eingeholt).

3.2.6 Datenanonymisierung und Datenexport

Die OCT-Bilder, die mit dem SD-OCT (Spectralis® Heidelberg Engineering GmbH) aufgenommen und gespeichert wurden, mussten auf einem externen Rechner mit installierter DiOCTA-Software eingelesen werden. Für den Datenexport wurde zunächst jeder Patient einzeln im Heidelberger Eye Explorer ausgesucht und eingelesen. Im Anschluss wurde von mehreren aufgenommenen Scans der zentralste und der mit der besten Bildqualität ausgesucht. Dafür musste jeder Scan einzeln betrachtet und bewertet werden. Nachdem die besten OCT-Scans ausgesucht wurden, mussten diese beim Speichern umbenannt und anonymisiert werden. Die vorbereiteten Dateien konnten anschließend auf einen externen Rechner exportiert werden.

3.2.7 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von Sigma Plot 12.0 (Systat Software GmbH Erkrath, Germany) durchgeführt. Die Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test analysiert. Die Kruskal-Wallis-ANOVA-Methode wurde angewendet, um signifikante Unterschiede zwischen den Frühgeborenen und den Normprobanden zu prüfen. Die Kruskal-Wallis-ANOVA ist eine analog der Einweg-ANOVA nicht-parametrische Analysenmethode, bei der getestet wird, ob signifikante Unterschiede zwischen mindestens zwei Medianen bestehen. Dieses Verfahren organisiert die Daten in Rängen und führt eine Varianzanalyse basierend auf diesen Rängen aus, anstatt direkt mit den Daten zu arbeiten. Folglich ist es nicht notwendig, Normalität oder gleiche Varianz anzunehmen. Für die Prüfung auf statistische Unterschiede zwischen den Gruppen (GG, GA und ROP-Stadium) wurden mehrere Vergleichstests (Holm-Sidak- oder Dunn-Methode) angewendet. Der Holm-Sidak- und Dunn-Test können sowohl für paarweise Vergleiche als auch für Vergleiche mit einer Kontrollgruppe verwendet werden. Die statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ angenommen und ist mit einem Sternchen (*) markiert.

Die Ergebnisse wurden graphisch mittels BoxPlots dargestellt (Abb. 14).

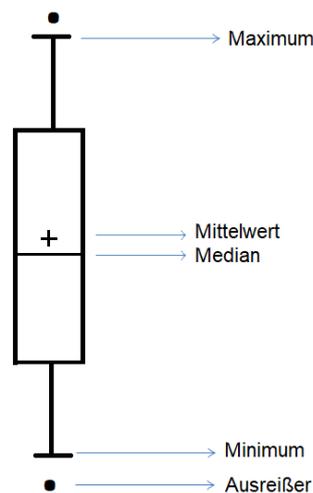


Abbildung 14. BoxPlot.

4 Ergebnisse

An dieser Studie haben insgesamt 180 Kinder teilgenommen. Davon waren 100 Frühgeborene ohne diagnostizierte ROP (ohne-ROP), 50 Frühgeborene mit mittels digitaler Weitwinkelfotografie dokumentierte spontan regrediente ROP (sr-ROP) und 30 gesunde Termingeborene (Term). Beim Frühgeborenencreening wurde von den 50 Frühgeborenen mit diagnostizierter ROP bei 21 Kindern Stadium 1 erkannt (Zone 2: $n = 16$; Zone 3: $n = 5$), weitere 21 Kinder hatten Stadium 2 (Zone 2: $n = 17$; Zone 3: $n = 4$), die übrigen acht Kinder hatten Stadium 3 (Zone 2: $n = 7$; Zone 3: $n = 1$). Alle Kinder aus beiden Gruppen wurden zusätzlich nach GG (Geburtsgewicht) (> 1500 g, 1000 bis 1500 g, < 1000 g) und GA (Gestationsalter) (≥ 32 Wochen, < 32 bis > 28 Wochen, ≤ 28 Wochen) in Gruppen unterteilt. Aufgrund deutlich reduzierter OCT-Bildqualität mussten insgesamt sieben Kinder aus der Studie ausgeschlossen werden ($n = 1$ ohne-ROP; $n = 2$ sr-ROP; $n = 4$ Term).

4.1 Analyse der Gesamretinadicke

4.1.1 Einzelscananalyse der Gesamretinadicke gemessen an 0° ; $2,8^\circ$; 8°

Die Mittelwerte der fovealen (0°), perifovealen ($2,8^\circ$) und peripheren (8°) Dicken der Gesamretina in Einzelscans sind in Abbildung 15 für alle drei Gruppen dargestellt. Die Mittelwerte des fovealen Minimums waren in der sr-ROP-Gruppe am höchsten, dazwischen in der ohne-ROP-Gruppe und am niedrigsten in der Term-Gruppe. Diese Unterschiede waren in allen drei Gruppen im fovealen Zentrum (0° ; $p < 0,001$) und zwischen sr-ROP und Termingeborenen an den perifovealen Messpunkten ($2,8^\circ$; $p = 0,032$) statistisch signifikant. An den Messpunkten bei 8° konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

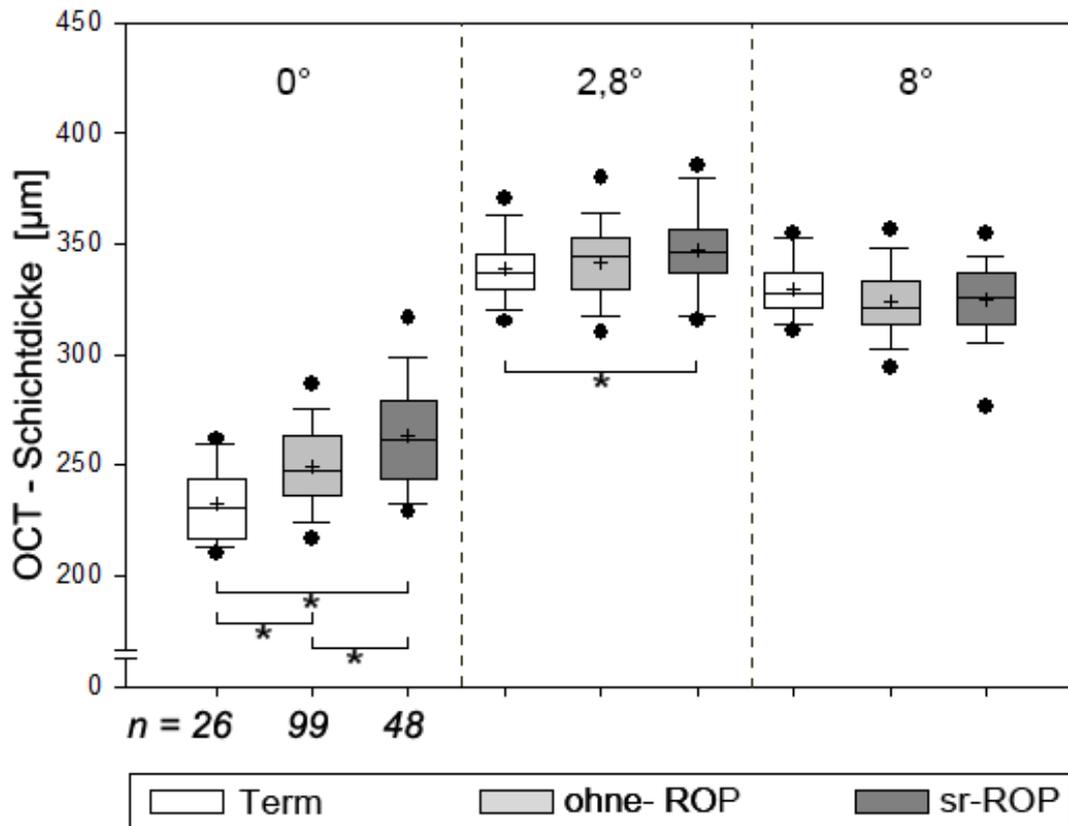


Abbildung 15. Analyse der Gesamtretnadicke gemessen an den 0°, 2,8°- und 8°-Positionen bei Termin- sowie Frühgeborenen mit und ohne ROP. Modifiziert nach Bowl et al. 2016.

Die Boxplots geben die Gesamtretnadicke bei allen Probandengruppen wieder (weiß: Termingeborene, hellgrau: Frühgeborene ohne ROP, dunkelgrau: Frühgeborene mit spontan regredienter ROP). Die Box beschreibt den Datensatz zwischen der 25. und 75. Perzentile mit dem Median (horizontale Linie in der Box) und mit dem Mittelwert (Kreuz in der Box). Die Balken markieren die 10. und 90. Perzentile, die Punkte die 5. und 95. Perzentile. Die Signifikanz ist als eine horizontale Verbindungslinie mit einem Stern unterhalb der Boxplots markiert.

4.1.2 Einzelscananalyse der Gesamtretnadicke im Gruppenvergleich unterteilt nach Geburtsgewicht

Die Ergebnisse der Analyse der Gesamtretnadicke, gemessen in Einzelscans, im Gruppenvergleich unterteilt nach Geburtsgewicht sind in Abbildung 16 dargestellt. Frühgeborene Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht zeigten in vielen Fällen signifikant höhere Retinadicken im Vergleich zu normalgewichtigen termingeborenen Kindern. In der folgenden Abbildung ist des Weiteren die Tabelle mit den einzelnen Signifikanzen aufgelistet.

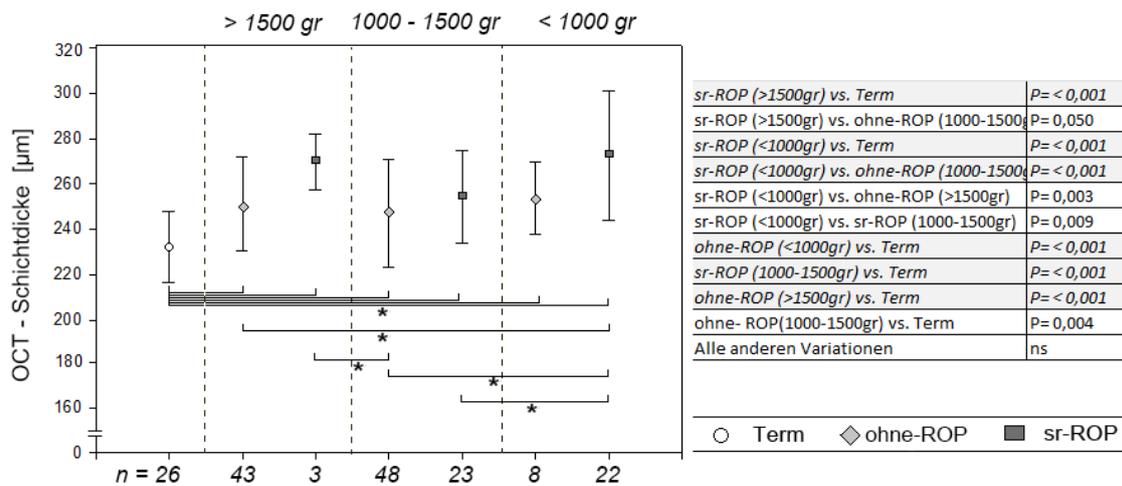


Abbildung 16. OCT-Analyse der Gesamtretnadicke im Gruppenvergleich unterteilt nach Geburtsgewicht. In der Tabelle befinden sich die einzelnen Signifikanzen. Modifiziert nach Bowl et al. 2016.

Die Mittelwertdiagramme geben die Gesamtretnadicke bei allen Probandengruppen wieder (weißer Kreis: Termingeborene; hellgraue Raute: Frühgeborene ohne ROP; dunkelgraues Quadrat: Frühgeborene mit spontan regredienter ROP). Der Mittelwert ist als Kreis, Raute und Quadrat (je nach Gruppe) dargestellt. Die senkrechte Linie, die oben und unten jeweils durch einen Querbalken begrenzt ist, stellt den 95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert dar. Die Signifikanz ist als eine horizontale Verbindungslinie mit einem Stern unterhalb des Diagramms markiert.

4.1.3 Einzelscananalyse der Gesamtretnadicke im Gruppenvergleich unterteilt nach dem Gestationsalter

Die Ergebnisse der Analyse der Gesamtretnadicke, gemessen im Einzelscan, im Gruppenvergleich unterteilt nach Gestationsalter, sind in Abbildung 17 dargestellt. Frühgeborene Kinder mit niedrigem Gestationsalter zeigten in vielen Fällen höhere Retinadicken im Vergleich zu termingeborenen Kindern. In der Abbildung ist die Tabelle mit den einzelnen Signifikanzen aufgelistet.

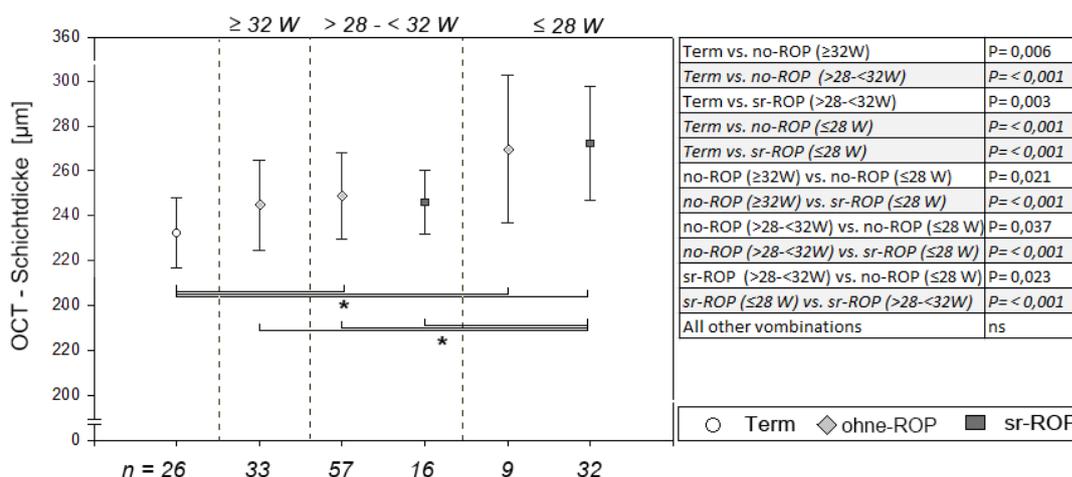


Abbildung 17. OCT-Analyse der Gesamtretnadicke im Gruppenvergleich unterteilt nach Gestationsalter. In der Tabelle befinden sich die einzelnen Signifikanzen. Modifiziert nach Bowl et al. 2016.

Die Mittelwertdiagramme geben die Gesamtretnadicke bei allen Probandengruppen wieder (weißer Kreis: Termingeborene; hellgraue Raute: Frühgeborene ohne ROP; dunkelgraues Quadrat: Frühgeborene mit spontan regredienter ROP). Der Mittelwert ist als Kreis, Raute und Quadrat (je nach Gruppe) dargestellt. Die senkrechte Linie, die oben und unten jeweils durch einen Querbalken begrenzt ist, stellt den 95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert dar. Die Signifikanz ist als eine horizontale Verbindungslinie mit einem Stern unterhalb des Diagramms markiert.

4.1.4 Einzelscananalyse der Gesamtretnadicke im Gruppenvergleich unterteilt nach ROP-Stadium

Der Einfluss des ROP-Stadiums auf die Netzhautdicke ist in Abbildung 18 dargestellt. Die Retinadicke war in allen drei Gruppen (Stadium 1, 2 und 3) im Vergleich zu den termingeborenen Kindern signifikant höher. Zwischen den einzelnen Stadien wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

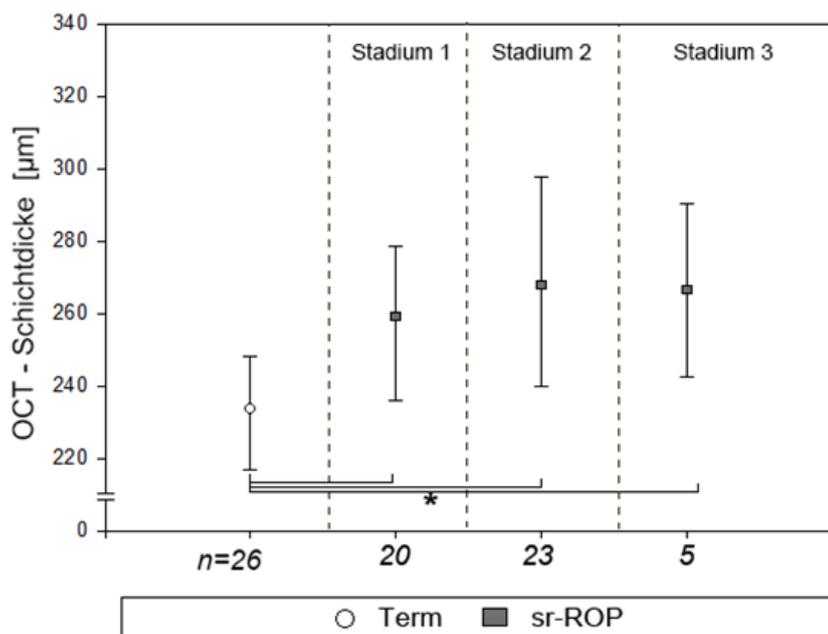


Abbildung 18. OCT-Analyse der Gesamtretnadicke im Gruppenvergleich unterteilt nach ROP-Stadium. Modifiziert nach Bowl et al. 2016.

Die Mittelwertdiagramme geben die Gesamtretnadicke bei allen Probandengruppen wieder (weißer Kreis: Termingeborene; dunkelgraues Quadrat: Frühgeborene mit spontan regredienter ROP). Der Mittelwert ist als Kreis und Quadrat (je nach Gruppe) dargestellt. Die senkrechte Linie, die oben und unten jeweils durch einen Querbalken begrenzt ist, stellt den 95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert dar. Die Signifikanz ist als eine horizontale Verbindungslinie mit einem Stern unterhalb des Diagramms markiert.

4.1.5 Volumenscananalyse der Gesamtretna

Die Ergebnisse der OCT-Analyse der Einzelscans der Gesamtretna konnten durch die ETDRS-basierte Volumenscan-Schichtdickenanalyse bestätigt werden, bei der der C1-Sektor die Fovea darstellt. Abbildung 19 ist in vier Abschnitte A, B, C und D unterteilt. Abschnitt A veranschaulicht die signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ohne-ROP und sr-ROP im Vergleich zur Termgeborenen-Gruppe. Der perifoveale Bereich ist in Abschnitt B dargestellt, wo keine signifikanten Unterschiede festgestellt wurden. Im peripheren Bereich, der in Abschnitt D abgebildet ist, konnten signifikante Unterschiede im Bereich I6 zwischen den Termgeborenen und der sr-ROP-Gruppe festgestellt werden. Abschnitt C veranschaulicht ein schematisch dargestelltes ETDRS-Grid.

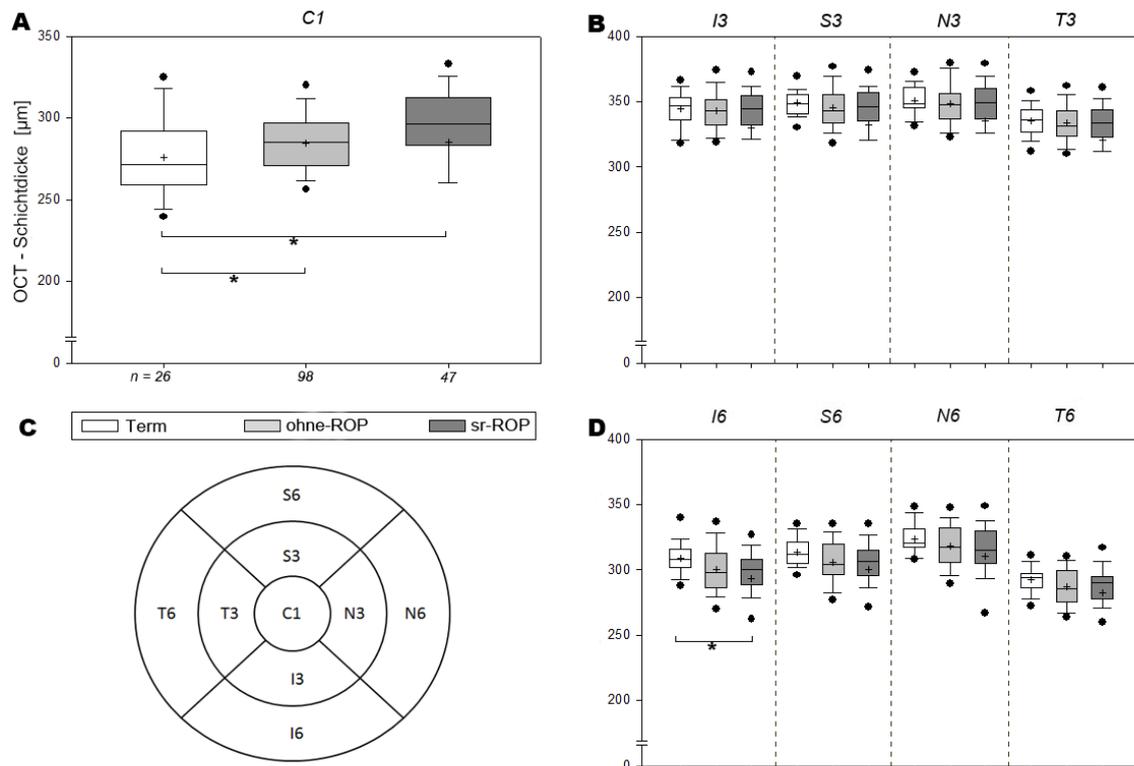


Abbildung 19. Volumenscananalyse der Gesamtretna mithilfe des ETDRS-Grid. **A.** Retinadicke von termingeborenen Kindern, Kindern ohne-ROP, sowie Kindern mit spontan regredierter ROP im fovealen Zentrum (C1). **B.** Perifoveale Retinadicke (I3, S3, N3, T3) von allen drei Gruppen. **C.** ETDRS-Grid. **D.** Periphere Retinadicke (I6, S6, N6, T6) von allen drei Gruppen.

Die Boxplots geben die Volumenscananalyse der Gesamtreinadicke bei allen Probandengruppen wieder (weiß: Termingeborene; hellgrau: Frühgeborene ohne ROP; dunkelgrau: Frühgeborene mit spontan regredienter ROP). Die Box beschreibt den Datensatz zwischen der 25. und 75. Perzentile mit dem Median (horizontale Linie in der Box) und mit dem Mittelwert (Kreuz in der Box). Die Balken markieren die 10. und 90. Perzentile, die Punkte die 5. und 95. Perzentile. Die Signifikanz ist als eine horizontale Verbindungslinie mit einem Stern unterhalb der Boxplots markiert.

4.2 Analyse den Einzelschichten

4.2.1 Einzelscananalyse der Ganglienzellschicht + der inneren plexiformen Schichtdicke gemessen an 0°, 2,8°, 8°

Die Mittelwerte der fovealen (0°), perifovealen (2,8°) und peripheren (8°) Dicken der Ganglienzellschicht + der inneren plexiformen Schicht in den Einzelscans sind in Abb. 20 für alle drei Gruppen dargestellt. Die Mittelwerte im fovealen Minimum waren in der sr-ROP-Gruppe am höchsten. Die Unterschiede zwischen der sr-ROP- und der Termingeborenen- sowie zwischen der sr-ROP- und ohne-ROP-Gruppe am fovealen Zentrum bei 0° sind statistisch signifikant. An den Messpunkten bei 2,8° und 8° konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

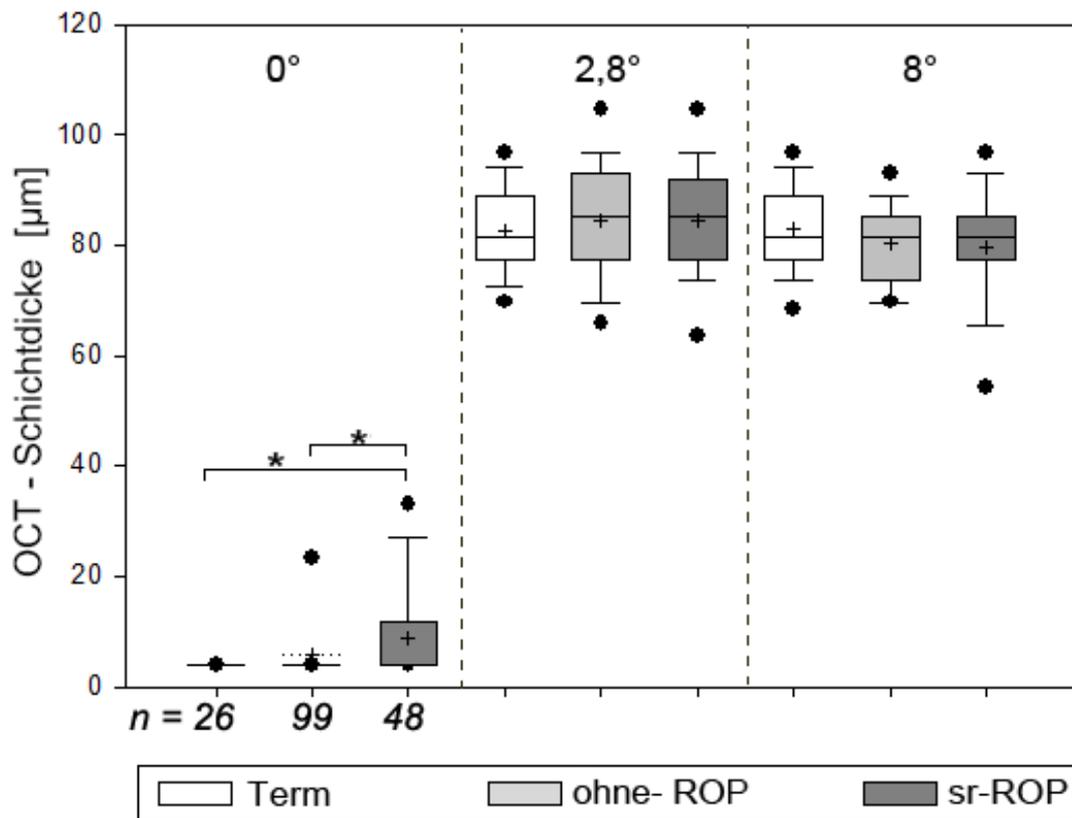


Abbildung 20. Analyse der Ganglienzellschicht + der inneren plexiformen Schicht gemessen im fovealen Minimum (0°), perifoveal ($2,8^\circ$) und peripherie (8°) bei Termingeborenen sowie Frühgeborenen mit und ohne ROP. Modifiziert nach Bowl et al. 2016.

Die Boxplots geben die Analyse der Ganglienzellschicht + der inneren plexiforme Schicht bei allen Probandengruppen wieder (weiß: Termingeborene; hellgrau: Frühgeborene ohne ROP; dunkelgrau: Frühgeborene mit spontan regredierender ROP). Die Box beschreibt den Datensatz zwischen der 25. und 75. Perzentile mit dem Median (horizontale Linie in der Box) und mit dem Mittelwert (Kreuz in der Box). Die Balken markieren die 10. und 90. Perzentile, die Punkte die 5. und 95. Perzentile. Die Signifikanz ist als eine horizontale Verbindungslinie mit einem Stern unterhalb der Boxplots markiert.

4.2.2 Volumenscananalyse der Ganglienzellschicht + inneren plexiformen Schicht

In Abbildung 21 sind die Ergebnisse der Volumenscananalyse dargestellt. Mit der Untersuchung konnten die Ergebnisse der Einzelscans für die GCL + IPL Schicht bestätigt werden. Die Abbildung ist in vier Abschnitte unterteilt. Abschnitt A zeigt die signifikanten Unterschiede im fovealen Zentrum zwischen den termingeborenen und frühgeborenen Kindern mit und ohne ROP. Bei den Termingeborenen ist diese Schicht am dünnsten. In den übrigen ETDRS-Segmenten wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt (Abschnitt B und D).

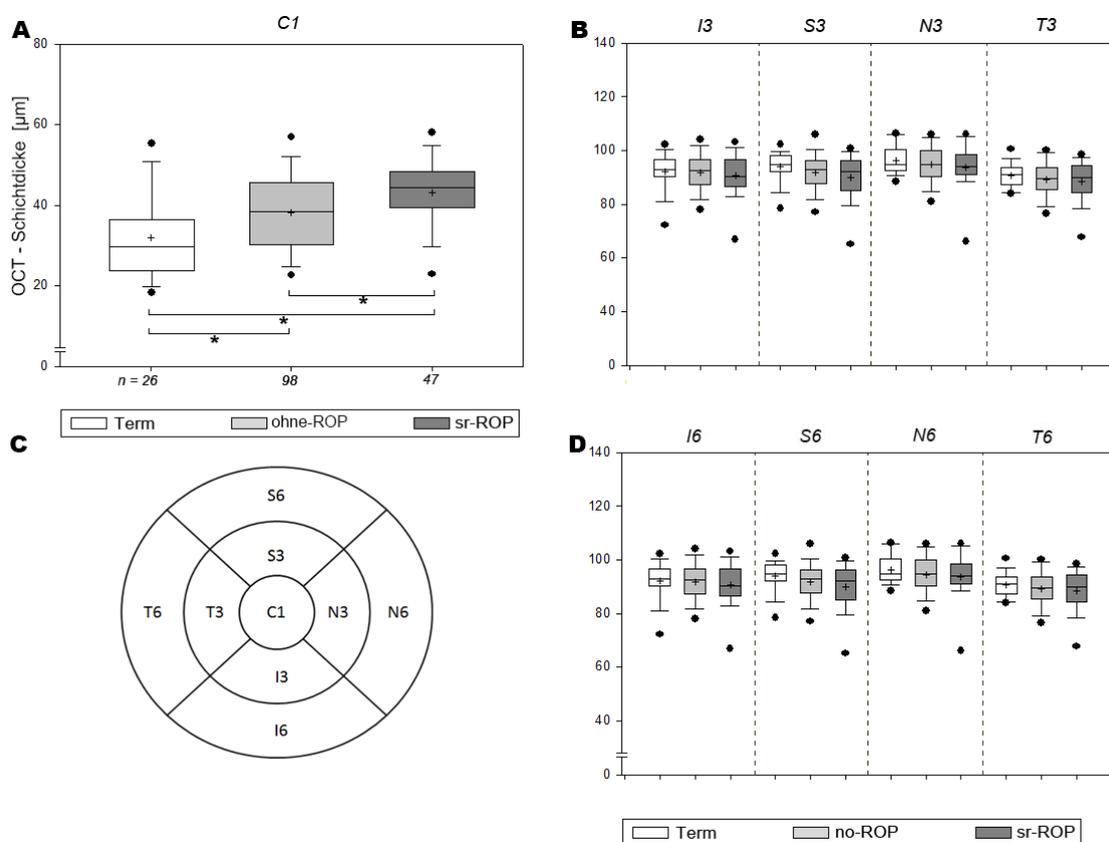


Abbildung 21. Volumenscananalyse der Ganglienzellschicht + inneren plexiformen Schicht mithilfe des ETDRS-Grid. **A.** Retinadicke von Termingeborenen, Kindern ohne-ROP, sowie Kindern mit spontan regredierter ROP im fovealen Zentrum (C1) **B.** Perifoveale Retinadicke (I3, S3, N3, T3) von allen drei Gruppen. **D.** Periphere Retinadicke (I6, S6, N6, T6) von allen drei Gruppen. **C.** ETDRS-Grid.

Die Boxplots geben die Volumenscananalyse der Ganglienzellschicht + inneren plexiformen bei allen Probandengruppen wieder (weiß: Termingeborene; hellgrau: Frühge-

Abbildung 22. Volumenscananalyse der inneren Körnerschicht + äußeren plexiformen Schicht mithilfe des EDTRS-Grid. A. Retinadicke von Termingeborenen, Kindern ohne ROP, sowie Kindern mit spontan regredierter ROP im fovealen Zentrum (C1) B. Perifoveale Retinadicke (I3, S3, N3, T3) von allen drei Gruppen. D. Periphere Retinadicke (I6, S6, N6, T6) von allen drei Gruppen. C. ETDRS-Grid.

Die Boxplots geben die Volumenscananalyse der Ganglienzellschicht + inneren plexiformen bei allen Probandengruppen wieder (weiß: Termingeborene; hellgrau: Frühgeborene ohne ROP; dunkelgrau: Frühgeborene mit spontan regredierter ROP). Die Box beschreibt den Datensatz zwischen der 25. und 75. Perzentile mit dem Median (horizontale Linie in der Box) und mit dem Mittelwert (Kreuz in der Box). Die Balken markieren die 10. und 90. Perzentile, die Punkte die 5. und 95. Perzentile. Die Signifikanz ist als eine horizontale Verbindungslinie mit einem Stern unterhalb der Boxplots markiert.

4.2.4 Einzelscananalyse der äußeren Körnerschicht + äußere Grenzmembran Schichtdicke gemessen an 0°, 2,8°, 8°

Die Mittelwerte der fovealen (0°), perifovealen (2,8°) und peripheren (8°) Dicken der äußeren Körnerschicht + äußeren Grenzmembran in Einzelscans sind in Abbildung 23 für alle drei Gruppen dargestellt. Die Mittelwerte im fovealen Minimum waren in der sr-ROP-Gruppe am dicksten. Die Unterschiede waren zwischen der sr-ROP- und Termingeborenen- sowie zwischen der sr-ROP - und ohne-ROP-Gruppe am fovealen Zentrum bei 0° statistisch signifikant. An den anderen Messpunkten bei 2,8° und 8° konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

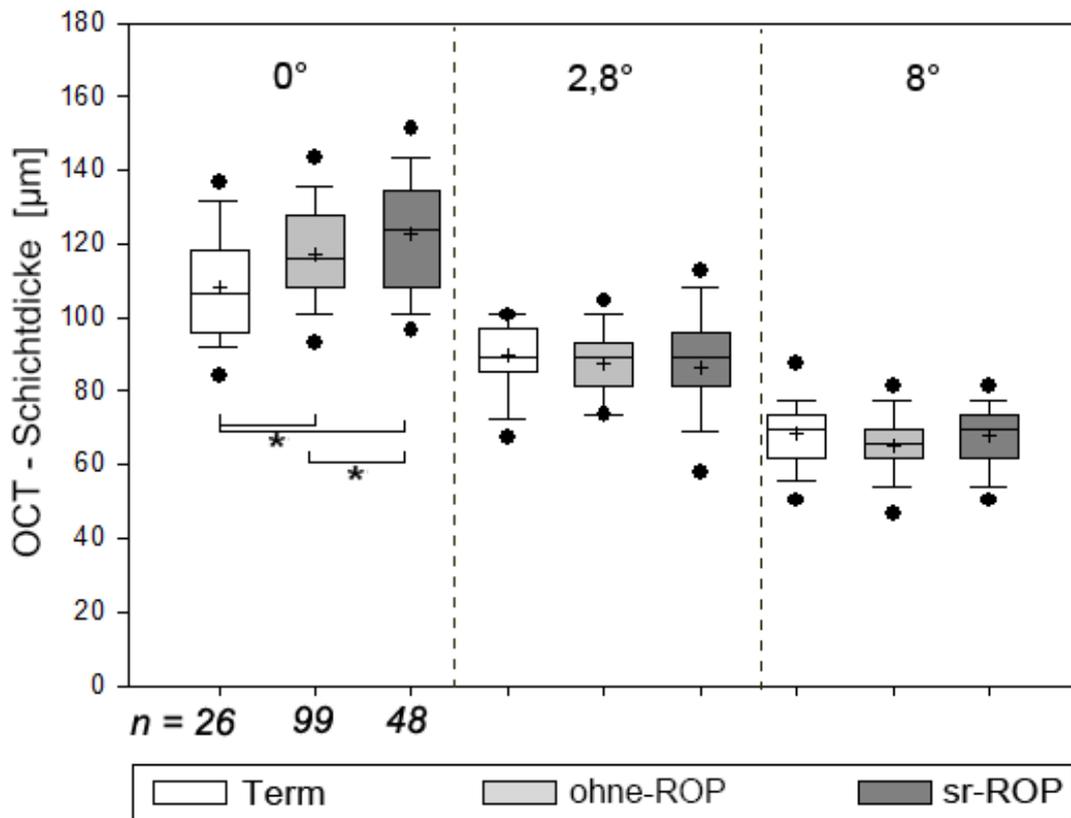


Abbildung 23. Analyse der äußeren Körnerschicht + äußere Grenzmembranschicht gemessen im fovealen Minimum (0°), perifoveal ($2,8^\circ$) und peripherie (8°) bei Termingeborenen sowie Frühgeborenen mit und ohne ROP. Modifiziert nach Bowl et al. 2016.

Die Boxplots geben die Analyse der äußeren Körnerschicht + äußere Grenzmembran Schicht bei allen Probandengruppen wieder (weiß: Termingeborene; hellgrau: Frühgeborene ohne ROP; dunkelgrau: Frühgeborene mit spontan regredierender ROP). Die Box beschreibt den Datensatz zwischen der 25. und 75. Perzentile mit dem Median (horizontale Linie in der Box) und mit dem Mittelwert (Kreuz in der Box). Die Balken markieren die 10. und 90. Perzentile, die Punkte die 5. und 95. Perzentile. Die Signifikanz ist als eine horizontale Verbindungslinie mit einem Stern unterhalb der Boxplots markiert.

4.2.5 Volumenscananalyse der äußeren Körnerschicht + äußere Grenzmembran Schichtdicke

Die Ergebnisse der Volumenscananalyse für das ONL + ELM-Schicht sind in Abbildung 24 dargestellt. Im Gegensatz zu den signifikanten Unterschieden der Einzelscans konnten bei der Volumenscananalyse keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

In Abbildung 25 ist ein Volumenscan aus der Termingeborenen-Gruppe dargestellt. Hierbei kann man sehen, dass die C1-Fläche im ETDRS-Grid für ONL+ Schicht größer ist als der Punkt, der bei 0° gemessen wird.

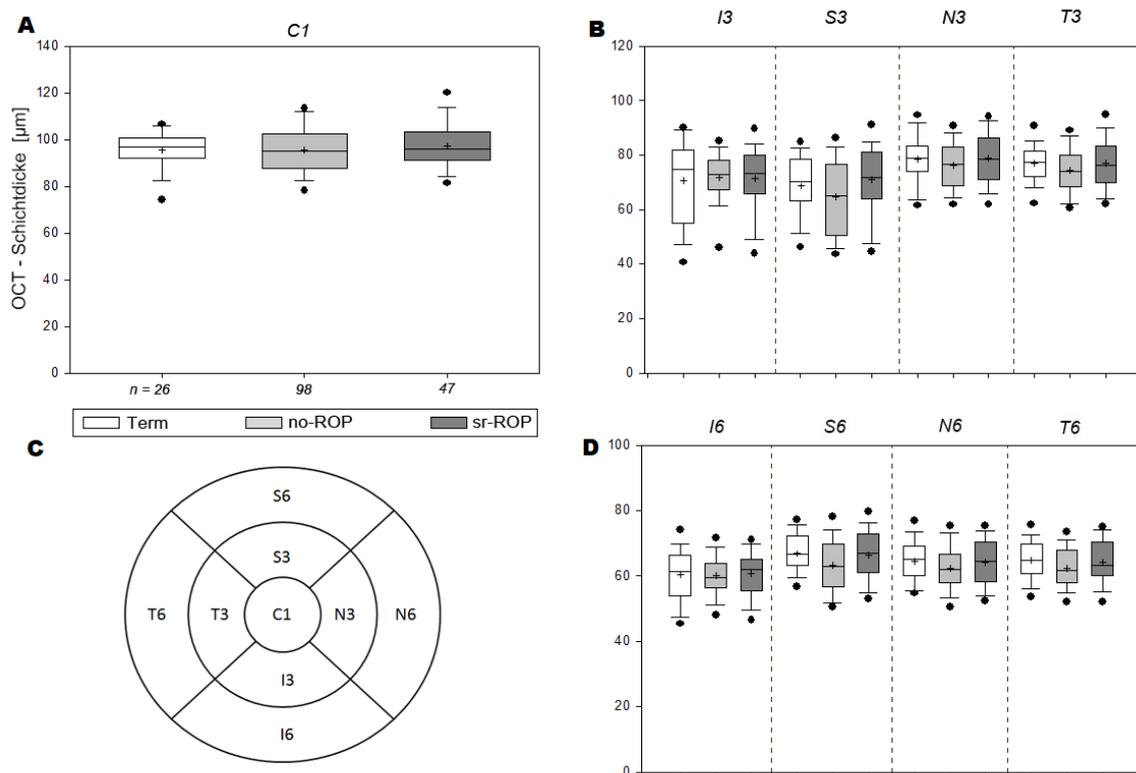


Abbildung 24. Volumenscananalyse der äußeren Körnerschicht + äußeren Grenzmembranschicht mithilfe des EDTRS-Grid. **A.** Retinadicke von Termingeborenen, Kinder ohne ROP sowie Kindern mit spontan regredierter ROP im fovealen Zentrum (C1). **B.** Perifoveale Retinadicke (I3, S3, N3, T3) von allen drei Gruppen. **D.** Periphere Retinadicke (I6, S6, N6, T6) von allen drei Gruppen. **C.** ETDRS-Grid.

Die Boxplots geben die Analyse der äußeren Körnerschicht + äußere Grenzmembranschicht bei allen Probandengruppen wieder (weiß: Termingeborene; hellgrau: Frühgeborene ohne ROP; dunkelgrau: Frühgeborene mit spontan regredienter ROP). Die Box beschreibt den Datensatz zwischen der 25. und 75. Perzentile mit dem Median (horizontale Linie in der Box) und mit dem Mittelwert (Kreuz in der Box). Die Balken markieren die 10. und 90. Perzentile, die Punkte die 5. und 95. Perzentile. Die Signifikanz ist als eine horizontale Verbindungslinie mit einem Stern unterhalb der Boxplots markiert.

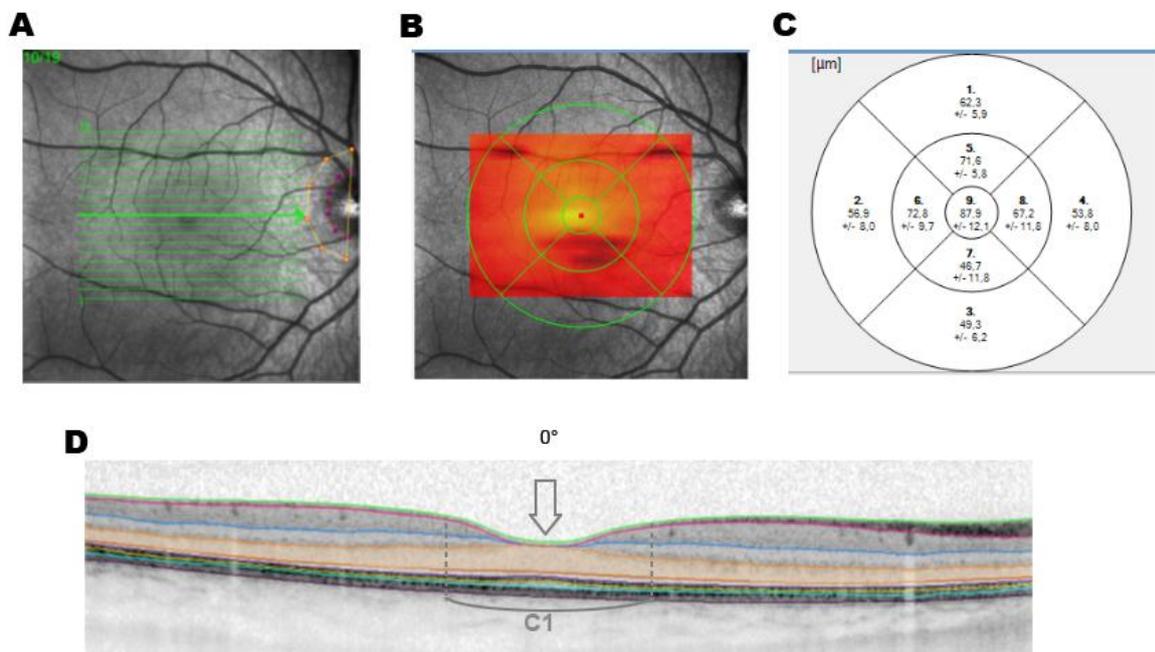


Abbildung 25. Volumenscan von einem termingeborenen Kind dargestellt mit DiOCTA. **A.** C-Scan, der aus 19 B-Scans besteht. Auf dem Scan Nr. 10 befindet sich die Fovea, die auf der Abb. unter **D.** abgebildet ist. **B.** Thickness-Map-Darstellung über die ONL+ Schicht. **C.** ETDRS-Grid.

4.2.6 Einzelscananalyse der Schichtdicken von: Innensegment + inner ellipsoid segment of the photoreceptor layer (Ellipsoid) + Außensegment + Pigmentepithelschicht gemessen an 0°, 2,8°, 8°

Um Messfehler zu vermeiden, wurden für die statistische Auswertung von den unteren Retinaschichten folgende Schichten zusammengefügt: Innensegment (IS), inner ellipsoid segment of the photoreceptor layer (Ellipsoid), Außensegment (OS) und Pigmentepithelschicht (RPE) (ISe-RPE). Die Einzelscananalyse der oben genannten Schichten gemessen an 0°-, 2,8°- und 8°-Positionen hat an keiner Stelle signifikante Unterschiede ergeben.

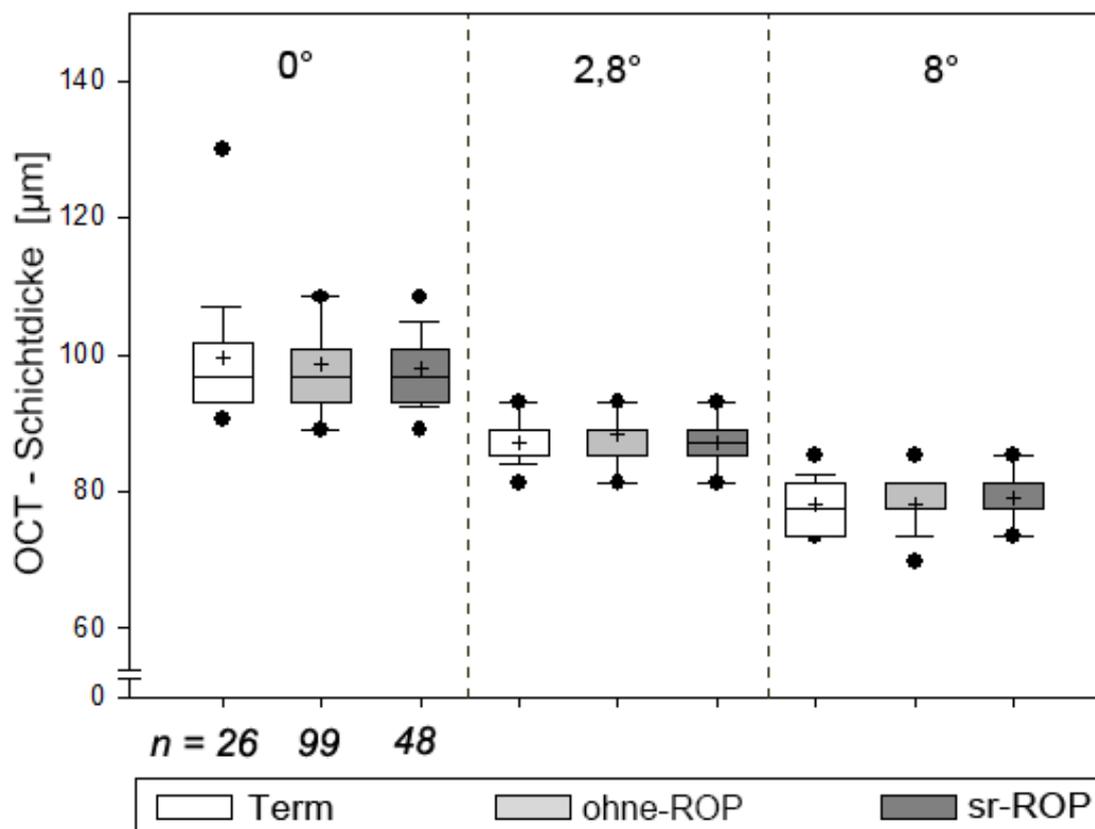


Abbildung 26. Analyse der Schichten: Innensegment + inner ellipsoid segment of the photoreceptor layer (Ellipsoid) + Außensegment + Pigmentepithelschicht gemessen im fovealen Minimum (0°), perifovea (2,8°) und peripherie (8°) bei Termingeborenen sowie Frühgeborenen mit und ohne ROP.

Die Boxplots geben die Analyse der Innensegment + inner ellipsoid segment of the photoreceptor layer (Ellipsoid) + Außensegment + Pigmentepithelschicht bei allen

Probandengruppen wieder (weiß: Termingeborene; hellgrau: Frühgeborene ohne ROP; dunkelgrau: Frühgeborene mit spontan regredienter ROP). Die Box beschreibt den Datensatz zwischen der 25. und 75. Perzentile mit dem Median (horizontale Linie in der Box) und mit dem Mittelwert (Kreuz in der Box). Die Balken markieren die 10. und 90. Perzentile, die Punkte die 5. und 95. Perzentile. Die Signifikanz ist als eine horizontale Verbindungslinie mit einem Stern unterhalb der Boxplots markiert.

4.2.7 Analyse der einzelnen Dickenprofile für alle Gruppen

Die Analyse der einzelnen Dickenprofile aller Kinder zeigt eine Abweichung bei den frühgeborenen Gruppen, sowohl ohne-ROP als auch sr-ROP, in der Verteilung der einzelnen Schichten oberhalb der IS-Schicht. Die zentralen Dicken von retinalen Einzelschichten, gemessen mit SD-OCT (Spectralis® Heidelberg Engineering GmbH) und segmentiert mit DiOCTA, wurden in ein Diagramm in Abbildung 27 aufgetragen. Jeder Balken stellt ein Auge eines Kindes dar, zugeteilt zu den für die Studie definierten Gruppen. Innerhalb einer Gruppe wurden die Kinder primär nach Gesamretinadicke aufgeteilt. Zusätzlich wurde die Summe von NFL + GCL + INL Schichten betrachtet und nach diesem Ergebnis die einzelnen Balken sortiert. Es konnte festgestellt werden, dass das Verhältnis von ONL+ Schichtdicke zur Gesamretinadicke im fovealen Minimum (bei 0°) bei 29,3 % von der ohne-ROP-Gruppe (29/99 Kinder) und bei 39,6 % von der sr-ROP-Gruppe (19/48 Kinder) unter der 45-%-Grenze liegt. Dies ist die Grenze, die bei termingeborenen Kindern festgestellt werden konnte. Das Verhältnis von ONL+ zu der Summe der inneren Retinaschichten (NFL+ GCL+ IPL+ INL+ OPL+ =IRL) und das Verhältnis von IRL zur vollständigen Retinadicke wurde in Tabelle 4 eingetragen. Die Mittelwerte beim Verhältnis von ONL+ zu IRL bei normaler Fovea befinden sich im Bereich von 7,746 bis 11,963 unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Bei Macular developmental arrest (MDA) (Bowl et al. 2016c) handelt es sich um einen Makula-Entwicklungsstopp, bei dem sich die Mittelwerte im Bereich von 3,056 bis 3,202 befinden.

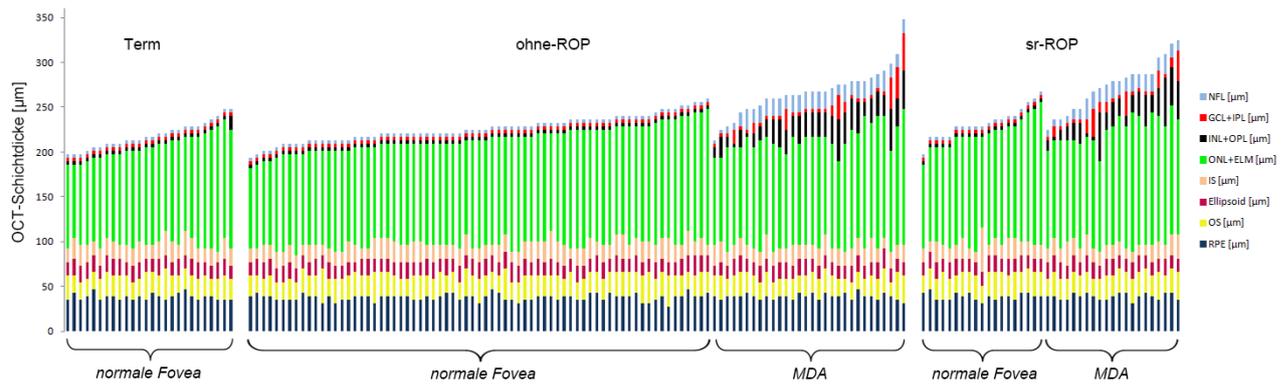


Abbildung 27. Zentrale Dicke von Einzelschichten der Retina, gemessen im SD-OCT, segmentiert mit DiOCTA und eingetragen ins Diagramm. Jeder Balken stellt ein Auge eines Kindes dar, zugeteilt zu den für die Studie definierten Gruppen. Zuerst wurden die Kinder nach Ganzretinadicke sortiert, danach zusätzlich nach der Summe von NFL+GCL+INL. Modifiziert nach Bowl et al. 2016.

Tabelle 4. Vergleich drei verschiedener mathematischer Verhältnisse zur Beschreibung der Netzhautmorphologie. M: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

	Verhältnis von ONL+ zur Ge- samretinadicke (M +/- SD)	Verhältnis von ONL+ zur IRL (M +/- SD)	Verhältnis von IRL zur Gesamt- retinadicke (M +/- SD)
Term	0.499 (+/- 0.02)	9.176 (+/- 1.43)	0.055 (+/- 0.008)
ohne-ROP „normale Fovea“	0.515 (+/- 0.02)	10.062 (+/- 1.12)	0.052 (+/- 0.003)
ohne-ROP „MDA“	0.441 (+/- 0.03)	2.386 (+/- 0.67)	0.197 (+/- 0.04)
sr-ROP „normale Fovea“	0.521 (+/- 0.04)	10.463 (+/- 1.5)	0.050 (+/- 0.003)
sr-ROP „MDA“	0.452 (+/- 0.04)	2.522 (+/- 0.68)	0.191 (+/- 0.04)

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die Auswirkung von Frühgeburt auf die Morphologie der zentralen Fovea bei 147 vorzeitig geborenen Kindern mit und ohne ROP und bei 26 termingeborenen Kindern untersucht. Zum Zeitpunkt der durchgeführten Untersuchungen waren die Kinder zwischen 6 und 13 Jahre alt, wiesen keine psychischen oder neurologischen Auffälligkeiten auf und hatten keine Hinweise auf neonatale Hypoglykämie oder intraventrikuläre Blutungen in der Krankheitsgeschichte. Durch den Ausschluss von Faktoren, die die Studie negativ beeinflussen könnten, konnte der Fokus auf das Auftreten von ROP, Gestationsalter und Geburtsgewicht in Korrelation zur OCT-Morphologie gelegt werden. Diese Studie ist bis jetzt die größte Analyse von Frühgeborenen bezogen auf die Fovea-Struktur mit zum Zeitpunkt des ROP-Screenings dokumentierten Netzhautstatus. In Tabelle 5 sind die bisher publizierten Arbeiten zu diesem Thema zusammengefasst.

Tabelle 5. Übersicht über publizierte Arbeiten im Bereich der OCT-Schichtsegmentierung bei Frühgeborenen mit und ohne ROP.

Autor	Frühgeborene mit ROP [n]	Frühgeborenen ohne ROP [n]	Termingeborene [n]
(Chen et al. 2016)	41	44	48
(Pueyo et al. 2015)	10	50	114
(Wang et al. 2012)	26	0	56
(Park und Oh 2012)	22	9	30
(Akerblom et al. 2011)	29	36	55
(Hammer et al. 2008)	5	0	5
(Recchia und Recchia 2007)	12	0	0
(Ecsedy et al. 2007)	20	10	10
(Lago et al. 2007)	12	0	0
Diese Studie	48	99	26

Unsere Analyse der Netzhautdicke bestätigte eine erhöhte zentrale Foveadicke (0° und C1) bei Frühgeborenen im Vergleich zu der Fovea bei termingeborenen Kindern, was in einer Reihe von Studien berichtet wurde (Akerblom et al. 2011; Park und Oh 2012; Hammer et al. 2008; Recchia und Recchia 2007; Ecsedy et al. 2007; Lago et al. 2007), und widerlegt die Studie von Pueyo (Pueyo et al. 2015).

Wir beobachteten dickere GCL+ und ONL+ Schichten bei Frühgeborenen, was mit den früheren Berichten übereinstimmt (Yanni et al. 2012; Park und Oh 2012). Wir konnten auch insoweit bestätigen, was von denselben Autoren berichtet wurde, dass andere Netzhautschichten nicht signifikant unterschiedlich waren. Eine statistische Analyse unserer Daten zeigte, dass die Gesamtretnadicke sowohl vom Gestationsalter als auch vom Geburtsgewicht stark abhängig ist. Diese Parameter zeigen eine negative Korrelation mit der Gesamtretnadicke. Die Arbeitsgruppen von Akerblom und Park berichten nur von einer Korrelation zwischen Gestationsalter und erhöhter Gesamtretnadicke im Zentrum (Akerblom et al. 2011; Park und Oh 2012; Ecsedy et al. 2007). Eine Frühgeburt zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche wurde als kritische Periode gesehen. Bei Kindern, die in diesen Schwangerschaftswochen geboren wurden, konnten wir eine signifikant flachere Fovea im Vergleich zu Termingeborenen beobachten. Dieses Phänomen wird mit einem Versagen der normalen Zellmigration aus den inneren Netzhautschichten abseits der Fovea in Verbindung gebracht, was in der Konsequenz zu einer erhöhten Gesamtretnadicke im fovealen Zentrum führt (Wang et al. 2012; Akerblom et al. 2011; Park und Oh 2012). Im Gegensatz dazu scheint, unserer Meinung nach, das Stadium der ROP keinen Einfluss auf den Grad der anormalen fovealen Entwicklung zu haben.

Mit den in unserer Studie durchgeführten schichtspezifischen OCT-Analysen konnten wir eine bisher unbeschriebene Besonderheit in der fovealen Morphologie bei einer hohen Anzahl der untersuchten Frühgeborenen offenbaren. Ein Drittel aller Frühgeborenen zeigte ein Missverhältnis der ONL+ Schicht zur gesamten Retinadicke. Diese Diskrepanz entstand vor allem, aber nicht ausschließlich, bei Frühgeborenen mit höherer zentraler Netzhautdicke und unabhängig von den Gruppen ohne-ROP oder sr-ROP. Diese besondere foveale Morphologie haben wir als MDA definiert, vom Englischen macular developmental arrest. In früheren Studien wurde diese Morphologie oftmals als flache foveale Grube (Recchia und Recchia 2007), foveale Hypoplasie (Recchia und Recchia 2007; Ecsedy et al. 2007) oder Fovea mit überlagernden Schichten von neuro-

nalen Zellen (Hammer et al. 2008) beschrieben. Die flache Fovealgrube, signifikant höhere GCL+, INL+ Schichtdicke und gleichzeitige Reduktion der ONL+ Schichtdicke, ist, unserer Meinung nach, am besten unter dem MDA-Begriff zusammengefasst und beschreibt am besten die zugrunde liegende Pathophysiologie (Bowl et al. 2016c). Der Begriff wurde durch andere Forschungsgruppen zwar verwendet, jedoch vor allem in dem Zusammenhang mit genetisch bedingten Krankheitsbildern wie Albinismus (McAllister et al. 2010) und dann als arrested macular development bezeichnet. Wir haben den Begriff MDA als Abgrenzung zur fovealen Hypoplasie bei genetischen Entitäten verwendet, da im Fall der Frühgeburt die intrauterine Entwicklung der Fovea als normal angenommen werden kann, was bei genetischen Formen eher unwahrscheinlich ist. Unsere Arbeitsgruppe hat zum ersten Mal mit mathematischem Nachweis und großem Patientenkollektiv, sowie auch bei Frühgeborenen ohne ROP diese abnorme Entwicklung der Fovea nachgewiesen. Die grafische Darstellung der MDA ist in Abbildung 28 veranschaulicht. In der Abbildung wurde die Reifungsstörung mit abgeflachten, dickeren Fovea und überlagerten Schichten inneren Netzhaut dargestellt. Hier handelt es sich um eine starke Modifikation einer Grafik von Provis et al. 2013 (Provis et al. 2013).

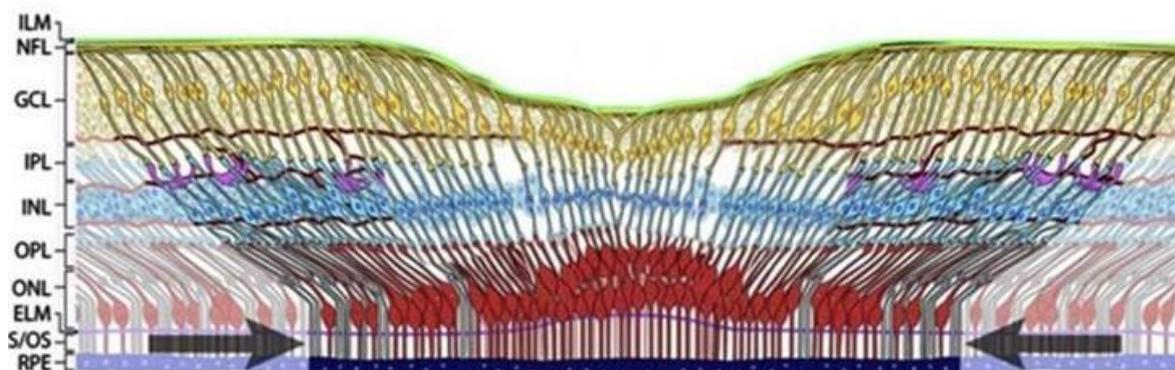


Abbildung 28. Grafische Darstellung von Macular Developmental Arrest (MDA). Als Grundlage wurde die schematische Darstellung der Fovea von Provis et al. 2013 verwendet, somit stark modifiziert nach Provis et al. 2013.

Abbildung 29 zeigt den Vergleich drei unterschiedlicher Retinae im fovealen Zentrum. Es handelt sich um Volumenscans, die mit DiOCTA segmentiert und anschließend mittels Thickness-Map dargestellt wurden. Mit Hilfe der Thickness-Mapping-Funktion

kann man sowohl die Gesamtre­tina als auch die Einzelschichten über den gesamten C-Scan visualisieren. Durch die Falschfarb­darstellung ist es möglich, die morphologischen Veränderungen der jeweiligen Netzhautschichten sichtbar zu machen. Abbildung 29A zeigt die Netzhaut eines gesunden, termingeborenen Kindes. In der Thickness-Map-Darstellung über die Gesamtre­tina ist eine tiefe foveale Einsenkung erkennbar. Die abgebildete ONL+ Schicht zeichnet sich durch eine angedeutete zentrale Verdickung aus. Bei einem Kind mit MDA (Abb. 29B.) ist die Gesamtre­tina deutlich flacher, und gleichzeitig, was entscheidend für die MDA ist, ist die ONL+ Schicht deutlich dicker als bei gesunden Termingeborenen. In der Abbildung 29C ist eine Foveahypoplasie bei einem Erwachsenen mit Albinismus dargestellt. Eine Foveahypoplasie ist für alle Formen des Albinismus charakteristisch. In der optischen Kohärenztomografie findet man einen typischen Befund mit angedeuteter oder komplett fehlender fovealer Einsenkung und mit mehreren über dem Foveabereich liegenden Zellschichten (Ungemach et al. 2010). In der dargestellten Thickness-Map erkennt man den oben beschriebenen Befund wieder; hierbei ist die Fovea nur leicht angedeutet. Die ONL+ Schichtdicke ist über die gesamte Netzhaut gleich dick. Dieser Vergleich macht, unserer Meinung nach, deutlich, dass der Begriff MDA am besten die morphologischen Veränderungen der Fovea bei frühgeborenen Kindern zusammenfasst.

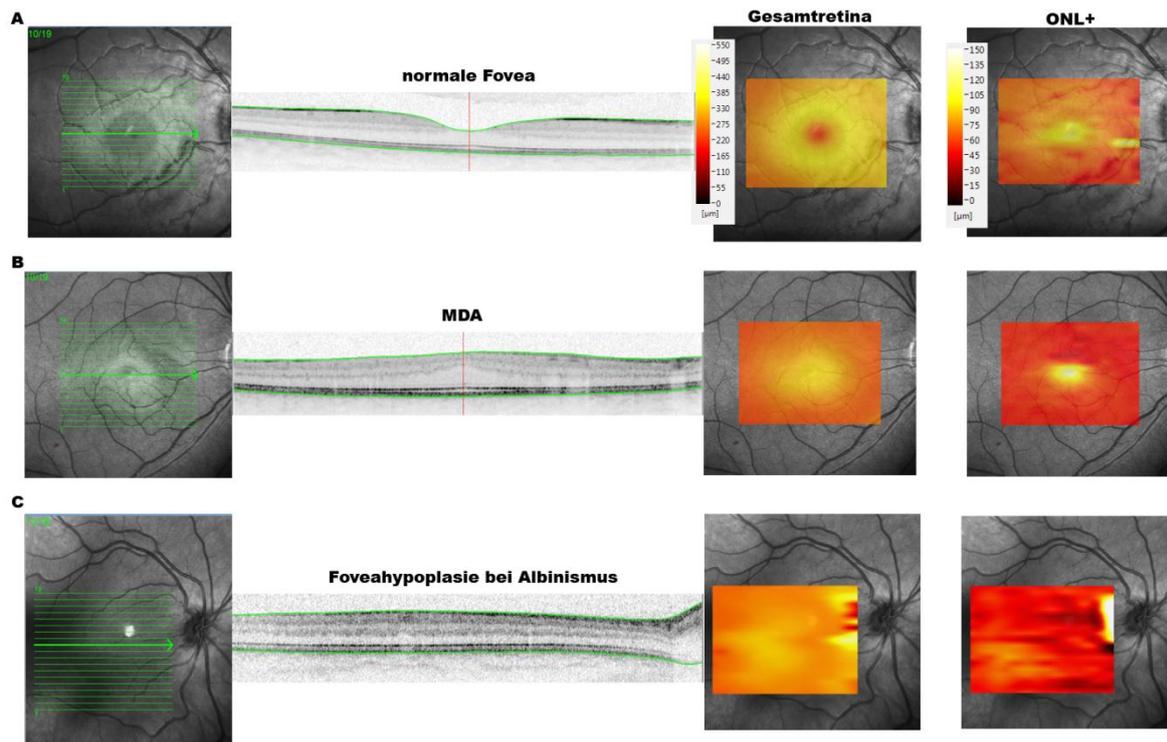


Abbildung 29. Vergleich der Fovea centralis im Volumenscan. Gesamtretina und ONL+ Schicht wurden mittels Thickness-Map visualisiert. **A.** Netzhaut eines gesunden, termingeborenen Kindes. **B.** Netzhaut eines Kindes mit MDA. **C.** Foveahypoplasie bei Erwachsenen mit Albinismus (Abbildung erstellt mit DiOCTA).

5.1 Struktur-Funktion-Korrelation

Die hier dargestellten OCT-Untersuchungen sind Teil der prospektiven Kohortenstudie im Rahmen des DFG-Projektes Lo 457/10-1. Zusätzlich zu den OCT-Untersuchungen wurden die Kinder einer Reihe anderer augenärztlicher Untersuchungen unterzogen. Im Rahmen der ausgedehnten Untersuchungsverfahren wurden bei den hier präsentierten Probanden auch funktionelle Tests durchgeführt (Bowl et al. 2016b; Bowl et al. 2019). Zusammenhängend sollen hier die Struktur-Funktion-Korrelation diskutiert werden. Die Sehschärfe wurde mit Hilfe der ETDRS-Visustafel beurteilt. Die funduskontrollierte Perimetrie wurde mit dem Mikroperimeter (MP1; Nidek Technologies, Padua, Italien) an 17 Positionen am posterioren Pol eines speziell angepassten Musters durchgeführt (ein Stimulus bei 0°, acht Stimuli bei 2,8° und acht Stimuli bei 8°). Die Untersuchung begann immer mit Goldmann-III-Stimulus, gefolgt von einer zweiten Untersuchung mit

Goldmann-I-Stimulus (Bowl et al. 2016b; Bowl et al. 2016c). Der Goldmann-I-Stimulus lieferte zuverlässige LUE (Lichtunterschiedsempfindlichkeit)-Schwellenwerte. Durch die Analyse der Netzhautdicke und die Ergebnisse anderer augenärztlicher Untersuchungen konnten wir feststellen, dass weder die Gesamtreinadicke noch die Einzelschichten eine positive Korrelation zu LUE oder zur Sehschärfe aufweisen, was darauf hindeutet, dass allein eine verdickte Retina (oftmals zusammen mit einer flachen fovealen Grube oder ihre vollständige Abwesenheit) nicht der Grund für reduzierte LUE und Sehschärfe bei Frühgeborenen sein kann. Den Zusammenhang zwischen einer flachen fovealen Grube und dem Visus hat bereits die Arbeitsgruppe von Marmor untersucht (Marmor et al. 2008). Deren Ergebnisse stimmen mit unseren überein. Darüber hinaus konnten wir beweisen, dass MDA eine hohe positive Korrelation zu LUE zeigt (Bowl et al. 2016b; Bowl et al. 2016c).

5.2 Methodendiskussion

Alle Kinder, die an dieser Studie teilgenommen haben, wurden in der Augenklinik in Gießen mittels SD-OCT (Spectralis[®] Heidelberg Engineering GmbH) untersucht. Das SD-OCT hat im Vergleich zum Stratus-OCT viele Vorteile, wie zum Beispiel die höhere Auflösung und die höhere Scanzahl. Die untersuchten Kinder waren zwischen 6 und 13 Jahre alt. In diesem Alter ist sowohl die Konzentrations- als auch die Aufmerksamkeitsfähigkeit eingeschränkt, weshalb für unsere Studie zwei Geräteeigenschaften bei der Gerätewahl besonders wichtig waren: schnelle Aufnahmegeschwindigkeit und ein Rauschunterdrückungssystem. Das Risiko von Augenbewegungsartefakten konnte durch den Einsatz von Echtzeit-Eye-Tracking kompensiert werden.

5.3 Schichtsegmentierung und DiOCTA-Software

Ziel der vorliegenden Studie war es, herauszufinden, wie sich die Retinaschichten von Frühgeborenen mit und ohne ROP in der Anamnese und den termingeborenen, gesunden Kindern unterscheiden. Für die Beschreibung der OCT-Morphologie wurden die mittels SD-OCT durchgeführten B- und C-Scans analysiert. Um die Analyse der Netz-

hautschichten durchzuführen, war es nötig, die einzelnen Retinaschichten zu segmentieren. Für diese Studie wurden 360 Einzelscans und genauso viele Volumenscans, die aus 19 Einzelscans bestehen, betrachtet. Insgesamt wurden 7.200 Scans segmentiert. Die manuelle Segmentierung ist nicht nur anspruchsvoll für erfahrene Bediener, sie ist auch zeitaufwendig (Hood et al. 2011), bei dieser Scananzahl wäre dies kaum realisierbar. Die Schichtdickenanalyse, die für diese Studie durchgeführt wurde, war mittels DiOCTA-Software möglich. Diese Software wurde in der Augenklinik in Gießen entwickelt (Ehnes et al. 2014). Das Programm erlaubt es zusätzlich, die segmentierten Schichten individuell zu kombinieren, was in dieser Studie genutzt wurde. Da die Bildqualität nicht immer ermöglicht hat, alle elf Retinaschichten zu segmentieren, haben wir uns für die folgenden Retinaschichten entschieden: RFNL, GCL+IPL, INL+OPL, ONL+ELM, IS, Ellipsoid, OS und RPE. Erst nachdem die zentrale foveale Grube manuell ausgewählt wurde, konnte die automatische Segmentierung starten. Anschließend, um das beste und genaueste Segmentierungsergebnis zu erreichen, wurden alle Segmentierungen in jedem Scan in allen Quadranten überprüft und gegebenenfalls manuell korrigiert. Die Korrekturen waren vor allem im Bereich der Fovea, wo die Einzelschichten zusammenlaufen, in den unteren Segmenten, wo die Schichten sehr eng beieinander laufen, sowie an den Stellen, wo die Gefäße verlaufen, nötig. Ein Beispiel wurde in Abbildung 12 dargestellt.

5.4 Volumenscananalyse und ETDRS-Grid

Für die genaue morphologische Untersuchung der Fovea centralis haben wir die Einzelscans aufgenommen. Die hochauflösenden Scans sind gut geeignet für die genaue Befundung lokaler Strukturveränderungen. Hingegen wurden die Volumenscans, die eine schlechtere Bildqualität haben, für die Analyse der mittleren Retinadicke der festgelegten Schichten herangezogen. Diese Analyse wurde mit dem ETDRS-Grid, das auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS 1991) basiert, ermöglicht. Die DiOCTA-Software ist im Gegensatz zu anderen kommerziellen Softwareverfahren der verschiedenen OCT-Geräte nicht auf die Analyse der gesamten Netzhaut begrenzt, sondern ermöglicht eine sektorspezifische Schichtdickenanalyse für jede segmentierte Netzhautschicht. Die für diese Studie aufgenommenen Volumenscans bestanden aus 19

gemittelten Einzelscans. Während der Analyse und Auswertung der Volumenscans mit dem ETDRS-Grid stellte sich heraus, dass die 19 Scans für die komplette Deckung von zwei ETDRS-Grid-Quadranten (I6 und S6) nicht ausreichend sind. Diese Abschnitte stellen die peripheren Bereiche der Fovea dar, die allerdings keine primäre Relevanz für diese Studie besitzen. Für eventuell folgende Untersuchungen müsste man entweder das ETDRS-Grid anpassen oder eine höhere Anzahl von Einzelscans im Volumenscan aufnehmen.

5.5 Ausblick

Die Voraussetzung für eine erfolgreiche OCT-Untersuchung ist ein, zumindest für einen relativ kurzen Zeitraum, kooperativer Patient, der die Anweisungen zur Durchführung der Untersuchung verstehen und umsetzen kann. Aus diesem Grund kann dieses Verfahren bei Kindern etwa ab dem vierten Lebensjahr angewendet werden (Bowl et al. 2016a). Die Technologie der OCT-Geräte hat sich in den letzten Jahren so weit entwickelt, dass dem Untersucher aktuell auch die handgehaltene optische Kohärenztomografie (HH-SD-OCT) zur Verfügung steht. Mit den neuen Geräten ist es möglich, Säuglinge und Kleinkinder zu untersuchen (Maldonado et al. 2010). Verschiedene histologische Studien an humanen und Affenpräparaten haben gezeigt, dass sich die fovealen Strukturen bis zum fünften Lebensjahr entwickeln können (Hendrickson und Yuodelis 1984; Dorn et al. 1995).

An unserer Studie haben ehemals extrem frühgeborene Kinder teilgenommen, die zum Zeitpunkt des ROP-Screenings mithilfe digitaler Weitwinkelfundusfotografie (RetCam I, Massie Lab, CA, USA) untersucht wurden. Diese Technik bietet ein differenziertes Screening mit einer objektiven Dokumentation einer eventuellen ROP an, es ist jedoch nicht möglich, die Form der Fovea und deren Einzelschichten mittels RetCam zu erkennen. Zum ersten Mal wurden die Kinder mit der OCT-Technik im Vorschul- und frühen Grundschulalter untersucht. Wir konnten feststellen, dass die morphologischen Veränderungen der Fovea nicht nur bei Kindern mit ROP, sondern auch bei denen, die nachweislich kein ROP zum Zeitpunkt des ROP-Screenings hatten, vorhanden sind. Die HH-SD-OCT-Untersuchung kann nun bei Neugeborenen angewendet werden. Das ermöglicht einen Gewinn an wichtigen anatomischen Informationen, die bei einer klinischen

Untersuchung nicht erkennbar sind. Aufgrund unserer Ergebnisse sind wir der Meinung, dass bei allen Frühgeborenen, unabhängig vom ROP-Status, die OCT durchgeführt werden sollte und dass die Kinder mit Langzeitverfolgung auf die fovealen Veränderungen beobachtet werden sollten.

6 Zusammenfassung

Die Netzhautentwicklung ist ein komplexer Prozess, der bereits intrauterin beginnt und sich bis in das Kleinkindesalter fortführen kann. Dieser Prozess kann bei frühgeborenen Kindern gestört sein, was sich in morphologischen Veränderungen des hinteren Pols, insbesondere der Makula lutea, zeigen kann. Die Veränderungen fovealer Strukturen sind in vivo und nichtinvasiv bereits im Kindesalter mithilfe der Optischen Kohärenztomographie (OCT) hochauflösend visualisierbar. In der vorliegenden Dissertation konnten foveale Veränderungen durch automatisierte Schichtdickenanalyse einzelner Retinaschichten im Rahmen einer Nachverfolgungsstudie in einer großen Kohorte dokumentierter, ehemals frühgeborener Kinder im Grundschulalter nachgewiesen und mathematisch definiert werden.

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 180 Kinder im Alter zwischen 6 und 13 Jahren untersucht. Davon waren 100 ehemalige Frühgeborene ohne Frühgeborenenretinopathie ($n = 100$ ohne-ROP), 50 mit spontan regredierender Frühgeborenenretinopathie ($n = 50$ sr-ROP) sowie 30 gesunde termingeborene Kinder ($n = 30$ Term). Bei allen Probanden wurden beide Augen mithilfe der Spectral-Domain Optische Kohärenztomographie (SD-OCT) gescannt. Dabei wurde jeweils ein Einzelscan sowie ein Volumenscan zentral über der Fovea aufgenommen. Anschließend erfolgte die Schichtsegmentierung und die Analyse mittels „DiOCTA“-Software (Device independent OCT Analysis; JLU Gießen). Aufgrund deutlich reduzierter Bildqualität mussten nur insgesamt sieben Kinder aus der Studie ausgeschlossen werden ($n = 1$ ohne-ROP; $n = 2$ sr-ROP; $n = 4$ Term).

Der Fokus der Analyse wurde auf das Auftreten von ROP, Gestationsalter und Geburtsgewicht in Korrelation zur OCT-Morphologie gelegt. Wir konnten nachweisen, dass die Gesamtretnadicke der zentralen Fovea sowie Ganglienzellschicht + innere plexiforme Schicht (GCL+) und äußere Körnerschicht + äußere Grenzmembran (ONL+) bei frühgeborenen Kindern signifikant dicker ist als bei Termingeborenen. Weitere Datenanalysen zeigten negative Korrelationen von Gestationsalter und Geburtsgewicht zu der Gesamtretnadicke. Durch die schichtspezifischen OCT-Analysen wurde bei einem Drittel aller Frühgeborenen ein Missverhältnis der ONL+ Schicht zur gesamten Retinadicke nachgewiesen. Das gestörte Verhältnis der äußeren Photorezeptorschichten zu den inneren Netzhautschichten wurde als Macular Developmental Arrest (MDA) definiert.

7 Summary

Retinal development is a complex process that begins intrauterine and can continue into early childhood. When this process is disturbed in premature infants, morphological changes of the posterior pole, especially the macula, become apparent. These changes of the foveal structures can be visualized by optical coherence tomography (OCT). In the present dissertation, the foveal changes were detected by layer thickness analysis of the retinal layers and appeared as a flatter or even missing foveal pit. A total of 180 children between six and 13 years were examined in the study. Of these, 100 were preterm infants without retinopathy of prematurity ($n = 100$ no ROP), 50 were preterm with spontaneously regressed ROP ($n = 50$ sr-ROP), and 30 were healthy full term infants ($n = 30$ term). In all subjects, both eyes were scanned by spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT). A single scan and a volume scan were taken centrally above the fovea. Subsequently, the layer segmentation and the analysis were performed using “DiOCTA” software (Device independent OCT Analysis; JLU Gießen). Due to significantly reduced image quality, a total of seven children had to be excluded from the study ($n = 1$ no ROP; $n = 2$ sr-ROP; $n = 4$ term).

The focus of the analysis was on OCT morphology in relation to the occurrence of ROP, gestational age and birth weight. We demonstrated that the total retinal thickness of the central fovea, as well as the ganglion cell + inner plexiform layer (GCL+) and the outer nuclear layer + external limiting membrane (ONL+) were significantly thicker in preterm infants than in children born full term.

Further data analysis showed negative correlation of total retinal thickness to gestational age and birth weight. The layer-specific OCT analyses revealed a disproportion of the ONL+ layer to the total retinal thickness in one third of all preterm infants. The disturbed ratio of the outer photoreceptor layers to the inner retinal layers with thicker fovea and overlapping layers of the inner retina was first described as Macular Developmental Arrest (MDA).

8 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1. Schematische Darstellung des menschlichen Auges.....</i>	<i>2</i>
<i>Abbildung 2. Fundusfotografie.....</i>	<i>4</i>
<i>Abbildung 3. Schichtung der Netzhaut.....</i>	<i>5</i>
<i>Abbildung 4. Wechselwirkungen zwischen Sauerstoffangebot und VEGF-Expression. 10</i>	
<i>Abbildung 5. Schemazeichnung zur Zoneneinteilung der ROP nach der internationalen Klassifikation am Beispiel des rechten Auges.....</i>	<i>13</i>
<i>Abbildung 6. Schematische Darstellung der OCT-Verfahren.....</i>	<i>20</i>
<i>Abbildung 7. Darstellung der in dieser Studie segmentierten Netzhautschichten.....</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 8. Schematische Darstellung mit DiOCTA-Software segmentierten Einzelscans mit angezeigtem ETDRS-Grid.....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 9. Schematisch dargestelltes ETDRS-Grid projiziert auf eine Infrarotaufnahme des Augenhintergrundes.....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 10. DiOCTA-Benutzerinterface.....</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 11. Visualisierung des Segmentierungsprozesses im Bereich der Fovea centralis.....</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 12. Visualisierung des Segmentierungsprozesses an der kritischen Stelle mit den Blutgefäßen.....</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 13. OCT-Untersuchung. Vierjähriges Mädchen am SD-OCT.....</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 14. BoxPlot.....</i>	<i>32</i>
<i>Abbildung 15. Analyse der Gesamtretnadicke gemessen an den 0°, 2,8°- und 8°- Positionen bei Termin- sowie Frühgeborenen mit und ohne ROP.....</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 16. OCT-Analyse der Gesamtretnadicke im Gruppenvergleich unterteilt nach Geburtsgewicht.....</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 17. OCT-Analyse der Gesamtretnadicke im Gruppenvergleich unterteilt nach Gestationsalter.....</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 18. OCT-Analyse der Gesamtretnadicke im Gruppenvergleich unterteilt nach ROP-Stadium.....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 19. Volumenscananalyse der Gesamtretna mithilfe des EDTRS-Grid</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 20. Analyse der Ganglienzellschicht + der inneren plexiformen Schicht gemessen im fovealen Minimum (0°), perifoveal (2,8°) und peripherie (8°) bei Termingeborenen sowie Frühgeborenen mit und ohne ROP.....</i>	<i>40</i>

Abbildung 21. Volumenscananalyse der Ganglienzellschicht + inneren plexiformen Schicht mithilfe des EDTRS-Grid.....	41
Abbildung 22. Volumenscananalyse der inneren Körnerschicht + äußeren plexiformen Schicht mithilfe des EDTRS-Grid.....	43
Abbildung 23. Analyse der äußeren Körnerschicht + äußere Grenzmembranschicht gemessen im fovealen Minimum (0°), perifoveal (2,8°) und peripherie (8°) bei Termingeborenen sowie Frühgeborenen mit und ohne ROP.....	44
Abbildung 24. Volumenscananalyse der äußeren Körnerschicht + äußeren Grenzmembranschicht mithilfe des EDTRS-Grid.....	45
Abbildung 25. Volumenscan von einem termingeborenen Kind dargestellt mit DiOCTA.....	46
Abbildung 26. Analyse der Schichten: Innensegment + inner ellipsoid segment of the photoreceptor layer (Ellipsoid) + Außensegment + Pigmentepithelschicht gemessen im fovealen Minimum (0°), perifovea (2,8°) und peripherie (8°) bei Termingeborenen sowie Frühgeborenen mit und ohne ROP.....	47
Abbildung 27. Zentrale Dicke von Einzelschichten der Retina, gemessen in SD-OCT, segmentiert mit DiOCTA und eingetragen ins Diagramm.....	49
Abbildung 28. Schematische Darstellung von Macular Developmental Arrest (MDA)	52
Abbildung 29. Vergleich der Fovea centralis im Volumenscan. Gesamtretina und ONL+ Schicht wurden mittels Thickness-Map visualisiert.....	54

9 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i> Stadieneinteilung der Frühgeborenenretinopathie	14
<i>Tabelle 2:</i> Neonatale Parameter der untersuchten Kinder.....	23
<i>Tabelle 3:</i> OCT-Gerätespezifikation	25
<i>Tabelle 4:</i> Vergleich drei verschiedener mathematischer Verhältnisse zur Beschreibung der Netzhautmorphologie.....	49
<i>Tabelle 5:</i> Übersicht über publizierte Arbeiten im Bereich der OCT Schichtsegmentie- rung bei Frühgeborenen mit und ohne ROP.....	50

10 Literaturverzeichnis

- Akerblom, H.; Larsson, E.; Eriksson, U.; Holmström, G. (2011): Central macular thickness is correlated with gestational age at birth in prematurely born children. In: *The British journal of ophthalmology* 95 (6), S. 799–803. DOI: 10.1136/bjo.2010.184747.
- AWMF (2020): Prävention und Therapie der Frühgeburt. Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG (S2k-Niveau, AWMF-Registernummer 015/025, Februar 2019). Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Online verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/0150251_S2k_PraeventionTherapie_Fruehgeburt_2020-02.pdf. Zuletzt geprüft am 14.04.2020.
- Boer, J. F.; Leitgeb, R.; Wojtkowski, M. (2017): Twenty-five years of optical coherence tomography: the paradigm shift in sensitivity and speed provided by Fourier domain OCT. In: *Biomedical optics express* 8 (7), S. 3248–3280. DOI: 10.1364/BOE.8.003248.
- Bowl, W.; Andrassi-Darida, M.; Holve, K.; Schweinfurth, S.; Knobloch, R.; Lorenz, B. (2016a): Handgehaltene optische Kohärenztomografie in pädiatrischer Ophthalmologie: Erfahrung der Gießener Universitätsaugenklinik. In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 233 (10), S. 1142–1148. DOI: 10.1055/s-0042-114042.
- Bowl, W.; Lorenz, B.; Stieger, K.; Schweinfurth, S.; Holve, K.; Friedburg, C.; Andrassi-Darida, M. (2016b): Correlation of central visual function and ROP risk factors in prematures with and without acute ROP at the age of 6-13 years: the Giessen long-term ROP study. In: *The British journal of ophthalmology* 100 (9), S. 1238–1244. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307855.
- Bowl, W.; Raoof, S.; Lorenz, B.; Holve, K.; Schweinfurth, S.; Stieger, K.; Andrassi-Darida, M. (2019): Cone-Mediated Function Correlates to Altered Foveal Morphology in Preterm-Born Children at School Age. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 60, S. 1614-1620. DOI: 10.1167/iovs.18-24892

- Bowl, W.; Stieger, K.; Bokun, M.; Schweinfurth, S.; Holve, K.; Andrassi-Darida, M.; Lorenz, B. (2016c): OCT-Based Macular Structure-Function Correlation in Dependence on Birth Weight and Gestational Age-the Giessen Long-Term ROP Study. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 57 (9), S. 235-41. DOI: 10.1167/iovs.15-18843.
- Bringmann, A.; Pannicke, T.; Grosche, J.; Francke, M.; Wiedemann, P.; Skatchkov, S. (2006): Müller cells in the healthy and diseased retina. In: *Progress in Retinal and Eye Research*, 25 (4), S. 397–424. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2006.05.003.
- Casteels, I.; Cassiman, C.; van Calster, J.; Allegaert, K. (2012): Educational paper: Retinopathy of prematurity. In: *European journal of pediatrics* 171 (6), S. 887–893. DOI: 10.1007/s00431-011-1610-7.
- Chen, J.; Smith, L. E. H. (2007): Retinopathy of prematurity. In: *Angiogenesis* 10 (2), S. 133–140. DOI: 10.1007/s10456-007-9066-0.
- Chen, T. C.; Cense, B.; Miller, J. W.; Rubin, P.; Deschler, D. G.; Gragoudas, E. S.; Boer, J. F. (2006): Histologic Correlation of In Vivo Optical Coherence Tomography Images of the Human Retina. In: *American Journal of Ophthalmology* 141 (6), S. 1165–1168. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.01.086.
- Chen, T. C.; Cense, B.; Pierce, M. C.; Nassif, N.; Park, B. H.; Yun, S. H. (2005): Spectral domain optical coherence tomography: ultra-high speed, ultra-high resolution ophthalmic imaging. In: *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)* 123 (12), S. 1715–1720. DOI: 10.1001/archoph.123.12.1715.
- Chen, Y.-H.; Lien, R.; Chiang, M. F.; Huang, C.-Y.; Chang, C.-J.; Wang, N.-K. (2016): Outer Retinal Structural Alternation and Segmentation Errors in Optical Coherence Tomography Imaging in Patients With a History of Retinopathy of Prematurity. In: *American Journal of Ophthalmology* 166, S. 169–180. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.03.030.
- Choma, M.; Sarunic, M.; Yang, Ch.; Izatt, J. (2003): Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. In: *Opt. Express* 11 (18), S. 2183. DOI: 10.1364/OE.11.002183.

- Clegg, L. E.; Mac G. F. (2015): Systems biology of the microvasculature. In: *Integrative biology: quantitative biosciences from nano to macro* 7 (5), S. 498–512. DOI: 10.1039/c4ib00296b.
- Curcio, C.; Sloan, K.; Packer, O.; Hendrickson, A.; Kalina, R. (1987): Distribution of cones in human and monkey retina. Individual variability and radial asymmetry. In: *Science* 236 (4801), S. 579–582. DOI: 10.1126/science.3576186.
- Curcio, C. A.; Sloan, K. R.; Kalina, R. E.; Hendrickson, A. E. (1990): Human photoreceptor topography. In: *The Journal of Comparative Neurology* 292 (4), S. 497–523. DOI: 10.1002/cne.902920402.
- Dogra, M. R.; Katoch, D.; Dogra, M. (2017): An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). In: *Indian Journal of Pediatrics*. DOI: 10.1007/s12098-017-2404-3.
- Dorn, E. M.; Hendrickson, L.; Hendrickson, A. E. (1995): The appearance of rod opsin during monkey retinal development. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 36 (13), S. 2634–2651.
- Drenckhahn, D.; Asan, E.; Benninghoff, A. (2004): *Herz-Kreislauf-System, lymphatisches System, endokrines System, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut*. Auflage 16., Band 2., München: Elsevier Urban & Fischer.
- Drexler, W.; Morgner, U.; Ghanta, R. K.; Kärtner, F. X.; Schuman, J. S.; Fujimoto, J. G. (2001): Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. In: *Nature Medicine* 7 (4), S. 502–507. DOI: 10.1038/86589.
- DSTATIS 2018. Geburten 2018: Vorläufige Ergebnisse. Online verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/_inhalt.html. Zuletzt geprüft am 14.04.2020.
- Ecsedy, M.; Szamosi, A.; Karkó, C.; Zubovics, L.; Varsányi, B.; Németh, J.; Récsán, Z. (2007): A comparison of macular structure imaged by optical coherence tomography in preterm and full-term children. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 48 (11), S. 5207–5211. DOI: 10.1167/iovs.06-1199.
- Ehnes, A.; Wenner, Y.; Friedburg, Ch.; Preising, M. N.; Bowl, W.; Sekundo, W. (2014): Optical Coherence Tomography (OCT) Device Independent Intraretinal Layer Segmentation. In: *Translational vision science & technology* 3 (1), S. 1. DOI:10.1167/tvst.3.1.1.

- ETDRS (1991): Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. In: *Ophthalmology* 98 (5 Suppl), S. 741-756.
- Fujimoto, J. G. (2003): Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. In: *Nature Biotechnology* 21 (11), S. 1361–1367. DOI: 10.1038/nbt892.
- Fujimoto, J. G.; Pitris, C.; Boppart, S. A.; Brezinski, M. E. (2000): Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. In: *Neoplasia (New York, N.Y.)* 2 (1-2), S. 9–25.
- Greenbaum, E.; Drexler, W.; Fujimoto, J. G. (2008): *Optical Coherence Tomography. Technology and Applications*. Berlin Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-77550-8>. Zuletzt geprüft am 1.08.2021.
- Grehn, F. (2008): *Augenheilkunde*. 30., überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg. S. 229-232. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-75275-2>. Zuletzt geprüft am 14.04.2020.
- Grehn, F. (2012): *Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Auges*. In: Franz Grehn *Augenheilkunde*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, S. 3–15.
- Grover, S.; Murthy, R. K.; Brar, V. S.; Chalam, K. V. (2010): Comparison of retinal thickness in normal eyes using Stratus and Spectralis optical coherence tomography. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 51 (5), S. 2644–2647. DOI: 10.1167/iovs.09-4774.
- Hammer, D. X.; Iftimia, N. V.; Ferguson, R. D.; Bigelow, C. E.; Ustun, T. E.; Barnaby, A. M.; Fulton, A. B. (2008): Foveal fine structure in retinopathy of prematurity: an adaptive optics Fourier domain optical coherence tomography study. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 49 (5), S. 2061–2070. DOI: 10.1167/iovs.07-1228.

- Heckmann, M. (2008): Pathogenese der Retinopathia praematurorum. In: *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 105 (12), S. 1101–1107. DOI: 10.1007/s00347-008-1789-9.
- Hee, M. R. (1995): Optical Coherence Tomography of the Human Retina. In: *Archives of Ophthalmology* 113, S. 325. DOI: 10.1001/archophth.1995.01100030081025.
- Heimann, H.; Bechrakis, N. E. (2010): *Atlas des Augenhintergrundes*. [Angiografie, OCT, Autofluoreszenz und Ultraschall]. Stuttgart: Thieme. Online verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-40807>. Zuletzt geprüft am 01.08.2021.
- Helmer, H. (2007): Definition in der Geburtshilfe: Frühgeburt Totgeburt und Fehlgeburt. In: *Speculum – Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe* 25, (1/2007), S. 7–8.
- Helmer, H. (2013): Die Frühgeburt - Prävention, Diagnose und Interventionen. In: *Fraenheilkunde up2date* 7 (03), S. 223–234. DOI: 10.1055/s-0032-1325059.
- Hendrickson, A.; Possin, D.; Vajzovic, L.; Toth, C. A. (2012): Histologic development of the human fovea from midgestation to maturity. In: *American Journal of Ophthalmology* 154 (5), S. 767–778.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.05.007.
- Hendrickson, A. E.; Yuodelis, C. (1984): The Morphological Development of the Human Fovea. In: *Ophthalmology* 91 (6), S. 603–612. DOI: 10.1016/S0161-6420(84)34247-6.
- Hood, D. C.; Cho, J.; Raza, A. S.; Dale, E. A.; Wang, M. (2011): Reliability of a Computer-Aided Manual Procedure for Segmenting Optical Coherence Tomography Scans. In: *Optometry and Vision Science: official Publication of the American Academy of Optometry* 88 (1), S. 113–123. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3181fc3625.
- Horstmann, J.; Siebelmann, S.; Schulz-Hildebrandt, H.; Glasunow, I.; Schadschneider, A.; Hüttmann, G. (2017): OCT verstehen – Teil 1: Physikalische Grundlagen. In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 234 (1), S. 131–143. DOI: 10.1055/s-0042-119126.
- Howson, C. P.; Kinney, M. V.; McDougall, L.; Lawn, J. E. (2013): Born too soon. Preterm birth matters. In: *Reproductive health* 10 Suppl 1, S1. DOI: 10.1186/1742-4755-10-S1-S1.

- Huang, D.; Swanson, E.; Lin, C.; Schuman, J.; Stinson, W.; Chang, W. et al. (1991): Optical coherence tomography. In: *Science* 254 (5035), S. 1178–1181. DOI: 10.1126/science.1957169.
- ICROP (1984): The International Classification of Retinopathy of Prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. In: *Archives of Ophthalmology* 102 (8), S. 1130–1134. DOI: 10.1001/archopht.1984.01040030908011.
- ICROP (1987): The International Classification of Retinopathy of Prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity In: *Archives of Ophthalmology* 105 (7), S. 906. DOI: 10.1001/archopht.1987.01060070042025.
- ICROP (2005): The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity In: *Archives of Ophthalmology* (Chicago, Ill. : 1960) 123 (7), S. 991–999. DOI: 10.1001/archopht.123.7.991.
- Jandeck, C.; Kellner, U.; Foerster, M. H. (2004): Die Frühgeborenenretinopathie. In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 221 (3), S. 147–159. DOI: 10.1055/s-2004-812886.
- Jandeck, C.; Kellner, U.; Heimann, H.; Foerster, M. H. (2005): Koagulationstherapie bei Frühgeborenenretinopathie Vergleich der anatomischen und funktionellen Ergebnisse nach Laser oder Kryokoagulation. In: *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 102 (1), S. 33–38. DOI: 10.1007/s00347-004-1049-6.
- Jandeck, C.; Kellner, U.; Lorenz, B.; Seiberth, V. (2008): Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen. In: *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 105 (10), S. 955–963. DOI: 10.1007/s00347-008-1841-9.
- Joussen, A. (2011): *Retinale Gefäßerkrankungen*: Springer Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter: <https://books.google.de/books?id=77woBAAAQBAJ>. Zuletzt geprüft am 01.08.2021
- Klinke, R.; Pape, H.-C.; Silbernagl, S. (2005): *Physiologie*. Stuttgart: Thieme Verlag. 7. Auflage. S.770-789

- Kolb, H. (2011): Simple Anatomy of the Retina. Online verfügbar unter: <http://webvision.med.utah.edu/book/part-ifoundations/simpleanatomyoftheretina>
Zuletzt geprüft am 1.10.2019.
- Koletzko, B. (2013): Kinder- und Jugendmedizin. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 14.Auflage. S. 60-62.
- Lago, A.; Matieli, L.; Gomes, M.; Baba, N. T.; Farah, M. E.; Belfort Junior, R.; Moraes, N. S. B. (2007): Stratus optical coherence tomography findings in patients with retinopathy of prematurity. In: *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 70 (1). DOI: 10.1590/S0004-27492007000100004.
- Lang, G. K. (2014): Augenheilkunde. 5. Auflage. Georg Thieme Verlag. Online verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-96292>. Zuletzt geprüft am 01.10.2019.
- Lorenz, B. (2008): Aktuelle augenärztliche Aspekte der akuten Retinopathia praematurorum. In: *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 105 (12), S. 1092–1100. DOI: 10.1007/s00347-008-1787-y.
- Lorenz, B. (2016): VEGF-Blocker bei Frühgeborenenretinopathie (Indikation und Kontraindikation). Meeting Abstract. 29. Internationaler Kongress der Deutschen Ophthalmochirurgen. DOI: 10.3205/16doc005
- Lorenz, B.; Spasovska, K.; Elflein, H.; Schneider, N. (2009): Wide-field digital imaging based telemedicine for screening for acute retinopathy of prematurity (ROP). Six-year results of a multicentre field study. In: *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 247 (9), S. 1251–1262. DOI: 10.1007/s00417-009-1077-7.
- Lorenz, B.; Stieger, K. (2015): Retinopathy of prematurity. Recent developments in diagnosis and treatment. In: *Expert Review of Ophthalmology* 10 (2), S. 167–182. DOI: 10.1586/17469899.2015.1007128.
- Lorenz, B.; Stieger, K.; Jäger, M.; Mais, C.; Stieger, S.; Andrassi-Darida, M. (2017): Retinal vascular development with 0.312 mg intravitreal bevacizumab to treat severe posterior retinopathy of prematurity: A Longitudinal Fluorescein

- Angiographic Study. In: *Retina* (Philadelphia, Pa.) 37 (1), S. 97–111. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001126.
- Lynch, A. M.; Wagner, B. D.; Hodges, J. K.; Thevarajah, T. S.; McCourt, E. A.; Cerda, A. M. (2017): The relationship of the subtypes of preterm birth with retinopathy of prematurity. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.05.029.
- Maier, R.; Hummler, H.; Kellner, U.; Krohne, T.; Lorenz, B. (2020): Augenärztliche Screening-Untersuchung bei Frühgeborenen. S2k-Leitlinie. In: AWMF 2020.
- Maldonado, R. S.; Izatt, J. A.; Sarin, N.; Wallace, D. K.; Freedman, S.; Cotten, C. M.; Toth, C. A. (2010): Optimizing hand-held spectral domain optical coherence tomography imaging for neonates, infants, and children. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 51 (5), S. 2678–2685. DOI: 10.1167/iovs.09-4403.
- Mann, I. (1964): *The Development of the Human Eye*. 3. ed. London: British Medical
- Marmor, M. F.; Choi, S. S.; Zawadzki, R. J.; Werner, J. S. (2008): Visual insignificance of the foveal pit: reassessment of foveal hypoplasia as fovea plana. In: *Archives of Ophthalmology* (Chicago, Ill.: 1960) 126 (7), S. 907–913. DOI: 10.1001/archophth.126.7.907.
- McAllister, J. T.; Dubis, A. M.; Tait, D. M.; Ostler, S.; Rha, J.; Stepien, K. E. et al. (2010): Arrested development: high-resolution imaging of foveal morphology in albinism. In: *Vision research* 50 (8), S. 810–817. DOI: 10.1016/j.visres.2010.02.003.
- Mintz-Hittner, H. A.; Kennedy, K. A.; Chuang, A. Z. (2011): Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. In: *The New England Journal of Medicine* 364 (7), S. 603–615. DOI: 10.1056/NEJMoa1007374.
- Palmer, E. A. (1990): Results of U.S. randomized clinical trial of cryotherapy for ROP (CRYO-ROP). In: *Documenta Ophthalmologica* 74 (3), S.245-51. DOI: 10.1007/BF02482615
- Park, K.-A.; Oh, S. Y. (2012): Analysis of spectral-domain optical coherence tomography in preterm children: retinal layer thickness and choroidal thickness profiles. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 53 (11), S. 7201–7207. DOI: 10.1167/iovs.12-10599.

- Pelken, L.; Maier, R. F. (2008): Risikofaktoren und Prävention der Retinopathia praematurorum. In: *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 105 (12), S. 1108–1113. DOI: 10.1007/s00347-008-1788.
- Provis, J. M. (2001): Development of the primate retinal vasculature. In: *Progress in Retinal and Eye Research*, 20 (6), S. 799–821.
- Provis, J. M.; Dubis, A. M.; Maddess, T.; Carroll, J. (2013): Adaptation of the central retina for high acuity vision: cones, the fovea and the avascular zone. In: *Progress in Retinal and Eye Research*, 35, S. 63–81. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2013.01.005.
- Pueyo, V.; González, I.; Altemir, I.; Pérez, T.; Gómez, G.; Prieto, E.; Oros, D. (2015): Microstructural changes in the retina related to prematurity. In: *The American Journal of Ophthalmology* 159 (4), S. 797–802. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.12.015.
- Recchia, F. M.; Recchia, C. C. (2007): Foveal dysplasia evident by optical coherence tomography in patients with a history of retinopathy of prematurity. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 27 (9), S. 1221–1226. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318068de2e.
- Rothman, A. L.; Mangalesh, S.; Chen, X.; Toth, C. A. (2016): Optical coherence tomography of the preterm eye: from retinopathy of prematurity to brain development. In: *Eye and Brain* 8, S. 123–133. DOI: 10.2147/EB.S97660.
- Speer, C.; Gahr, M. (2013): *Pädiatrie*. 4., überarb. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer. Online verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-34269-1>. Zuletzt geprüft am 1.10.2019.
- Stahl, A.; Lagrèze, W. A.; Agostini, H. T. (2012): Pathogenese der Frühgeborenenretinopathie. In: *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 109 (12), S. 1174–1181. DOI: 10.1007/s00347-012-2616-x.
- Stahl, A.; Göpel, W. (2015): Screening and Treatment in Retinopathy of Prematurity. In: *Deutsches Arzteblatt International* 112 (43), S. 730–735. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0730.
- Staubach, F.; Lagrèze, W. A. (2002): Frühgeborenenretinopathie. In: *Monatsschrift Kinderheilkunde* 150 (3), S. 302–308. DOI: 10.1007/s00112-002-0414-2.

- Terry T. L. (1942): Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. Preliminary report. In: *The American Journal of Ophthalmology* (25), S. 203–204.
- The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited (2005). In: *Archives of Ophthalmology* (Chicago, Ill. : 1960) 123 (7), S. 991–999.
- Ungemach, V.; Schneider, B.; Hattenbach L.-O. (2010): Albinismus und Foveahypoplasie: Diagnosestellung bisweilen erst nach Jahren der erfolglosen Okklusionstherapie. Hg. v. 83. *Versammlung der Vereinigung Rhein-Mainischer Augenärzte*.
- Unterlauff, J. D.; Tegetmeyer, H. (2016): Papillendiagnostik mithilfe der optischen Kohärenztomografie. In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. DOI: 10.1055/s-0042-116073.
- Vajzovic, L.; Hendrickson, A. E.; O'Connell, R. V.; Clark, L. A.; Du Tran-Viet; Possin, D. (2012): Maturation of the human fovea: correlation of spectral-domain optical coherence tomography findings with histology. In: *American Journal of Ophthalmology* 154 (5), 779-789.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.05.004.
- Wallach, A.; Ebara, S.; Ahissar, E. (2017): What Do Sensory Organs Tell the Brain? In: *Neuron* 94 (3), S. 423–425. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.04.031.
- Wang, J.; Spencer, R.; Leffler, J. N.; Birch, E. E. (2012): Critical period for foveal fine structure in children with regressed retinopathy of prematurity. In: *Retina* (Philadelphia, Pa.) 32 (2), S. 330–339. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318219e685.
- Yanni, S. E.; Wang, J.; Chan, M.; Carroll, J.; Farsiu, S.; Leffler, J. N. (2012): Foveal avascular zone and foveal pit formation after preterm birth. In: *The British Journal of Ophthalmology* 96 (7), S. 961–966. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-301612.
- Yaqoob, Z.; Wu, J.; Yang, C. (2005): Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. In: *BioTechniques* 39 (6 Suppl), S6-13. DOI: 10.2144/000112090.

11 Publikationsverzeichnis

Bowl, W.; Stieger, K.; Bokun, M.; Schweinfurth, S.; Holve, K.; Andrassi-Darida, M.; Lorenz, B. (2016): OCT-Based Macular Structure-Function Correlation in Dependence on Birth Weight and Gestational Age-the Giessen Long-Term ROP Study. In: Investigative ophthalmology & visual science 57 (9), OCT235-41. DOI: 10.1167/iovs.15-18843.

12 Ehrenwörtliche Erklärung

„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, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. 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

13 Danksagung

An dieser Stelle darf ich mich bei allen Personen bedanken, die mich während der Erstellung meiner Dissertation auf so vielseitige Weise unterstützt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Birgit Lorenz, ehemalige Direktorin und Chefärztin des Zentrums für Augenheilkunde am Universitätsklinikum Gießen, für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie die hervorragende Betreuung und Unterstützung von Beginn bis zur Fertigstellung der Arbeit. Ohne ihr wissenschaftliches Engagement wäre diese Studie nie möglich gewesen.

Auch bedanke ich mich ganz herzlich bei allen weiteren beteiligten Personen, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben. Bei Frau Dr. Monika Andrassi-Darida, die gemeinsam mit Frau Prof. Lorenz die Frühchen-Datenbank aufgebaut hat, Herrn Prof. Dr. Dr. Knut Stieger für seine wissenschaftliche Hilfestellung, Herrn Dr. Wadim Bowl für die ausgezeichnete Betreuung und große Unterstützung während der gesamten Arbeit, allen kleinen Patientinnen und Patienten und ihren Eltern für die Bereitschaft und Geduld zur Teilnahme an der Studie, sowie bei Frau Kerstin Holve und Frau Silke Schweinfurth für die Unterstützung bei der Datenerhebung und die vielen lieben Worte.

Darüber hinaus möchte ich mich ganz persönlich bei meiner Familie bedanken. Bei meinen Eltern für ihre unerschöpfliche Fürsorge und ihre vielfältige Unterstützung während des gesamten Studiums sowie meinem Ehemann für seine grenzenlose Hilfe und sein Vertrauen während der Arbeit an dieser Dissertation.