Aus der Klinik für Augenheilkunde

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Walter Sekundo

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Untersuchung der Papillenmorphologie bei frühgeborenen Kindern mit Hilfe des Heidelberg Retina Tomographen (HRT II) und der optischen Kohärenztomographie (RTVue 100)

Inaugiral-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Kira Kunze

geboren am 12.06.1991 in Mainz

Marburg, 2018

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 21.01.2019

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. Walter Sekundo

1. Korreferentin: Prof. Dr. Susanne Pitz

Widmung:

Diese Arbeit widme ich meiner einzigartigen Familie, die ich über alles liebe und die mich immer unterstützt hat!

In Gedanken an meine geliebte Oma Doris, die leider zu früh von uns gehen musste.

Inhaltsverzeichnis

Widmung: 3

1 Einleitung 1

1.1. Grundlagen 1

1.1.1. Die Augenentwicklung 1

1.1.1.1. Die Entwicklung des Auges ab der Geburt 4

1.1.2. Der Sehnerv 4

1.1.2.1. Der intrakranielle Verlauf des Sehnerven 5

1.1.3. Die Retina 5

1.1.3.1. Der Schichtaufbau der Retina 6

1.1.3.2. Die Lichtverarbeitung durch die Retina 8

1.1.3.3. Die Stäbchen und die Zapfen 9

1.1.3.4. Die Macula lutea und die Fovea centralis 10

1.1.3.5. Die Blutversorgung der Retina 11

1.1.4. Der Augenhintergrund 11

1.1.5. Das Auge des Kindes 14

1.1.5.1. Das kindliche Sehvermögen 15

1.1.6. Untersuchungsmethoden am Auge 15

1.1.6.1. Die Visusbestimmung 15

1.1.6.2. Die Bestimmung der Refraktion 16

1.1.6.3. Die Untersuchung der Augenmotilität und der Augenstellung 17

1.1.6.4. Die Untersuchung von Stereopsis (räumlichem Sehen) und Simultansehen 18

1.2. Grundlagen der Untersuchungsgeräte 18

1.2.1. Heidelberger Retina Tomograph 18

1.2.1.1. Das Prinzip der Scanning-Laser-Tomographie 19

1.2.1.2. Funktionsweise des HRT II 20

1.2.2. Optische Kohärenztomographie 21

1.2.2.1. OCT Ergebnisse bei Frühgeborenen 21

1.2.2.2. Funktionsweise der OCT 22

1.2.2.3. Das Prinzip der Time-Domain-OCT 23

1.2.2.4. Das Prinzip der Fourier-Domain-OCT 23

1.3. Frühgeborene Kinder 24

1.3.1. Definition der Frühgeburtlichkeit 24

1.3.2. Retinopathia Praematurorum 24
1.3.2.1. Definition 25
1.3.2.2. Epidemiologie 25
1.3.2.3. Inzidenz 25
1.3.2.4. Pathogenese 26
1.3.2.5. Risikofaktoren 27
1.3.2.6. Stadien 29
1.3.2.7. Weitere Einteilungen 30
1.3.2.8. Screening 30
1.3.2.9. Therapie 31
1.3.2.10. Prophylaxe 32
1.3.2.11. Langzeitfolgen der ROP 33
1.3.3. Sehnervenveränderungen bei Frühgeborenen 34
1.3.4. Weitere Veränderungen des Sehnerven bei ZNS Erkrankungen 36
2. Ziele der Arbeit 38
3. Material und Methoden 40
3.1. Probanden 40
3.1.1. Einschlusskriterien 40
3.1.2. Ausschlusskriterien 41
3.1.3. Untersuchungsablauf 41
3.1.4. Ethikvotum 42
3.2. Messgeräte 43
3.2.1. Der HRT II 43
3.2.1.1. Bestandteile des HRT II 43
3.2.1.2. Untersuchungsablauf mit dem HRT II 45
3.2.1.3. Untersuchungsergebnisse mit dem HRT II 46
3.2.2. Die optische Kohärenztomographie 49
3.2.2.1. RTVue-100 OCT 49
3.2.2.2. Bestandteile des OCT-Geräts 49
3.2.2.3. Untersuchungsablauf OCT (RTVue-100 OCT) 51
3.2.2.4. Untersuchungsergebnisse mit dem OCT-Gerät 53
3.2.3. IOL-Master® 500 55
3.2.3.1. Funktionsweise des IOL-Masters® 500 56
3.2.3.2. Untersuchungsablauf mit dem IOL-Master® 500 56
3.3. Statistik 57

3.3.1. Deskriptive Statistik 58
3.3.2. Statistische Testverfahren 58
4. Ergebnisse 60
4.1. Gruppenmerkmale der Vergleichskollektive 60
4.1.1. Merkmale der Gruppe der termingeborenen Kinder 60
4.1.2.Merkmale der Gruppe der ehemals frühgeborenen Kinder 61
4.2. Gruppenvergleiche 65
4.2.1. Vergleich der Altersverteilung 65
4.2.2. Vergleich des sphärischen Äquivalents 68
4.2.3. Vergleich der Bulbuslänge (IOL-Master) 71
4.2.4. Vergleich des Visus 74
4.3. Ermittelte Korrelationen der beiden Gruppen Teil 1 75
4.3.1. Korrelation der Bulbuslänge mit dem SÄ 75
4.3.2. Korrelation des Alters mit dem sphärischen Äquivalent sowie mit der Bulbuslänge 77
4.3.3. Korrelation des Gewichts sowie der SSW der frühgeborenen Kinder mit dem sphärischen Äquivalent 77
4.4. Gruppenvergleich der OCT-Messergebnisse 78
4.4.1. Vergleich der RNFL-Dicke 79
4.4.2. Vergleich der stereometrischen OCT-Parameter des Sehnervenkopfes 91
4.5. Gruppenvergleich der HRT-Messergebnisse 103
4.6. Ermittelte Korrelationen der beiden Gruppen Teil 2 106
4.6.1. Korrelation des Gewichts und der SSW der frühgeborenen Kinder mit den RNFL-Arealen 106
4.6.2. Korrelation des Gewichts und der SSW der frühgeborenen Kinder mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes 108
4.6.3. Korrelation des Gewichts und der SSW der frühgeborenen Kinder mit den stereometrischen HRT Parametern des Sehnervenkopfes 110
4.6.4. Korrelation des Alters mit den RNFL-Arealen 113
4.6.5. Korrelation des Alters mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes 114
4.6.6. Korrelation des Alters mit den stereometrischen HRT Parametern des Sehnervenkopfes 116
4.6.7. Korrelation der Bulbuslänge mit den RNFL-Arealen 119
4.6.8. Korrelation der Bulbuslänge mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes 120

4.6.9. Korrelation der Bulbuslänge mit den stereometrischen HRT Parametern des Sehnervenkopfes 122
4.6.10. Korrelation des sphärischen Äquivalents mit den RNFL-Arealen 125
4.6.11. Korrelation des sphärischen Äquivalents mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes 126
4.6.12. Korrelation des sphärischen Äquivalents mit den stereometrischen HRT Parametern des Sehnervenkopfes 128
4.6.13. Korrelation der Randsaumfläche mit der Papillenfläche gemessen mit der OCT und dem HRT 130
5. Diskussion 132
5.1. Die Vergleichskollektive 132
5.1.1. Verteilung des Alters, des sphärischen Äquivalents, der Bulbuslänge und des Visus 134
5.1.2. Korrelation der Bulbuslänge mit dem sphärischen Äquivalent 136
5.1.3. Korrelation des Alters mit dem sphärischen Äquivalent und der Bulbuslänge 137
5.2. OCT-Messergebnisse im Vergleich 138
5.2.1 Vergleich der RNFL-Dicke 138
5.2.2 Vergleich der stereometrischen OCT-Parameter des Sehnervenkopfes 140
5.2.1. Korrelation des Gewichts und der SSW der Frühgeborenen Kinder mit den RNFL-Arealen 143
5.2.2. Korrelation des Gewichts und der SSW der frühgeborenen Kinder mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes 144
5.2.3. Korrelation des Alters mit den RNFL-Arealen 146
5.2.4. Korrelation des Alters mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes 147
5.2.5. Korrelation der Bulbuslänge mit den RNFL-Arealen 148
5.2.6. Korrelation der Bulbuslänge mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes 149
5.2.7. Korrelation des sphärischen Äquivalents mit den RNFL-Arealen 150
5.2.8. Korrelation des sphärischen Äquivalents mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes 151
5.3. HRT-Messergebnisse im Vergleich 152
5.3.1. Korrelation des Gewichts und der SSW der frühgeborenen Kinder mit den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes 154
5.3.2. Korrelation des Alters mit den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes 155
5.3.3. Korrelation der Bulbuslänge mit den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes 156

5.3.4. Korrelation des sphärischen Äquivalents mit den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes 157
5.4. OCT und HRT im Vergleich 158
5.5. Konsequenzen für den klinischen Alltag 159
6. Zusammenfassung 163
6.1. Summary: 167
7. Abkürzungsverzeichnis 170
8. Abbildungsverzeichnis 172
9. Literaturverzeichnis 174
10. Verzeichnis des akademischen Lehrer 192
11. Danksagung 193

1 Einleitung

1.1. Grundlagen

Die Augen ermöglichen uns einen umfassenden Einblick in unsere äußere Umgebung. Mit ihnen können wir unsere Umwelt in einer solchen Vielfalt wahrnehmen, wie mit keinem anderen Sinnesorgan. Aufgebaut ist der Bulbus oculi aus lichtbrechenden (Hornhaut, Linse und Glaskörper) sowie lichtwahrnehmenden (Retina) Anteilen (Trepel 2015, S.315). Die Bestandteile des Auges sind in Abbildung 1 graphisch dargestellt.

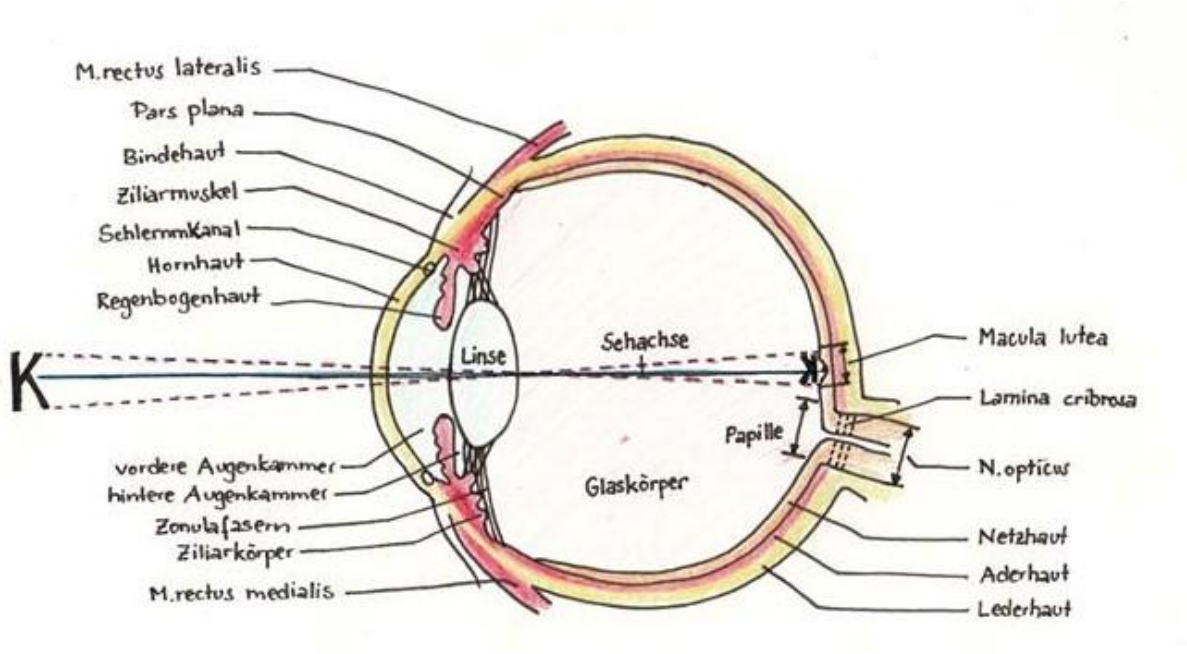


Abbildung 1: Aufbau des menschlichen Auges nach Grehn 2012

1.1.1. Die Augenentwicklung

Die Entwicklung der Augen beginnt in der vierten Entwicklungswoche. Zunächst entstehen an der Innenseite der kranialen Neuralfalten zwei Augengruben (Sulci optici). Die Sulci optici vertiefen sich und werden zu den Augenbläschen. Die Augenbläschen wiederum wachsen bis zum Oberflächenektoderm und induzieren dort die Bildung der Linsenplakoden. Über die Linsengruben entwickeln sich durch

Vertiefung und Abschnürung zwei Linsenbläschen, welche von den sich bildenden Augenbechern aufgenommen werden. In Abbildung 2 wird die Entwicklung von den Sulci optici bis zu den Augenbechern gezeigt. Die Augenbecher bestehen aus einem inneren und einem äußeren Blatt, dazwischen befindet sich der Sehventrikel. Am unteren Rand des Augenbecherstils befindet sich zur Augenernährung die Augenspalte mit der sich dort befindenden Arteria und Vena hyaloidea. Die Arteria hyaloidea verschließt sich normalerweise im späteren Entwicklungszustand wieder und bildet den Cloquet-Kanal im Corpus vitreum. Der Nervus opticus entwickelt sich im Augenbecherstil (Schulze 2011, S.61).

Aus dem äußeren Blatt des Augenbechers bildet sich das Pigmentepithel, aus dem inneren Blatt die Pars optica retinae. Diese besteht anfangs aus zwei Schichten, der aus Neuroblasten bestehenden Mantelzone (diese entwickeln sich zu Stäbchen und Zapfen) sowie der Marginalzone mit den dort vorhandenen bipolaren Ganglienzellen (deren Zellkerne entsprechen dem zweiten Neuron der Sehbahn). Die Zellkerne der Sinneszellen bilden später die äußere Körnerschicht, die Zellkerne der bipolaren Ganglienzellen die innere Körnerschicht. Der Sehnerv wird von den am weitesten innen liegenden Fortsätzen der Ganglienzellen gebildet (Schulze 2011, S.61).

Nach der Fetalperiode legen sich die beiden Blätter aneinander. Es findet jedoch keine Verwachsung statt, was die im höheren Alter auftretende Netzhautablösung in Form von einer Trennung zwischen dem Pigmentepithel und der Neuroretina erklärt (Schulze 2011, S.61).

Im Verlauf entwickeln sich auch die anderen Bestandteile des Auges wie Glaskörper, Iris, Augenlider, Cornea, Linse, Choroidea, Sklera sowie das Tränenwegsystem.

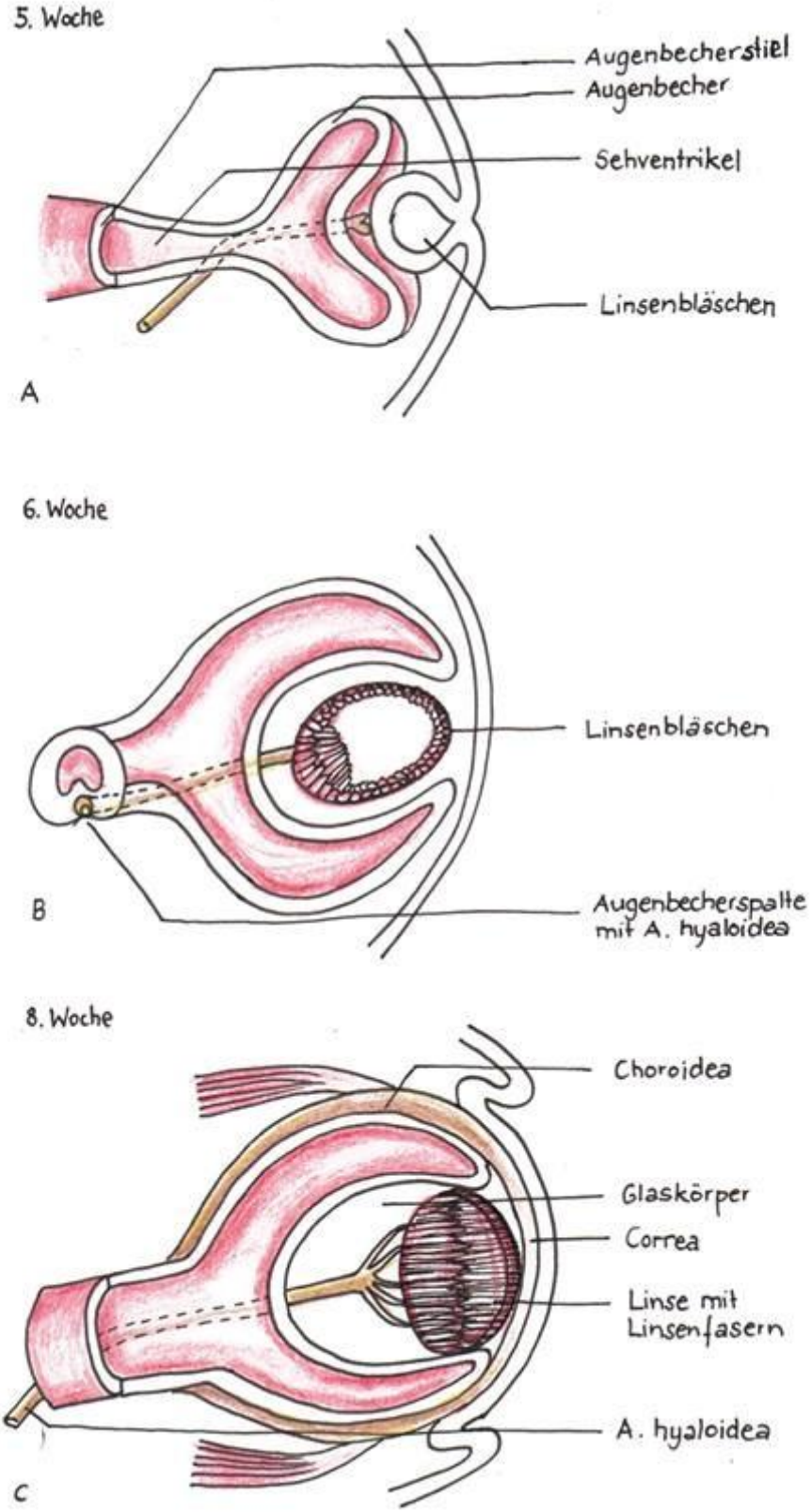


Abbildung 2: Entwicklung des Auges über den Augenbecher und das Linsenbläschen nach Schulze 2011

1.1.1.1. Die Entwicklung des Auges ab der Geburt

Direkt nach der Geburt ist die Entwicklung des Sehnerves noch nicht abgeschlossen. Erst postpartal wird er vollständig myelinisiert (Freyler 1985, S.386-387).
Die Fovea entwickelt sich von der 22. Schwangerschaftswoche bis zum 45. Monat nach der Geburt (Hendrikson & Yuodelis 1984). Erst mit einem Alter von knapp vier Jahren ist die Fovea weitestgehend vollständig entwickelt. Ab der Geburt bis zum 15. Lebensmonat fängt die Fovea an, eine Grube zu bilden. Dies ist dem Abwandern der Zellen der inneren Retina inklusive der Ganglienzellen und der Nervenfaserschicht in die Peripherie geschuldet. Yuodelis und Hendrikson zeigen, dass die stäbchenfreie Foveola vor der Geburt einen Durchmesser von 1000 µm aufweist. Nach der Geburt nimmt dieser Durchmesser immer mehr ab. Mit einem Lebensalter von ca. 45 Monaten beträgt der Durchmesser der Foveola 650-700 µm, was dem Durchmesser der Foveola eines Erwachsenen entspricht (Yuodelis & Hendrikson 1986). Auch hat sich gezeigt, dass die Entwicklung der Fovea bei frühgeborenen Kindern ohne eine ROP ähnlich der eines termingeborenen Kindes ist (Dubis et al. 2012).

1.1.2. Der Sehnerv

Der Sehnerv (Nervus opticus) wird aus den 1,1 Millionen Axonen der retinalen Ganglienzellen gebildet. Sie treffen und vereinigen sich an der Papille (Grehn 2012, S.11; S.215). Er hat eine Länge von 35-55 mm und führt von der Augenhinterwand über das Chiasma opticum zur Sehrinde im Großhirn. Der N. opticus gliedert sich in drei Teile auf, einen intrabulbären, einen intraorbitalen sowie einen intrakraniellen Teil (Lang & Gareis 2008, S.365). In der Netzhaut sind die Axone wegen der notwendigen Transparenz für den Lichteinfall in der Regel nicht myelinisiert (Grehn 2012, S.218).

1.1.2.1. Der intrakranielle Verlauf des Sehnerven

Durch die Lamina cribrosa verlässt der Sehnerv das Auge. Im Auge ist der N. opticus noch unmyelinisiert. Die Leitgeschwindigkeit steigt außerhalb des Auges mit zunehmendem Grad der Myelinisierung an. Zusätzlich wird der Sehnerv, da er Teil des Gehirns ist, von Arachnoidea, Pia und Dura mater umgeben (Grehn 2012, S.11).
Über das Foramen opticum gelangt der Nerv in das Schädelinnere und von dort zum Chiasma opticum. In diesem kreuzen die nasalen Sehnervenanteile beider Augen, welche den temporalen Gesichtsfeldabschnitten entsprechen. Über den Tractus opticus gelangt die Sinnesinformation zum Corpus geniculatum laterale des Thalamus und von dort über die Radiatio optica zur primären Sehrinde in der Area 17 (Grehn 2012, S.12).

1.1.3. Die Retina

Die Retina (Netzhaut) ist entwicklungsgeschichtlich und funktionell ein Teil des menschlichen Gehirns, genauer gesagt eine Ausstülpung des Prosenzephalons. Aus der äußeren Wand des Augenbechers entwickelt sich das Pigmentepithel, aus der inneren Wand entwickeln sich die übrigen neun Schichten der Netzhaut. Als innerste Schicht des Auges kann die Retina in einen lichtempfindlichen (Pars optica retinae) und einen lichtunempflindlichen (Pars caeca retinae) Teil unterschieden werden. Ihr Übergang zur Pars plana des Ziliarkörpers wird von der Ora serrata gebildet (Lang & Gareis 2008, S.293). Die Netzhaut enthält die Sinneszellen sowie die Neuronen zur Aufnahme und Weiterleitung des Lichtreizes zum Sehzentrum des Gehirns (Grehn 2012, S.215).

1.1.3.1. Der Schichtaufbau der Retina

Die Retina besteht aus folgenden 11 Schichten, welche zeichnerisch in Abbildung 3 aufgezeigt werden:

1) Membrana limitans interna
   (aus Fasern der Gliazellen; bildet die Abgrenzung zum Glaskörper)
2) Nervenfaserschicht
   (aus Axonen der dritten Neurone (Ganglienzellen))
3) Ganglienzellschicht
   (Zellkerne der multipolaren Ganglienzellen)
4) Innere plexiforme Schicht
   (Synapsenverbindungen zwischen den Axonen der zweiten und den Dendriten der dritten Neurone)
5) Innere Körnerschicht
   (Zellkerne der Horizontalzellen (der zweiten Neurone) und amakrine Zellen)
6) Äußere plexiforme Schicht
   (Synapsenverbindungen zwischen den Axonen der ersten und den Dendriten der zweiten Neurone)
7) Äußere Körnerschicht
   (Zellkerne der ersten Neurone (der Stäbchen und Zapfen))
8) Membrana limitans externa
   (Eine Platte aus Fortsätzen der Gliazellen)
9) Photorezeptorschicht
   (*gebildet aus Stäbchen und Zapfen)*
10) Retinales Pigmentepithel
    (aus stark pigmentiertem einschichtigen kubischen Epithel welches der Aderhaut fest anliegt)
11) Bruchmembran
    (Lamina basilaris der Choroidea welche die Retina von der Aderhaut trennt.)

(Lang & Gareis 2008, S.294).

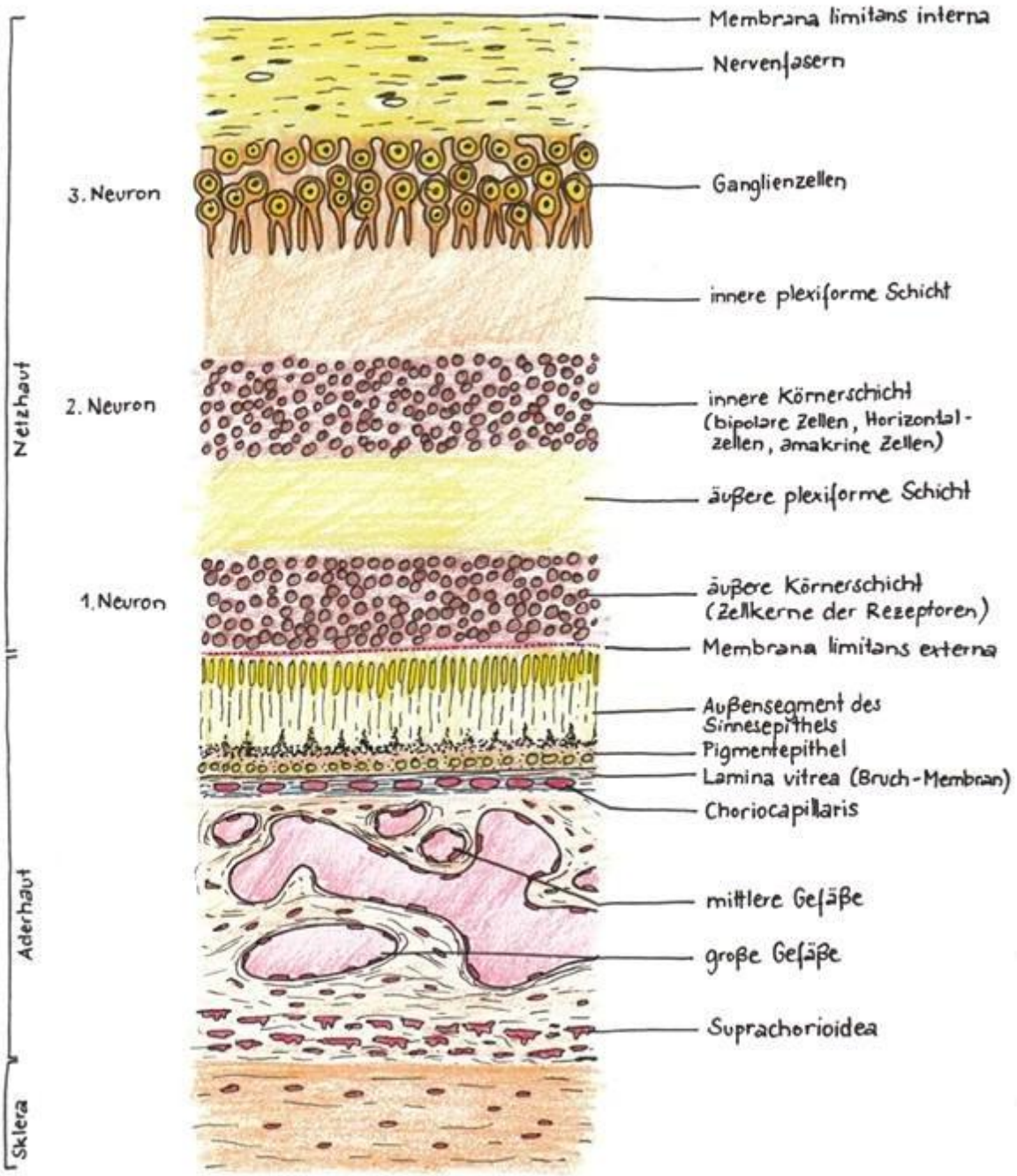


Abbildung 3: Schichtaufbau der Retina nach Grehn 2012

Das Pigmentepithel hat die Abschirmung des einfallenden Lichtes nach hinten sowie die Verarbeitung der abgestoßenen Scheibchen der Photorezeptoren zur Aufgabe (Grehn 2012, S.215).

Am dicksten ist die Retina am Sehnervenkopf, die dünnste Stelle befindet sich an der Fovea centralis mit Werten zwischen 0,14 mm bis 0,24 mm. Parafoveal beträgt die Dicke 0,25 mm bis 0,37 mm, am Äquator ca. 0,18 mm und oranah 0,12 mm (Chopovska et al. 2011, Lang & Gareis 2008, S.293, Wenner et al. 2014).

1.1.3.2. Die Lichtverarbeitung durch die Retina

Die Photorezeptoren bestehen aus sieben Millionen Zapfen sowie 120 Millionen Stäbchen und bilden das erste Neuron der Nervenbahn. Da sie gleichzeitig auch die äußerste Schicht der Retina bilden, muss das Licht zuvor alle anderen Retinaschichten durchdringen, bis es auf die Photorezeptoren trifft und dort verarbeitet wird (= inverse Lage der Photorezeptoren) (Lang & Gareis 2008, S.297)). Der Sinnesreiz gelangt von den Photorezeptoren über das zweite Neuron, den Bipolarzellen, zum dritten Neuron, den Ganglienzellen. Die horizontale Informationsverarbeitung findet über die Interneurone (Horizontalzellen und amakrine Zellen) statt. Außerdem befinden sich spezielle Gliazellen, die Müller Stützzellen, in der Retina. Diese reichen senkrecht durch alle Schichten der Netzhaut und sind für die Stabilität sowie die Ionenverteilung während des Erregungsprozesses verantwortlich. (Grehn 2012, S.215). Abbildung 4 zeigt eine schematische Darstellung der Lichtverarbeitung durch die Retina.

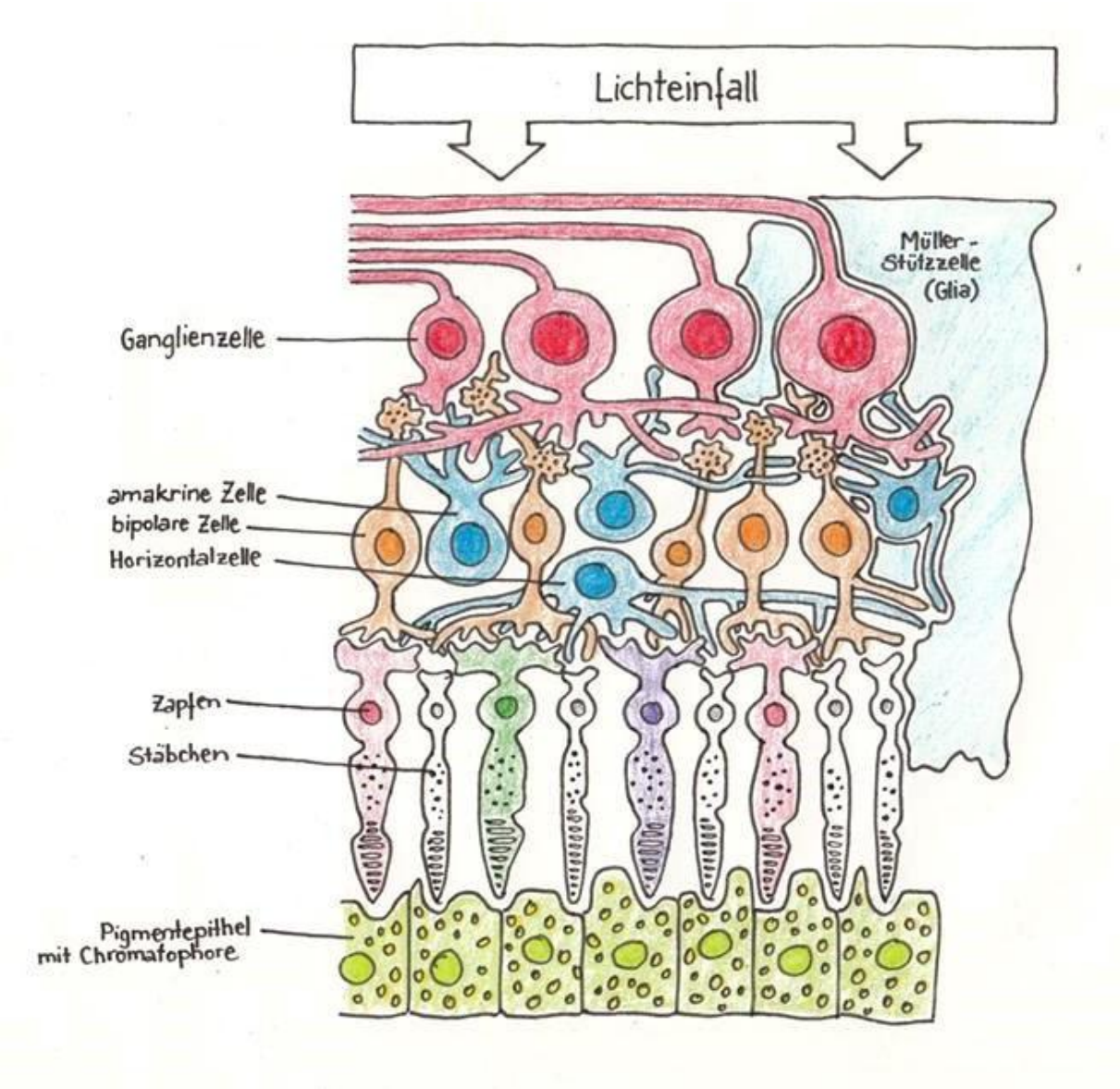


Abbildung 4: Verschaltung innerhalb der Netzhaut über Ganglienzellen, amakrine Zellen, bipolare Zellen, Horizontalzellen, Zapfen und Stäbchen nach Grehn 2012

1.1.3.3. Die Stäbchen und die Zapfen

Die Zapfen sind verantwortlich für das photopische Sehen (das Tagessehen), das Farbensehen, sowie das Auflösungsvermögen. Die zahlenmäßig überlegenen Stäbchen ermöglichen das mesopische (Dämmerungssehen) und das skotopische Sehen (Sternenlicht). Sie sind 500-mal lichtempfindlicher als die Zapfen und enthalten das Photopigment Rhodopsin (Lang & Gareis 2008, S.297). Die Stäbchen werden bei

Helligkeit abgeschaltet und sind vorwiegend für das Sehen bei Dämmerung und Dunkelheit geeignet (Grehn 2012, S.216).
Die Verteilung der Stäbchen und Zapfen ist innerhalb der Netzhaut unterschiedlich, in der Peripherie überwiegen die Stäbchen, in der Netzhautmitte die Zapfen.

Fällt elektromagnetische Strahlung im Bereich des sichtbaren Lichtes (Wellenlänge 380-760 nm) auf die Netzhaut, wird dieses vom Photopigment, welches sich in den Außensegmenten der Photorezeptoren befindet, absorbiert. Dies geschieht durch eine mehrstufige photochemische Reaktion. Die so entstehenden Signale werden in Aktionspotentiale umgewandelt und gelangen schließlich zur Sehrinde im Gehirn. Die Zapfen haben hierbei eine Leuchtdichte bis 10 cd/m^2, die Stäbchen ab 0,01 cd/m^2. Als Leuchtdichte wird die je Flächeneinheit senkrecht abgestrahlte Lichtstärke in candela/m^2 bezeichnet (Lang & Gareis 2008, S.297).

1.1.3.4. Die Macula lutea und die Fovea centralis

Die Macula lutea (gelber Fleck) fällt durch ihre gelbe Farbe auf. Dieser querovale Bereich befindet sich 3-4 mm temporal und etwas unterhalb der Papille im Bereich der Netzhautmitte. In ihrem Zentrum befindet sich die gefäßlose Fovea centralis retinae, die Stelle des schärfsten Sehens. Ihr Durchmesser entspricht mit 1,5-1,9 mm dem Durchmesser der Papille (Lang & Gareis 2008, S.294). Der Durchmesser der Makula beträgt 5 mm (Coupland & Bechrakis 2008, S.4). Die grubenförmig eingesenkte Fovea enthält nur Zapfen. Hier befindet sich mit 0,8 bis 1 Winkelminute die höchste Sehschärfe und das höchste Auflösungsvermögen (Grehn 2012, S.215). Dies liegt unter anderem daran, dass jeder foveolare Zapfen mit nur einer bipolaren Zelle und nur einer Ganglienzelle verschaltet ist. In der Netzhautperipherie konvergieren hingegen viele Photorezeptoren auf nur eine Ganglienzelle (Grehn 2012, S.216).

1.1.3.5. Die Blutversorgung der Retina

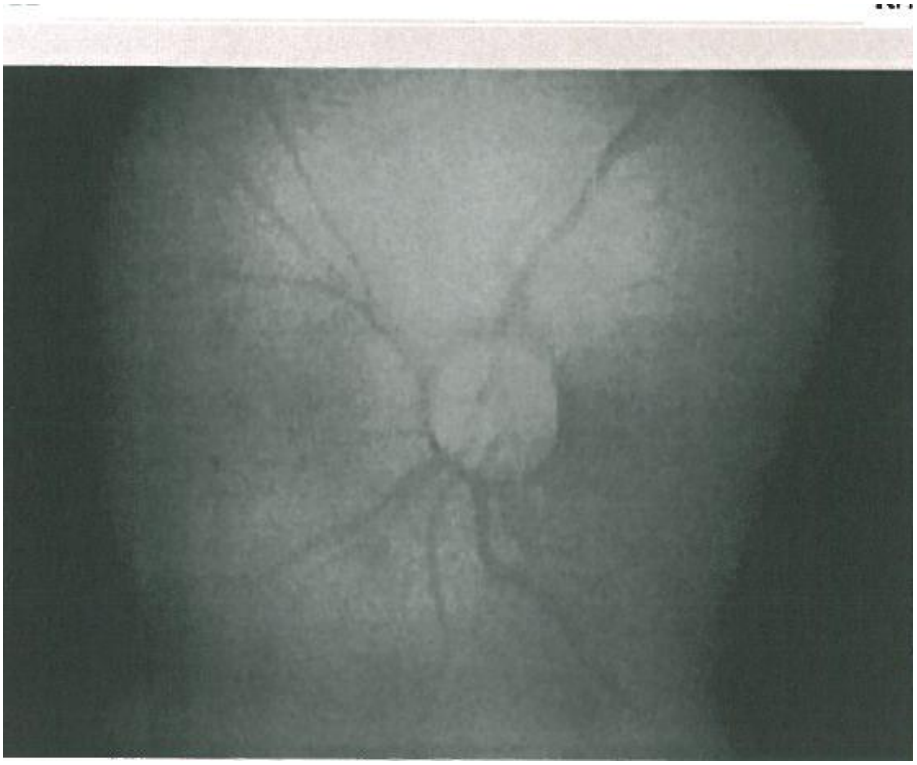
Für die Blutversorgung des Auges ist vor allem die A. ophthalmica zuständig. Diese zweigt sich im Sinus cavernosus aus der A. carotis interna ab. Zusammen mit dem N. opticus gelangt sie durch den Canalis opticus in die Augenhöhle. Dort angekommen zweigt sich hier die A. centralis retinae ab. Der Zweigast gelangt in den Sehnerven und zieht von dort zur Retina, um die inneren Netzhautschichten, unter anderem die Ganglienzellschicht und die Bipolarschicht, zusammen mit zahlreichen Endästen mit Blut zu versorgen (Trepel 2015, S.316). Die äußeren Netzhautschichten werden über die Diffusion der Aderhaut beziehungsweise das retinale Pigmentepithel versorgt (Schaps et al. 2007, S.125; http://retinascience.de/krank_kell/anatomie_physiologie.html).
Der Abfluss des Blutes erfolgt über die V. opthalmica superior. Sie zieht durch die Fissura orbitalis superior in den Sinus cavernosus (Trepel 2015, S.316).

1.1.4. Der Augenhintergrund

Mittels verschiedener Untersuchungstechniken (siehe dazu: Material und Methoden) kann der Augenhintergrund (Fundus) betrachtet werden. Da die Netzhaut durchsichtig ist, erscheint der Fundus hellrot. Die Blutsäule der Netzhautgefäße, das Pigmentepithel, sowie die Aderhautstrukturen lassen sich erkennen (Grehn 2012, S.218). Die Papille stellt sich physiologisch randscharf mit gelb-oranger Farbe dar. Manchmal hat sie eine zentrale Vertiefung, auch Exkavation genannt (Lang & Gareis 2008, S.304). Zudem lässt sich der Wallreflex erkennen. Dieser entsteht durch die ringförmige Verdickung um das Netzhautzentrum herum. Die Verdickung ist durch die Ansammlung der aus der foveolaren Netzhaut wegverlagerten Ganglienzellen mitsamt deren Nervenfasern bedingt (Grehn 2012, S.219). Der Gefäßaustritt aus der Papille lässt sich im Fundusbild in Abbildung 5 gut erkennen. Von dort aus verzweigen sich die Gefäße in die Peripherie, wobei die Macula lutea ausgespart wird.

Abbildung 5: Fundusbild eines Kindes aus der Augenklinik Marburg, mit freundlicher Genehmigung durch die Eltern

Die einzelnen Netzhautschichten sowie die Bestimmung der Netzhautdicke können mittels der OCT ermittelt werden (siehe Abbildung 6). Der Sehnervenkopf lässt sich dreidimensional mit Hilfe des Heidelberger Retina Tomographen darstellen (siehe Abbildung 7). Nähere Erläuterungen zu den beiden Geräten werden in den folgenden Kapiteln aufgeführt.



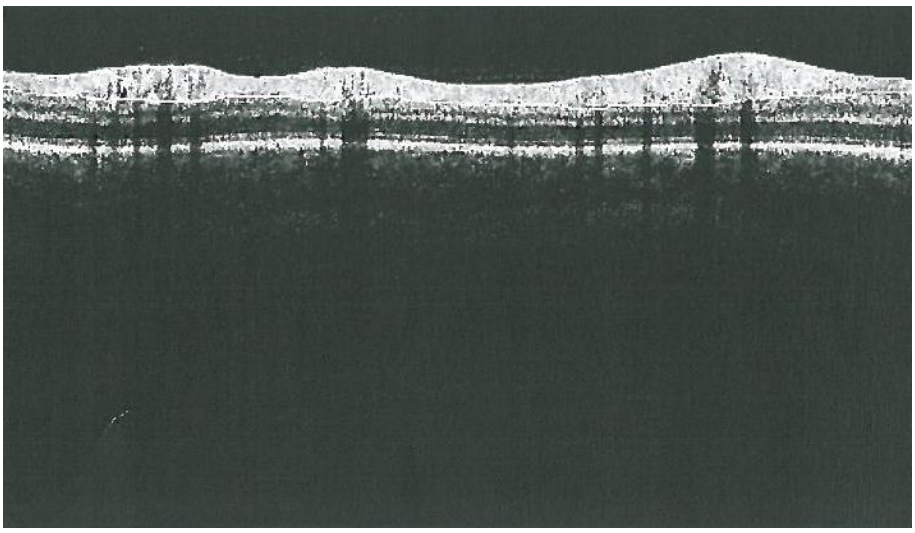


Abbildung 6: Sehnervenkopf des linken Auges aus der Optovue (OCT); aufgenommen durch die Verfasserin; im rechten Bild ist die Nervenfaserschichtbegrenzung markiert

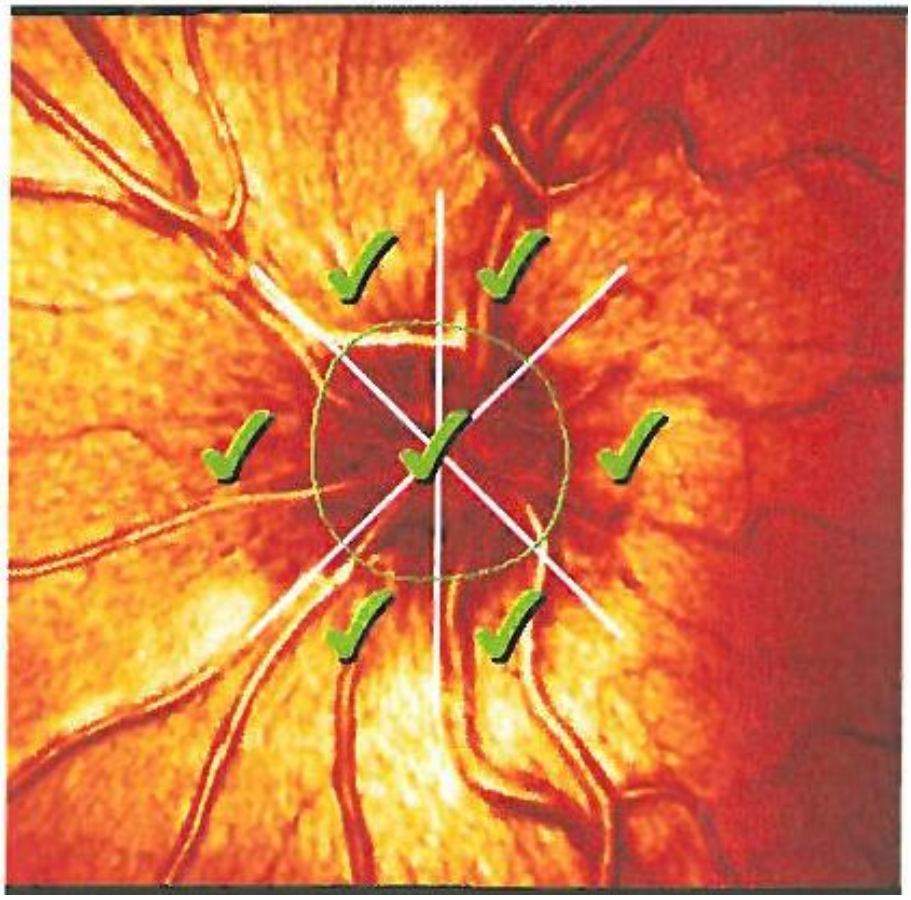


Abbildung 7: Sehnervenkopf des linken Auges im HRT; aufgenommen durch die Verfasserin; gleicher Patient wie in Abbildung 6

1.1.5. Das Auge des Kindes

Der kindliche Organismus unterscheidet sich vom Organismus eines Erwachsenen. Dies ist auch beim kindlichen Auge der Fall. Mit der Geburt ist die Augenentwicklung noch nicht gänzlich abgeschlossen. Das Wachstum der Papille und der neuronalen Versorgung der Augen ist beispielsweise in der 20. SSW zu 50%, zum Zeitpunkt der Geburt zu 75% und vor dem 1. Jahr ist das Papillenwachstum zu 95% abgeschlossen (Rimmer et al. 1993). Zusätzlich können die Untersuchungstechniken der Augen, welche für die Erwachsenen genutzt werden, nicht immer ohne weiteres auf Kinder übertragen werden.

1.1.5.1. Das kindliche Sehvermögen

Der Visus entwickelt sich am schnellsten in den ersten 12 Lebensmonaten. In dieser Zeitspanne reagiert das kindliche Gehirn äußerst sensitiv auf Sehstörungen. Bereits mit zwei Jahren ist die Sehschärfe fast vollständig entwickelt. In Zahlen bedeutet dies, dass die Sehschärfe (Visus) bei einem sechs Monate alten Kind 0,3 beträgt, bei einem einjährigen Kind beträgt sie bereits etwa 0,5 (Sachsenweger et al. 2003, S.357), bei dreijährigen Kindern ca. 0,8 (Becker et al. 2002). Diese Entwicklung findet jedoch nur dann physiologisch optimal statt, wenn „[…] sich durch adäquate optische Stimulation Netzhaut und Sehrinde ausdifferenzieren können."(Sachsenweger et al. 2003, S.357).

1.1.6. Untersuchungsmethoden am Auge

Am Auge gibt es verschiedenste Untersuchungsmöglichkeiten, einige werden im Folgenden näher vorgestellt.

1.1.6.1. Die Visusbestimmung

Die Sehschärfe (Synonym Visus) stellt den Kehrwert des Auflösungsvermögens dar. Ein Winkelauflösungsvermögen von 1 Winkelminute entspricht einem Visus von 1,0 (Bach, Kommerell 1998). Das kleinste noch richtig erkannte Bild gibt die vorhandene Sehschärfe wieder (Mayatepek 2007, S.910-911).

Die Visusprüfung ist in den ersten Lebensjahren sehr wichtig, da sich die Morphologie des visuellen Systems vor allem in den ersten zwei Lebensjahren ausdifferenziert. Bis zum 5.- 8. Lebensjahr erfolgt die funktionelle Ausdifferenzierung. Gerade in dieser Phase sollten Augenerkrankungen, wie zum Beispiel das Schielen, erkannt werden um spätere, irreversible Folgeschäden zu vermeiden (Hahn 2012, S.220).

Das Sehvermögen wird in den meisten Fällen durch die Sehschärfe in der Ferne bestimmt. Das liegt unter anderem daran, dass es in der Nähe viel schwieriger ist, den geforderten Abstand genau einzuhalten (Bach & Schäfer 2016).

Es gibt verschiedene Methoden, die Sehschärfe zu bestimmen. Eine Studie von Gräf befasst sich mit dem Unterschied der Sehschärfenmessung mit dem Lea Symboltest und mit den Landolt-C-Ringen. Die Studie, in der Kinder ab dem Schulalter und Erwachsene mit beiden Metoden untersucht wurden, zeigt, dass die mit den Lea-Symbolen gemessene Sehschärfe die mit den Landolt-C-Ringen ermittelte Sehschärfe um 1,4 Stufen übertraf (Gräf & Becker 1999). Die Studie verdeutlicht, dass beide Methoden geeignet sind, die Sehschärfe zu messen, sie können jedoch nicht uneingeschränkt miteinander gleichgesetzt werden. Allerdings sind diese beschriebenen Methoden aufgrund des notwendigen Vorhandenseins eines Sprachvermögens und einer aktiven Mitarbeit erst ab dem zweiten beziehungsweise dritten Lebensjahr möglich (Becker et al. 2002).

1.1.6.2. Die Bestimmung der Refraktion

Als Refraktion wird der Kehrwert der in Metern gemessenen Brennweite bezeichnet. Die Einheit ist Dioptrie (dpt). Die Brechkraft des Auges setzt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen. Die Brechkraft der Hornhaut beträgt 43 dpt und die Brechkraft der Linse beträgt 19 dpt. Die Refraktion hängt von dem Verhältnis der Augenbrechkraft zur Bulbuslänge (normal 23,5 – 24 mm) ab. Bei vorliegender Emmetropie vereinigt sich der von den brechenden Medien des Auges gebrochene Strahl direkt auf der Netzhaut. Stimmt das Verhältnis von Brechkraft und Bulbuslänge nicht, liegt eine Ametropie vor (Hahn 2012, S.245). Liegt der Brennpunkt vor der Fovea, liegt eine Myopie (Kurzsichtigkeit) vor. Das Auge ist hier meist zu lang. Liegt der Brennpunkt hingegen hinter der Fovea, beziehungsweise ist das Auge zu kurz, liegt eine Hyperopie (Weitsichtigkeit) vor. Die Myopie kann mit einem Minusglas (Zerstreuungslinse) und die Hyperopie kann mit einem Plusglas (Sammellinse) behandelt werden (Hahn 2012, S.248-249). Bei Kleinkindern und Neugeborenen liegt physiologisch eine Hyperopie vor. Eine Myopisierung erfolgt meist im Jugendalter (Hahn 2012, S.245).

Eine objektive Bestimmung der Refraktion kann mit Hilfe der Skiaskopie oder mit der automatischen Messung durch ein Refraktometer erreicht werden. Hierzu sollte die

Akkommodation mittels Zykloplegie gelähmt werden, da ansonsten durch die Naheinstellung der Linse falsch myope Werte gemessen werden (Hahn 2012, S.247).

1.1.6.3. Die Untersuchung der Augenmotilität und der Augenstellung

Die Augenmotilität wird untersucht, indem man das Kind, beziehungsweise den Patienten, bei fixiertem Kopf auffordert, einem Lichtpunkt oder dem Finger des Untersuchers in verschiedene Richtungen zu folgen (oben, unten, nasal, temporal, schräg…). Bei Lähmungen eines oder mehrerer Augenmuskeln sowie pathologischer neurologischer Innervation kann es hierbei zu Auffälligkeiten kommen (Hahn 2012, S.221).

Liegt ein Strabismus vor, erkennt man dies anhand einer pathologischen Augenstellung. Zur Überprüfung der Augenstellung wird ein Abdecktest durchgeführt. Es gibt zwei Varianten des Abdecktests.

Einseitiger Abdecktest: Der Patient fixiert einen Lichtpunkt. Ein Auge wird daraufhin abgedeckt. Erfolgt nun bei dem nicht abgedeckten Auge eine Einstellbewegung, liegt ein manifestes Schielen, auch Heterotropie genannt, vor. Von einer Exotropie spricht man, wenn die Einstellbewegung von temporal nach nasal erfolgt. Bei einer Esotropie liegt eine Einstellbewegung von nasal nach temporal vor. Bei einer Hypertropie erfolgt die Einstellbewegung von oben nach unten, bei einer Hypotropie von unten nach oben (Hahn 2012, S.222).

Alternierender Abdecktest: Hierbei werden beide Augen abwechselnd abgedeckt um ein latentes Schielen zu diagnostizieren (Heterophorie). Wenn sich keine Einstellbewegung zeigt, liegt eine Orthophorie vor.

Der Grad des Schielwinkels kann mit Hilfe von vorgehaltenen Prismen bestimmt werden.

1.1.6.4. Die Untersuchung von Stereopsis (räumlichem Sehen) und Simultansehen

Mit Stereopsis wird das räumliche 3D Sehvermögen bezeichnet. Es kann mit Hilfe verschiedener Tests überprüft werden (Titmus-Stereotest; Lang-Stereotest; TNO-Test). Der Proband muss mit beiden Augen querdisparate Prüfbilder unter Farbtrennung oder Polarisationstrennung erkennen. Der Lang-Test erfolgt ohne Brille. Beim TNO-Test wird eine Rot-Grün-Brille benötigt, beim Titmus-Test eine Brille mit Polarisationsfilter. Bei vorhandenem Stereosehen setzten sich die querdisparaten Bilder zu einem dreidimensionalen Bild zusammen (Hahn 2012, S.224). Diese Tests sind sehr gut auch schon bei kleinen Kindern anwendbar. In unseren Untersuchungen griffen beispielsweise die Kinder bei vorhandenem Stereosehen nach den Flügeln der dreidimensional abgebildeten Fliege.

Die qualitative Prüfung des Simultansehens kann mit Hilfe des Bagolini-Lichtschweiftests durchgeführt werden. Hierbei betrachtet der Patient einen Lichtpunkt durch spezielle Gläser. Die Gläser haben fein eingeritzte Streifen, die den einfallenden Lichtstrahl streuen. Für die Probanden erscheint dieser Lichtstrahl dadurch als Strich. Bei vorhandenem Binokularsehen vereinigen sich die jeweiligen Striche von rechtem und linkem Auge und werden zu einem Kreuz. Ist ein Auge supprimiert, wird nur ein Strich erkannt (Hahn 2012, S.224).

1.2. Grundlagen der Untersuchungsgeräte

1.2.1. Heidelberger Retina Tomograph

Der Heidelberg Retina Tomograph (HRT) erlaubt eine reproduzierbare, genaue und schnelle Ausmessung der zentralen Retina und des Sehnervenkopfes (Ackermann & Pillunat 2012, Ferreras et al. 2008, Greaney et al. 2002). Zur Nutzung dieser Untersuchungsmethode für die Diagnostik wurden für Erwachsene umfangreiche normative Datenbanken erstellt (Ramdas et al. 2011).

Die HRT Technik wurde bislang vorrangig zur Erfassung und Verlaufskontrolle der Sehnervenveränderungen beim Glaukom und okulärer Hypertension bei Erwachsenen eingesetzt (Vizzeri et al. 2009, Zangwill et al. 1996). Einige Arbeiten konnten jedoch zeigen, dass diese Untersuchungstechnik auch bei der Beurteilung anderer Erkrankungen des Sehnerves, wie z.B. der Papillenhypolasie und des Papillenödems, diagnostisch hilfreich sein kann (Göbel et al. 1997, Pang &Frantz 2008, Ruberto et al. 2006).

1.2.1.1. Das Prinzip der Scanning-Laser-Tomographie

Die ersten Techniken der Scanning-Laser-Tomographie wurden 1980 von Webb und Bille in Boston beziehungsweise Heidelberg entwickelt (Burk 2012). Mit Hilfe der Scanning-Laser-Tomographie lassen sich dreidimensionale Strukturaufnahmen des Sehnervenkopfes erstellen (Kruse et al. 1989). Die Bilder werden aus Messwerten des Intensitätsprofils von reflektiertem Licht errechnet. Ein Laser schwacher Intensität tastet mit sehr hoher Geschwindigkeit den Augenhintergrund Stück für Stück ab. Das ausgesendete Licht wird vom Gewebe reflektiert und gestreut. Dieses zum Gerät zurückkommende Licht wird mittels eines Detektors aufgenommen und in Bilder umgerechnet (Burk 2012). Um eine dreidimensionale Bilddarstellung zu ermöglichen wird eine minimale Tiefenschärfe benötigt, welche durch einen konfokalen optischen Aufbau des Gerätes gewährleistet wird. Damit ist gemeint, dass lediglich die reflektierten Anteile gemessen und registriert werden, welche unmittelbar aus dem Bereich der Fokalebene stammen. Desweiteren wird eine Serie optischer Schnittbilder aus in den gleichen Abständen angeordneten Fokalebenen benötigt (Burk 2012). Mittlerweile hat sich das Prinzip der Scanning-Laser-Tomographie als Standardmethode in der Augenheilkunde etabliert. Vor allem zur Detektion und Verlaufsdokumentation von Glaukom-Patienten hat sich dieses Verfahren bewährt (Burk 2012). Durch die recht unkomplizierte Handhabung, die nicht invasive und für den Patienten nicht unangenehme Untersuchungsweise, sowie durch die schnelle Durchführung ist diese Methode der Diagnostik sehr beliebt. Zudem besitzt die Methode eine hohe Reproduzierbarkeit sowie eine hohe Messgenauigkeit (Burk et al. 2000).

1.2.1.2. Funktionsweise des HRT II

Der Heidelberger Retina Tomograph (HRT) ist ein konfokales Scanning-Laser-Ophthalmoskop, welcher den Sehnerven mit einem Laserstrahl sehr schwacher Intensität (Klasse 1, Wellenlänge 670 nm) dreidimensional scannt. Mit Hilfe des HRT kann der vordere und hintere Augenabschnitt dargestellt werden (Heidelberg Engineering, Deutschland). Der HRT sendet Licht ins Gewebe, welches durch zwei oszillierende Spiegel gelenkt werden kann (Ackermann & Pillunat 2012). Von einem sehr sensitiven Detektor wird das vom Gewebe reflektierte Licht aufgefangen. Das Intensitätsprofil des reflektierten Lichtes wird gemessen und analysiert. Das topographische Bild ergibt sich aus der Bestimmung der Tiefenlage (z-Achse) des Intensitätsmaximums jedes gemessenen Bildpunktes (Burk 2012). Punkt für Punkt wird eine Ebene von 384 mal 384 Bildpunkten abgetastet (Ackermann & Pillunat 2012). Der HRT misst verschiedene Fokusebenen. Mehrere Fokusebenen hintereinander führen schließlich zu einem dreidimensionalen Bild (Webb et al. 1987). Die Höhenmesswerte werden anschließend vom Gerät farbkodiert wiedergegeben (Burk 2012).

Ursprünglich sind die durch das Gerät ermittelten Farben schwarz und weiß. Zur besseren Unterscheidung der verschiedenen Intensitätswerte werden diese zwei Farben in eine Farbskala umgewandelt, welche von weiß bis dunkelrot reicht (Burk 2012). Bei dieser Farbskala stehen dunkle, das heißt in den Rotton gehende Farben, für erhöhte Strukturen, helle, das heißt in Richtung weiß gehende Farben, stehen für gegenüber der Referenzebene gelegene tiefere Strukturen (Alexandrescu et al. 2010).

Nachdem der Untersucher manuell die Begrenzung des Papillenrandes auf dem Computerbild markiert hat, wird das reflektierte Licht elektronisch zu dreidimensionalen Bildern verarbeitet und ausgewertet. Mittels des HRT kann die Papillenoberfläche digital kartiert und die Größe sowie der Randsaum der Papille bestimmt werden (Burk et al. 1991). „Insbesondere bei steiler Exkavation ist es wichtig, dass die Papillengrenzmarkierung sicher außerhalb der Exkavation platziert wird, da alle Tiefenmesswerte in Relation zu der Konturlinienposition bestimmt werden“ (Burk 2012).

Die vom Untersucher abhängige Lage der Konturlinie kann die Ergebnisse beträchtlich beeinflussen (Hermann et al. 2005). Nach Lage der Papillengrenze wird die

Referenzebene, welche für die Parameterberechnung benötigt wird, automatisch vom Gerät festgelegt (Burk et al. 2000). Die Referenzebene liegt 50 µm unterhalb der durchschnittlichen Höhenkontur der Retina und zwischen 350° und 356° entlang der Konturlinie. Das Gebiet oberhalb der Referenzebene wird als Randfläche, das Gebiet unterhalb der Referenzebene als Exkavationsfläche (Cup) definiert (Leung et al. 2007).
Der HRT nimmt bei jeder Untersuchung drei Bildserien auf, anschließend werden die gemessenen Daten gemittelt. Die Standardabweichung sollte unter 35 µm liegen (Burk 2012). Negativ auf die Bildqualität wirken sich ein pathologischer beziehungsweise instabiler Tränenfilm sowie Transparenzverluste der optischen Medien aus (Burk 2012).

1.2.2. Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (OCT) wurde 1991 von Huang et al. zum ersten Mal eingeführt und entwickelte sich von da an immer mehr zu einem wichtigen Diagnoseinstrument für verschiedenste Erkrankungen des Sehnervens und der Netzhaut (van Velthoven et al. 2007). Durch die optische Kohärenztomographie kann kontaktlos und in vivo die peripapilläre retinale Nervenfaserschicht, der Sehnervenkopf sowie die Netzhaut aufgenommen und beurteilt werden (Hoffmann 2012, Kim et al. 2007). Es hat sich herauskristallisiert, dass mit Hilfe der OCT-Untersuchung mit wenig Aufwand bereits frühzeitige Veränderungen der Retina oder des Sehnervenkopfes festgestellt werden können (Jeoung et al. 2005). Desweiteren konnte gezeigt werden, dass die mit der OCT ermittelten Werte in hohem Maße mit histologischen ex-vivo-Untersuchungen der Retina korrelieren (Blumenthal et al. 2009). Diese offensichtlichen Vorteile haben dazu geführt, dass die optische Kohärenztomografie in den Augenkliniken und mittlerweile auch Augenpraxen weit verbreitet ist.

1.2.2.1. OCT Ergebnisse bei Frühgeborenen

Es gibt wenige Studien, die den Sehnerven von Frühgeborenen mit der optischen Kohärenztomographie untersucht haben. Tong et al haben gezeigt, dass frühgeborene

Kinder einen größeren vertikalen Exkavationsdurchmesser und ein größeres Verhältnis der Exkavation zum Papillendurchmesser haben als termingeborene Kinder (Tong et al. 2014). Park und Oh haben eine höhere totale Nervenfaserschichtdicke und eine höhere Dicke der äußeren Körnerschicht an der Fovea sowie eine abnehmende Dicke der Aderhaut 3,0 mm temporal der Fovea bei Frühgeborenen festgestellt. Die Sehschärfe korrelierte damit nicht (Park & Oh 2012). Eine größere zentrale Netzhautdicke bei Frühgeborenen im Vergleich zu Normalgeborenen zeigten auch Ecsedy et al. (Ecsedy et al. 2007).

1.2.2.2. Funktionsweise der OCT

Die OCT kann mit einem Ultraschallgerät verglichen werden. Es werden jedoch statt Schallwellen die Kohärenzeigenschaften des Lichtes genutzt, um die Entfernung der streuenden Medien im Auge zu ihrer Ausgangsquelle zu messen (Hoffmann 2012). Bei der OCT-Untersuchung werden auf einem Bildschirm zwei und dreidimensionale Bilder des Augenhintergrundes erstellt. Die genutzten Wellenlängen variieren von Gerät zu Gerät. Eine Wellenlänge von 800 nm galt lange als optimal, da das Licht im Auge wenig abgeschwächt wurde (Unterhuber et al. 2005). Die physiologische Schichtung der Netzhaut beinhaltet eine unterschiedliche Brechkraft dieser sowie eine unterschiedliche axiale Entfernung zur aussendenden Lichtquelle. Das von der OCT ausgesendete Licht wird unterschiedlich stark von den einzelnen Schichten der Netzhaut reflektiert. Diese Reflexion des vom Gerät ausgesendeten Messstrahls hängt von der Entfernung, der Dicke und der Reflexivität der Strukturen ab (Hoffmann 2012). Durch eine computergesteuerte Verrechnung können diese unterschiedlichen Reflexionsintensitäten sowie die entstandene Laufzeitverzögerung in ein Bild umgewandelt werden. Somit kann ein hochauflösendes Schnittbild der Retina erstellt werden.

Insgesamt besitzt das Verfahren eine hohe Auflösung (bis zu 10 µm), weshalb es sich gut zur Diagnostik der Netzhaut und der Papille eignet (Schumann et al. 1995). Vorteil der Methode ist, dass sie keine Gefahr einer gesundheitlichen Schädigung beinhaltet,

schnell durchzuführen ist, eine In-vivo-Darstellung von intraretinalen Mikrostrukturen erlaubt und keine Pupillendilatation erfordert.
Die retinale peripapilläre Nervenfaserschichtdicke (RNFL) wird ermittelt, indem der durchführende Untersucher einen 3,4 mm im Durchmesser großen Kreis um den Sehnervenkopf legt (Ishikawa et al. 2002).
Die weitere Entwicklung der OCT von der Time-Domain-OCT bis hin zur Spectral-Domain-OCT, welche auch beim hier verwendeten RTVue 100 genutzt wird, sorgte für eine kürzere Untersuchungszeit und eine bessere Auflösung, was für die Untersuchung insbesondere von Kindern von Vorteil ist (Ishikawa et al. 2002).

1.2.2.3. Das Prinzip der Time-Domain-OCT

Bei der Time-Domain OCT (TD-OCT) wird ein Laserstrahl mit einer Wellenlänge von 840 nm verwendet. Dieser Strahl wird in einen Messstrahl und in einen Referenzstrahl aufgespalten. Der Messstrahl gelangt in das zu untersuchende Medium und wird dort je nach optischen Eigenschaften des Gewebes reflektiert. Der Referenzstrahl hingegen wird von einem Spiegel, welcher in der Position variabel ist, reflektiert. Der Messstrahl und der Referenzstrahl vereinigen sich nach ihrer Reflektion wieder und die Interferenz dieser beiden Strahlen wird gemessen. Der Referenzstrahl kann durch die variable Position des Spiegels in seiner Länge verändert werden und ermöglicht so die Darstellung verschiedener Schichten wie zum Beispiel die Schichten der Retina (Hoffmann 2012).

1.2.2.4. Das Prinzip der Fourier-Domain-OCT

Die Fourier-Domain-OCT (FD-OCT) ist die Weiterentwicklung der TD-OCT. Die Aufnahmegeschwindigkeit und die Auflösung wurden hierbei verbessert. Es wird nicht die Zeitänderung sondern die Interferenz der einzelnen spektralen Komponenten erfasst. Die Informationsverarbeitung geschieht mittels „Fourier-Transformation“, dies sind komplexe mathematische Algorithmen (Hoffmann 2012). Der Vorteil der FD-OCT im Vergleich zur TD-OCT ist die simultane Messung der Tiefe ohne eine notwendige

Veränderung der Position des Spiegels (van Velthoven et al. 2007). Diese Technik wird auch in der für die Datenerhebung der Studie verwendeten RTVue-100 OCT genutzt.

1.3. Frühgeborene Kinder

Vor allem bei frühgeborenen Kindern und Kindern mit geringem Geburtsgewicht ist das Risiko Augenerkrankungen zu entwickeln im Vergleich zur Normalpopulation deutlich erhöht (Kuck et al. 1992). Myopie, Strabismus, eine Einschränkung des Sehvermögens und ein vermehrter Astigmatismus sind bei den Frühgeborenen häufiger vorhanden (Al-Haddad et al. 2017, Holmström et al. 2014).

1.3.1. Definition der Frühgeburtlichkeit

Frühgeborene sind laut Definition Neugeborene mit einem Gestationsalter von weniger als 37 Schwangerschaftswochen (SSW) beziehungsweise weniger als 259 Tagen (Jorch & Hübler 2015, S.70). Die Zeitspanne berechnet sich ab dem 1. Tag der letzten Periode (Jorch & Hübler 2015, S.70). Auch Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 2.500 g werden als Frühgeborene bezeichnet (Jorch & Hübler 2015, S.70-71). In Deutschland liegt die Prävalenz der Frühgeburtlichkeit bei 8-10 % aller Geburten (Goldenberg & Rouse 1998, Jorch & Hübler 2015, S.71). Laut Jorch und Hübler werden in Deutschland zurzeit etwa 8.000 Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g geboren, ca. 15.000 Neugeborene weisen in Deutschland ein Gestationsalter unter 32 SSW auf (Jorch & Hübler 2015, S.71).

1.3.2. Retinopathia Praematurorum

Retinopathia Praematurorum = die Frühgeborenenretinopathie

1.3.2.1. Definition

Laut Jandeck et al. ist die Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia praematurorum, ROP) Folge einer gestörten retinalen Gefäßentwicklung bedingt durch die Frühgeburtlichkeit (Jandeck et al. 2008).

1.3.2.2. Epidemiologie

In Deutschland werden pro Jahr etwa 720.000 Kinder auf die Welt gebracht. Von diesen 720.000 Kindern sind ca. 10% frühgeboren, 1% werden vor der 32. Schwangerschaftswoche geboren (Lorenz 2008). Dank der sich immer weiter entwickelnden Technik und den medizinischen Kenntnissen können auch frühgeborene Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 750 g zu einem recht hohen Anteil überleben (Lorenz 2008). Zurzeit entwickeln in Deutschland jährlich etwa ca. 240-400 Risikokinder eine therapiebedürftige ROP (Lorenz 2008, Stahl & Göpel 2015). Unter einem Geburtsgewicht von 1.250 g sind ca. 8% aller Kinder betroffen (Lorenz & Moore 2006, S.63-77), ca. 16% aller vor der 28. Schwangerschaftswoche geborenen Kinder entwickeln eine ROP (Rettwitz-Volk 2003), ca. 20% vor der 25. SSW geborenen Kinder in Deutschland entwickeln eine behandlungsbedürftige ROP (Stahl & Göbel 2015). Ohne Therapie kann es bei Kindern im Schwellenstadium in mindestens 50% zu einer meist irreversiblen Netzhautablösung mit Seheinschränkungen bis hin zur Blindheit kommen (Lorenz 2008).

1.3.2.3. Inzidenz

Insgesamt ist die Frühgeborenenretinopathie mit einer Inzidenz von 0,12% eine seltene Erkrankung (Lad et al. 2008). In einer Studie von Mitsiakos und Papageorgiou beträgt die Inzidenz 15,6% (Mitsiakos & Papageorgiou 2016). Nach einer aktuellen Studie von Edy Siswanto und Sauer ist die Inzidenz der ROP in den Industrieländern und insbesondere in den Schwellenländern jedoch angestiegen (Edy Siswanto & Sauer 2017). Dies wird mit der immer höheren Überlebenswarscheinlichkeit von Kindern mit

einem sehr niedrigen Geburtsgewicht begründet. In dieser Studie wird jedoch auch erwähnt, dass sich die Daten auf die indonesische Bevölkerung beziehen und die Inzidenz der ROP in Indonesien höher ist als in besser entwickelten Ländern, vermutlich wegen der weniger strikten Sauerstoffüberwachung in Indonesien (Edy Siswanto & Sauer 2017). Dieses Phänomen trifft insbesondere für die Schwellenländer zu (Gilbert 2008).

In Deutschland liegt die Inzidenz der therapiebedürftigen ROP bei 2-5% (Stahl & Göpel 2015). Die Wahrscheinlichkeit für die Therapiebedürftigkeit ist umso höher, je geringer die SSW sind, wenn das Kind auf die Welt kommt.

1.3.2.4. Pathogenese

Durch den intrauterin geringen Sauerstoffanteil und durch Wachstumsfaktoren werden die Gefäße der Netzhaut zum Wachsen angeregt. Das Wachsen der Gefäße beginnt etwa ab der 16. SSW (Foos & Kopelow 1973). Normalerweise ist das Gefäßwachstum bis zum errechneten Geburtstermin vollständig abgeschlossen (Goebeler et al. 2011, S.64). Bei zu früh geborenen Kindern kann es zur Frühgeborenenretinopathie oder ROP = retinopathy of prematurity kommen. Das liegt daran, dass der Fetus in einer im Vergleich zum extrauterinen Milieu relativen Hypoxie mit einem arteriellen PO_2 von 25-35 mmHg verglichen mit 95-100 mmHg beim gesunden Erwachsenen lebt (Pelken & Maier 2008). Die physiologisch intrauterin ablaufende Netzhautreifung und Gefäßentwicklung der Netzhaut endet mit der Geburt eines Frühgeborenen abrupt. Extrauterin setzt beim Neugeborenen der pulmonale Gasaustausch ein, was zu einer erhöhten Sauerstoffsättigung und zu einem erhöhten Sauerstoffpartialdruck im Vergleich zum intrauterinen Niveau beim Säugling führt (Oberacher-Velten & Segerer 2015; Pelken & Maier 2008). Durch die unphysiologisch hohe Sauerstoffverfügbarkeit kommt es beim Frühgeborenen zu einer geänderten Genexpression. Dies führt unter anderem zu einer vorübergehend gedrosselten Erythropoetin-Produktion, welche zur Frühgeborenenanämie sowie zu einer reduzierten VEGF-Bildung beiträgt Diese spielt eine wichtige pathogenetische Rolle bei der Entstehung der ROP (Oberacher-Velten & Segerer 2015, Pelken & Maier 2008, Sonmez et al. 2008). Ein weiterer entscheidender Entstehungsfaktor für die ROP ist die

Beatmung der Frühgeborenen mit Sauerstoff, weshalb insbesondere Kinder mit vorhandenem Atemnotsyndrom gefährdet sind. Durch die beatmungsbedingte erhöhte Sauerstoff-Spannung im Blut der Neugeborenen unterbleibt das weitere Wachstum der Netzhautgefäße in Richtung Ora serrata. Die Reifung der Netzhautperipherie in den ersten postnatalen Wochen sorgt dafür, dass der Metabolismus ansteigt und der Bedarf an Sauerstoff zunimmt, was wiederum zum VEGF Anstieg führt (Stahl & Göpel 2015). VEGF kann bei hohen Konzentrationen dafür sorgen, dass neue pathologische Gefäße zu wachsen beginnen (Sonmez et al. 2008). Diese sprießen bis in den Glaskörper hinein. Bedingt durch die Vasoproliferation kann es zu Blutungen kommen, da gerade diese Gefäße instabil sind (Grehn 2012, S.242-243). Die neu gebildeten pathologischen Gefäße enthalten unter anderem Myofibrillen, welche sich kontrahieren können. Diese Eigenschaft kann für eine traktive Netzhautablösung sorgen bis hin zur vollständigen Erblindung (Lorenz 2008, Oberacher-Velten & Segerer 2015). Neben dem VEGF spielt noch ein anderer Faktor eine wichtige Rolle in der Pathogenese der ROP, der Insulin-like Growth Factor (IGF-1). Er wird in der Leber produziert (Oberacher-Velten & Segerer 2015). Bei einem zu niedrigen IGF-1 Spiegel kann auch in Anwesenheit von VEGF die nomale Vaskularisation nicht stattfinden. Gleichzeitig kann sich eine Frühgeborenenretinopathie erst entwickeln, wenn sowohl ein erhöhter Spiegel an VEGF als auch ausreichend IGF-1 vorhanden sind (Löfqvist et al. 2006, Smith et al. 1999).

1.3.2.5. Risikofaktoren

Da die ROP fast ausschließlich bei Frühgeborenen auftritt, zählt die Unreife zu den wichtigsten Risikofaktoren. Generell gilt, je unreifer das Neugeborene, desto höher das Risiko (Pelken & Maier 2008, Stahl & Göpel 2015). Ein wichtiger weiterer Risikofaktor für die Entwicklung einer ROP ist ein niedriges Geburtsgewicht (Akkoyun et al. 2006, Hwang et al. 2015, Mitsiakos & Papageorgiou 2016). Auch scheinen ein persistierender Ductus arteriosus botalli, eine Sepsis, eine nekrotisierende Enterocolitis sowie eine Beatmung länger als 7 Tage Risikofaktoren zu sein (Hwang et al. 2015, Mitsiakos & Papageorgiou 2016).

Desweiteren erhöhen Bluttransfusionen oder ein komplizierter postpartaler Verlauf das Risiko des Kindes, eine ROP zu entwickeln (Hesse et al. 1997, Pelken & Maier 2008). Durch Bluttransfusionen werden dem Frühgeborenen adulte HbA-haltige Erythrozyten transfundiert und keine beim Neugeborenen vorkommende HbF-haltigen Erythrozyten. Die HbA-haltigen Erythrozyten haben im Vergleich zu den HbF-haltigen Erythrozyten eine niedrigere Sauerstoff-Affinität und geben daher vermehrt Sauerstoff an die Retina ab. Studien haben postuliert, dass dies zur ROP beitragen kann, es existieren jedoch bisher noch nicht genügend Daten dazu (Cooke et al. 1993, Hesse et al. 1997, Pelken & Maier 2008).

Unklar ist auch der Einfluss von rekombinantem Erythropoetin. Eine aktuelle Studie hat gezeigt, dass die frühe Behandlung mit rekombinantem Epo die Häufigkeit der ROP erhöhen könnte (Ohlsson & Aher 2014).

Reife Neugeborene mit bis zur Ora serrata vaskularisierter Netzhaut entwickeln auch bei O_2-Therapie keine ROP (Grehn 2012, S.243). Vor allem eine unkontrollierte Beatmung mit Sauerstoff ist ein großer Risikofaktor für die Entwicklung einer ROP (Pelken & Maier 2008, Stahl & Göpel 2015). Durch die nach der Geburt unphysiologisch bestehende Hyperoxie für den frühgeborenen Feten und eine eventuelle weitere Mehrbelastung mit Sauerstoff durch eine eingeleitete Beatmung können Sauerstoffradikale entstehen. Dies geschieht, indem das Sauerstoffmolekül bei Hyperoxie nicht 4, sondern nur 1-3 Elektronen aufnimmt. Die so entstandenen Radikale beeinträchtigen Enzymfunktionen, zerstören Membranen durch Lipidperoxidation, schädigen die DNA und können Apoptose induzieren. Insbesondere Frühgeborene sind sehr anfällig gegenüber freien Radikalen, da sie nur über eine eingeschränkte Aktivität von Enzymen (Superoxiddismutase; Glutationreduktase) zum Abbau dieser Radikale verfügen (Thibeault 2000). Aus diesem Grund ist eine vorsichtige und zurückhaltende Beatmung in der Prävention einer ROP äußerst wichtig. Grenzwerte von der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO_2) oder der arteriellen Sauerstoffspannung (PaO_2) ab der es zu einer ROP kommen kann gibt es noch nicht (Pelken & Maier 2008). Allerdings ist bekannt, dass die Dauer der transkutan gemessenen Sauerstoffspannung über 80 mmHg (Flynn et al. 1992) sowie die künstliche Beatmung eine wichtige Rolle in der Entstehung der ROP spielen (Zecca et al. 2006).

Hinsichtlich der Frage nach der Sauerstoffkonzentration kamen Manley et al. zu dem Ergebnis, dass eine erhöhte Sauerstoffkonzentration von 91% bis 95% im Vergleich zu einer Sauerstoffkonzentration von 88% bis 92% zu einem Anstieg der Retinopathierate sowie zu einem Anstieg der Schwere einer ROP führt (Manley et al. 2016).
Ein schneller Wechsel zwischen Hyperoxie und Hypoxie hat nach aktuellen Studien auch einen negativen Einfluss auf die Entstehung der ROP (Coleman et al. 2008).
Weitere mögliche Risikofaktoren wie die Hyperkapnie, systemische Infektionen, systemische Steroidgaben, Hyperglykämien, vaginale Entbindung, genetische Einflüsse und pränataler oxidativer Stress sind Gegenstand aktueller Studien, ihr Einfluss ist noch nicht hinreichend geklärt (Pelken & Maier 2008).

1.3.2.6. Stadien

Die ROP wird in 5 Stadien, welche jeweils einer unterschiedlichen Therapie bedürfen, unterteilt.

1. Die vaskuläre Zone wird von der avaskulären Zone durch eine Demarkationslinie getrennt
2. Eine prominente Leiste ist in der Übergangszone zu erkennen, sie kann vaskularisiert sein
3. Vasoproliferative Phase (Gefäße wachsen in den Glaskörper)
4. Traktionsablatio durch Schrumpfung
   4a = ohne Abhebung der Makula
   4b = mit Abhebung der Makula
5. Totale Netzhautablösung sowie retrolentale Fibroplasie

(Grehn 2012, S.243, Jandeck & Stahl 2012)

Zusätzlich zu den Stadienmerkmalen können noch weitere Kategorien der ROP vorliegen. Von einer „Plus-Disease“ wird zum Beispiel bei Vorliegen von Gefäßschlängelungen (Torturositas der Gefäße) und von pathologischen Gefäßdilatationen in mindestens 2 Quadranten, von einer Glaskörpertrübung, von einer Irishyperämie oder einer Irisrigidität gesprochen. Dies alles spricht für einen

pathologisch erhöhten Blutfluss, welcher die Prognose insgesamt verschlechtert (Lorenz 2008, Jandeck & Stahl 2012). Eine „Pre-plus Disease“ bezeichnet ein Stadium, welches noch nicht ganz das Stadium der Plus-Disease erreicht hat. Hier besteht eine abnorme Dilatation und Gefäßschlängelung im Bereich des hinteren Pols. Eine Sonderform ist die „aggressive posteriore ROP“. Sie dehnt sich zirkulär aus und folgt nicht den üblichen Stadien. Dieses Sonderstadium ist gefährlich, da es sehr schnell in das 5. Stadium übergehen kann. Das Stadium ist durch eine prominente Plus Disease vor allem im posterioren Bereich charakterisiert (Jandeck & Stahl 2012).

1.3.2.7. Weitere Einteilungen

Neben der Einteilung in Stadien wird auch eine Einteilung in Zonen vorgenommen. Diese richtet sich nach der Vaskularisationsgrenze und wird in drei Zonen gegliedert.
Zone 1 = zweifache Makulapapillendistanz
Zone 2 = Kreis mit einem Radius von der Papille bis nasal zur Ora serrata
Zone 3 = peripherer Bereich jenseits von Zone 1 und 2
(Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity 1984).
Eine andere Einteilung ist die Klassifikation nach der Early-Treatment-of-Retinopathy-of-Prematurity-Gruppe ETROP. Hierbei wird die ROP in Typ 1 und Typ 2 unterteilt.
Typ 1 ROP = Zone 1, jedes Stadium mit „plus disease“; Zone 1, Stadium 3 ohne „plus diseaese“; Zone 2, Stadium 2 und 3 mit „plus disease“
Typ 2 ROP = Zone 1, Stadium 1 oder 2 ohne „plus disease“; Zone 2, Stadium 3 ohne „plus disease“
(Good et al. 2004, Lorenz 2008). Diese Einteilung hat sich bisher im deutschem Sprachraum noch nicht durchgesetzt.

1.3.2.8. Screening

Nach Stand der aktuellen Leitlinien muss ein ROP-Screening bei allen frühgeborenen Kindern mit einem Gestationsalter von weniger als 32 Wochen durchgeführt werden. Dieses Screening ist unabhängig davon, ob das Kind beatmet wurde oder nicht. Sollte

das Gestationsalter nicht genau bekannt sein, zählt ein Geburtsgewicht von unter 1.500g als Grenzwert. Desweiteren ist das Screening für Kinder vorgesehen, welche ein Gestationsalter zwischen 32 und 36 Wochen haben und zusätzlich postnatal mehr als 3 Tage Sauerstoff erhalten haben (Jandeck 2008, Lorenz & Moore 2006). Die erste augenärztliche Untersuchung sollte in der 6. postnatalen Woche (Lebenstag 36-42) erfolgen aber nicht vor einem postmenstruellen Alter von 31 Wochen. Wenn keine therapiebedürftige ROP vorliegt, sollte sich die Terminierung von Folgeuntersuchungen nach dem jeweiligen Augenhintergrundbefund richten. Bei Stadium 1 und 2 ohne Plus-Disease reicht eine regelmäßige Kontrolle im Abstand von 14 Tagen, bei Stadium 3 wird mindestens eine wöchentliche Kontrolle benötigt. Wöchentliche Untersuchungen des Fundus sind auch im Stadium 1 notwendig, wenn sich die Demarkationslinie in Zone 1 befindet. Das ROP-Screening kann beendet werden, wenn die periphere Netzhaut zirkulär vollständig vaskularisiert ist (Lorenz 2008).

1.3.2.9. Therapie

Die Therapie der ROP richtet sich nach den vorliegenden Stadien. In 85% der Fälle kommt es im Stadium 1 und 2 zur spontanen Ausheilung (Lang & Gareis 2008, S.327). Im Stadium 3 kann eine Laser- oder Kryokoagulation der Netzhaut notwendig sein. Diese wird im nicht perfundierten Netzhautbereich angewendet. Behandlungsbedarf besteht nach der internationalen Klassifikation (ICROP), wenn in Zone 1 oder 2 ein Schwellenstadium, auch Threshold Disease genannt, besteht. Dieses Stadium ist „[…] durch extraretinale Proliferationen mittelschwerer Ausprägung über mindestens 5 zusammenhängende oder 8 nicht zusammenhängende Stunden in Verbindung mit „plus disease“ charakterisiert.“ (Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity 1984, Lorenz 2008).

Nach der neueren ETROP Einteilung ist bei Typ-1-ROP eine Behandlungsindikation gegeben (Zone 1, jedes Stadium mit „plus disease“; Zone 1, Stadium 3 ohne „plus diseaese“; Zone 2, Stadium 2 und 3 mit „plus disease“) (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group 2003, Lorenz 2008). Eine Ausdehnung der Stadien nach Uhrzeiten (wie in der ICROP-Klassifikation) spielt hierbei keine Rolle. Eine Typ-2-ROP wird kontrolliert (Lorenz 2008). Keine Therapie ist in der Regel bei

Zone-3-Erkrankungen notwendig (Lorenz 2008). Die Therapie erfolgt in der Regel mittels Laserkoagulation, sie ist nach aktuellen Studien der früher verwendeten Kryotherapie überlegen (Pearce et al. 1998, White & Repka 1997). Wenn die Therapie zeitnah eingesetzt wird, kann bei behandlungsbedürftiger Frühgeborenenretinopathie in ca. 90% der Fälle eine Regression erreicht werden (Banach & Berinstein 2001). Im Stadium 4a wird meistens eine Vitrektomie unter Erhalt der Linse mit anatomischer Erfolgsrate bis zu 90% durchgeführt (Lorenz 2008, Prenner et al. 2004).

Aktuelle Studien beschäftigen sich mit dem Einsatz von Hemmern der Wachstumsfaktoren des vaskulären Endothels (VEGF-Hemmern, Bevacizumab, Ranibizumab) (Sonmez et al. 2008). Die Datenlage ist trotz erster positiver Ergebnisse (Mintz-Hittner & Kuffel 2008) noch nicht hinreichend geklärt (Lorenz 2008). Neue Studien ermittelten einen positiven Effekt von Bevacizumab auf die ROP, insbesondere im Stadium 3 (Roohipoor et al. 2011, Wu et al. 2011). Allerdings kam es auch zu Komplikationen durch die Bevacizumab-Gabe, wie zum Beispiel Glaskörperblutungen kommen (Wu et al. 2011). Weitere Studien zeigten, dass die Bevacizumab-Gabe durchaus systemisch wirkt und somit den systemischen VEGF-Spiegel des Neugeborenen über einen längeren Zeitraum senken kann (Matsuyama et al. 2010, Sato et al. 2012). Von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft gibt es keine generelle Empfehlung. Die off-label Anwendung von Bevacizumab kann unter kritischer Fragestellung durchgeführt werden. Für eine behandlungsbedürftige ROP in Zone 1 sowie in Zone 2 (posteriore Zone) kann Bevacizumab nach Abwägung der möglichen Risiken eingesetzt werden, zugelassen ist das Medikament jedoch noch nicht (www.dog.org). Für die Stadien 4 und 5 kann nach aktuellen Studien keine Empfehlung für die Therapie mit Bevacizumab gegeben werden. Vor allem bei Stadium 4 gab es des Öfteren traktive Vitreoretinopathien nach Injektion des Medikamentes (Honda et al. 2008, Quiroz-Mercado et al. 2008, Zepeda-Romero et al. 2010).

1.3.2.10. Prophylaxe

Zur Prophylaxe können, neben der grundsätzlichen Vermeidung von Frühgeburtlichkeit und einem streng kontrollierten Einsatz von Sauerstoff, der Mutter antenatal Steroide gegeben werden (Mayatepek 2007, S.132). Außerdem sollte bei beatmeten

Frühgeborenen der O_2-Partialdruck regelmäßig gemessen werden. Screening-Untersuchungen im Sinne von Kontrollen des Fundus mittels indirekter binokularer Ophthalmoskopie sind vorgeschrieben (Grehn 2012, S.245).

Medikamentös wird mit intravenösen Injektionen von D-Penicillinamin und intramuskulären Gaben von Vitamin A versucht, einer Entstehung der ROP entgegenzuwirken (Christensen et al. 2007, Darlow & Graham 2002). Diesbezüglich fehlen jedoch Langzeitergebnisse (Pelken & Maier 2008). Auch Vitamin E scheint mittels seiner antioxidativen Wirkung den Schweregrad einer ROP zu vermindern (Raju et al. 1997). Eine durchgeführte Lichtreduktion blieb ohne Erfolg (Reynolds et al. 1998). Zusätzlich ist eine kontinuierliche Messung des transkutanen PO_2 und eine intermittierende Messung des arteriellen PO_2 notwendig, eine alleinige pulsoxymetrische Überwachung der Frühgeborenen ist, da Hyperoxämien nicht erfasst werden, ungeeignet (Chow et al. 2003, Pelken & Maier 2008). Wenn Sauerstoff gegeben werden muss, ist eine konstante Verordnung besser als eine intermittierende Sauerstoffgabe (Chow et al. 2003).

Bei bereits bestehender ROP führt eine gesteigerte Sauerstoffgabe lediglich zu einer Erhöhung pulmonaler Komplikationen (bronchopulmonale Dysplasie) und zu einer längeren Hospitalisierung. Eine Verbesserung des Augenbefundes bleibt aus (STOP-ROP 2000).

1.3.2.11. Langzeitfolgen der ROP

Auch wenn die Frühgeborenenretinopathie insgesamt eher selten ist und die Ursachen größtenteils bekannt sind, kann sie nicht immer verhindert werden (Lang & Gareis 2008, S.326). Häufige Folgen der ROP sind Refraktionsfehler und Strabismus (Gursoy et al. 2014). Auch eine Leukokorie als Folge der retrolentalen Fibroplasie ist möglich (Lang & Gareis 2008, S.326). Eine Studie von Fielder et al. kam zu dem Ergebnis, dass eine Unterscheidung zwischen den Folgen bedingt durch die Frühgeburtlichkeit, den eventuell vorhandenen neurologischen Folgeschäden und zwischen den Folgen durch eine ROP unter Umständen schwierig sein kann (Fielder et al. 2015).

1.3.3. Sehnervenveränderungen bei Frühgeborenen

Durch die frühe Geburt und die dadurch noch nicht vollständig abgeschlossene Entwicklung der Retina und des Sehnerves liegt es nahe, dass sich der Sehnerv von frühgeborenen Kindern vom Sehnerven termingeborener Kinder unterscheidet. Hellström et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Frühgeborene im Vergleich zu Termingeborenen eine signifikant schmalere Papillenfläche („Disc Area"=Gesamtfläche der Papille innerhalb der Kontur) ($p = 0{,}0002$) und Randsaumfläche („Rim Area"=Fläche oberhalb der Referenzebene) ($p = 0{,}0002$) des Sehnerves haben. Es gab keine Unterschiede in der Exkavationsfläche („Cup Area"= Fläche, welche sich unterhalb der Referenzebene befindet). In der Studie wurden 50 frühgeborene Kinder mit einem Alter von 5 bis 9 Jahren mit Hilfe der Ophthalmoskopie und der Aufnahme eines Fundusbildes vom Auge untersucht. Neben den eben genannten Unterschieden des Sehnerves zeigte diese Studie außerdem, dass Kinder mit einer Läsion des ZNS häufig eine unterdurchschnittliche Randsaumfläche hatten (Hellström et al. 2000).

Mit dem HRT konnten die folgenden Veränderungen nachgewiesen werden. Eine Studie von Alshaarawi et al. (2014) untersuchte beispielsweise den Sehnerven von 32 malaysischen frühgeborenen und 32 malaysischen termingeborenen Kindern mit dem HRT III. Es zeigte sich, dass Frühgeborene ein signifikant größeres Randsaumvolumen und eine größere Exkavationstiefe sowie eine kleinere Exkavationsform im Vergleich zu termingeborenen Kindern aufwiesen. Keine signifikanten Unterschiede gab es bei der mittleren Papillenfläche, der Exkavationsfläche, der Randsaumfläche und dem Verhältnis von Exkavation und Papille („cup to disc ratio") (Alshaarawi et al. 2014). Eine Studie von Ruberto et al. beschäftigte sich mit Kindern, welche zwischen der 28. und 35. SSW zur Welt gekommen sind. 14 frühgeborene Kinder wurden zum Zeitpunkt um die Geburt (durchschnittlich 33,45 SSW) untersucht und über die Jahre beobachtet. Im durchschnittlichen Alter von ca. 7,5 Jahren wurden sie erneut untersucht (mittels HRT III und Stratus OCT). Die Vergleichsgruppe mit 15 termingeborenen Kindern hatte ein durchschnittliches Alter von 9,8 Jahren. Im HRT zeigte sich bei den frühgeborenen Kindern eine signifikant kleinere Randsaumfläche. In der OCT zeigte sich bei den Frühgeborenen eine signifikant dünnere Makuladicke in den inneren temporalen und

inferioren Schichten, sowie eine signifikant dünnere superiore und temporale RNFL (Ruberto et al. 2014).

Andere Studien untersuchten die Besonderheiten des Sehnerves und der RNFL von frühgeborenen Kindern nur mit der OCT, die Ergebnisse einer kleinen Auswahl werden hier aufgeführt. In einer Studie von Wang et al. wurde die peripapilläre RNFL von 25 ehemals frühgeborenen Kindern in den USA mit der Spectralis OCT untersucht (Wang et al. 2012). Die Kontrollgruppe bestand aus 54 termingeborenen Kindern. Es zeigte sich, dass die durchschnittliche globale RNFL bei den frühgeborenen Kindern 8% dünner war verglichen mit den termingeborenen Kindern. Die peripapilläre RNFL Dicke war im temporalen Areal bei den Frühgeborenen 6% dicker. Die RNFL war in den übrigen Arealen (superior; inferior; nasal) bei den Termingeborenen 9-13% dicker als bei den Frühgeborenen. In der Gruppe der ehemals frühgeborenen Kinder korrelierte die peripapilläre RNFL Dicke im temporalen Areal negativ mit dem Geburtsalter, mit der Sehschärfe und mit der Dicke der Fovea. Nach Wang et al. legt die bei Frühgeborenen signifikant dünnere durchschnittliche retinale Nervenfaserschicht nahe, dass die Frühgeburtlichkeit mit einer Hypoplasie des Sehnerves im Zusammenhang steht (Wang et al. 2012). Eine Studie von Raffa et al. aus Schweden untersuchte die Augenmorphologie und Funktion der Sehschärfe in Bezug zum generellen Wachstum von frühgeborenen Kindern. Es wurden 50 Kinder im Alter von 8 Jahren und 43 termingeborene Kinder mit der OCT untersucht. Das Volumen der Makula war in der Gruppe der ehemals frühgeborenen Kinder signifikant kleiner. Die mittels der Fundusaufnahme bestimmte Papillenfläche korrelierte mit dem Gewicht und der Größe der Kinder (Raffa et al. 2016). Åkerblom et al. untersuchten in Schweden die RNFL bei 62 ehemals frühgeborenen Kindern mit einem durchschnittlichen Alter von 8,6 Jahren mit der OCT. Die Kontrollgruppe bestand aus 54 termingeborenen Kindern mit einem durchschnittlichen Alter von 10,1 Jahren. 28 Frühgeborene hatten anamnestisch eine ROP. Die RNFL war bei den Frühgeborenen mit schwerer ROP signifikant reduziert, vermutlich durch die Behandlung der avaskulären Netzhaut mit der Kryo- oder Lasertherapie. Diese könnte die Ganglienzellen und die Axone der Ganglienzellen beeinträchtigt und so zu einer Reduktion der RNFL geführt haben. Auch hatten Frühgeborene mit geringem Geburtsgewicht eine dünnere RNFL. Vermutet wird ein negativer Effekt des geringen

Geburtsgewichts auf die neurale Entwicklung. Das Gestationsalter hatte keinen Einfluss auf die RNFL (Åkerblom et al. 2012).

1.3.4. Weitere Veränderungen des Sehnerven bei ZNS Erkrankungen

Sehnervenveränderung gibt es nicht nur bei frühgeborenen Kindern. Brodsky und Glasier fanden beispielsweise heraus, dass bei 30 von 40 Patienten mit einer Hypoplasie des Sehnerves gleichzeitig auch andere Auffälligkeiten des Nervensystems bestanden (Brodsky & Glasier 1993). Jacobson et al. untersuchten die Beziehung zwischen der Morphologie des Sehnerves und dem Zeitpunkt der Entstehung von Gehirnläsionen. Dazu wurden 35 Kinder mit einem periventrikulären Schaden der weißen Substanz untersucht. Von den Augen der Kinder wurde ein Fundusbild angefertigt und analysiert. Als Kontrollgruppe wurden 100 gesunde, termingeborene Kinder genommen. Es zeigte sich, dass 4 der 35 Kinder eine schmale Papillenfläche (optic disc Area) hatten. Diese 4 Kinder wiesen einen Gehirnschaden auf, welcher sich etwa 28 Wochen vor der Geburt entwickelt hatte. 11 Kinder hatten eine große Exkavationsfläche (cup area). Bei 9 von diesen Kindern hatte sich 28 Wochen nach der Geburt eine periventrikuläre Leukomalazie oder eine periventrikuläre Hämorrhagie entwickelt. Insgesamt hatten die Kinder mit einer periventrikulären Leukomalazie beziehungsweise einer periventrikulären Hämorrhagie eine signifikant größere Exkavationsfläche (cup area) (durchschnittlich 0,75 mm^2) als die Kontrollgruppe (durchschnittlich 0,33 mm^2). Die neuroretinale Randsaumfläche war signifikant schmaler (durchschnittlich 1,58 mm^2) als in der Kontrollgruppe (durchschnittlich 2,07 mm^2) (Jacobson et al. 2003). Eine frühere Studie von Jacobson et al. kam zu dem Ergebnis, dass die Sehnervenbeteiligung bei Kindern mit periventrikulärer Leukomalazie oft in Verbindung mit einer normal großen Papille und einer großen Exkavation steht (Jacobson et al. 1997).

Ruberto et al. untersuchten seinerseits die Papillenexkavation von Kindern mit zerebraler Sehstörung mit dem HRT II. Dazu wurden 24 Kinder mit zerebraler Sehstörung untersucht, das durchschnittliche Alter lag bei 7,28 Jahren. Das Vergleichskollektiv war eine Gruppe aus 88 gleichaltrigen gesunden Kindern. Die

durchschnittliche Papillenfläche war bei Kindern mit zerebraler Sehstörung kleiner, das Verhältnis von Exkavation zu Papille größer, die Randsaumfläche war reduziert und die Nervenfaserschicht war dünner im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch zeigte sich eine temporale Atrophie des Sehnerves bei den beeinträchtigten Kindern (Ruberto et al. 2006).

Zusammenfassend ist erkennbar, dass sich die Morphologie des Sehnerves durch ZNS-Erkankungen beeinflussen lässt.

2. Ziele der Arbeit

Die Vergangenheit hat gezeigt, dass viele frühgeborene Kinder aufgrund der größeren Papillenexkavation und des blasseren Sehnervens oft fälschlicherweise wie Glaukom-Patienten behandelt wurden und dementsprechend unnötige und gegebenenfalls schädigende Untersuchungen und Therapien bekommen haben. Dies liegt vermutlich daran, dass die Sehnervenpapille und die Sehnervenfaserschichtdicke bei frühgeborenen Kindern der von Glaukom-Patienten ähnlich sehen kann.

In wenigen Studien wurde die Messung des Sehnervenkopfes mit dem HRT bei Frühgeborenen durchgeführt (Alshaarawi et al. 2014, Ruberto et al. 2014). Bei Alshaarawi et al. wurden 32 frühgeborene Kinder aus Malaysia untersucht, bei Ruberto et al. waren es 14 frühgeborene Kinder. Dabei unterliegt die Behandlung und das Screening frühgeborener Kinder länderspezifischen Standards, sodass ein unmittelbarer Vergleich dieser Kinder mit Kindern aus Deutschland nicht ohne weiteres möglich ist (Azad et al. 2014, Oberacher-Velten et al. 2012).

Insgesamt gibt es unseres Wissens für frühgeborene Kinder ab dem Alter von fünf Jahren noch keine Studien, welche sich mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes von Frühgeborenen beschäftigen. Bisher wurde bei den Studien mit Frühgeborenen nur die RNFL vermessen (Åkerblom et al. 2012, Park & Oh 2015, Ruberto et al. 2006). Auch für die termingeborenen Kinder gibt es erst wenige OCT und HRT-Daten (Larsson et al. 2011, Pang et al. 2009, Ruberto et al. 2006). Die OCT und der HRT beziehen ihre Standardwerte auf untersuchte Augenpaare von Erwachsenen.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Unterschiede in der Papillenmorphologie und der Nervenfaserschichtdicke von frühgeborenen Kindern im Vergleich zu normalgeborenen Kindern herauszufinden. Zu diesem Zweck wurden die frühgeborenen Kinder und normalgeborenen Kinder in der Augenklinik Marburg untersucht. Es erfolgte eine Vermessung der morphologischen Parameter des Sehnervenkopfes und der Nervenfaserschicht mit der OCT und dem HRT sowie der Bulbuslänge mit Hilfe des IOL-Masters.

Die erhobenen Daten sollen dazu beitragen, dass bei Kindern mit auffälligen Papillen auf die Frühgeburtlichkeit geachtet wird und die auffällige Nervenfaserschicht bei

normalen Augeninnendruckwerten nicht dennoch mit einem Glaukom in Verbindung gebracht wird. Auf diese Weise sollen die Kinder vor unnötiger Therapie geschützt werden.

3. Material und Methoden

3.1. Probanden

In der hier vorliegenden prospektiven Kohortenstudie, welche an der Augenklinik der Philipps-Universität Marburg durchgeführt worden ist, wurden zwei Gruppen von Kindern miteinander verglichen, zum einen frühgeborene Kinder, zum anderen termingeborene Kinder. Als frühgeboren zählten Kinder, welche vor beziehungsweise in der 36. SSW zur Welt gekommen sind. Die Gruppe der termingeborenen Kinder (37-42. SSW) diente als Vergleichskollektiv. Das Alter der Kinder erstreckte sich von fünf bis 16 Jahren. Die fünfjährigen Kinder konnten nur vereinzelt in die Studie eingeschlossen werden, jeweils abhängig von ihrer Mitarbeit. Das Vergleichskollektiv mit termingeborenen Kindern ergab sich aus Kindern, welche zu Routineuntersuchungen in die Augenklinik kamen. Die Gruppe der frühgeborenen Kinder setzte sich aus zwei Untergruppen zusammen. Zum einen aus Kindern, die regulär in die Augenklinik kamen, zum anderen aus durch uns einbestellten, frühgeborenen Kindern. Letztere wurden in einem Brief, welcher per Post zugeschickt wurde, zur Teilnahme an dieser Studie gebeten. Die Daten und Adressen der Kinder wurden aus dem Archiv der Kinderklinik in Marburg erhoben. Sie bezogen sich auf den Zeitraum, in welchem Herr Professor Maier Leiter der Kinderklinik in Marburg ist. Insgesamt wurden 220 Kinder, welche zwischen 1997 und 2008 geboren worden sind, auf dem Postweg angeschrieben. 30 Familien meldeten sich telefonisch zurück und 22 Kinder erschienen zur Untersuchung.

3.1.1. Einschlusskriterien

Kinder (frühgeborene und normalgeborene) zwischen 5 und 16 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen, wobei 5-jährige Kinder nur bei guter Compliance rekrutiert wurden. Die termingeborenen Kinder sollten keine Allgemeinerkrankungen und einen Dezimalvisus von mindestens 0,8 aufweisen. Die frühgeborenen Kinder wurden mit Begleiterkrankungen eingeschlossen, solange für sie die Untersuchbarkeit an den

Geräten möglich war. Die Kinder mussten in der Lage sein, über einen gewissen Zeitraum einen Punkt mit dem Auge zu fixieren. Erweiterte Pupillen waren von Vorteil. Ließ sich ein Kind nicht tropfen war dies jedoch kein Ausschlusskriterium.

3.1.2. Ausschlusskriterien

Kinder, welche jünger als fünf Jahre alt waren, waren für die Messungen nicht geeignet, da die Untersuchungen eine aktive Mitarbeit der Kinder erfordeten, welche frühestens ab dem fünften Lebensjahr gegeben war. Bei mangelnder Compliance des Kindes sowie bei zu schlechten Messergebnissen wurde die Teilnahme an der Studie abgebrochen beziehungsweise die Daten wurden nicht in die Auswertung einbezogen. Ausschlusskriterien bei dem Vergleichskollektiv der termingeborenen Kinder waren neurologische Erkrankungen, andere chronische Erkrankungen oder morphologische Augenveränderungen. In der Gruppe der ehemals frühgeborenen Kinder war die fehlende Information zum Geburtsgewicht ein Ausschlusskriterium.

3.1.3. Untersuchungsablauf

Die Probanden erhielten keine finanzielle Entschädigung für Ihre Teilnahme an der Studie. Die Kinder und die Eltern wurden über das Ziel und den Ablauf der Studie eingehend aufgeklärt. Vor Beginn der Studienteilnahme unterschrieben die Eltern der Kinder sowie die älteren Kinder selbst eine Einverständniserklärung.
Alle Kinder bekamen eine vollständige augenärztliche Untersuchung, welche von den Orthoptistinnen der Augenklinik Marburg (Frau Glaewe, Frau Walz und Frau Wang) sowie von Frau Dr. Y. Wenner, Herrn Besgen oder Herrn Lazaridis durchgeführt wurde. Zur Diagnostik gehörte die Ermittlung der Sehschärfe in 5m Abstand, welche teils mit Zahlen, teils mit Landolt-Ringen durchgeführt wurde, je nach Alter des Kindes. Die Augenmotilität, die Augenstellung sowie das beidäugige Sehen mittels Lang Tests und bei negativem Befund mittels Titmus-Test und Bagolini-Lichtschweiftest wurden als erstes untersucht.

Die Augenstellung und ein vorhandenes Schielen wurden durch einen Abdeck- beziehungsweise Aufdecktest untersucht. Hierbei fixierte das Kind einen Gegenstand. Abwechselnd wurden vom Untersucher die Augen einzeln abgedeckt. Physiologisch sollten die Augen dabei ihre Augenstellung nicht verändern. Veränderte sich die Augeneinstellung des nicht abgedeckten Auges, sprach dies für ein Schielen des Kindes (Mayatepek 2007, S.910-911).

Zur Untersuchung der Brechkraft der Augen in Zykloplegie wurden die Augen der Kinder mit einer 1,0% Zyklopentolat-Lösung im Abstand von zehn Minuten drei Mal getropft. Vor dem Tropfen wurden mögliche Kontraindikationen wie bestehende Allergien und das Vorhandensein von neurologischen und kardiologischen Erkrankungen überprüft. Bei letztgenannten beiden Kontraindikationen wurden stattdessen Mydriatikum Augentropfen appliziert. Nach dem Tropfen wurde zunächst die Refraktion mittels Skiaskopie bestimmt, danach wurde mit den studienspezifischen Messungen begonnen. Das sphärische Äquivalent wurde aus den ermittelten Werten der Refraktion mit der Formel: „Sphäre + (Zylinder x 0,5)“ berechnet (Gesser et al. 2015).
Zuerst erfolgte die Bestimmung der Augenlänge mittels IOL-Master. Im Anschluss wurden die Messungen mittels HRT und OCT durchgeführt. Diese Untersuchungen wurden an beiden Augen der Kinder von der Verfasserin der Arbeit durchgeführt. Im Vorfeld wurde die Verfasserin der Arbeit in die Bedienweise der entsprechenden Geräte durch eine erfahrene Untersucherin, Frau R. Wabnegg, eingeführt.
Als letzte Untersuchung wurde von Frau Dr. Wenner oder einem erfahrenen Assistenzarzt (Herr Besgen, Herr Lazaridis) der Vorderaugenabschnitt und der Augenhintergrund an der Spaltlampe und mit einem Ophthalmoskop beurteilt.

3.1.4. Ethikvotum

Die Empfehlungen des Weltärztebundes (revidierte Deklaration von Helsinki) wurden beachtet. Es handelt sich um experimentelle Beobachtungen im Rahmen der üblichen, unveränderten Therapie, nicht um Heilversuche. Für die Studie liegt die Zustimmung der Ethikkomission des Fachbereichs Medizin der Philipps Universität Marburg vor.

3.2. Messgeräte

Im Rahmen der Studie wurden Messungen mit dem Heidelberger Retina Tomographen (HRT), mit der optischen Kohärenztomographie (OCT) und mit dem IOL-Master durchgeführt.

3.2.1. Der HRT II

In unserer Studie wurde zur Vermessung der Papille der HRT II verwendet. Im Folgenden wird darauf weiter eingegangen.

3.2.1.1. Bestandteile des HRT II

Die Fotoaufnahmen des für diese Studie von der Verfasserin verwendeten HRT-Geräts sind in Abbildung 8 und 9 gezeigt. Der HRT besteht aus:

- Einer Kinnstütze
- Einer Höheneinstellung für die Kinnstütze
- Einem Aufnahmeknopf
- Einer Scanning-Laser-Camera
- Einem Rädchen zum Bewegen des Kamerakopfes (hoch/runter; vor/zurück; rechts/links)
- Einem Fokus
- Einer Halterung für die Astigmatismuslinsen
- Einem Computer mit Monitor sowie Bearbeitungsprogramm

Abbildung 8: HRT (links) mit zugehörigem Computer und Monitor (rechts); aufgenommen durch die Verfasserin

Abbildung 9: HRT mit Kinnstütze und Scanning-Laser Kamera; aufgenommen durch die Verfasserin

3.2.1.2. Untersuchungsablauf mit dem HRT II

Die Pupillenweite hat nach dem aktuellen Wissensstand keinen wesentlichen Einfluss auf die Messergebnisse. Lediglich sehr kleine oder sehr große Pupillen können die Werte verändern (Janknecht & Funk 1994). Nach der erfolgten Pupillendilatation wurde der Sehnervenkopf mit dem HRT II (Heidelberg Engineering, GmbH, Germany) vermessen. Beide Augen wurden vom gleichen Untersucher (der Verfasserin der Arbeit) untersucht.

Das zu untersuchende Kind setzte sich vor das Gerät und legte sein Kinn auf der Kinnstütze ab. Während der gesamten Untersuchung musste das Kinn auf jener Stütze und die Stirn des Probanden an der Stirnleiste angelehnt bleiben, die Position sollte so bequem wie möglich sein und konnte mittels verschiedener Stellschrauben am HRT verändert und angepasst werden.

Der Untersucher adjustierte den Laser so, dass der Laserstrahl auf die nasale Iris projiziert wurde. Der Laser-Augen-Abstand wurde solange verringert, bis der Laserstrahl als stehender Kreis erschien (Bedienungsanleitung HRT). Der Laserstahl war richtig zentriert, wenn er in der Pupille verschwand. Nun musste das Kind einen vom HRT gesendeten Punkt fixieren. In der Zwischenzeit startete der Untersucher die Messung. Für die Messzeit durfte sich das Kind möglichst nicht bewegen, nicht blinzeln und der Punkt sollte bis zum Schluss fixiert bleiben. Die totale Aufnahmezeit für die HRT-Messung betrug 1,6 Sekunden.

Parallel zu der Messung konnte der Untersucher das Bild vom Augenhintergrund auf dem Display verfolgen. Verlor ein Kind den Fixierpunkt, sah dies der Untersucher an einem Abweichen der Papille von der Displaymitte.

Nach erfolgreicher Messung rechnete das Gerät die gemessenen Daten zu einem 3D-Bild zusammen. Vom Untersucher musste manuell eine Linie um die Exkavationsgrenze der Papille gelegt werden. Hierzu wurden mit Hilfe der Computer-Maus Punkte auf dem Bild markiert. Es empfahl sich hierbei nicht mehr als 6 Punkte zu verwenden. Diese Punkte wurden automatisch zu einem Kreis verbunden. Nachträglich konnte der Untersucher die Linie auch durch Anklicken und Verschieben der Punkte verändern. Es bestand außerdem die Möglichkeit, sich das Bild des Sehnervenkopfes in der 3D-Sicht sowie in verschiedenen Farbabstufungen anzeigen zu lassen, was manchmal bei der

Konturlinien-Zeichnung hilfreich war, da die teils schwer feststellbare Grenze der Papillenexkavation somit besser sichtbar wurde. Farbabstufungen von weiß bis dunkelrot zeigten die unterschiedlichen Tiefen an. So standen weiße oder hellere Farben für tiefere und dunklere bis rote Farben für höher gelegene Strukturen (Alexandrescu et al. 2010). Das korrekte Einzeichnen der Exkavationsgrenze wurde von Frau Dr. Wenner überprüft und bei Bedarf verbessert.

Bei Vorliegen einer Hornhautverkrümmung konnte diese mittels einer Zylinderlinse ausgeglichen werden. Die jeweilige Refraktion des zu untersuchenden Kindes wurde am HRT Gerät eingestellt und korrigiert. Je genauer die Refraktion eingestellt war, desto schärfer wurde das Bild am Monitor. Das Tragen einer Brille oder Kontaktlinsen war während der Untersuchung nicht gestattet.

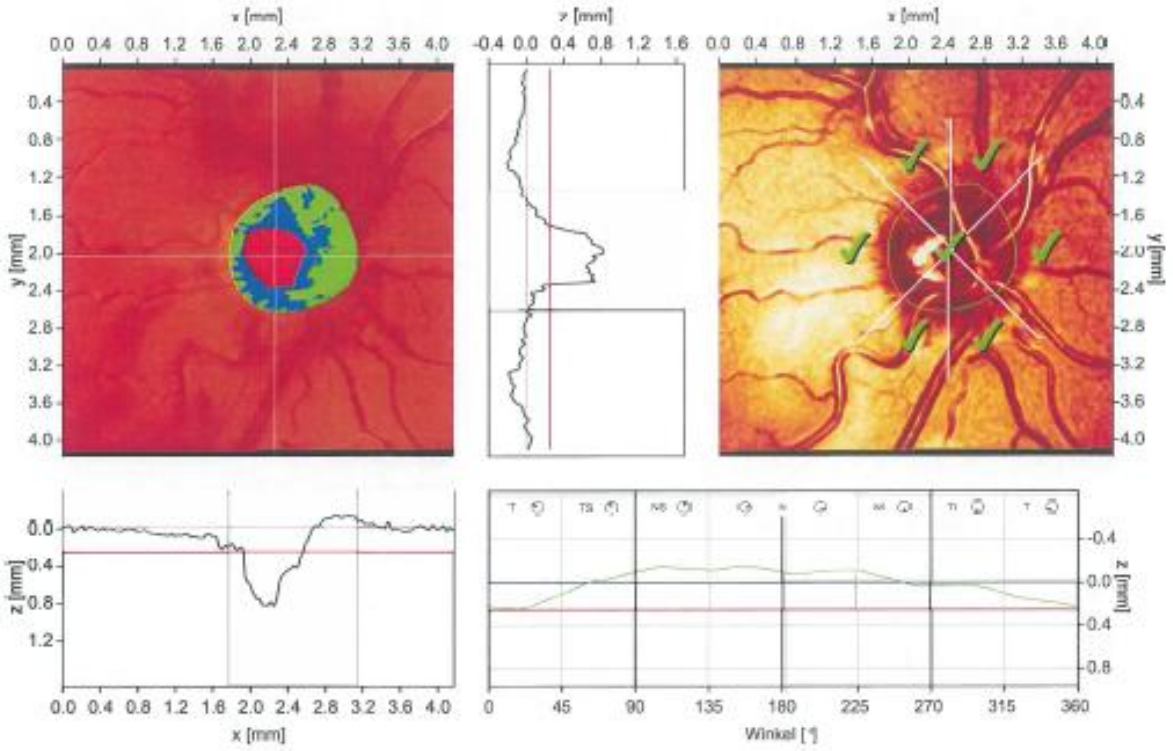
Eine gute Messqualität kam zustande, wenn die Kinder den projizierten Punkt permanent fixierten, möglichst wenig bis gar nicht blinzelten sowie den Kopf ruhig hielten. Entsprechend schlechter wurde die Qualität der Ergebnisse wenn die Kinder die Fixierung des Punktes verloren, sie viel blinzelten oder den Kopf bewegten.

3.2.1.3. Untersuchungsergebnisse mit dem HRT II

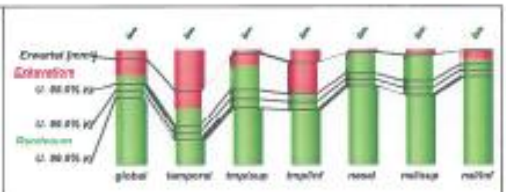
Die HRT III Software berechnete nach Setzen der Konturlinie diverse Parameter, unter anderem auch das Cup/Disc Verhältnis, welches das Verhältnis von Papillenfläche zur Exkavation der Papille beschreibt. Dieses ist vor allem bei der Glaukomdiagnostik ein sehr sensitiver Parameter. Weitere vom HRT errechnete Werte waren die mittlere Nervenfaserschichtdicke, die/das Exkavationsfläche/-Volumen, die Papillenfläche und die/das Randsaumfläche/-Volumen. Die retinale Nervenfaserschichtdicke (RNFL) ist als die Differenz zwischen der Lage der Referenzebene und der durchschnittlichen Höhe der Kontur definiert (Vihanninjoki et al. 2002).

Zusätzlich zu den genannten Parametern wurde mit dem HRT die Höhenkontur der Nervenfaserschichtdicke gezeigt (siehe Abbildung 10 Mitte rechts). Physiologisch hat sie zwei Höcker, einen im inferioren und einen im superioren Segment. Das liegt daran, dass die Nervenfaserschichtdicke physiologisch in diesen Segmenten am dicksten ist (Alexandrescu et al. 2010). Asymmetrien oder Verringerungen können Hinweise auf pathologische Zustände der Nervenfaserschicht sein.

Bei der Moorfields-Regressionsanalyse (MRA) (siehe Abbildung 10 unten rechts) wird konturlinienabhängig das Verhältnis zwischen Randsaumfläche und Exkavationsfläche in definierten Papillensegmenten ermittelt (Wollstein et al. 1998). Verglichen werden die ermittelten Werte mit altersentsprechenden Normwerten aus einer Datenbank im System. Ein grünes Häkchen war vorhanden, wenn die Werte für die Segmente innerhalb von zwei Standardabweichungen von den altersentsprechenden Normwerten lagen. Lagen die Werte zwischen zwei und drei Standardabweichungen erschien ein gelbes Ausrufezeichen. Ein rotes Kreuz trat auf, wenn die Werte für die Segmente noch schlechtere Werte als das Vergleichskollektiv aufwiesen (Burk 2012).
Ein beispielhafter Ausdruck der HRT-Messergebnisse ist in Abbildung 10 zu sehen.



Stereometrische Analyse		Normalbereich
Papillenfläche	1.48 mm²	1.63 - 2.43
Exkavationsfläche	0.33 mm²	0.11 - 0.68
Randsaumfläche	**1.15 mm²**	**1.31 - 1.96**
Exkavationsvolumen	0.09 mm³	-0.01 - 0.18
Randsaumvolumen	**0.31 mm³**	**0.30 - 0.61**
Flächenquotient (C/D Ratio)	0.22	0.07 - 0.30
Lineare C/D Ratio	0.47	0.27 - 0.55
Mittlere Exkavationstiefe	0.24 mm	0.10 - 0.27
Maximale Exkavationstiefe	0.71 mm	0.32 - 0.76
Exkavationsform (3.Mom.)	**-0.26**	**-0.28 - -0.15**
Höhenvariation der Kontur	**0.39 mm**	**0.31 - 0.49**
RNFS-Dicke	**0.25 mm**	**0.20 - 0.32**
RNFS-Querschnitt	1.08 mm²	0.99 - 1.66
Referenzhöhe	256 µm	
Topographie Standardabw.	17 µm	
FSM	0.28	
RB	1.76	



Moorfields Klassifikation: Innerhalb normaler Grenzen (*)

(*) Moorfields Klassifikation (Ophthalmology 1998;105:1557-1563). Die Klassifikation beruht auf Statistik. Die Diagnose liegt in der Verantwortung des Arztes.

Kommentar:

Datum: 05.Jan.2015 Unterschrift:

Abbildung 10: HRT Parameter eines frühgeborenen Kindes; rechtes Auge; aufgenommen durch die Verfasserin

3.2.2. Die optische Kohärenztomographie

3.2.2.1. RTVue-100 OCT

Das in dieser Studie genutzte Gerät ist die RTVue-100 OCT (Optovue, Fremont, CA, USA). Gearbeitet wird bei diesem Gerät mit einem Superlumineszenzdioden-Laser mit einer Wellenlänge nahe dem Infrarotbereich von 840 nm, einer axialen Auflösung von 5 µm und einer transversalen Auflösung von 15 µm (Åkerblom et al. 2012). Die retinale Nervenfaserschicht (RNFL) wird durch einen 3,45 mm im Durchschnitt großen Kreis und einer Dichte von 1.024 A-Scans um den Sehnervenkopf ermittelt. Der live-Monitor ermöglicht dem Untersucher eine permanente Lagekontrolle des Sehnervenkopfes während der Messung.

3.2.2.2. Bestandteile des OCT-Geräts

Bilder des für diese Studie von der Verfasserin verwendeten OCT-Geräts sind in Abbildung 11 und 12 zu sehen. Das OCT-Gerät besteht aus:

- Einer Kinnstütze
- Einer Höheneinstellung für die Kinnstütze
- Einem Stirnriemen
- Einem Aufnahmeknopf
- Einer Kamera mit Laser
- Einem Joystick zur Höhenregulation
- Einem Fokus
- Einem Computer mit Monitor sowie Bearbeitungsprogramm
- Einem Drucker

Abbildung 11: Seitenaufnahme des OCT-Geräts; im linken Bildrand erkennt man die Kinnstütze für den Patienten; im rechten Bildrand ist der Untersucherplatz mit Joystick zum Bedienen zu erkennen; aufgenommen durch die Verfasserin

Abbildung 12: OCT mit Stuhl für den Patienten und Kinnstütze; aufgenommen durch die Verfasserin

3.2.2.3. Untersuchungsablauf OCT (RTVue-100 OCT)

Die RNFL sowie die Parameter des Sehnervenkopfes der Kinder wurden mit dem RTVue-100 OCT-Gerät (Optovue, Fremont, CA, USA) gemessen. Zum Untersuchungszeitpunkt waren die Pupillen bereits durch die Cyclopentolat oder Tropicamid haltigen Augentropfen dilatiert. Eine Pupillendilatation war zur Durchführung der Messung jedoch nicht zwingend erforderlich. Die Messergebnisse konnten unter Umständen durch die Pupillengröße, die Linsendurchlässigkeit, die

Hornhauttrockenheit und Bewegungsartefakte beeinflusst werden (Ha et al. 2012, Savini et al. 2006).

Zunächst wurden die Daten der Probanden eingegeben. Falls eine Sehhilfe getragen wurde, musste diese abgesetzt werden. Die Refraktion konnte bei Bedarf am Gerät eingestellt werden.

Die Kinder mussten sich vor die Fokuslinse setzen und mit einem Auge einen Punkt fixieren. Wichtig für die gute Qualität der Untersuchung war eine bequeme Position sowie ein ungehinderter Blick des Probanden durch die Untersuchungslinse. Die Kopfposition wurde mittels eines verstellbaren Kinnriemens angepasst. Auch die Sitzhöhe konnte verändert und somit optimal an das Gerät angepasst werden. Die korrekte Fixation des Punktes konnte parallel über einen Bildschirm beobachtet werden. Die Untersuchungslinse war korrekt platziert, sobald das auf dem Monitor gezeigte Bild der Retina scharf zu sehen war. Zur optimalen Lokalisation konnte die Linse manuell in horizontaler, vertikaler und in axialer Richtung bewegt werden.

Fixierte das Kind den vom Gerät generierten Punkt, befand sich sein Sehnervenkopf umgeben von einem Kreis in der Mitte des Bildes. Sobald die Einstellung korrekt und der Sehnerv zentriert war, wurden die Messungen durchgeführt. Die Messungen wurden von der Verfasserin der Arbeit durchgeführt, nachdem sie von einer erfahrenen Untersucherin, Frau R. Wabnegg, in die Geräte und die Bedienung derselben eingeführt wurde.

Die Messungen wurden durch Druck auf den mittig platzierten Knopf am Joystick gestartet. Insgesamt wurden drei verschiedene Messungen pro Auge durchgeführt. Die Auswertung erfolgte hierbei im Gegensatz zum HRT nicht manuell sondern automatisch nach Abschluss der Messung. War die Qualität der Aufnahme unzureichend, wurden die Messungen wiederholt. Gründe für eine zu schlechte Aufnahmequalität waren unter anderem ungenügende Zentrierung und Fixierung, Bewegungsartefakte durch Blinzeln oder Augenbewegung, ein zu geringes Abbildungssignal oder Segmentierungsfehler. Eine gute Messqualität kam zustande, wenn die Kinder den projizierten Punkt permanent fixierten, möglichst wenig bis gar nicht blinzelten sowie den Kopf ruhig hielten.

3.2.2.4. Untersuchungsergebnisse mit dem OCT-Gerät

Mit der OCT untersuchten wir die retinale Nervenfaserschichtdicke (RNFL). Die Daten wurden über die RTVue Software ermittelt. Gemessen wurde die RNFL mit Hilfe eines Kreises, welcher um den Sehnervenkopf platziert wurde (3,45 mm Durchmesser, 1.024 A-Scandichte). Für die Untersuchung der retinalen Nervenfaserschichtdicke wurden die Reflexionsänderungen an der Grenze zur Ganglienzellschicht genutzt (Hoffmann 2012). Die richtige Fixation konnte anhand der Abbildung des Sehnervenkopfes auf dem Bildschirm vom Untersucher überprüft werden. Im Anschluss an die Messungen errechnete das Gerät mit Hilfe der RTVue Software die gemittelte RNFL Dicke für die superioren, inferioren, nasalen und temporalen Areale, was in Abbildung 13 als Beispiel gezeigt wird.

Abbildung 14 zeigt die Ergebnisse einer OCT Messung des Sehnervenkopfes (ONH: optic nerve head). Hierbei wurde die RNFL-Dicke farblich kodiert. Rote bis orangene Farben stehen für die Bereiche mit einer höheren RNFL-Dicke, blaue bis schwarze Farben stehen für Bereiche mit einer geringeren RNFL-Dicke (Hoffmann 2012). Dieser Messung konnten folgende Parameter entnommen werden:

Disc Area [mm^2] (Papillenfläche);

Cup Area [mm^2] (Exkavationsfläche) ;

Rim Area [mm^2] (Randsaumfläche);

Rim Volume [mm^3] (Randsaumvolumen);

Nerve Head Volume [mm^3] (Sehnervenkopfvolumen);

Cup Volume [mm^3] (Exkavationsvolumen);

Cup/Disc Area Ratio (Verhältnis von Exkavationsfläche zu Papillenfläche);

Cup/Disc Horizontal Ratio (horizontales Verhältnis von Exkavation zu Papille);

Cup/Disc Vertical Ratio (vertikales Verhältnis von Exkavation zu Papille);

RNFL Average Thickness [µm] (durchschnittliche RNFL-Dicke).

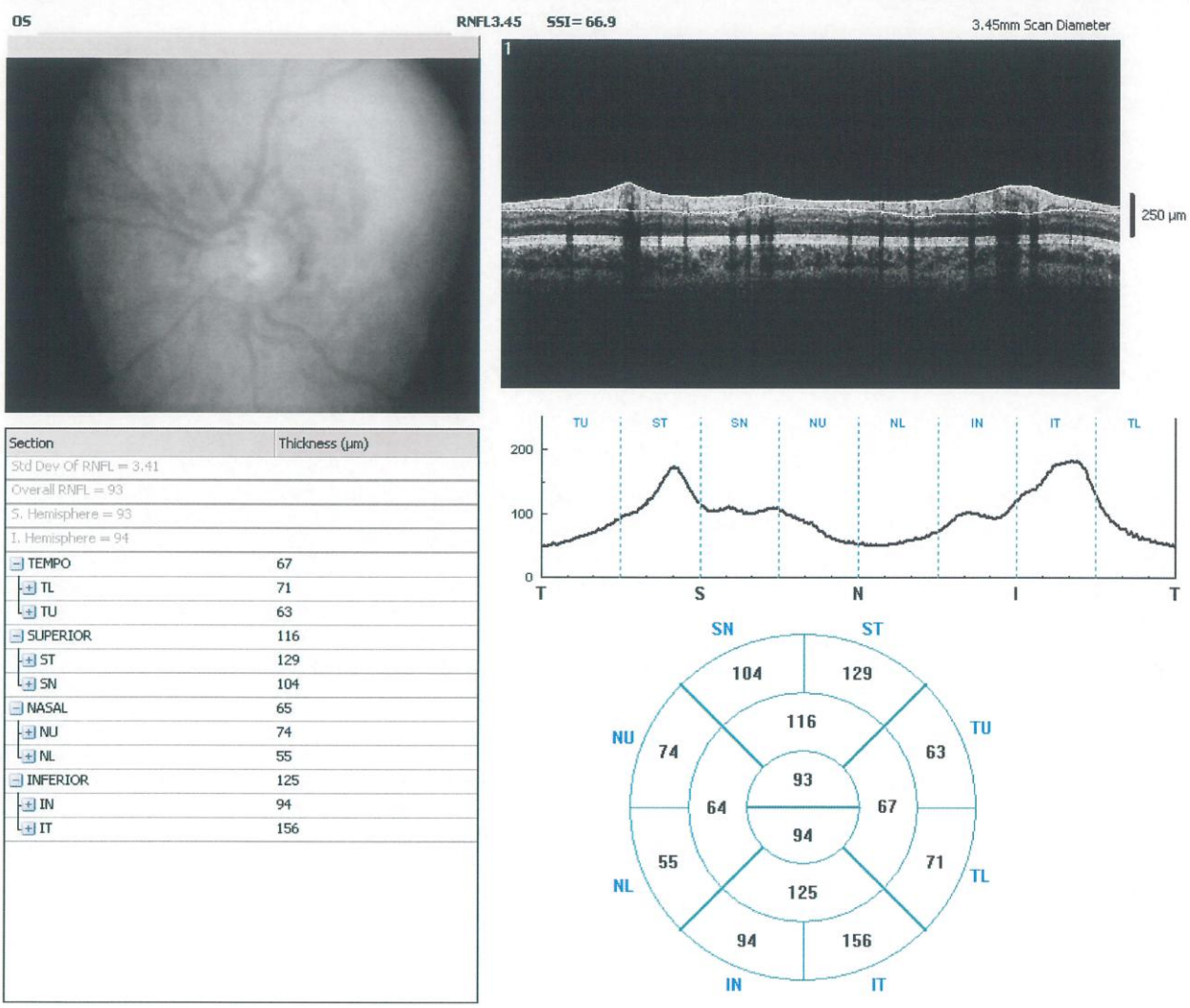


Abbildung 13: Untersuchung der peripapillären Nervenfaserschichtdicke (RNFL) des linken Auges eines ehemals frühgeborenen Kindes mittels OCT; aufgenommen durch die Verfasserin der Arbeit

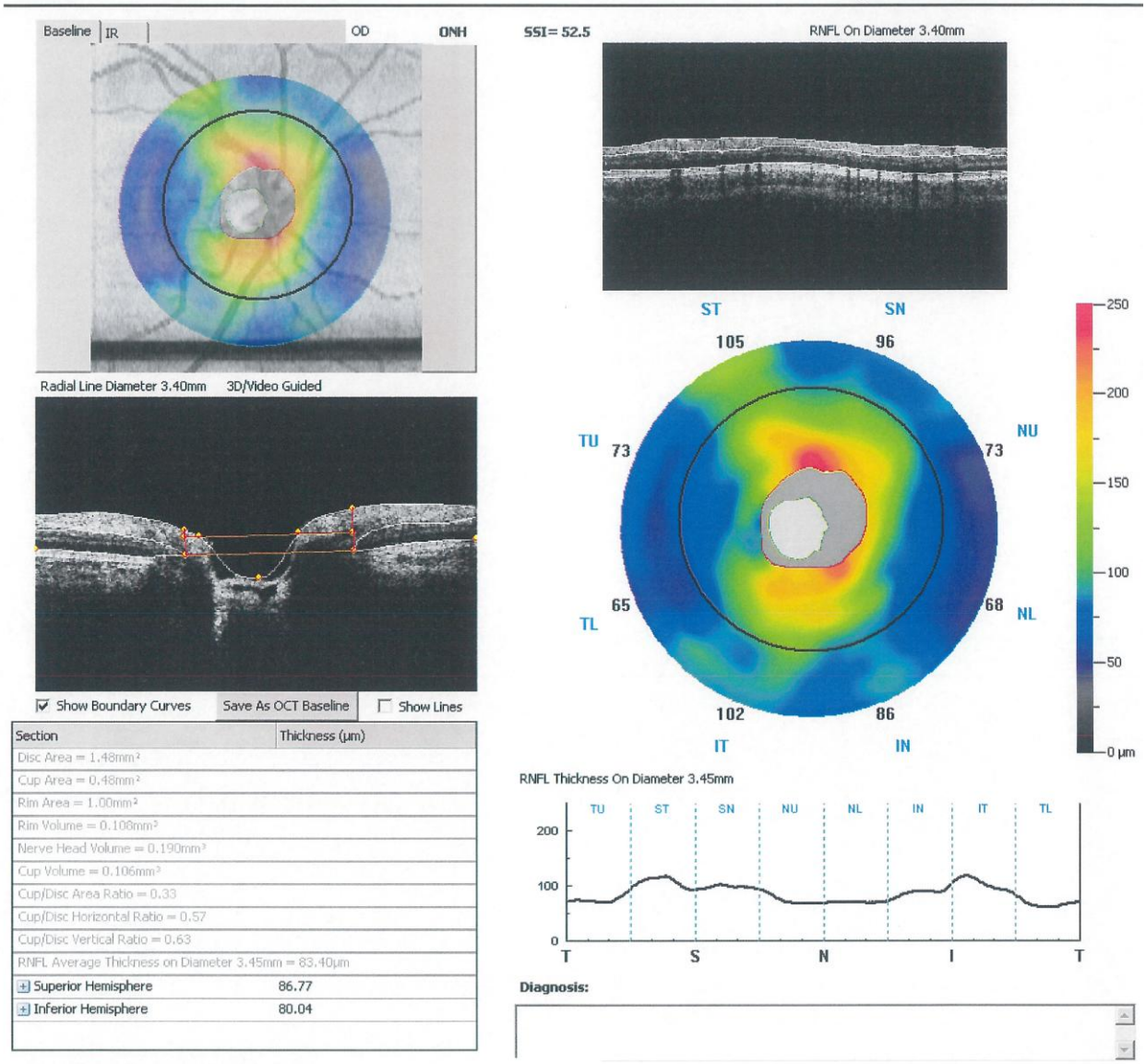


Abbildung 14: Untersuchung der Papillenparameter des rechten Auges eines ehemals frühgeborenen Kindes mittels OCT; Darstellung der farblich kodierten RNFL-Dicke; aufgenommen durch die Verfasserin der Arbeit

3.2.3. IOL-Master® 500

Der IOL-Master® 500 von ZEISS (CarlZeiss, Jena) kann wie der HRT und die OCT kontaktlos Augenparameter, zum Beispiel die Bulbuslänge, die Hornhautradien und die Vorderkammertiefe messen (Haigis et al. 2000). Er gehört mittlerweile zum am meisten verwendeten optischen Biometriegerät (www.Zeiss.de).

Voraussetzung für eine Untersuchung mit dem IOL-Master sind Fixierfähigkeit und Lichtdurchlässigkeit des Auges. Die Untersuchungsmethode birgt weniger Nebenwirkungen zur Bulbuslängenbestimmung als eine Kontaktuntersuchung, wie zum Beispiel die Ultraschallbiometrie. Eine Beschädigung der Hornhaut kann dadurch vermieden werden. Ein großes Einsatzgebiet des IOL-Masters ist die Kataraktchirurgie.

3.2.3.1. Funktionsweise des IOL-Masters® 500

Der IOL Master arbeitet mithilfe der partiellen Kohärenzinterferometrie (optische Biometrie). Das Gerät sendet Licht (Laser Klasse 1) aus, welches vom Pigmentepithel reflektiert wird (www.Zeiss.de). Die Bulbuslänge ergibt sich demnach aus dem Abstand zwischen der Hornhaut und dem retinalem Pigmentepithel. Bei der Messung mittels Ultraschall wird hingegen der Abstand zwischen der Hornhaut und der inneren Grenzmembran gemessen. Um vergleichbare Werte zu erreichen, wird bei der Bulbuslängenmessung mittels IOL-Master der Unterschied zwischen retinalem Pigmentepithel und innerer Grenzmembran berücksichtigt (Haigis & Lege 2000b, Lege & Haigis 2004).

3.2.3.2. Untersuchungsablauf mit dem IOL-Master® 500

Der Patient positionierte sich vor der Kamera. Das Kinn wurde auf der Kinnstütze abgelegt und die Stirn an den dafür vorgesehenen Bügel gelehnt. Der Untersucher adjustierte nach Eingabe der Patientendaten die Kamera mittels eines Joysticks, sodass er über einen Live-Monitor die Pupille und das um diese befindliche Kreuz scharf sehen konnte. Der Patient fixierte während der Untersuchung einen roten Lichtpunkt. Insgesamt wurden 5 Messungen pro Auge erhoben, war eine Messung ungenau erschien diese in roter Schriftfarbe. Solche ungenauen Messungen wurden direkt gelöscht und erneut erhoben. Somit wurde die Bulbuslänge aus dem Mittelwert von 5 genauen Messungen errechnet. Die Untersuchungszeit dauerte pro Auge nur wenige Sekunden und beinhaltete für den Probanden nur eine geringe Lichtbelastung.

Insgesamt konnten maximal 20 Messungen pro Auge durchgeführt werden, was dem Schutz des Auges diente.

3.3. Statistik

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Gruppen von Kindern miteinander verglichen, zum einen frühgeborene Kinder (FG), zum anderen normalgeborene (termingeborene) Kinder (NG). Die Messungen wurden möglichst bei allen Kindern durchgeführt und die jeweiligen statistischen Parameter wurden von allen Untersuchungsergebnissen ermittelt.

Im Vorfeld erfolgte mit Herrn Roman Pahl, Mitarbeiter des Instituts für medizinische Biometrie und Epidemiologie der Phillipps-Universität Marburg, die Fallzahlberechnung für die vorliegende Studie. Es wurde berechnet, dass 38 Kinder benötigt werden, um einen klinisch relevanten Unterschied von 0,1 in der Cup-Disc-Ratio zwischen beiden Gruppen nachzuweisen. Das Signifikanzniveau würde dann bei 5% liegen, die statistische Power bei 80%.

Alle Messergebnisse wurden von der Verfasserin der Arbeit in einer EXCEL-Tabelle („Microsoft Office 2007“, Microsoft Corporation, Redmond, USA) aufgelistet. Kinder mit qualitativ unzureichenden Messergebnissen oder Kinder mit vorliegenden Ausschlusskriterien wurden in die Berechung nicht einbezogen. Zur statistischen Berechnung wurde in der Gruppe der ehemals frühgeborenen Kinder regelhaft das rechte Auge verwendet, nur bei zu schlechter Qualität oder unvollständiger Messung des rechten Auges wurde das linke Auge für die Studie verwendet. In der Vergleichsgruppe wurde das rechte Auge beziehungsweise das Auge mit der besseren Ergebnisqualität ausgewählt.

Anschließend erfolgte durch die Verfasserin der Arbeit die statistische Auswertung mit „R“ Version 3.3.3.

3.3.1. Deskriptive Statistik

Mit Hilfe des Statistikprogramms „R“ wurden verschiedenste Werte der einzelnen Messergebnisse pro Gruppe ermittelt. Dazu zählten: das Minimum, das Maximum, der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung, die Varianz, der Standardfehler und die 25% und 75% Perzentile. Ob eine Normalverteilung gegeben war, wurde mit dem Shapiro-Test überprüft. Bei $p < 0,05$ lag keine Normalverteilung vor, bei $p > 0,05$ lag eine Normalverteilung vor.

Die Verteilung der jeweiligen Messergebnisse wurden zum einen für jede Gruppe einzeln, zum anderen als Gruppenvergleich (Vergleich der Mittelwerte beider Gruppen) graphisch mittels Boxplot und Histogramm dargestellt. Die Legende der x-Achse und y-Achse wurde der jeweiligen Verteilung angepasst und beginnt deshalb in den nachfolgenden Grafiken nicht regelhaft bei 0.

Zur Berechnung des Mittelwerts, des Medians, der Standardabweichung und der Varianz des Visus wurden die einzelnen Visus-Werte logarithmiert und erst dann addiert. Das jeweilige Ergebnis wurde wieder entlogarithmiert.

3.3.2. Statistische Testverfahren

Um die einzelnen Messungen (von HRT, OCT und IOL-Master) zwischen beiden Gruppen (FG und NG) zu vergleichen, wurde bei gegebener Normalverteilung der T-Test und bei nicht vorhandener Normalverteilung der U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney angewendet. Der U-Test war mit einer Teststärke von 0,95 nur gering weniger aussagekräftig als der T-Test (Sachs 1984). Signifikant unterschiedlich galt bei beiden Tests ein P-Wert von $<0,05$. Die Berechnung der Korrelation zwischen zwei Parametern erfolgte bei nicht vorhandener Normalverteilung nach Spearman (Sp) (Rangkorrelation nach Spearman), bei gegebener Normalverteilung erfolgte die Berechnung der Korrelation nach Pearson (Pe). Signifikant war die Korrelation zweier Parameter, wenn $p < 0,05$ war. Die signifikanten P-Werte wurden farblich in der Arbeit hervorgehoben. Ob eine Normalverteilung gegeben war, wurde mithilfe des Shapiro-Tests berechnet. Bei $p < 0,05$ lag keine, bei $p > 0,05$ lag eine Normalverteilung vor.

Um die Irrtumswahrscheinlichkeit bei Mehrfachvergleichen zu minimieren, wurden die errechneten P-Werte mit Hilfe des Bonferroni-Verfahren adjustiert. Dazu wurden die jeweiligen P-Werte mit der Anzahl der durchgeführten Messwerte multipliziert. Lag der somit errechnete adjustierte P-Wert (P_B) unter 0,05, galt dieser als statistisch signifikant. Es wurden sowohl die adjustierten, als auch die nicht adjustierten P-Werte aufgeführt (Victor et al. 2010).

4. Ergebnisse

4.1. Gruppenmerkmale der Vergleichskollektive

Insgesamt wurden 72 termingeborene Kinder und 60 frühgeborene Kinder von uns untersucht. In die Studie wurden 52 frühgeborene Kinder und 51 termingeborene Kinder eingeschlossen. 22 der in die Studie aufgenommenen frühgeborenen Kinder waren einbestellte Kinder aus der Archivdatenbank der Kinderklinik.
88 der 103 Kinder wurden mit einer 1,0% Zyklopentolat-Lösung im Abstand von zehn Minuten drei Mal getropft. 15 Kinder lehnten das Tropfen ab und wurden ohne Pupillenerweiterung untersucht, davon fünf frühgeborene Kinder.

4.1.1. Merkmale der Gruppe der termingeborenen Kinder

Von den insgesamt 72 gemessenen termingeborenen Kindern wurden 51 Kinder in die Studie eingeschlossen, 21 Kinder wurden von der Studie ausgeschlossen. Für den Ausschluss aus der Studie gab es verschiedene Gründe. Ein Kind wurde ausgeschlossen, weil es anamnestisch multiple Dysmorphiezeichen, eine fetale Wachstumsretardierung, eine Mikrozephalie und eine Hypakusis hatte. Sechs Kinder wurden aufgrund der unvollständigen beziehungsweise qualitativ zu schlechten Messergebnissen ausgeschlossen. Ein Kind wurde wegen eines beidseitigen Nystagmus und ein anderes Kind wurde wegen einer unklaren Visusminderung (0,6 am rechten Auge, 0,5 am linken Auge) ausgeschlossen. Bei einem Kind war anamnestisch eine Neuroborreliose bekannt. Bei fünf Kindern führten diverse Erkrankungen der Augen beziehungsweise pathologische Erscheinungen des Augenbefundes zum Ausschluss aus der Studie. Hierzu zählten die Makropapille, die autosomal dominante Makuladystrophie, die Drusenpapille, der Fundus hypertonicus sowie eine Katarakt. Neurologische Erkrankungen, welche bei drei Kindern zum Studienausschluss führten, waren Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma, eine Mikrozephalie, eine Entwicklungsretardierung, der Verdacht auf eine Neuropathie und die Schizophrenie. Zwei Kinder hatten anamnestisch ein Alport beziehungsweise ein Poland-Syndrom,

beide stellten Ausschlusskriterien dar. Ein weiteres Kind wurde wegen des Zustandes nach einer Nahtsynosthose, welche zu einer Papillenschwellung führen kann, sowie einer glandulären Hyposphadie von der Studie ausgeschlossen.

Von den 51 in die Studie aufgenommenen ehemals termingeborenen Kindern wurden 41 Kinder weitgetropft.

Bei zwei Kindern konnte die Bulbuslänge nicht gemessen werden, da der IOL-Master am Untersuchungstag defekt war. Bei einem Kind konnten die Werte an einem anderen Termin nachgeholt werden. Bei einem anderen Kind war am Messtag der HRT defekt weshalb hier die HRT-Werte fehlen. Bei insgesamt vier Kindern waren durch die Mitarbeit bedingt die Messungen der einzelnen Augen lediglich an einem Auge sowohl mit der OCT als auch mit dem HRT vollständig.

Bei den termingeborenen Kindern wurde in der Regel das rechte Auge für die Studienauswertung verwendet. In Ausnahmefällen entschieden wir uns bei zu schlechter Qualität, beziehungsweise bei unvollständigen Messergebnissen des rechten Auges, für das linke Auge. In die Studie wurde jeweils nur ein Auge pro Kind ausgewertet. Es wurden die Daten von 43 rechten und 8 linken Augen verwendet.

Insgesamt wurden 27 Jungen und 24 Mädchen in die Studie eingeschlossen. Das Verhältnis von Jungen zu Mädchen betrug 1,08: 1.

An chronischen Begleiterkrankungen hatte ein Kind Asthma bronchiale, ein Kind litt an einer beidseitigen chronischen hyperplastischen Tonsillitis. Ein Kind war leicht kleinwüchsig, zwei Kinder kamen wegen eines Chalazions in die Augenklinik, bei einem Kind bestand der Verdacht auf ein Enchondrom.

Bei zwei Kindern wurden die Messungen an allen Geräten doppelt durchgeführt, jeweils an unterschiedlichen Tagen. Für die Studie verwendeten wir die besseren Messergebnisse.

4.1.2.Merkmale der Gruppe der ehemals frühgeborenen Kinder

Von den insgesamt 60 untersuchten frühgeborenen Kindern wurden 52 Kinder in die Studie eingeschlossen. Die Messdaten der ausgeschlossenen Kinder wurden nicht für die Werteberechnung in der Studie verwendet. Bei fünf der acht ausgeschlossenen

Kinder konnte das Geburtsgewicht nicht ermittelt werden, was ein Ausschlusskriterium darstellte. Bei allen anderen in die Studie aufgenommenen frühgeborenen Kindern war das Geburtsgewicht bekannt. Zwei weitere Kinder mussten aufgrund der unzureichenden Mitarbeit bei den Untersuchungen ausgeschlossen werden. Eines der acht Kinder hatte eine beidseitige Uveitis intermedia unbekannter Genese, eine IgE-Erhöhung und es war HLA-B51 positiv, weshalb es aus der Studie ausgeschlossen wurde.

Von den 52 in die Studie aufgenommenen Kindern waren 10 Kinder Zwillinge. Es gab vier Zwillings-Geschwisterpaare und zwei Zwillinge, bei denen nur ein Zwilling untersucht wurde.

Bei 49 Kindern waren die Messungen vollständig. Bei einem Kind war der IOL-Master defekt und die HRT-Messung von schlechter Qualität, bei einem anderen Kind konnte beim linken Auge nur ein Video gemacht werden, weshalb das rechte Auge in der Studie ausgewertet wurde. Bei einem dritten Kind war am Messtag das HRT-Gerät defekt, weshalb wir bei diesem Kind nur die Werte mit dem IOL-Master und der OCT erheben konnten.

Insgesamt wurden zusätzlich zu den regulär in die Augenklinik kommenden ehemals frühgeborenen Kindern über 200 Familien mit frühgeborenen Kindern postalisch angeschrieben und zur Studienteilnahme gebeten. 22 Kinder kamen schließlich zur Teilnahme an der Studie in die Augenklinik. Die angeschriebenen Kinder waren Kinder aus der Datenbank der Kinderklinik des UKGM Marburg. Die Daten von einem dieser 22 einbestellten Kinder konnten aufgrund nicht verwertbarer Untersuchungsergebnisse nicht für die Studie verwendet werden. Zusammenfassend setzt sich das Studienkollektiv der ehemals frühgeborenen Kinder aus 21 postalisch einbestellten und 31 regulär in die Augenklinik gekommenen frühgeborenen Kindern zusammen.

Für die Auswertung wurde immer nur ein Auge von jedem Kind verwendet. Von den 52 in die Studie aufgenommenen frühgeborenen Kindern wurden insgesamt 48 rechte Augen und 4 linke Augen ausgewertet. Die 4 linken Augen wurden genommen, weil die Qualität der Aufnahmen des rechten Auges schlechter (ungenügende Zentrierung, Bewegungsartefakte, ein zu geringes Abbildungssignal, Segmentierungsfehler) oder die Messungen rechts unvollständig waren.

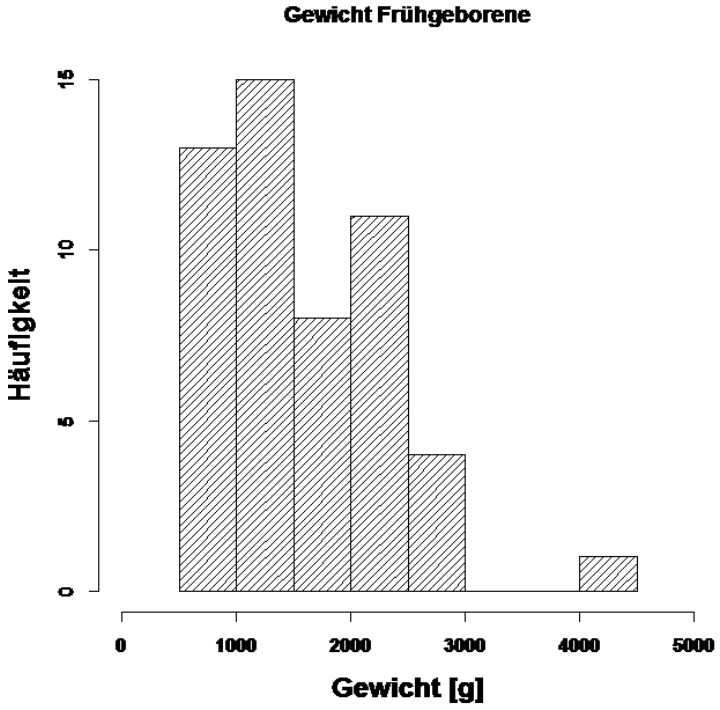
In die Studie wurden 28 Jungen und 24 Mädchen eingeschlossen. Das Verhältnis von Jungen zu Mädchen betrug 1,17 zu 1.

Die Verteilung des Geburtsgewichts sowie der Schwangerschaftswochen zum Zeitpunkt der Geburt sind in der Tabelle 1 und der Abbildung 15 dargestellt.

Tabelle 1: Verteilung des Geburtsgewichts in Gramm (g) und der Schwangerschaftswochen (SSW) in der Gruppe Frühgeborene (FG), N = Anzahl der Patienten

		Geburtsgewicht [g]	**SSW**
Gruppe FG	**N**	52	52
	Mittelwert	1585	30,15
	Median	1480	30
	Standardabweichung	583,66	3,55
	Varianz	291,68	1,77
	Minimum	545	23
	Maximum	4350	36
	25% Perzentile	1025	27,75
	75% Perzentile	2061	33
	Shapiro-Test (Normalverteilung)	P = 0,0023 (nein)	P = 0,1146 (ja)

In der Abbildung 15 sind die einzelnen Verteilungen des Gewichts (links) und der SSW (rechts) in der Gruppe FG dargestellt.



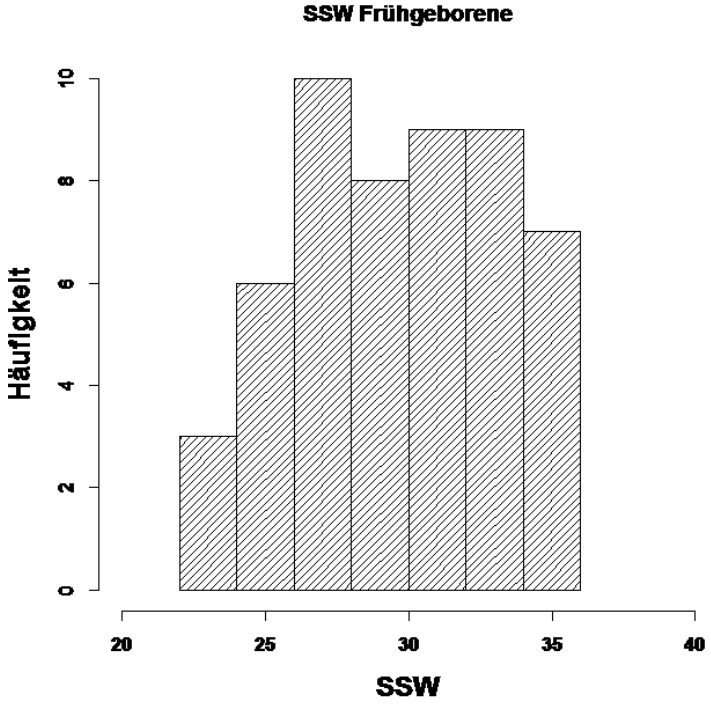


Abbildung 15: Verteilung des Geburtsgewichts in Gramm (g) und der Schwangerschaftswochen (SSW) in der Gruppe Frühgeborene (FG)

Das durchschnittliche Gewicht zum Zeitpunkt der Geburt betrug 1.585g, das durchschnittliche Geburtsalter lag bei 30,15 Schwangerschaftswochen.
An bekannten Vorerkrankungen hatten die frühgeborenen Kinder in ihrer Vorgeschichte unter anderem ein Atemnotsyndrom (ANS). Fünf Kinder wiesen ein ANS Grad 1, neun Kinder ein ANS Grad 2, drei Kinder ein ANS Grad 3 und zwei Kinder ein ANS Grad 4 auf. Bei zwei Kindern war der Grad des ANS nicht eruierbar. Zwei weitere Kinder benötigten anamnestisch eine CPAP-Beatmung. Bei vier Kindern war eine bronchopulmonale Dysplasie bekannt. Neun Kinder hatten eine ROP, davon vier Stadium 1, zwei Stadium 2 und zwei Stadium 3. Bei einem Kind hatte das rechte Auge Stadium 2+, das linke Auge Stadium 1. Die beiden Kinder mit der ROP Stadium 3 bekamen eine Laserkoagulation, bei den anderen Kindern war keine Therapie der ROP vermerkt.
Vier Kinder wurden zweimal an allen Geräten an unterschiedlichen Tagen gemessen, es wurde das jeweils bessere Messergebnis in die Studie einbezogen.

4.2. Gruppenvergleiche

In der vorliegenden Studie wurden bei allen Kindern diverse Parameter erhoben. Auf die Parameter: Alter, sphärisches Äquivalent, Bulbuslänge und Visus soll im Folgenden weiter eingegangen werden.

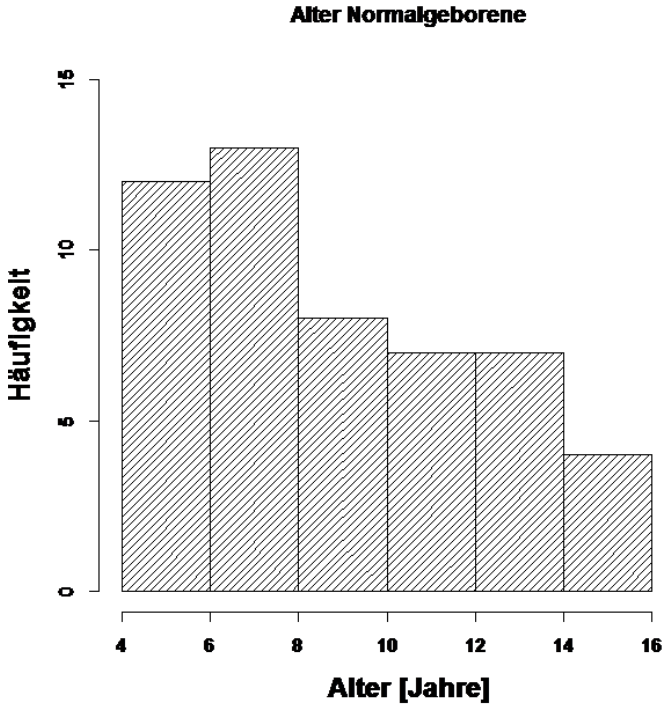
4.2.1. Vergleich der Altersverteilung

Die Kinder waren zwischen 5 und 16 Jahre alt. Die Altersverteilung ist tabellarisch in der Tabelle 2 und graphisch in der Abbildung 16 gezeigt. Durchschnittlich lag das Alter in der Gruppe der frühgeborenen Kinder etwas niedriger (9,08 Jahre) als das durchschnittliche Alter in der Gruppe der termingeborenen Kinder (9,35 Jahre). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Tabelle 2: Altersverteilung in Jahren in der Gruppe Normalgeborene (NG) und Frühgeborene (FG), N = Anzahl der Patienten

		Gruppe NG	**Gruppe FG**
Alter [Jahre]	**N**	51	52
	Mittelwert	9,35	9,08
	Median	9	9
	Standardabweichung	3,25	2,44
	Varianz	10,6	5,96
	Minimum	5	5
	Maximum	16	16
	25% Perzentile	7	7,75
	75% Perzentile	11,5	10
	Shapiro-Test (Normalverteilung)	P = 0,0049(nein)	P = 0,1135 (ja)
	Mann-Whitney U-Test	P = 0,9444	

In der Abbildung 16 sind oben die einzelnen Verteilungen des Alters beider Gruppen dargestellt.



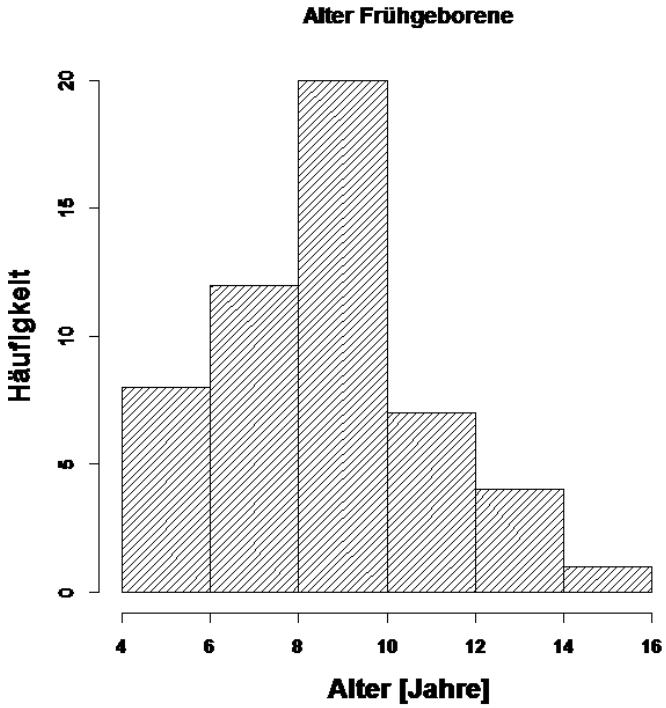


Abbildung 16: Altersverteilung in Jahren im Gruppenvergleich

4.2.2. Vergleich des sphärischen Äquivalents

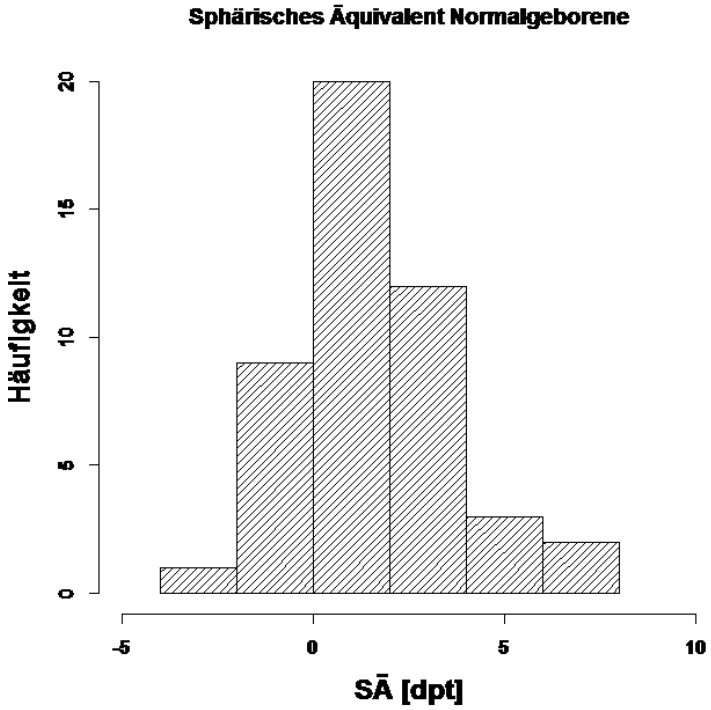
Die Verteilung des sphärischen Äquivalents ist in der Tabelle 3 zu sehen.

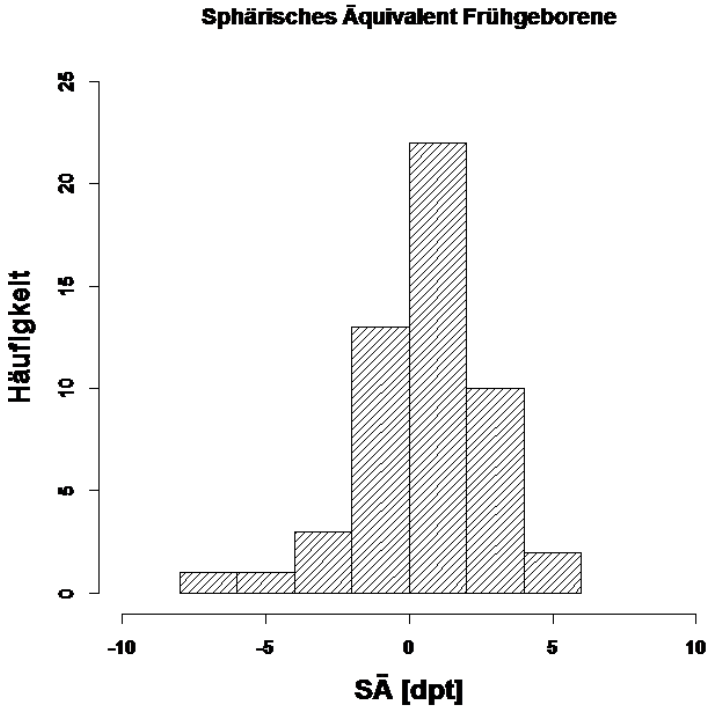
Tabelle 3: Verteilung des sphärischen Äquivalents (SÄ) in Dioptrie (dpt) in der Gruppe Normalgeborene (NG) und Frühgeborene (FG), N = Anzahl der Patienten

		Gruppe NG	**Gruppe FG**
SÄ [dpt]	**N**	47	52
	Mittelwert	1,66	0,58
	Median	1,5	0,62
	Standardabweichung	2,18	2,31
	Varianz	4,74	5,35
	Minimum	-3,75	-7,88
	Maximum	7,75	4,88
	25% Perzentile	0,81	-0,38
	75% Perzentile	2,5	1,41
	Shapiro-Test (Normalverteilung)	P= 0,1762 (ja)	P = 0,0045 (nein)
	Mann-Whitney U-Test	**P = 0,0117**	

Im Durchschnitt betrug das SÄ bei den Frühgeborenen 0,58 dpt, in der Vergleichsgruppe betrug das SÄ durchschnittlich 1,66 dpt. Der Unterschied war mit P=0,0117 signifikant. Die Frühgeborenen waren demnach im Durchschnitt myoper als die termingeborenen Kinder.

In der Abbildung 17 sind oben die einzelnen Verteilungen des SÄ beider Gruppen und unten die jeweiligen Boxplots zwischen NG und FG dargestellt.


Sphärisches Äquivalent Normalgeborene
Häufigkeit
0
5
10
15
20
-5
0
5
10
SÄ [dpt]


Sphärisches Äquivalent Frühgeborene
Häufigkeit
0
5
10
15
20
25
-10
-5
0
5
10
SÄ [dpt]

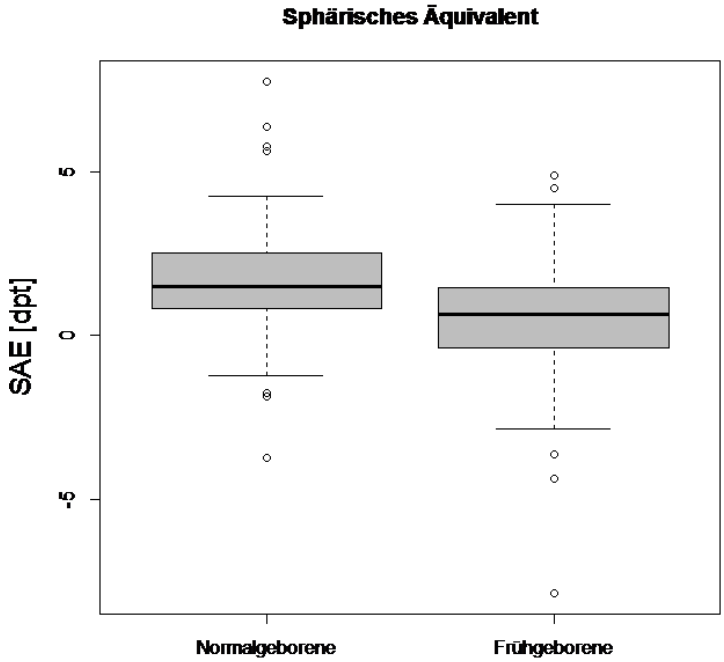


Abbildung 17: Verteilung des sphärischen Äquivalents (SÄ; SAE) in Dioptrie (dpt) im Gruppenvergleich

4.2.3. Vergleich der Bulbuslänge (IOL-Master)

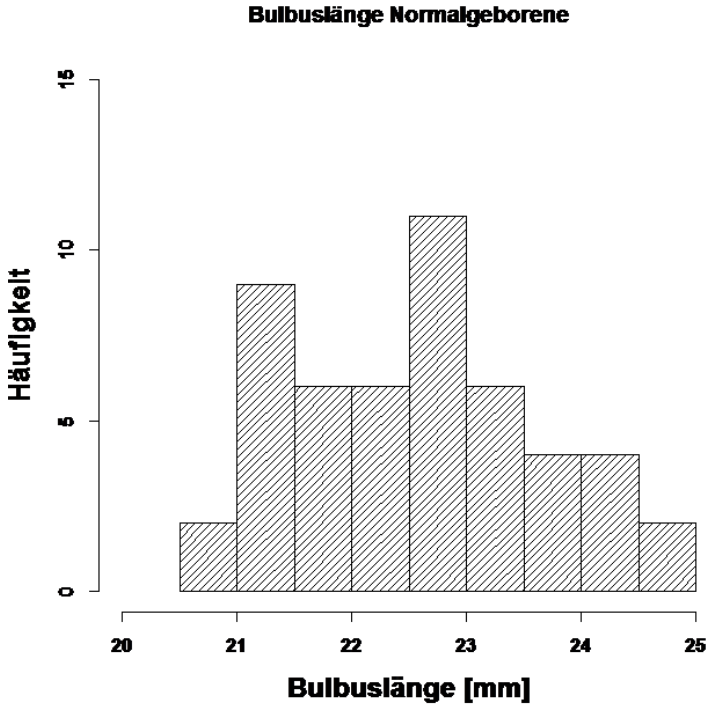
Die Bulbuslänge des Auges wurde mit Hilfe des IOL-Masters bestimmt, die Verteilung zeigt die Tabelle 4.

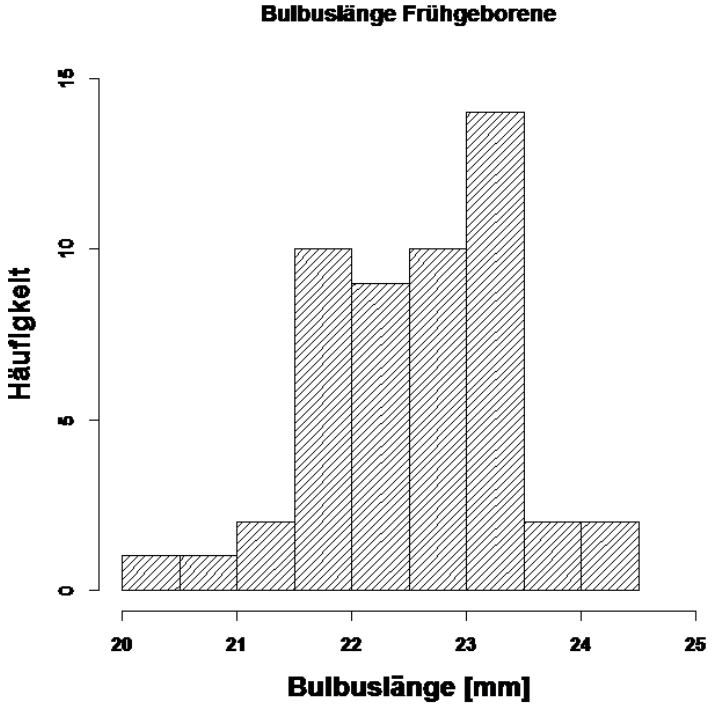
Tabelle 4: Bulbuslängenverteilung in Millimeter (mm) in der Gruppe Normalgeborene (NG) und Frühgeborene (FG), N = Anzahl der Patienten

		Gruppe NG	Gruppe FG
Bulbuslänge [mm]	**N**	50	51
	Mittelwert	22,57	22,53
	Median	22,54	22,62
	Standardabweichung	1,02	0,84
	Varianz	1,05	0,7
	Minimum	20,83	20,44
	Maximum	24,86	24,28
	25% Perzentile	21,89	21,88
	75% Perzentile	23,26	23,19
	Shapiro-Test (Normalverteilung)	P = 0,3706 (ja)	P = 0,681 (ja)
	T-Test	P = 0,8156	

Mit dem IOL-Master konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede der Bulbuslänge zwischen FG und NG festgestellt werden. Im Mittel betrug sie in der Gruppe FG 22,53 mm und in der Gruppe NG 22,57 mm. Die Augen waren demnach im Durchschnitt nahezu gleich lang.

In der Abbildung 18 sind oben die einzelnen Verteilungen der Bulbuslänge beider Gruppen und unten die jeweiligen Boxplots zwischen NG und FG dargestellt.


Bulbuslänge Normalgeborene
Häufigkeit
0
5
10
15
20
21
22
23
24
25
Bulbuslänge [mm]


Bulbuslänge Frühgeborene
Häufigkeit
0
5
10
15
20
21
22
23
24
25
Bulbuslänge [mm]

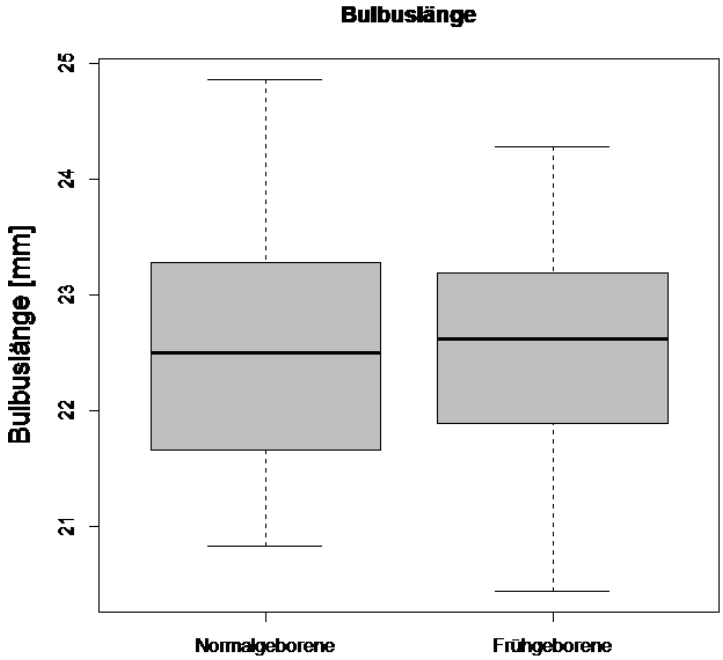


Abbildung 18: Bulbuslängenverteilung in Millimeter (mm) im Gruppenvergleich

4.2.4. Vergleich des Visus

Ermittelt wurde außerdem der Visus der Kinder. Die Frühgeborenen hatten durchschnittlich einen dezimalen Visus von 0,95, bei den termingeborenen Kindern lag dieser Wert bei 1,0 (siehe Tabelle 5). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle 5: Visusverteilung in der Gruppe Normalgeborene (NG) und Frühgeborene (FG), N = Anzahl der Patienten

		Gruppe NG	**Gruppe FG**
Visus	**N**	51	52
	Mittelwert	1,0	0,95
	Median	1	1
	Standardabweichung	1,14	1,2
	Varianz	0,01	1,02
	Minimum	0,8	0,6
	Maximum	1,25	1,25
	25% Perzentile	0,9	0,8
	75% Perzentile	1,0	1,0
	Shapiro-Test (Normalverteilung)	P = 1,775e-05 (nein)	P = 0,0003 (nein)
	Mann-Whitney U-Test	P = 0,3863	

In der Abbildung 19 sind die jeweiligen Boxplots zwischen NG und FG dargestellt.

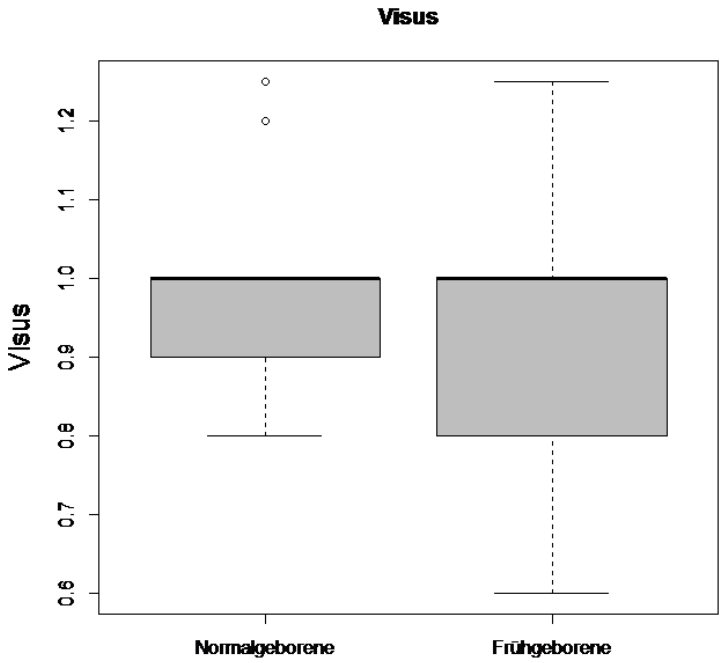


Abbildung 19: Visusverteilung im Gruppenvergleich

4.3. Ermittelte Korrelationen der beiden Gruppen Teil 1

Die Korrelationen von sphärischem Äquivalent und Bulbuslänge, von Alter und Bulbuslänge, sowie von Alter und spärischem Äquivalent wurden berechnet und sind im folgenden Abschnitt beschrieben.

4.3.1. Korrelation der Bulbuslänge mit dem SÄ

In den Tabellen 6 und 7 sind die Korrelationen des sphärischen Äquivalents mit der Bulbuslänge in der Gruppe der Frühgeborenen und der Gruppe der Normalgeborenen gezeigt.

Tabelle 6: Korrelation des sphärischen Äquivalents (SÄ) gemessen in Dioptrie (dpt) mit der Bulbuslänge gemessen in Millimeter (mm) in der Gruppe Normalgeborene (NG), N = Anzahl der Patienten

Gruppe NG	**Bulbuslänge [mm]**N = 46	
SÄ [dpt]	**Pearson-Cor**	**P-Wert**
N = 46	-0,6246	**3,496e-06**

Tabelle 7: Korrelation des sphärischen Äquivalents (SÄ) gemessen in Dioptrie (dpt) mit der Bulbuslänge gemessen in Millimeter (mm) in der Gruppe Frühgeborene (FG), N = Anzahl der Patienten

Gruppe FG	**Bulbuslänge [mm]** N= 51	
SÄ [dpt]	**Pearson-Cor**	**P-Wert**
N= 51	-0,5893	**5,371e-06**

In beiden Gruppen zeigte sich eine signifikante negative Korrelation des sphärischen Äquivalents mit der Bulbulänge.

4.3.2. Korrelation des Alters mit dem sphärischen Äquivalent sowie mit der Bulbuslänge

Die Tabelle 8 zeigt die Korrelation des Alters mit dem sphärischen Äquivalent beziehungsweise mit der Bulbuslänge. R ist der Korrelationsfaktor, P gibt an ob die Korrelation statistisch signifikant war ($p < 0,05$) oder nicht ($p > 0,05$).

Tabelle 8: Korrelation zwischen dem Alter in Jahren und dem sphärischen Äquivalent (SÄ) gemessen in Dioptrie (dpt) sowie dem Alter in Jahren und der Bulbuslänge gemessen in Millimeter (mm) in der Gruppe Normalgeborene (NG) und Frühgeborene (FG), Sp = Korrelation nach Spearmann; Pe = Korrelation nach Pearson

Spearmann-Rho Signifikanz (2-seitig) oder Pearson-Regression	**SÄ [dpt]**	**Bulbuslänge [mm]**
Alter [Jahre] NG	r =-0,2078 P = 0,1611 (Sp.)	r = 0,39053 **P = 0,0051 (Sp.)**
Alter [Jahre] FG	r =-0,1457 P = 0,3028 (Sp.)	r = -0,1504 P = 0,2923 (Pe.)

In der Gruppe der Normalgeborenen korrelierte das Alter signifikant positiv mit der Bulbuslänge. Die übrigen Korrelationen waren nicht signifikant.

4.3.3. Korrelation des Gewichts sowie der SSW der frühgeborenen Kinder mit dem sphärischen Äquivalent

Tabelle 9 zeigt die Korrelation des Geburtsgewichtes der Frühgeborenen mit dem sphärischen Äquivalent sowie die Korrelation der Schwangerschaftswochen der Frühgeborenen mit dem sphärischen Äquivalent.

Tabelle 9: Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht in Gramm (g) und dem sphärischen Äquivalent (SÄ) gemessen in Dioptrie (dpt) sowie den Schwangerschaftswochen (SSW) und dem sphärischen Äquivalent (SÄ) gemessen ind Dioptrie (dpt) in der Gruppe Frühgeborene (FG), Sp = Korrelation nach Spearmann; Pe = Korrelation nach Pearson

Spearmann-Rho Signifikanz (2-seitig) oder Pearson-Regression	**Gewicht [g] FG**	**SSW FG**
SÄ [dpt] FG	r = 0,278 **P = 0,0461 (Sp.)**	r= 0,297 **P = 0,0327 (Sp.)**

Sowohl das Geburtsgewicht als auch die SSW der Frühgeborenen korrelierten statistisch signifikant positiv mit dem sphärischen Äquivalent.

4.4. Gruppenvergleich der OCT-Messergebnisse

Mit der OCT wurden in beiden Gruppen verschiedene Messungen durchgeführt. Die retinale Nervenschichtdicke wurde insgesamt und auch in den einzelnen Arealen (superior, temporal, nasal, inferior, superiore Hemisphäre, inferiore Hemisphäre) bestimmt.

Desweiteren wurden diverse Parameter des Sehnervens bestimmt (Exkavationsfläche, Randsaumfläche, Papillenfläche usw).

Zuvor wurde mit dem Shapiro-Test für jeden Parameter überprüft, ob eine Normalverteilung gegeben war. War eine Normalverteilung vorhanden, wurde der T-Test angewendet. Bei nicht vorhandener Normalverteilung wurde der U-Test (Mann-Whitney-U-Test) angewendet.

Für jeden Wert wurde der Mittelwert ± der Standardabweichung errechnet und angegeben.

4.4.1. Vergleich der RNFL-Dicke

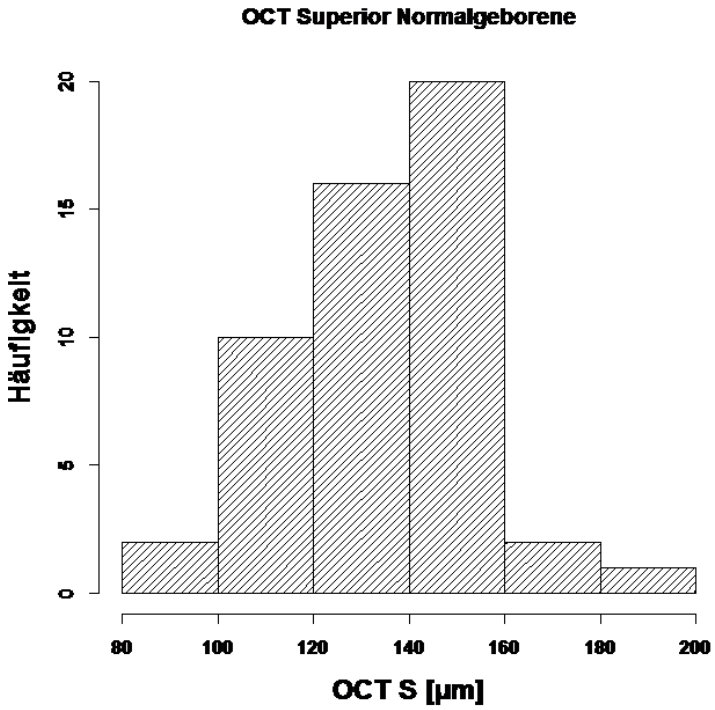
Die errechneten Werte für die einzelnen Areale der RNFL-Dicke sind in Tabelle 10 aufgelistet.

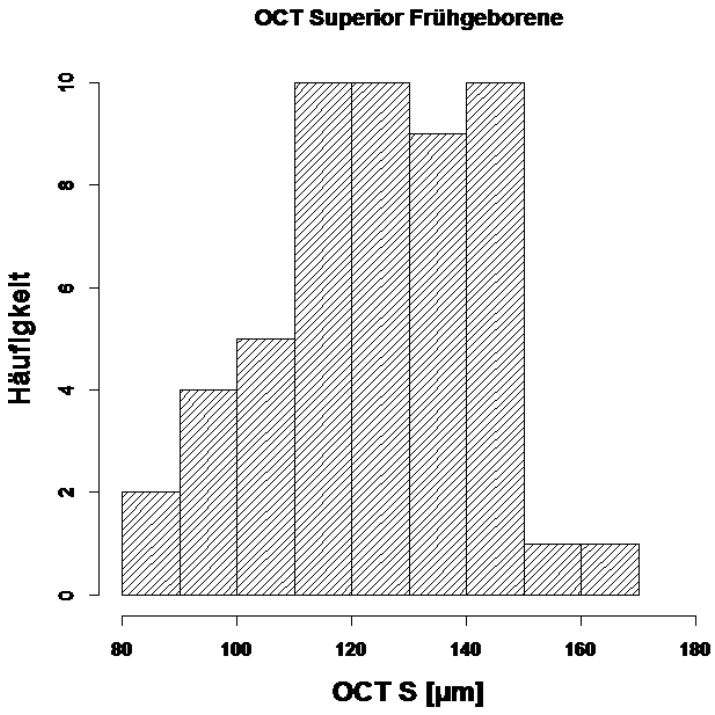
Tabelle 10: RNFL (retinale Nervenfaserschicht) Dicke (OCT) in den jeweiligen Arealen gemessen in Mikrometern (µm) in der Gruppe Normalgeborene (NG) und Frühgeborene (FG) mit Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) und deren Signifikanz, N = Anzahl der Patienten, P_B = P-Wert nach Bonferroni Korrektur

RNFL-Dicke [µm]	NG (N=51)	FG (N=52)	P (Mann Whitney U- Test oder T-Test)	P_B (Bonferroni Korrektur)
Superior (S)	134,6 ± 20,19	124,3 ± 18,31	**P = 0,0083** (T-Test)	P_B = 0,0581
Temporal (T)	84,73 ± 16,23	79,27± 18,02	P = 0,0596 (U-Test)	P_B = 0,417
Nasal (N)	82,26 ± 18,45	72,39 ± 12,31	**P = 0,0033** (U-Test)	**P_B = 0,0231**
Inferior (I)	141,9 ± 20,95	130,3 ± 21,67	**P = 0,0068** (T-Test)	**P_B = 0,0476**
Superior Hemisphäre (SH)	111,5 ± 14,22	101,9 ±14,16	**P = 0,0009** (T-Test)	**P_B = 0,0063**
Inferior Hemisphäre (IH)	110,3 ± 14,9	101,2 ± 14,21	**P = 0,0021** (T-Test)	**P_B = 0,0147**
Overall RNFL	110,8 ± 13,77	101,6 ± 13,2	**P = 0,0007** (T-Test)	**P_B = 0,0049**

Signifikante Unterschiede der RNFL fanden sich im superioren, nasalen, inferioren Areal sowie in der superioren Hemisphäre, der inferioren Hemisphäre und der totalen RNFL. Lediglich im temporalen Areal war der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant. Nach Adjustierung der P-Werte erwies sich der Unterschied der superioren Hemisphere als nicht mehr signifikant. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die RNFL mit Ausnahme des temporalen Areals und nach Adjustierung des superioren Areals in der Gruppe der ehemals frühgeborenen Kinder im Durchschnitt signifikant kleiner war als in der Vergleichsgruppe. Bei beiden Gruppen zeigte sich eine Abstufung der RNFL Dicke: inferiores Areal > superiores Areal > superiore Hemisphäre < inferiore Hemisphäre < temporales Areal > nasales Areal.
Die statistisch signifikanten Ergebnisse sind in Abbildungen 20 bis 25 graphisch als Histogramm und Boxplot dargestellt.

In der Abbildung 20 sind die einzelnen Verteilungen der RNFL Dicke des superioren Areals beider Gruppen und die jeweiligen Boxplots zwischen NG und FG dargestellt.





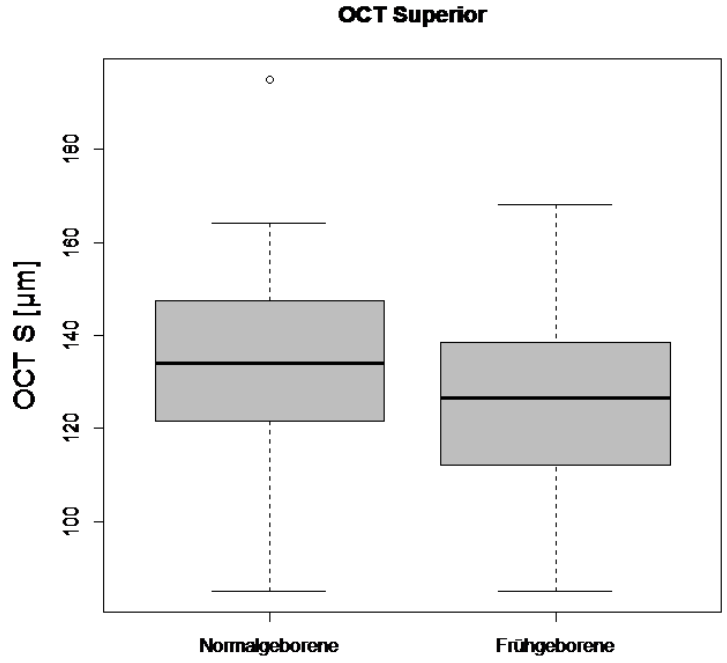
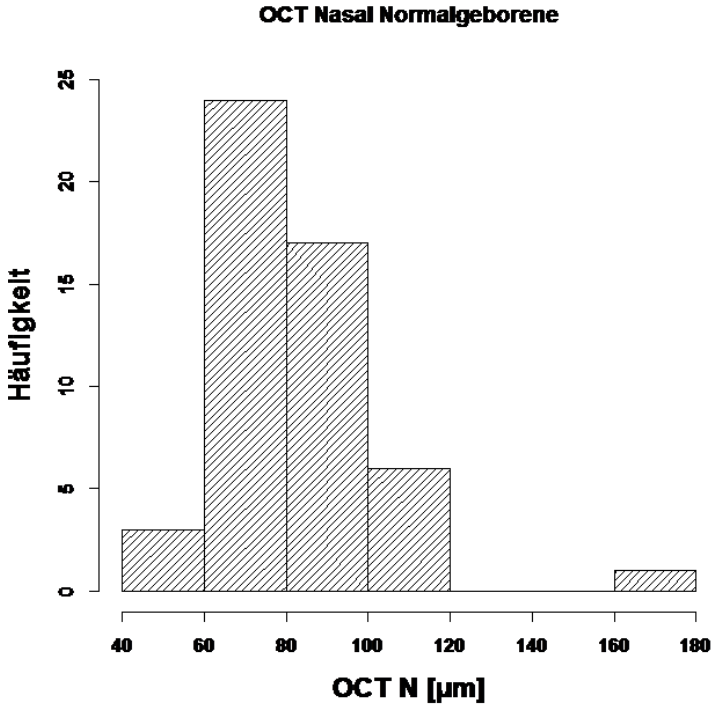
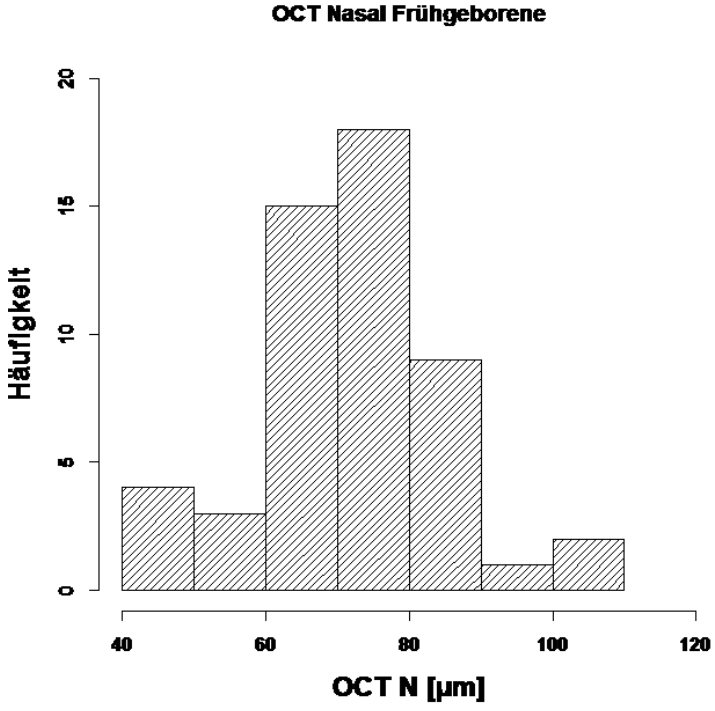


Abbildung 20: RNFL Dicke des superioren Areals (S) gemessen in Mikrometern (µm) im Gruppenvergleich

In der Abbildung 21 sind die einzelnen Verteilungen der RNFL Dicke des nasalen Areals beider Gruppen und die jeweiligen Boxplots zwischen NG und FG dargestellt.


OCT Nasal Normalgeborene
Häufigkeit
0
5
10
15
20
25
40
60
80
100
120
140
160
180
OCT N [µm]


OCT Nasal Frühgeborene
Häufigkeit
0
5
10
15
20
40
60
80
100
120
OCT N [µm]

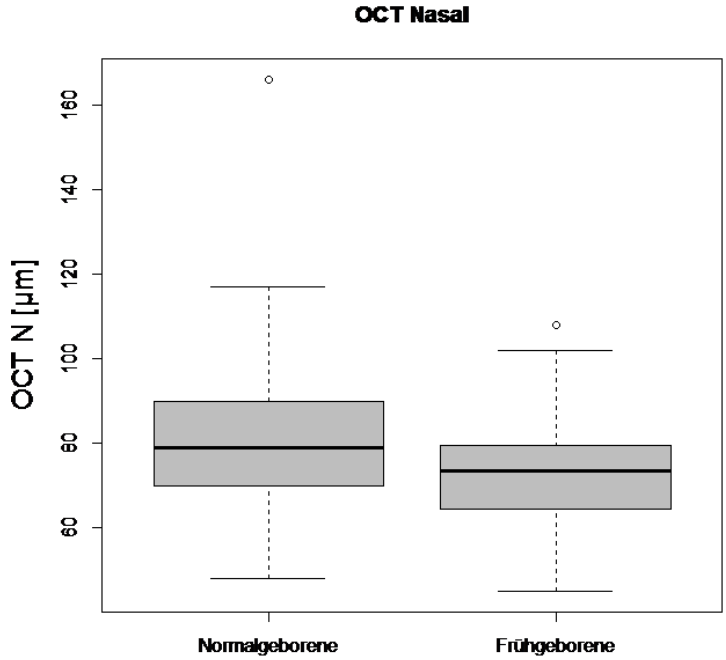
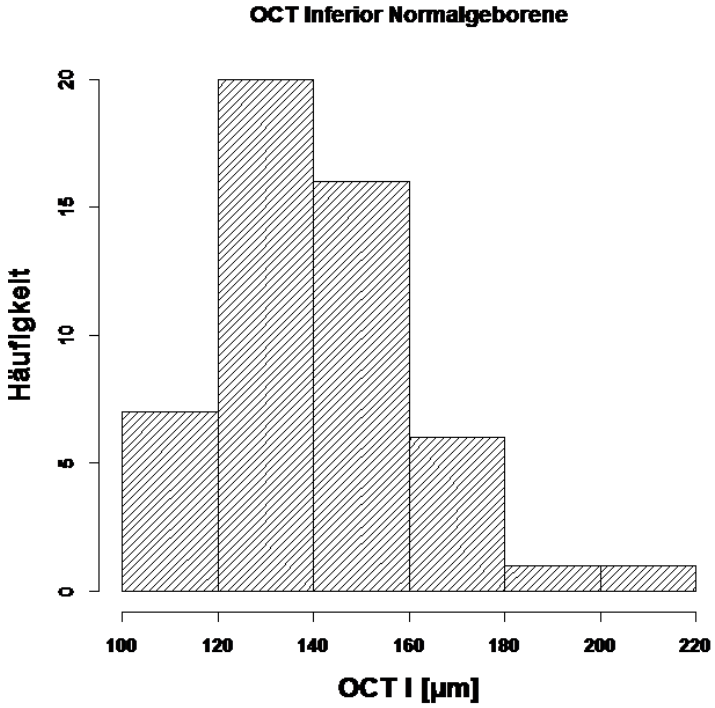
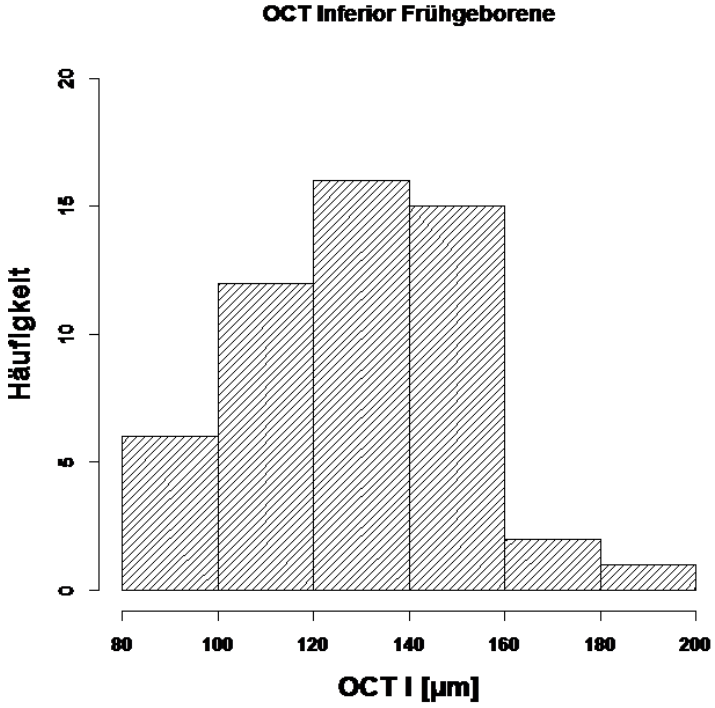


Abbildung 21: RNFL Dicke des nasalen Areals (N) gemessen in Mikrometern (µm) im Gruppenvergleich

In der Abbildung 22 sind die einzelnen Verteilungen der RNFL Dicke des inferioren Areals beider Gruppen und die jeweiligen Boxplots zwischen NG und FG dargestellt.


OCT Inferior Normalgeborene
Häufigkeit
0
5
10
15
20
100
120
140
160
180
200
220
OCT I [µm]


OCT Inferior Frühgeborene
Häufigkeit
0
5
10
15
20
80
100
120
140
160
180
200
OCT I [µm]

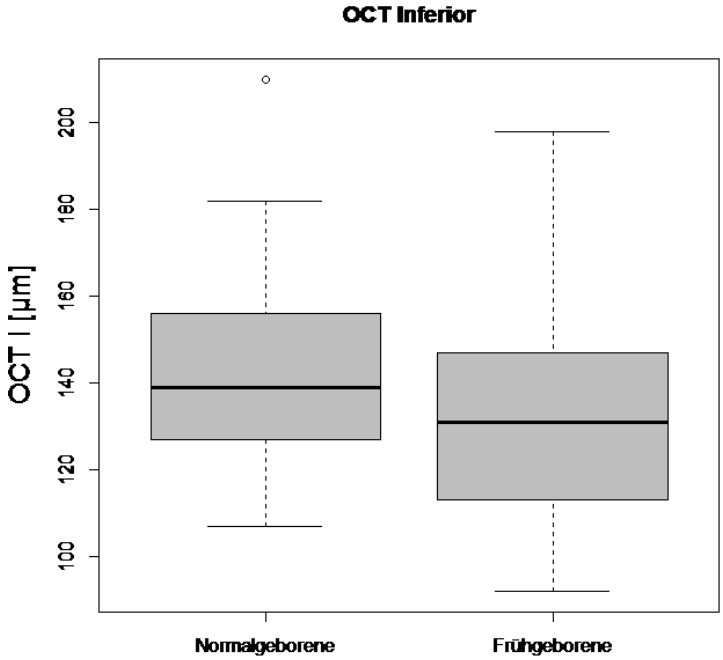
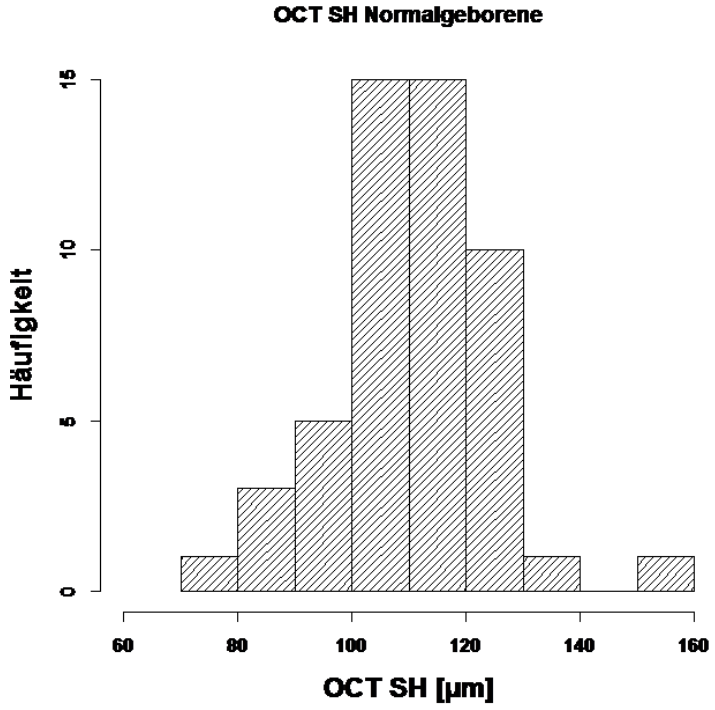
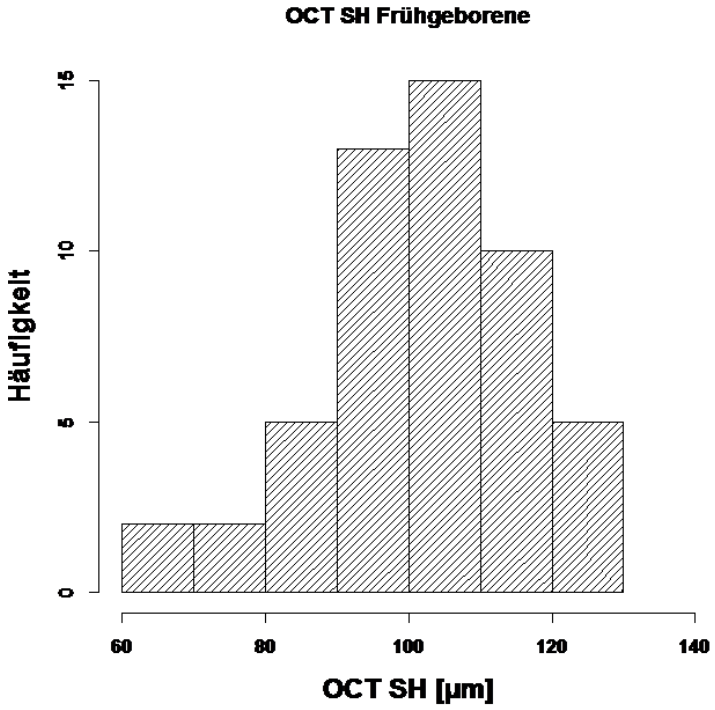


Abbildung 22: RNFL Dicke des inferioren Areals (I) gemessen in Mikrometern (µm) im Gruppenvergleich

In der Abbildung 23 sind die einzelnen Verteilungen der RNFL Dicke der superioren Hemisphäre beider Gruppen und die jeweiligen Boxplots zwischen NG und FG dargestellt.


OCT SH Normalgeborene
Häufigkeit
0
5
10
15
60
80
100
120
140
160
OCT SH [µm]


OCT SH Frühgeborene
Häufigkeit
0
5
10
15
60
80
100
120
140
OCT SH [µm]

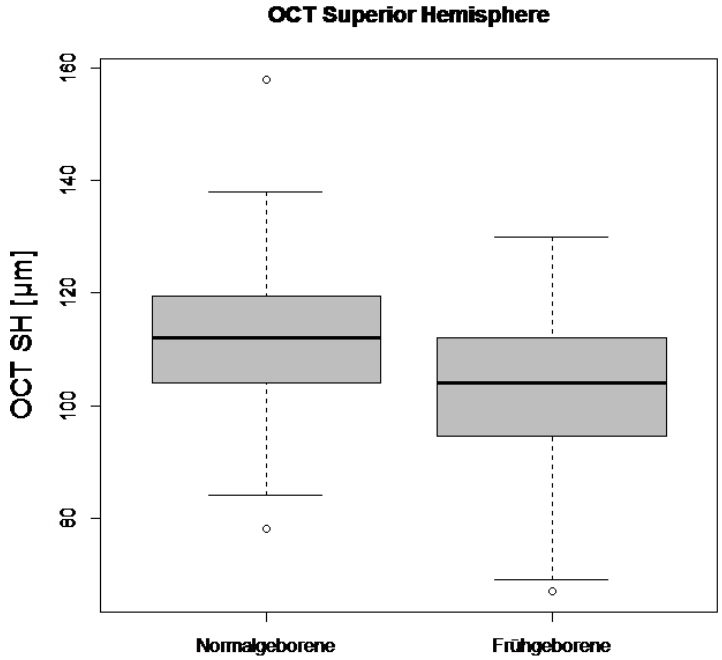
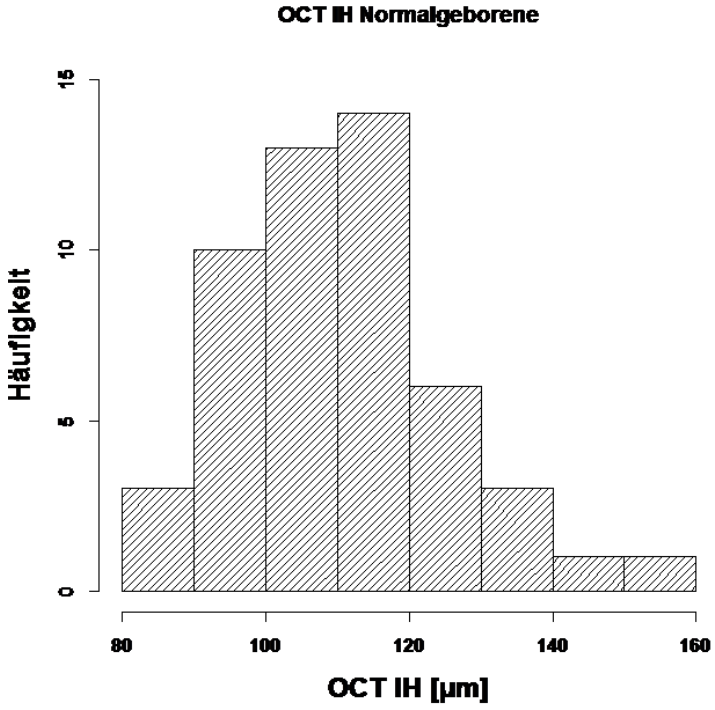
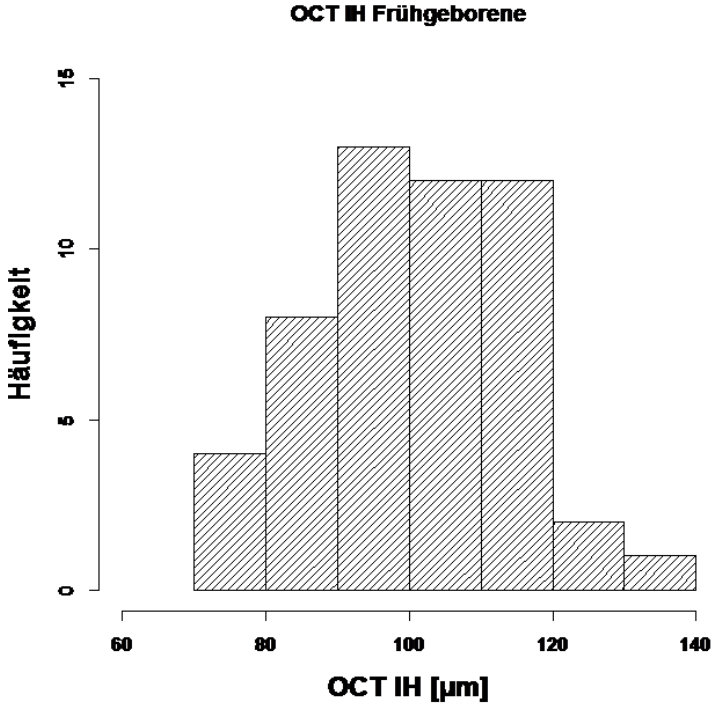


Abbildung 23: RNFL Dicke der superioren Hemisphäre (SH) gemessen in Mikrometern (µm) im Gruppenvergleich

In der Abbildung 24 sind die einzelnen Verteilungen der RNFL Dicke der inferioren Hemisphäre beider Gruppen und die jeweiligen Boxplots zwischen NG und FG dargestellt.


OCT IH Normalgeborene
Häufigkeit
0
5
10
15
80
100
120
140
160
OCT IH [µm]


OCT IH Frühgeborene
Häufigkeit
0
5
10
15
60
80
100
120
140
OCT IH [µm]

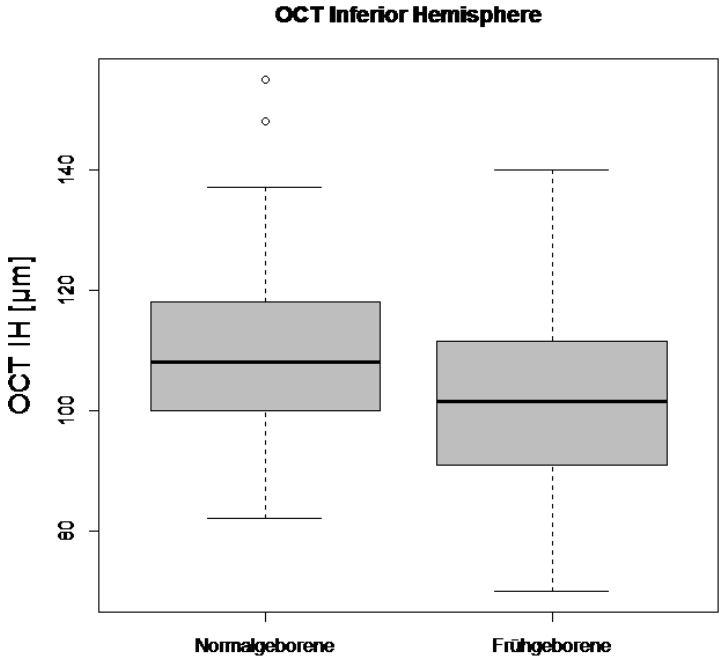
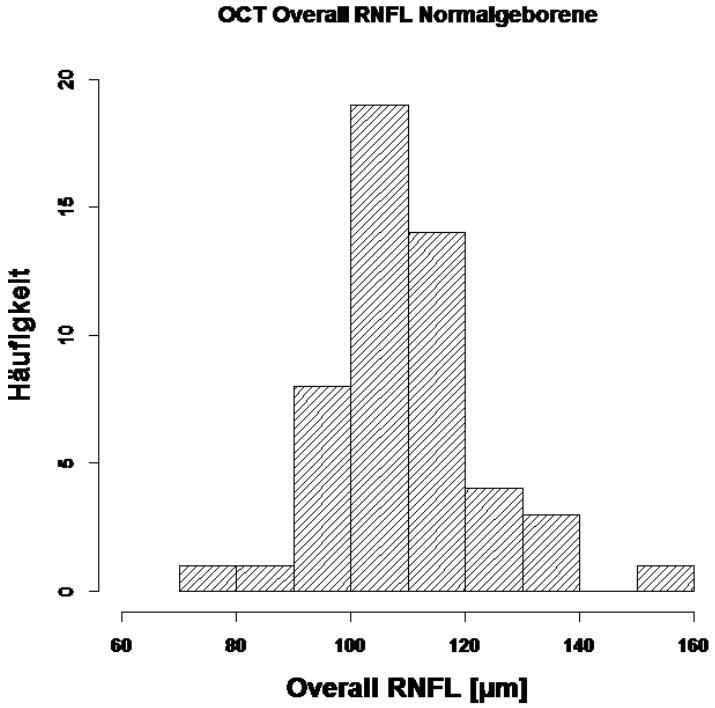
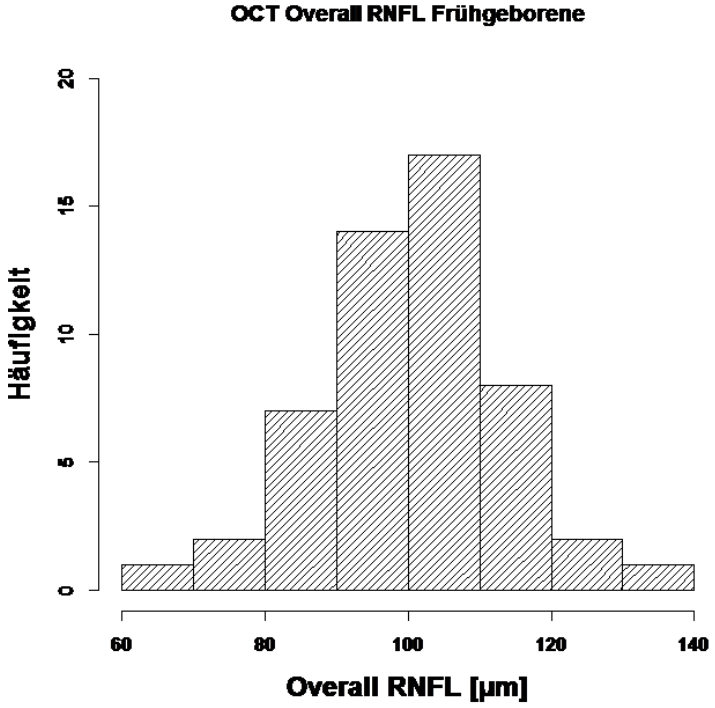


Abbildung 24: RNFL Dicke der inferioren Hemisphäre (IH) gemessen in Mikrometern (µm) im Gruppenvergleich

In der Abbildung 25 sind die einzelnen Verteilungen der totalen RNFL Dicke beider Gruppen und die jeweiligen Boxplots zwischen NG und FG dargestellt.


OCT Overall RNFL Normalgeborene
Häufigkeit
0
5
10
15
20
60
80
100
120
140
160
Overall RNFL [µm]


OCT Overall RNFL Frühgeborene
Häufigkeit
0
5
10
15
20
60
80
100
120
140
Overall RNFL [µm]

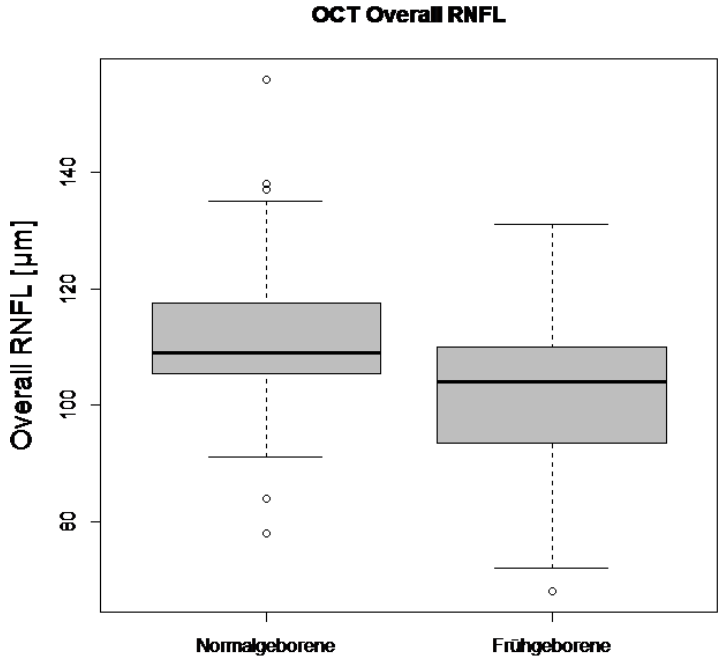


Abbildung 25: totale RNFL Dicke (Overall RNFL) gemessen in Mikrometern (µm) im Gruppenvergleich

4.4.2. Vergleich der stereometrischen OCT-Parameter des Sehnervenkopfes

Neben der RNFL wurden mit der OCT noch weitere Parameter untersucht:

Die Papillenfläche (Disc Area);

die Exkavationsfläche (Cup Area);

die Randsaumfläche (Rim Area);

das Randsaumvolumen (Rim Volume);

das Sehnervenkopfvolumen (Nerve Head Volume);

das Exkavationsvolumen (Cup Volume);

das Verhältnis von Exkavations- und Papillenfläche (Cup/Dis Area Ratio);

das horizontale Verhältnis von Exkavation zu Papille (Cup/Disc Horizontal Ratio);

das vertikale Verhältnis von Exkavation zu Papille (Cup/Disc Vertical Ratio);

die durchschnittliche RNFL-Dicke (RNFL Average Thickness).

Die Mittelwerte inklusive der Standardweichung sowie der P-Wert sind in der Tabelle 11 aufgelistet.

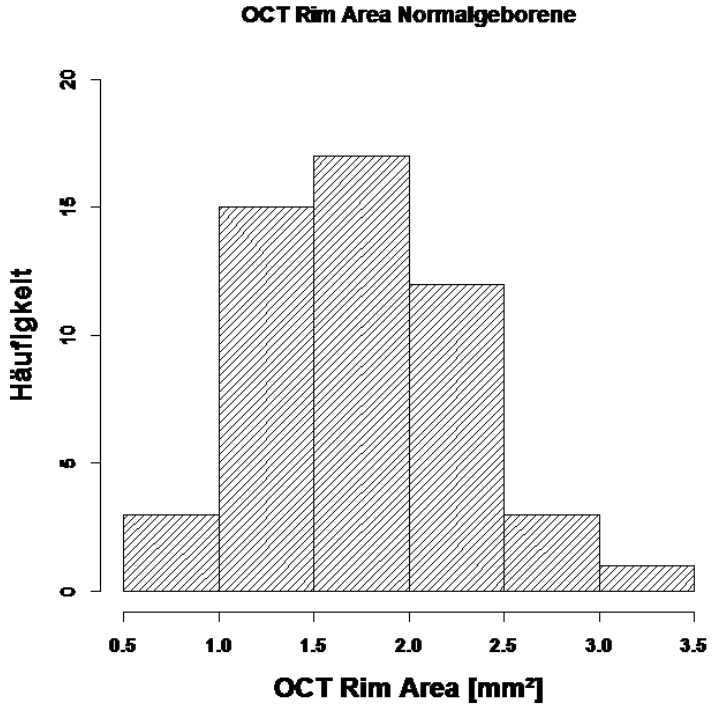
Tabelle 11: stereometrische OCT-Parameter des Sehnervenkopfes in der Gruppe Normalgeborene (NG) und Frühgeborene (FG) gemessen in Quadratmillimeter (mm²), Kubikmillimeter (mm³) oder Mikrometer (µm) mit Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) und deren Signifikanz, N = Anzahl der Patienten, P_B = P-Wert nach Bonferroni Korrektur

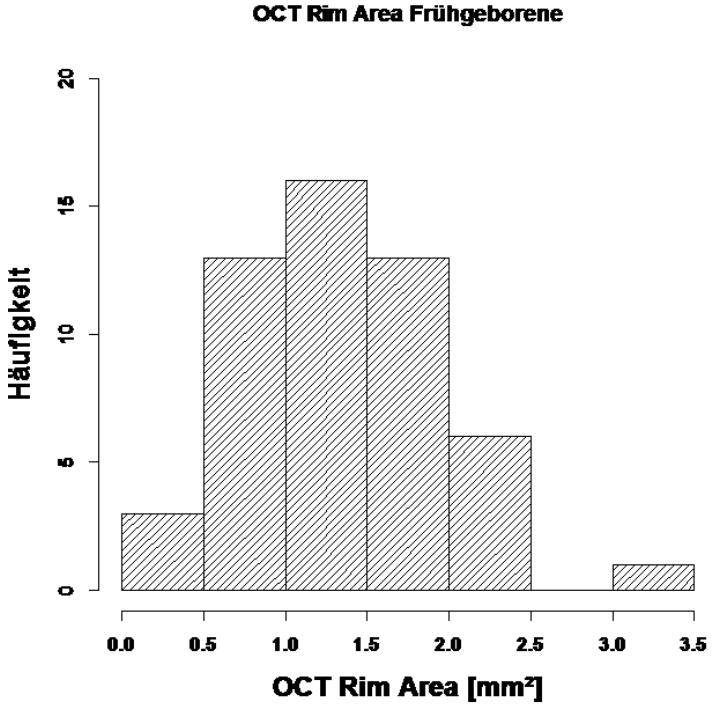
Parameter des Sehnerven	**NG (N=51)**	**FG (N=52)**	**P (Mann Whitney U-Test oder T-Test)**	**P_B (Bonferroni Korrektur)**
Disc Area [mm²]	2,03 ± 0,54	1,86 ± 0,46	P = 0,1816 (U-Test)	P_B = 1
Cup Area [mm²]	0,3 ± 0,34	0,47 ± 0,48	P = 0,0758 (U-Test)	P_B = 0,758
Rim Area [mm²]	1,72 ± 0,56	1,4 ± 0,62	**P = 0,0069** (T-Test)	P_B = 0,069
Rim Volume [mm³]	0,33 ± 0,24	0,26 ± 0,27	**P = 0,0237** (U-Test)	P_B = 0,237
Nerve Head Volume [mm³]	0,53 ± 0,32	0,43 ± 0,36	**P = 0,026** (U-Test)	P_B = 0,26
Cup Volume [mm³]	0,04 ± 0,06	0,10 ± 0,15	P = 0,0853 (U-Test)	P_B = 0,853
Cup/Disc Area Ratio	0,15 ± 0,15	0,25 ± 0,25	**P = 0,0353** (U-Test)	P_B = 0,353
Cup/Disc Horizontal Ratio	0,38 ± 0,27	0,49 ± 0,31	P = 0,078 (U-Test)	P_B = 0,78
Cup/Disc Vertical Ratio	0,33 ± 0,24	0,44 ± 0,29	P = 0,0654 (U-Test)	P_B = 0,654
RNFL Average Thickness [µm]	111,3 ± 12,14	101,6 ± 12	**P = 0,0005** (U-Test)	**P_B = 0,005**

Statistisch signifikant unterschiedlich waren ohne Adjustierung die Randsaumfläche, das Randsaumvolumen, das Volumen des Sehnervenkopfes, das Verhältnis von Exkavationsfläche und Papillenfläche sowie die durchschnittliche RNFL-Dicke. Das Verhältnis von Exkavationsfläche und Papillenfläche war bei den Frühgeborenen größer als bei den Normalgeborenen. Alle anderen signifikant unterschiedlichen Parameter waren in der Gruppe der ehemals frühgeborenen Kinder kleiner.

Bei den anderen Ergebnissen war nur die durchschnittliche Papillenfläche in der Gruppe FG kleiner, alle anderen noch erhobenen Parameter waren in der Gruppe FG größer als in der Gruppe NG, die Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant.
Nach Adjustierung der P-Werte erwies sich nur noch der Unterschied der RNFL Average Thickness als statistisch signifikant. Bei den Frühgeborenen war diese signifikant kleiner als bei den Termingeborenen.
Die signifikanten Ergebnisse sind in den Abbildungen 26 bis 30 graphisch dargestellt.

In der Abbildung 26 sind die einzelnen Verteilungen der Randsaumfläche beider Gruppen und die jeweiligen Boxplots der Verteilung der Randsaumfläche bei NG und FG dargestellt.


OCT Rim Area Normalgeborene
Häufigkeit
0
5
10
15
20
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
OCT Rim Area [mm²]


OCT Rim Area Frühgeborene
Häufigkeit
0
5
10
15
20
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
OCT Rim Area [mm²]

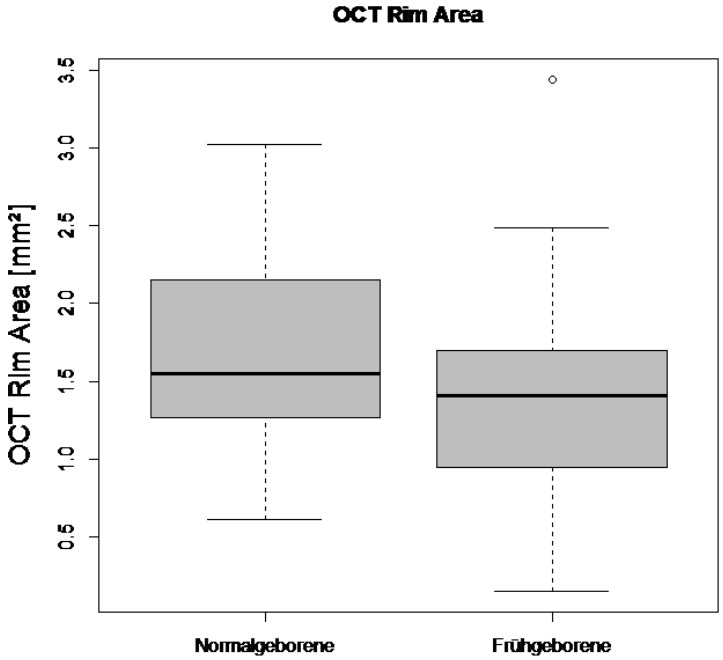
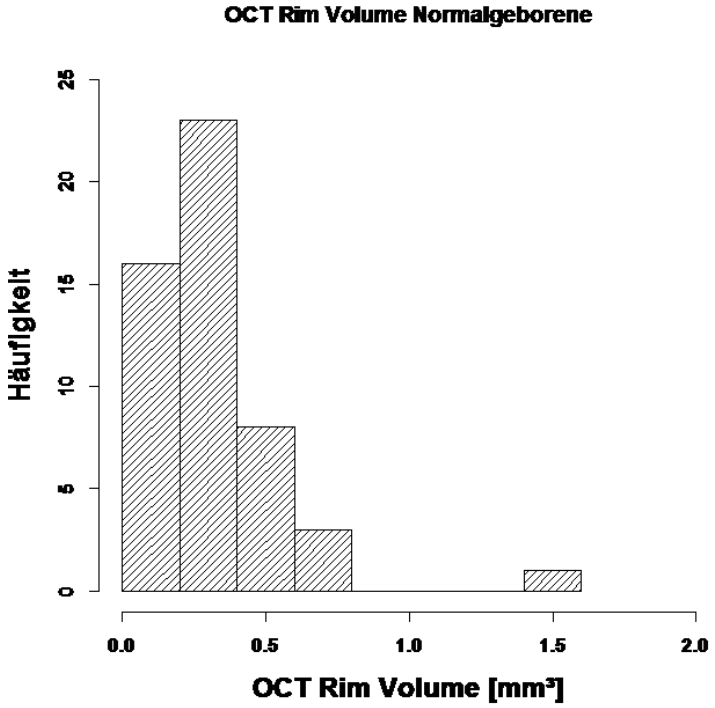
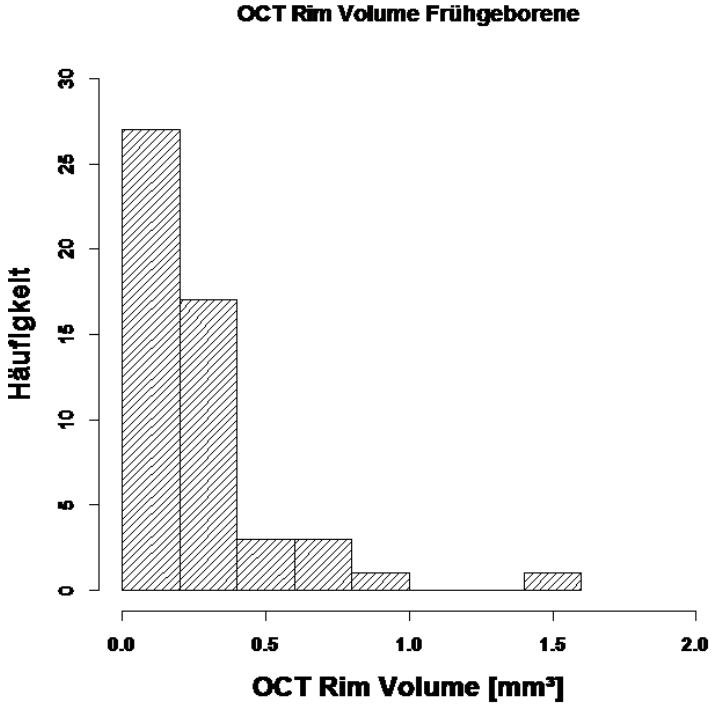


Abbildung 26: OCT Randsaumfläche (Rim Area) gemessen in Quadratmillimeter (mm²) im Gruppenvergleich

In der Abbildung 27 sind die einzelnen Verteilungen des Randsaumvolumens beider Gruppen und die jeweiligen Boxplots des Randsaumvolumens der NG und FG dargestellt.


OCT Rim Volume Normalgeborene
Häufigkeit
0
5
10
15
20
25
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
OCT Rim Volume [mm³]


OCT Rim Volume Frühgeborene
Häufigkeit
0
5
10
15
20
25
30
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
OCT Rim Volume [mm³]

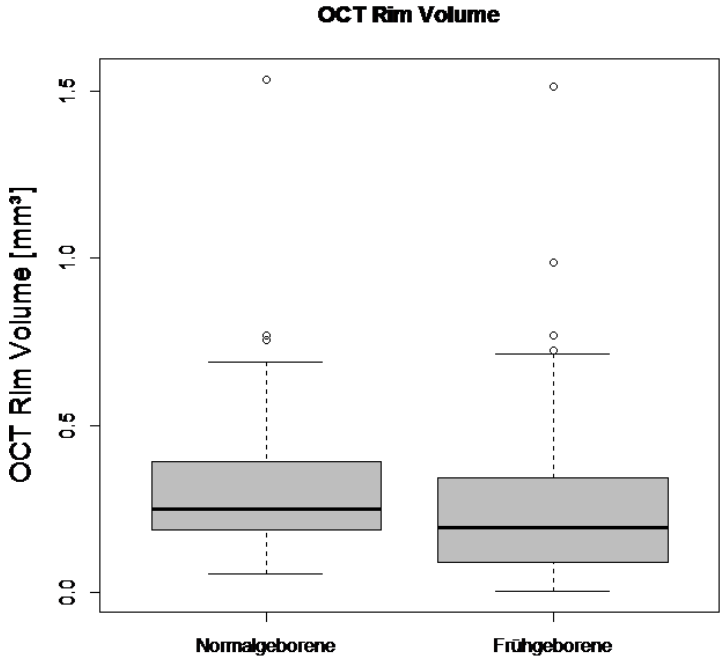
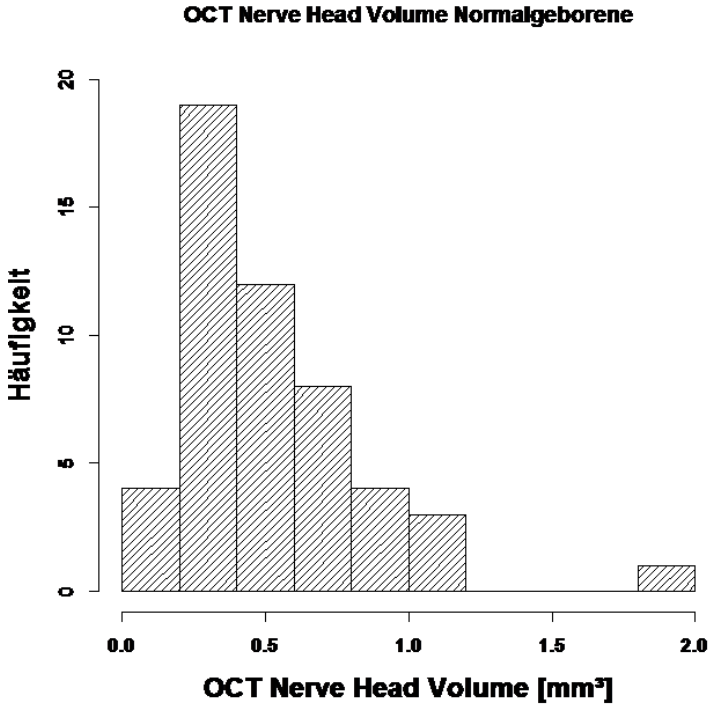
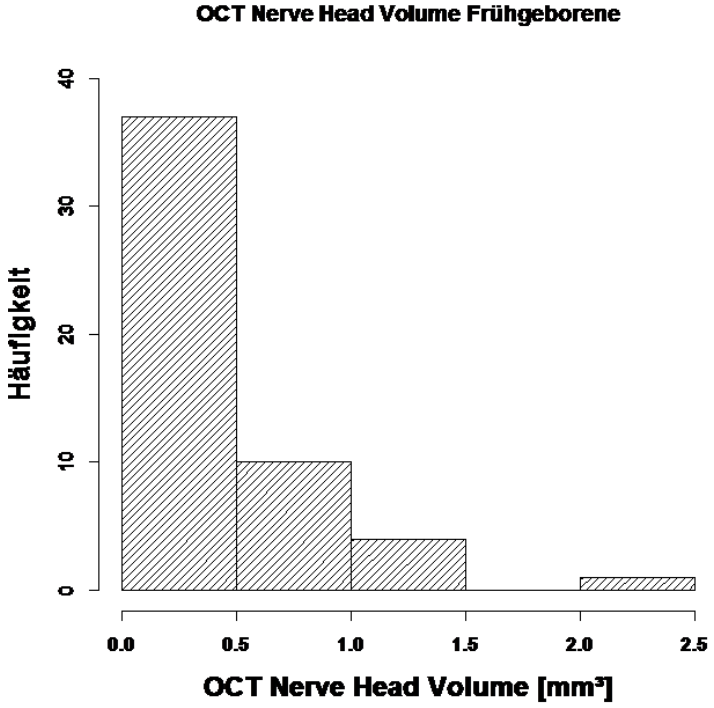


Abbildung 27: OCT Randsaumvolumen (Rim Volume) gemessen in Kubikmillimeter (mm^3) im Gruppenvergleich

In der Abbildung 28 sind die einzelnen Verteilungen des Sehnervenkopfvolumens beider Gruppen und die jeweiligen Boxplots des Sehnervenkopfvolumens der NG und FG dargestellt.


OCT Nerve Head Volume Normalgeborene
Häufigkeit
0
5
10
15
20
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
OCT Nerve Head Volume [mm³]


OCT Nerve Head Volume Frühgeborene
Häufigkeit
0
10
20
30
40
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
OCT Nerve Head Volume [mm³]

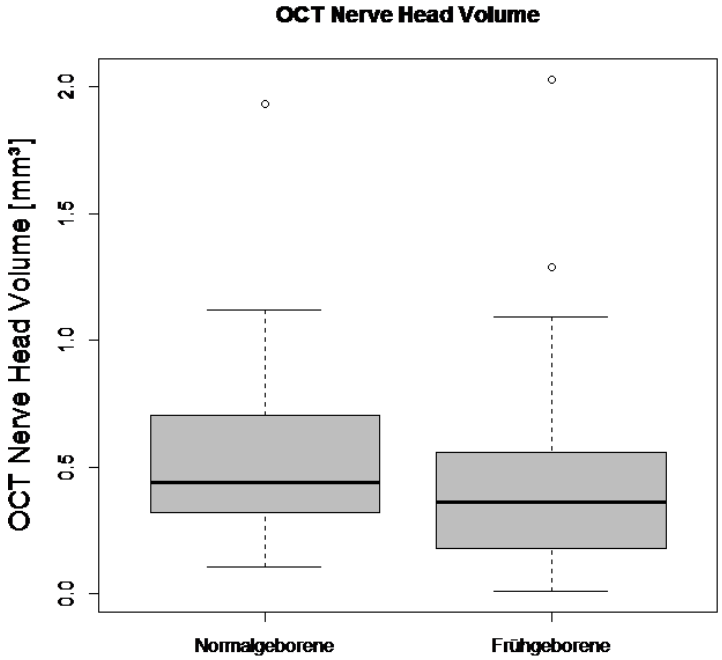
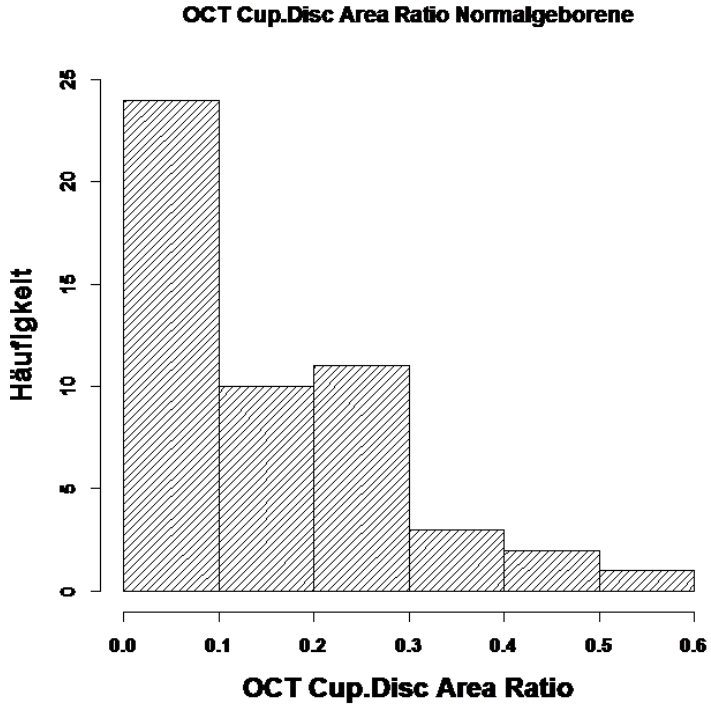
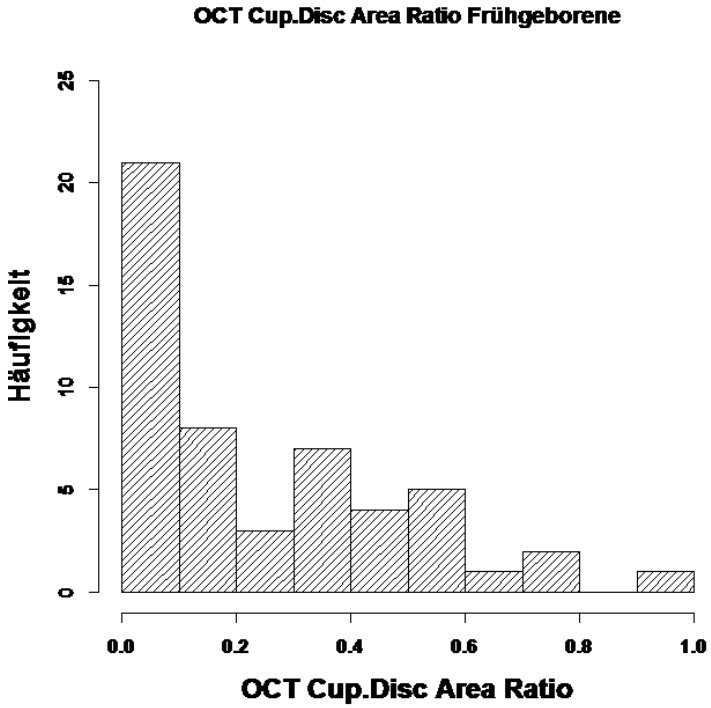


Abbildung 28: OCT Sehnervenkopfvolumen (Nerve Head Volume) gemessen in Kubikmillimeter (mm³) im Gruppenvergleich

In der Abbildung 29 sind die einzelnen Verteilungen des Verhältnisses von Exkavationfläche und Papillenfläche beider Gruppen und die jeweiligen Boxplots der NG und FG dargestellt.


OCT Cup.Disc Area Ratio Normalgeborene
Häufigkeit
0
5
10
15
20
25
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
OCT Cup.Disc Area Ratio


OCT Cup.Disc Area Ratio Frühgeborene
Häufigkeit
0
5
10
15
20
25
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
OCT Cup.Disc Area Ratio

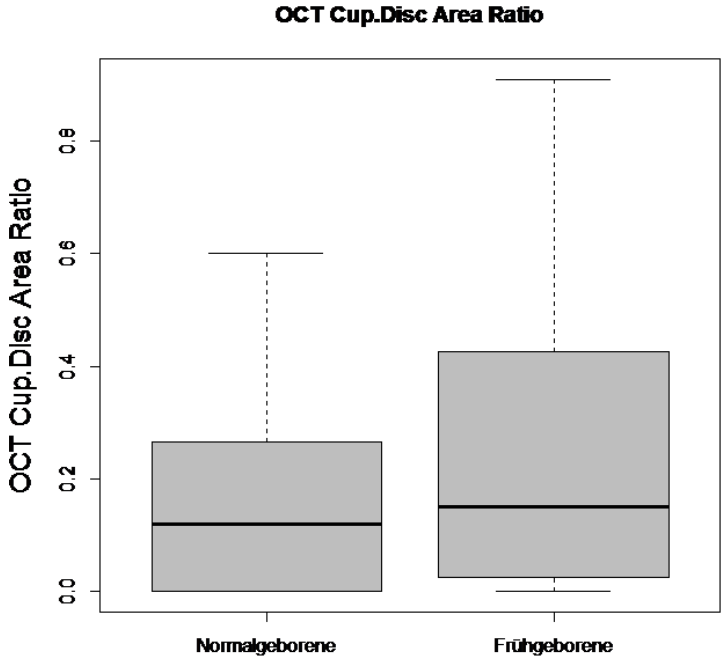
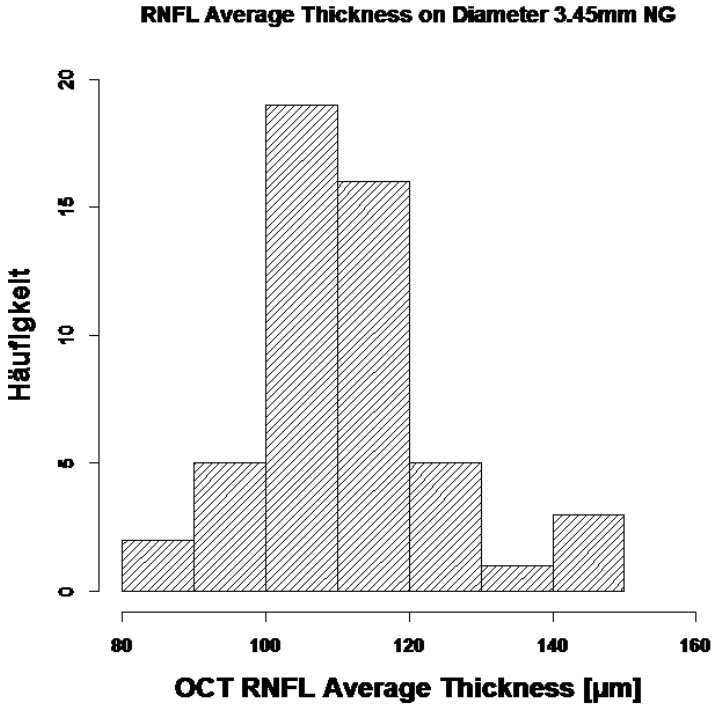
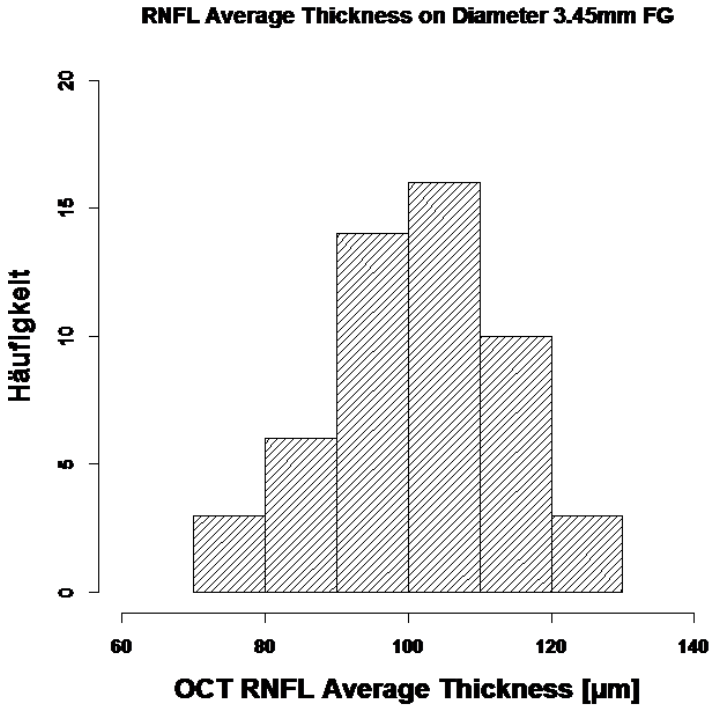


Abbildung 29: OCT Verhältnis von Exkavations-, und Papillenfläche (Cup/Disc Area Ratio) im Gruppenvergleich

In der Abbildung 30 sind die einzelnen Verteilungen der durchschnittlichen RNFL Dicke beider Gruppen und die jeweiligen Boxplots zwischen NG und FG dargestellt.


RNFL Average Thickness on Diameter 3.45mm NG
Häufigkeit
0
5
10
15
20
80
100
120
140
160
OCT RNFL Average Thickness [µm]


RNFL Average Thickness on Diameter 3.45mm FG
Häufigkeit
0
5
10
15
20
60
80
100
120
140
OCT RNFL Average Thickness [µm]

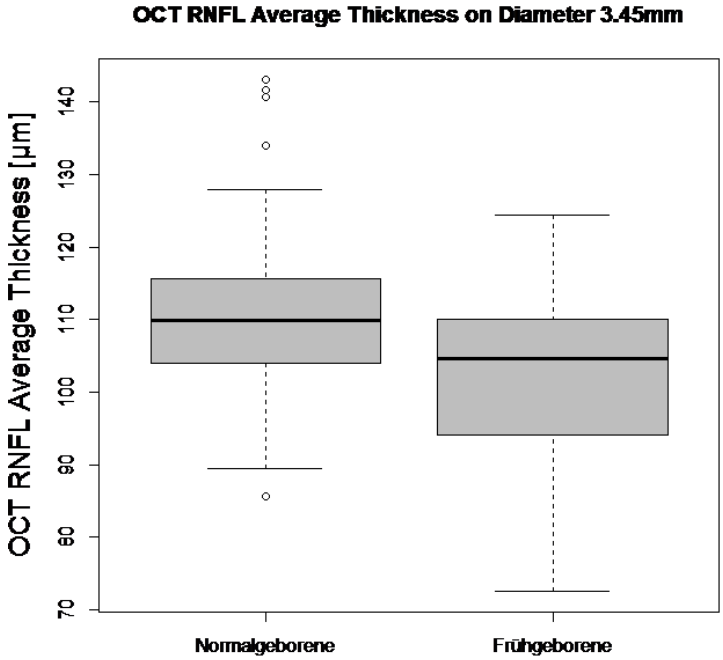


Abbildung 30: OCT durchschnittliche RNFL Dicke (OCT RNFL Average Thickness) gemessen in Mikrometern (µm) im Gruppenvergleich

4.5. Gruppenvergleich der HRT-Messergebnisse

Mit dem HRT wurden verschiedene Parameter in den beiden Gruppen gemessen:
die Papillenfläche (Disc Area); die Exkavationsfläche (Cup Area); die Randsaumfläche (Rim Area); das Exkavationsvolumen (Cup Volume); das Randsaumvolumen (Rim Volume); das Verhältnis aus Exkavations- und Papillenfläche (Cup/Disc Area Ratio; C/D Ratio); die lineare C/D Ratio; die RNFS Dicke und der RNFS Querschnitt.
Zuvor wurde auch hier mit dem Shapiro-Test für jeden Parameter überprüft, ob eine Normalverteilung gegeben war. War eine Normalverteilung vorhanden, wurde der T-Test angewendet. Bei nicht vorhandener Normalverteilung wurde der U-Test (Mann-Whitney-U-Test) angewendet.
Für jeden Wert wurde der Mittelwert ± der Standardabweichung errechnet und angegeben, aufgelistet sind diese Werte in der Tabelle 12.

Tabelle 12: stereometrische HRT-Parameter des Sehnervenkopfes gemessen in Millimetern (mm), Quadratmilimetern (mm²), Kubikmillimetern (mm³) und Mikrometern (µm) in der Gruppe Normalgeborene (NG) und Frühgeborene (FG) mit Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) und deren Signifikanz, N = Anzahl der Patienten, PB = P-Wert nach Bonferroni Korrektur, in der unteren Tabelle beträgt die Anzahl (N) jeweils 1 Kind weniger da die Messung keinen Wert ergeben hat

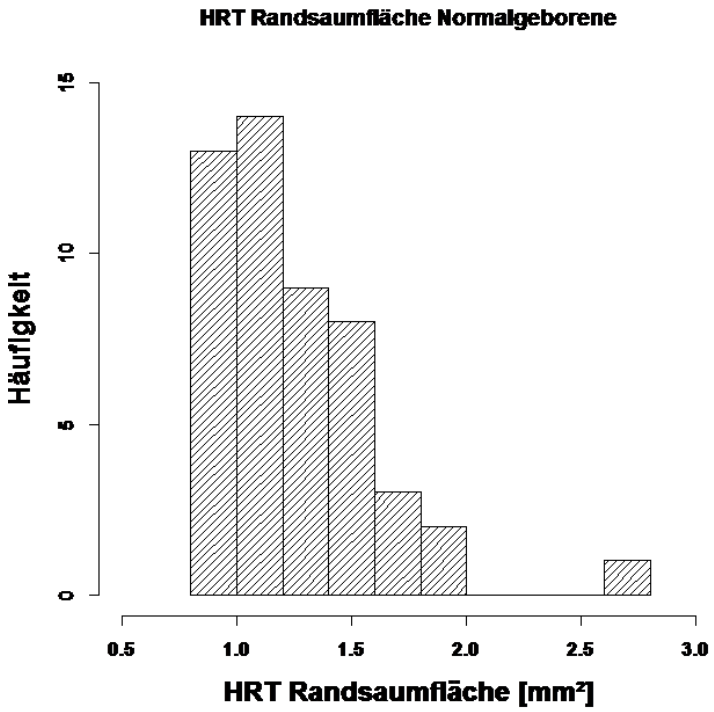
HRT-Messergebnisse	NG (N=50)	FG (N=51)	P (Mann Whitney U- Test oder T-Test)	PB (Bonferroni Korrektur)
Papillenfläche [mm²]	1,55 ± 0,47	1,52 ± 0,55	P = 0,6057 (U-Test)	PB = 1
Exkavationsfläche [mm²]	0,29 ± 0,22	0,40 ± 0,39	P = 0,28 (U-Test)	PB = 1
Randsaumfläche [mm²]	1,26 ± 0,36	1,12 ± 0,32	**P = 0,028** (U-Test)	PB = 0,252
Exkavationsvolumen [mm³]	0,05 ± 0,06	0,09 ± 0,14	P = 0,3925 (U-Test)	PB = 1
Randsaumvolumen [mm³]	0,31 ± 0,11	0,29 ± 0,14	P = 0,2212 (U-Test)	PB = 1
Flächenquotient (C/D Ratio) [mm³]	0,18 ± 0,11	0,23 ± 0,16	P = 0,1636 (U-Test)	PB = 1
RNFS Dicke (mm)	0,24 ± 0,06	0,23 ± 0,08	P = 0,9494(T-Test)	PB = 1
RNFS Querschnitt	1,02 ± 0,29	1,01 ± 0,39	P = 0,7989 (U-Test)	PB = 1

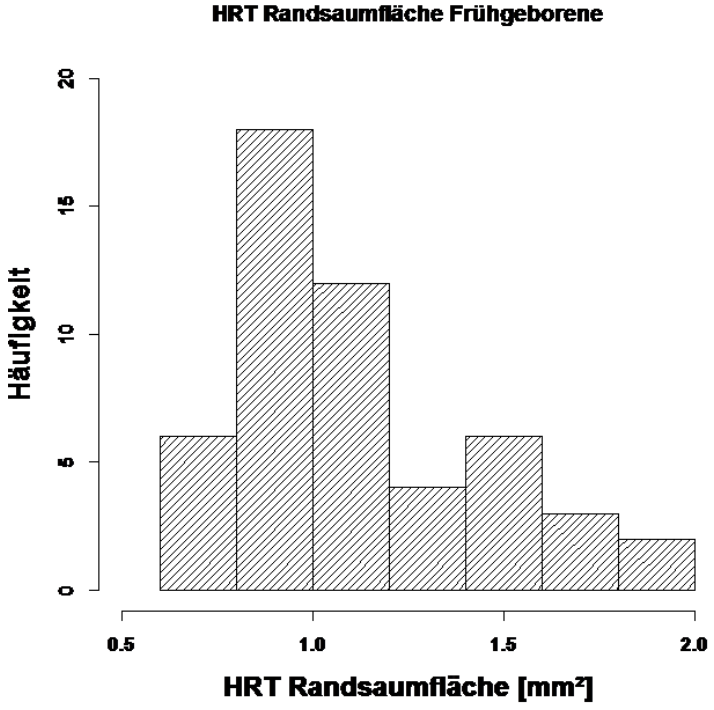
HRT-Messergebnisse	NG (N=49)	FG (N=50)	P (Mann Whitney U- Test oder T-Test)	PB (Bonferroni Korrektur)
Lineare C/D Ratio	0,4 ± 0,15	0,45 ± 0,17	P = 0,0975 (T-Test)	PB = 0,6825

Statistisch signifikant unterschiedlich war nur die durchschnittliche Randsaumfläche, welche in der Gruppe NG größer war als in der Gruppe FG, siehe Abbildung 31. Nach Adjustierung der P-Werte war keiner der Unterschiede statistisch signifikant.

In der Gruppe der frühgeborenen Kinder waren die Papillenfläche, das Randsaumvolumen und der RNFS Querschnitt im Durchschnitt etwas kleiner als bei den termingeborenen Kindern, alle anderen noch ermittelten Parameter waren durchschnittlich etwas größer. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant.

In der Abbildung 31 sind die einzelnen Verteilungen der Randsaumfläche beider Gruppen und die jeweiligen Boxplots zwischen NG und FG dargestellt.





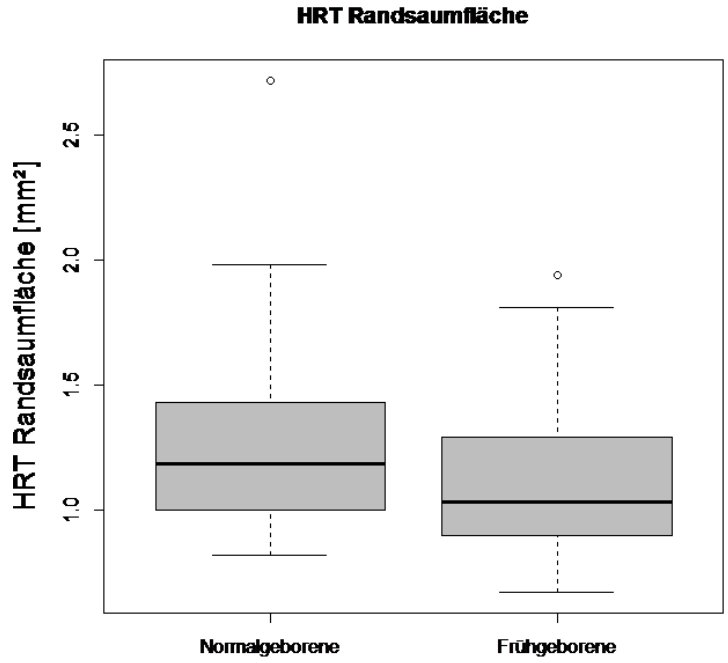


Abbildung 31: HRT Randsaumfläche gemessen in Quadratmillimetern (mm²) im Gruppenvergleich

4.6. Ermittelte Korrelationen der beiden Gruppen Teil 2

Neben den eben beschriebenen Ergebnissen wurden auch die Korrelationen zwischen diversen Parametern ermittelt. Auf diese wird im Folgenden näher eingegangen.

4.6.1. Korrelation des Gewichts und der SSW der frühgeborenen Kinder mit den RNFL-Arealen

Die Korrelation des Gewichts und der SSW in der Gruppe FG mit den RNFL-Arealen ist in der Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13: Korrelation zwischen dem Gewicht gemessen in Gramm (g) und den Arealen der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL-Arealen) sowie der Schwangerschaftswochen (SSW) und den Arealen der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL-Arealen) in der Gruppe der Frühgeborenen (FG), P_B = P-Wert nach Bonferroni-Korrektur, Sp = Korrelation nach Spearmann, Pe = Korrelation nach Pearson

Spearmann-Rho Signifikanz (2-seitig oder Pearson-Regression)	**Gewicht [g] FG**	**SSW FG**
Superior (S)	r = 0,307 **P = 0,0266 (Sp.)** P_B = 0,1862	r = 0,368 **P = 0,0072 (Pe.)** P_B =0,0504
Temporal (T)	r = 0,189 P = 0,1808 (Sp.) P_B = 1	r = 0,194 P = 0,1682 (Sp.) P_B = 1
Nasal (N)	r = 0,265 P = 0,0572 (Sp.) P_B = 0,4004	r = 0,237 P = 0,09 (Pe.) P_B = 0,63
Inferior (I)	r = 0,198 P = 0,1588 (Sp.) P_B = 1	r = 0,19 P = 0,1765 (Pe.) P_B = 1
Superior Hemisphere (SH)	r = 0,266 P = 0,0571 (Sp.) P_B = 0,3997	r = 0,33 **P = 0,017 (Pe.)** P_B = 0,119
Inferior Hemisphere (IH)	r = 0,255 P = 0,0677 (Sp.) P_B = 0,4739	r = 0,246 P = 0,0784 (Pe.) P_B = 0,5488
Overall RNFL Thickness	r = 0,288 **P = 0,0381 (Sp)** P_B = 0,2667	r = 0,311 **P = 0,0248 (Pe)** P_B = 0,1736

Das Geburtsgewicht korrelierte signifikant positiv mit der RNFL des superioren Areals und der Overall RNFL. Je schwerer das frühgeborene Kind war, desto größer war auch die RNFL-Dicke des superioren Areals und die durchschnittliche RNFL Dicke.

Positive Korrelationen fanden sich auch mit allen anderen Arealen der RNFL, diese waren jedoch nicht signifikant.

Genau wie das Geburtsgewicht korrelierten auch die Schwangerschaftswochen zum Geburtszeitpunkt positiv mit der RNFL-Dicke der einzelnen Areale. Signifikant waren die Ergebnisse für die Areale: S, SH und Overall RNFL. Je reifer das Kind war (bezogen auf die SSW), desto höher war die RNFL beziehungsweise je jünger das Kind zum Zeitpunkt der Geburt war, desto geringer war auch die retinale Nervenfaserschicht.

Nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur waren die Korrelationen nicht mehr statistisch signifikant.

4.6.2. Korrelation des Gewichts und der SSW der frühgeborenen Kinder mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes

Die Korrelation des Gewichts und der SSW in der Gruppe FG mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes ist in der Tabelle 14 aufgeführt.

Tabelle 14: Korrelation zwischen dem Gewicht gemessen in Gramm (g) und den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes gemessen in Quadratmillimeter (mm²), Kubikmillimeter (mm³) und Mikrometer (µm)sowie der Schwangerschaftswochen (SSW) und den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes gemessen in Quadratmillimeter (mm²), Kubikmillimeter (mm³) und Mikrometer (µm) in der Gruppe Frühgeborenen (FG), P_B = P-Wert nach Bonferroni-Korrektur, Sp = Korrelation nach Spearmann, Pe = Korrelation nach Pearson

Spearmann-Rho Signifikanz (2-seitig) oder Pearson-Regression	Gewicht [g] FG	SSW FG
Disc Area [mm²]	r = -0,226 P = 0,107 (Sp.) PB = 1	r = -0,271 P = 0,0518 (Sp.) PB = 0,518
Cup Area [mm²]	r = -0,327 **P = 0,0179 (Sp.)** PB = 0,179	r = -0,43 **P = 0,0015 (Sp.)** **PB = 0,015**
Rim Area [mm²]	r = 0,186 P = 0,1873 (Sp.) PB = 1	r = 0,192 P = 0,1729 (Pe.) PB = 1
Rim Volume [mm³]	r = 0,16 P = 0,2588 (Sp.) PB = 1	r = 0,247 P = 0,0772 (Sp.) PB = 0,772
Nerve Head Volume [mm³]	r = 0,198 P = 0,1594 (Sp.) PB = 1	r = 0,28 **P = 0,0446 (Sp.)** PB = 0,466
Cup Volume [mm³]	r = -0,301 **P = 0,03 (Sp.)** PB = 0,3	r = -0,403 **P = 0,0031 (Sp.)** **PB = 0,031**
Cup/Disc Area Ratio	r = -0,311 **P = 0,0249 (Sp.)** PB = 0,249	r = -0,414 **P = 0,0023 (Sp.)** **PB = 0,023**
Cup/Disc Horizontal Ratio	r = -0,316 **P = 0,0225 (Sp.)** PB = 0,225	r = -0,408 **P = 0,0027 (Sp.)** **PB = 0,027**
Cup/Disc Vertical Ratio	r = -0,263 P = 0,0598 (Sp.) PB = 0,598	r = -0,357 **P = 0,0095 (Sp.)** PB = 0,095
RNFL Average Thickness [µm]	r = 0,177 P = 0,2094 (Sp.) PB = 1	r = 0,228 P = 0,1047 (Sp.) PB = 1

Das Geburtsgewicht korrelierte negativ mit der Exkavationsfläche, dem Exkavationsvolumen, dem Verhältnis von Exkavationsfläche und Papillenfläche und dem horizontalen Verhältnis von Exkavation zu Papille. Die Ergebnisse waren statistisch signifikant. Je geringer das Geburtsgewicht des Kindes, desto größer waren das Exkavationsvolumen, die Exkavationsfläche, das Verhältnis von Exkavationsfläche und Papillenfläche und das horizontale Verhältnis von Exkavation zu Papille.
Eine statistisch signifikant negative Korrelation zeigte sich auch zwischen den SSW und der Exkavationsfläche, dem Exkavationsvolumen, dem Verhältnis von Exkavationsfläche und Papillenfläche und dem horizontalen beziehungsweise vertikalen Verhältnis von Exkavation zu Papille. Je jünger das Kind zum Zeitpunkt der Geburt war, desto höher waren diese Parameter. Signifikant positiv korrelierten die SSW mit dem Volumen des Sehnervenkopfes, das heißt je älter das Kind zum Zeitpunkt der Geburt war, desto größer war auch das Volumen des Sehnervenkopfes.
Nach Adjustierung der P-Werte mit Hilfe der Bonferronie-Korrektur ergaben sich keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen dem Geburtsgewicht und den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes. Die Schwangerschaftswochen korrelierten hingegen statistisch signifikant negativ mit der Exkavationsfläche, dem Exkavationsvolumen, dem Verhältnis von Exkavationsfläche und Papillenfläche und dem horizontalen Verhältnis von Exkavation zu Papille.
Alle anderen Korrelationen waren nicht mehr signifikant.

4.6.3. Korrelation des Gewichts und der SSW der frühgeborenen Kinder mit den stereometrischen HRT Parametern des Sehnervenkopfes

Die Korrelation des Gewichts und der SSW in der Gruppe FG mit den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes ist in der Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15: Korrelation zwischen dem Gewicht gemessen in Gramm (g) und den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes gemessen in Millimeter (mm), Quadratmillimeter (mm²) und Kubikmillimeter (mm³) sowie der Schwangerschaftswochen (SSW) und den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes gemessen in Millimeter (mm), Quadratmillimeter (mm²) und Kubikmillimeter (mm³) in der Gruppe Frühgeborene (FG),

P_B = P-Wert nach Bonferroni-Korrektur, Sp = Korrelation nach Spearmann, Pe = Korrelation nach Pearson

Spearmann-Rho Signifikanz (2-seitig) oder Pearson-Regression	**Gewicht [g] FG**	**SSW FG**
Papillenfläche [mm²]	r = -0,3052 **P = 0,0295 (Sp.)** P_B = 0,266	r = -0,4413 **P = 0,0012 (Sp.)** **P_B = 0,011**
Exkavationsfläche [mm²]	r = -0,4175 **P = 0,0023 (Sp.)** **P_B = 0,021**	r = -0,517 **P = 0,0001 (Sp.)** **P_B = 9,243 x10^-3**
Randsaumfläche [mm²]	r = -0,0545 P = 0,7042 (Sp.) P_B = 1	r = -0,1526 P = 0,2851 (Sp.) P_B = 1
Exkavationsvolumen [mm³]	r = -0,3297 **P = 0,0181 (Sp.)** P_B = 0,163	r = -0,4159 **P = 0,0024 (Sp.)** **P_B = 0,022**
Randsaumvolumen [mm³]	r = -0,1424 P = 0,3188 (Sp.) P_B = 1	r = -0,1448 P = 0,3108 (Sp.) P_B = 1
Flächenquotient (C/D Ratio) [mm³]	r = -0,3929 **P = 0,0043 (Sp.)** **P_B = 0,039**	r = -0,4522 **P = 0,0009 (Sp.)** **P_B = 7,7742x10^-3**
Lineare C/D Ratio	r = -0,4077 **P = 0,0033 (Sp.)** **P_B = 0,03**	r = -0,4024 **P = 0,0038 (Pe.)** **P_B = 0,034**
RNFS Dicke (mm)	r = -0,0817 P = 0,5689 (Sp.) P_B = 1	r = 0,009 P = 0,9523 (Pe.) P_B = 1
RNFS Querschnitt	r = -0,2398 P = 0,09 (Sp.) P_B = 0,81	r = -0,2059 P = 0,1472 (Pe.) P_B = 1

Signifikant negativ korrelierten das Gewicht sowie die Schwangerschaftswochen mit der Papillenfläche, der Exkavationsfläche, dem Exkavationsvolumen, dem Flächenquotient aus Exkavationsfläche und Papillenfläche und sowie dem linearen Verhältnis aus Exkavation zu Papille. Auch nach Adjustierung der P-Werte erwiesen sich nahezu alle zuvor beschriebenen Korrelationen statistisch signifikant.

4.6.4. Korrelation des Alters mit den RNFL-Arealen

Die Korrelation des Alters mit den RNFL-Arealen ist in der Tabelle 16 aufgeführt.

Tabelle 16: Korrelation zwischen dem Alter gemessen in Jahren und den Arealen der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL-Arealen) (OCT) gemessen in Millimeter (mm) in der Gruppe Normalgeborene (NG) und Frühgeborene (FG), P_B = P-Wert nach Bonferroni-Korrektur, Sp = Korrelation nach Spearmann, Pe = Korrelation nach Pearson

Spearmann-Rho Signifikanz (2-seitig) oder Pearson-Regression	**Alter [Jahre] NG**	**Alter [Jahre] FG**
Superior (S)	r = -0,315 **P = 0,024 (Sp.)** P_B = 0,168	r = -0,15 P = 0,2878 (Pe.) P_B = 1
Temporal (T)	r = 0,078 P = 0,5871 (Sp.) P_B = 1	r = -0,012 P = 0,9334 (Sp.) P_B = 1
Nasal (N)	r = -0,243 P = 0,0852(Sp.) P_B = 0,5964	r = -0,06 P = 0,6706 (Pe.) P_B = 1
Inferior (I)	r = -0,274 P = 0,0514 (Sp.) P_B = 0,4018	r = -0,072 P = 0,6099 (Pe.) P_B = 1
Superior Hemisphere (SH)	r = -0,261 P = 0,0641 (Sp.) P_B = 0,4487	r = -0,089 P = 0,5312 (Pe.) P_B = 1
Inferior Hemisphere (IH)	r = -0,266 P = 0,0593 (Sp.) P_B = 0,4151	r = -0,097 P = 0,4957 (Pe.) P_B = 1
Overall RNFL	r = -0,291 **P = 0,0386 (Sp)** P_B = 0,2702	r = -0,096 P = 0,4969 (Pe) P_B = 1

Statistisch signifikant waren nur die negativen Korrelationen von Alter und dem superioren Areal sowie der durchschnittlichen RNFL Dicke in der Gruppe der NG. Je älter ein Kind in der Gruppe der NG war, desto geringer waren die durchschnittliche RNFL sowie die RNFL-Dicke im superioren Areal.
Nach Adjustierung der P-Werte zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation mehr.

4.6.5. Korrelation des Alters mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes

Die Korrelation des Alters mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes ist in der Tabelle 17 aufgeführt.

Tabelle 17: Korrelation zwischen dem Alter gemessen in Jahren und den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes gemessen in Quadratmillimeter (mm^2), Kubikmillimeter (mm^3) und Mikrometer (µm) in der Gruppe Normalgeborene (NG) und Frühgeborene (FG), P_B = P-Wert nach Bonferroni-Korrektur, Sp = Korrelation nach Spearmann, Pe = Korrelation nach Pearson

Spearmann-Rho Signifikanz (2-seitig) oder Pearson-Regression	Alter [Jahre] NG	Alter [Jahre] FG
Disc Area [mm²]	r =-0,338 **P=0,0153 (Sp.)** PB = 0,153	r =0,019 P =0,893 (Sp.) PB = 1
Cup Area [mm²]	r =0,004 P =0,9799 (Sp.) PB = 1	r =0,235 P =0,0942 (Sp.) PB = 0,942
Rim Area [mm²]	r =-0,373 **P =0,0071 (Sp.)** PB = 0,071	r = -0,105 P = 0,4596 (Pe.) PB = 1
Rim Volume [mm³]	r =-0,106 P =0,4595 (Sp.) PB = 1	r =-0,161 P =0,2541 (Sp.) PB = 1
Nerve Head Volume [mm³]	r =-0,137 P =0,3396 (Sp.) PB = 1	r =-0,15 P =0,2873 (Sp.) PB = 1
Cup Volume [mm³]	r =0,022 P =0,8785 (Sp.) PB = 1	r =0,275 **P =0,0486 (Sp.)** PB = 0,486
Cup/Disc Area Ratio	r =0,07 P =0,6265 (Sp.) PB = 1	r =0,244 P =0,0809 (Sp.) PB = 0,809
Cup/Disc Horizontal Ratio	r =0,077 P =0,5914 (Sp.) PB = 1	r =0,273 **P =0,0499 (Sp.)** PB = 0,499
Cup/Disc Vertical Ratio	r =0,095 P =0,5055 PB = 1	r =0,254 P =0,06925 (Sp.) PB = 0,6925
RNFL Average Thickness [µm]	r = -0,219 P = 0,123 PB = 1	r = -0,024 P = 0,8675 (Pe) PB = 1

In der Gruppe der frühgeborenen Kinder korrelierte das Alter signifikant positiv mit dem Exkavationsvolumen und dem horizontalen Verhältnis von Exkavation zu Papille. Je älter die Kinder waren, desto größer war das Exkavationsvolumen und das horizontale Verhältnis aus Exkavation zu Papille.

Bei den ehemals termingeborenen Kindern zeigte sich eine statistisch signifikante negative Korrelation des Alters mit der Papillenfläche und der Randsaumfläche. Je älter die Kinder waren, desto geringer waren die Papillenfläche und die Randsaumfläche.

Alle anderen Korrelationen waren nicht signifikant.

Nach Adjustierung der p-Werte erwies sich keine der Korrelationen als statistisch signifikant.

4.6.6. Korrelation des Alters mit den stereometrischen HRT Parametern des Sehnervenkopfes

Die Korrelation des Alters mit den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes ist in der Tabelle 18 aufgeführt.

Tabelle 18: Korrelation zwischen dem Alter gemessen in Jahren und den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes gemessen in Millimeter (mm), Quadratmillimeter (mm²) und Kubikmillimeter (mm³) in der Gruppe Normalgeborene (NG) und Frühgeborene (FG), P_B = P-Wert nach Bonferroni-Korrektur, Sp = Korrelation nach Spearmann, Pe = Korrelation nach Pearson

Spearmann-Rho Signifikanz (2-seitig) oder Pearson-Regression	**Alter [Jahre] NG**	**Alter [Jahre] FG**
Papillenfläche [mm²]	r =-0,1577 P =0,274 (Sp.) P_B = 1	r =0,307 **P =0,0285 (Sp.)** P_B = 0,257
Exkavationsfläche [mm²]	r =-0,0538 P =0,7105 (Sp.) P_B = 1	r =0,2453 P =0,0828 (Sp.) P_B = 0,745
Randsaumfläche [mm²]	r =-0,1191 P =0,4101 (Sp.) P_B = 1	r =0,2018 P =0,1556 (Sp.) P_B = 1
Exkavationsvolumen [mm³]	r =-0,0391 P =0,7875 (Sp.) P_B = 1	r =0,2651 P =0,0601 (Sp.) P_B = 0,541
Randsaumvolumen [mm³]	r =0,0489 P =0,7359 (Sp.) P_B = 1	r =0,1048 P =0,4641 (Sp.) P_B = 1
Flächenquotient (C/D Ratio) [mm³]	r =-0,0283 P =0,8453 (Sp.) P_B = 1	r =0,1755 P =0,218 (Sp.) P_B = 1
Lineare C/D Ratio	r =0,022 P =0,8805 (Sp.) P_B = 1	r = 0,2463 P = 0,08471 (Pe.) P_B = 0,762
RNFS Dicke (mm)	r =0,0545 P =0,7072 (Sp.) P_B = 1	r = 0,0395 P = 0,7831 (Pe.) P_B = 1
RNFS Querschnitt	r =0,0206 P =0,887 (Sp.) P_B = 1	r = 0,1668 P = 0,2421 (Pe.) P_B = 1

In Bezug auf die Korrelation zwischen dem Alter und den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes zeigten sich in der Gruppe der NG keine statistisch relevanten Ergebnisse.

In der Gruppe FG korrelierte das Alter signifikant positiv mit der Papillenfläche, das heißt je älter ein Kind war, desto größer war die Papillenfläche. Nach Adjustierung mit Hilfe des Bonferroni Verfahrens zeigte sich diese Korrelation nicht mehr signifikant. Alle anderen Korrelationen waren statistisch nicht signifikant und können der Tabelle 14 entnommen werden.

4.6.7. Korrelation der Bulbuslänge mit den RNFL-Arealen

Die Korrelation der Bulbuslänge mit den RNFL-Arealen (OCT) ist in der Tabelle 19 aufgeführt.

Tabelle 19: Korrelation zwischen der Bulbuslänge gemessen in Millimeter (mm) und den Arealen der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL-Arealen) gemessen in Millimetern (mm) in der Gruppe Normalgeborene (NG) und Frühgeborene (FG), Sp = Korrelation nach Spearmann, Pe = Korrelation nach Pearson

Spearmann-Rho Signifikanz (2-seitig) oder Pearson-Regression	**Bulbuslänge [mm] NG**	**Bulbuslänge [mm] FG**
Superior (S)	r = -0,2479 P = 0,0826 (Pe.) P_B = 0,578	r = -0,1191 P = 0,405 (Pe.) P_B = 1
Temporal (T)	r =-0,2264 P =0,1139 (Sp.) P_B = 0,797	r =-0,1312 P =0,3587 (Sp.) P_B = 1
Nasal (N)	r =-0,1252 P =0,3863 (Sp.) P_B = 1	r = -0,1675 P = 0,2401 (Pe.) P_B = 1
Inferior (I)	r = -0,3237 **P = 0,0218 (Pe.)** P_B = 0,153	r = -0,1393 P = 0,3296 (Pe.) P_B = 1
Superior Hemisphere (SH)	r = -0,2706 P = 0,0574 (Pe.) P_B = 0,402	r = -0,1559 P = 0,2746 (Pe.) P_B = 1
Inferior Hemisphere (IH)	r = -0,3704 **P = 0,0081 (Pe.)** P_B = 0,057	r = -0,0761 P = 0,5954 (Pe.) P_B = 1
Overall RNFL	r = -0,351 **P = 0,0125 (Pe)** P_B = 0,087	r = -0,1209 P = 0,3982 (Pe) P_B = 1

Es ließen sich bei den Frühgeborenen keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen der Bulbuslänge und der mit der Optovue OCT gemessenen RNFL-Dicke nachweisen. Bei den Termingeborenen zeigte sich hingegen eine statistisch signifikante negative Korrelation der Bulbuslänge mit dem inferioren Areal, der inferioren Hemisphäre sowie der durchschnittlichen RNFL-Dicke. Nach Adjustierung waren die Korrelationen nicht mehr signifikant.

4.6.8. Korrelation der Bulbuslänge mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes

Die Korrelation der Bulbuslänge mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes ist in der Tabelle 20 aufgeführt.

Tabelle 20: Korrelation zwischen der Bulbuslänge gemessen in Millimeter (mm) und den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes gemessen in Quadratmillimeter (mm^2), Kubikmillimeter (mm^3) und Mikrometer (µm) in der Gruppe Normalgeborene (NG) und Frühgeborene (FG), P_B = P-Wert nach Bonferroni-Korrektur, Sp = Korrelation nach Spearmann, Pe = Korrelation nach Pearson

Spearmann-Rho Signifikanz (2-seitig) oder Pearson-Regression	Bulbuslänge [mm] NG	Bulbuslänge [mm] FG
Disc Area [mm²]	r =-0,2622 P =0,06583 (Sp.) PB = 0,658	r =0,095 P =0,5074 (Sp.) PB = 1
Cup Area [mm²]	r =0,3131 **P =0,0268 (Sp.)** PB = 0,268	r =0,2492 P =0,0779 (Sp.) PB = 0,779
Rim Area [mm²]	r = -0,4797 **P = 0,0004 (Pe.)** **PB = 0,0042**	r = -0,0346 P = 0,8095 (Pe.) PB = 1
Rim Volume [mm³]	r =-0,3031 **P =0,0324 (Sp.)** PB = 0,324	r =-0,1708 P =0,2308 (Sp.) PB = 1
Nerve Head Volume [mm³]	r =-0,3169 **P =0,0249 (Sp.)** PB = 0,249	r =-0,1584 P =0,2669 (Sp.) PB = 1
Cup Volume [mm³]	r =0,3044 **P =0,0316 (Sp.)** PB = 0,316	r =0,2133 P =0,133 (Sp.) PB = 1
Cup/Disc Area Ratio	r =0,3699 **P =0,0082 (Sp.)** PB = 0,082	r =0,293 **P =0,037 (Sp.)** PB = 0,37
Cup/Disc Horizontal Ratio	r =0,3764 **P =0,0071 (Sp.)** PB = 0,071	r =0,2891 **P =0,03967 (Sp.)** PB = 0,397
Cup/Disc Vertical Ratio	r =0,3461 **P =0,0138 (Sp.)** PB = 0,138	r =0,2431 P =0,08564 (Sp.) PB = 0,856
RNFL Average Thickness [µm]	r =-0,3819 **P =0,0062 (Sp.)** PB = 0,062	r = -0,202 P = 0,1551 (Pe.) PB = 1

In beiden Gruppen korrelierte die Bulbuslänge signifikant positiv mit dem Verhältnis von Exkavationsfläche und Papillenfläche sowie dem horizontalen Verhältnis von Exkavation zu Papille. In der Gruppe der termingeborenen Kinder zeigten sich darüber hinaus noch weitere statistisch signifikante Korrelationen. Positiv korrelierte hier die Bulbuslänge mit der Exkavationsfläche, mit dem Exkavationsvolumen sowie mit dem vertikalen Verhältnis von Exkavation zu Papille. Negativ korrelierte die Bulbuslänge der termingeborenen Kinder mit der Randsaumfläche, mit dem Randsaumvolumen, mit dem Volumen des Sehnervenkopfes sowie mit der durchschnittlichen RNFL-Dicke. Nach Adjustierung der P-Werte zeigte sich die negative Korrelation der Bulbuslänge mit der Randsaumfläche in der Gruppe NG weiterhin statistisch signifikant.

4.6.9. Korrelation der Bulbuslänge mit den stereometrischen HRT Parametern des Sehnervenkopfes

Die Korrelation der Bulbuslänge mit den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes ist in der Tabelle 21 aufgeführt.

Tabelle 21: Korrelation zwischen der Bulbuslänge gemessen in Millimeter (mm) und den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes gemessen in Millimeter (mm), Quadratmillimeter (mm^2) und Kubikmillimeter (mm^3) in der Gruppe Normalgeborene (NG) und Frühgeborene (FG), P_B = P-Wert nach Bonferroni-Korrektur, Sp = Korrelation nach Spearmann, Pe = Korrelation nach Pearson

Spearmann-Rho Signifikanz (2-seitig) oder Pearson-Regression	Bulbuslänge [mm] NG	Bulbuslänge [mm] FG
Papillenfläche [mm²]	r =-0,0104 P =0,9434 (Sp.) PB = 1	r =0,3702 **P =0,0082 (Sp.)** PB = 0,073
Exkavationsfläche [mm²]	r =0,2491 P =0,0843 (Sp.) PB = 0,759	r =0,2912 **P =0,0402 (Sp.)** PB = 0,362
Randsaumfläche [mm²]	r =-0,1947 P =0,1801 (Sp.) PB = 1	r =0,2614 P =0,0667 (Sp.) PB = 0,6
Exkavationsvolumen [mm³]	r =0,2542 P =0,078 (Sp.) PB = 0,702	r =0,2948 **P =0,0377 (Sp.)** PB = 0,339
Randsaumvolumen [mm³]	r =-0,0459 P =0,7543 (Sp.) PB = 1	r =0,1648 P =0,2527 (Sp.) PB = 1
Flächenquotient (C/D Ratio) [mm³]	r = 0,2925 **P = 0,0414 (Pe.)** PB = 0,373	r =0,2171 P =0,13 (Sp.) PB = 1
Lineare C/D Ratio	r =0,2925 **P = 0,0437 (Pe.)** PB = 0,393	r =0,2003 P =0,1677 (Pe.) PB = 1
RNFS Dicke (mm)	r =0,1194 P =0,4139 (Sp.) PB = 1	r =-0,0744 P =0,6078 (Pe.) PB = 1
RNFS Querschnitt	r =0,1499 P =0,3038 (Sp.) PB = 1	r =0,0329 P =0,8206 (Sp.) PB = 1

In der Gruppe der frühgeborenen Kinder zeigte sich eine statistisch signifikant positive Korrelation der Bulbuslänge mit der Papillenfläche, mit der Exkavationsfläche sowie dem Exkavationsvolumen. Je länger das Auge war, desto größer waren auch die Papillenfläche, die Exkavationsfläche sowie das Exkavationsvolumen.

In der Gruppe der termingeborenen Kinder korrelierte die Bulbuslänge statistisch signifikant positiv mit dem Verhältnis aus Exkavationsfläche und Papillenfläche sowie dem linearen Verhältnis von Exkavation zu Papille. Alle übrigen Korrelationen waren nicht signifikant.

Nach Adjustierung der P-Werte konnte in beiden Gruppen keine statistisch signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

4.6.10. Korrelation des sphärischen Äquivalents mit den RNFL-Arealen

Die Korrelation des SÄ mit den RNFL-Arealen ist in der Tabelle 22 aufgeführt.

Tabelle 22: Korrelation zwischen dem sphärischen Äquivakent (SÄ) gemessen ind Dioptrie (dpt) und den Arealen der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL-Arealen) gemessen in Millimeter (mm) in der Gruppe Normalgeborene (NG) und Frühgeborene (FG), P_B = P-Wert nach Bonferroni-Korrektur, Sp = Korrelation nach Spearmann, Pe = Korrelation nach Pearson

Spearmann-Rho Signifikanz (2-seitig) oder Pearson-Regression	**SÄ [dpt] NG**	**SÄ [dpt] FG**
Superior (S)	r =0,1278 P =0,3918 (Pe.) P_B = 1	r =0,175 P =0,2156 (Sp.) P_B = 1
Temporal (T)	r =-0,0686 P =0,6468 (Sp.) P_B = 1	r =-0,019 P =0,896 (Sp.) P_B = 1
Nasal (N)	r =0,0055 P =0,9707 (Sp.) P_B = 1	r =0,193 P =0,17 (Sp.) P_B = 1
Inferior (I)	r =0,1892 P =0,2028 (Pe.) P_B = 1	r =0,117 P =0,4079 (Sp.) P_B = 1
Superior Hemisphere (SH)	r =0,105 P =0,4825 (Pe.) P_B = 1	r =0,114 P =0,4196 (Sp.) P_B = 1
Inferior Hemisphere (IH)	r =0,1896 P =0,2019 (Pe.) P_B = 1	r =0,084 P =0,5543 (Sp.) P_B = 1
Overall RNFL	r = 0,1497 P = 0,3152 (Pe) P_B = 1	r = 0,118 P = 0,4038 (Sp) P_B = 1

In beiden Gruppen zeigte sich keine signifikante Korrelation des sphärischen Äquivalents mit der RNFL-Dicke.

4.6.11. Korrelation des sphärischen Äquivalents mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes

Die Korrelation des SÄ mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes ist in der Tabelle 23 aufgeführt.

Tabelle 23: Korrelation zwischen dem sphärischen Äquivalent (SÄ) gemessen in Dioptrie (dpt) und den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes gemessen in Quadratmillimeter (mm^2), Kubikmillimeter (mm^3) und Mikrometer (µm) in der Gruppe Normalgeborene (NG) und Frühgeborene (FG), P_B = P-Wert nach Bonferroni-Korrektur, Sp = Korrelation nach Spearmann, Pe = Korrelation nach Pearson

Spearmann-Rho Signifikanz (2-seitig) oder Pearson-Regression	**SÄ [dpt] NG**	**SÄ [dpt] FG**
Disc Area [mm²]	r =0,0522 P =0,7275 (Pe.) P_B = 1	r =-0,146 P =0,302 (Sp.) P_B = 1
Cup Area [mm²]	r =-0,1143 P =0,4443 (Sp.) P_B = 1	r =-0,286 **P =0,0402** (Sp.) P_B = 0,402
Rim Area [mm²]	r =0,1602 P =0,2821 (Pe.) P_B = 1	r =0,176 P =0,2113 (Sp.) P_B = 1
Rim Volume [mm³]	r =0,1093 P =0,4647 (Sp.) P_B = 1	r =0,114 P =0,422 (Sp.) P_B = 1
Nerve Head Volume [mm³]	r =0,14 P =0,3481 (Sp.) P_B = 1	r =0,152 P =0,2826 (Sp.) P_B = 1
Cup Volume [mm³]	r =-0,1182 P =0,4288 (Sp.) P_B = 1	r =-0,262 P =0,0605 (Sp.) P_B = 0,605
Cup/Disc Area Ratio	r =-0,1559 P =0,2954 (Sp.) P_B = 1	r =-0,305 **P =0,0282** (Sp.) P_B = 0,282
Cup/Disc Horizontal Ratio	r =-0,155 P =0,2983 (Sp.) P_B = 1	r =-0,304 **P =0,0285** (Sp.) P_B = 0,285
Cup/Disc Vertical Ratio	r =-0,1692 P =0,2555 (Sp.) P_B = 1	r =-0,244 P =0,0819 (Sp.) P_B = 0,819
RNFL Average Thickness [µm]	r =0,1432 P =0,3369 (Pe.) P_B = 1	r =0,209 P =0,1374 (Sp.) P_B = 1

In der Gruppe der frühgeborenen Kinder korrelierte das SÄ signifikant negativ mit der Exkavationsfläche, dem Verhältnis aus Exkavations- und Papillenfläche sowie dem horizontalen Verhältnis von Exkavation zu Papille. Je höher das SÄ der frühgeborenen Kinder war, desto geringer war die Exkavationsfläche, das Verhältnis aus Exkavations- und Papillenfläche sowie das horizontale Verhältnis aus Exkavation zu Papille. Alle anderen Korrelationen waren nicht signifikant.
Nach Adjustierung mit Hilfe des Bonferroni-Verfahrens waren keine der vorher signifikanten Korrelationen mehr signifikant.

4.6.12. Korrelation des sphärischen Äquivalents mit den stereometrischen HRT Parametern des Sehnervenkopfes

Die Korrelation des SÄ mit den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes ist in Tabelle 24 aufgeführt.

Tabelle 24: Korrelation zwischen dem sphärischen Äquivalent (SÄ) gemessen in Dioptrie (dpt) und den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes gemessen in Millimeter (mm), Quadratmillimeter (mm^2) und Kubikmillimeter (mm^3) in der Gruppe Normalgeborene (NG) und Frühgeborene (FG), P_B = P-Wert nach Bonferroni-Korrektur, Sp = Korrelation nach Spearmann, Pe = Korrelation nach Pearson

Spearmann-Rho Signifikanz (2-seitig) oder Pearson-Regression	**SÄ [dpt] NG**	**SÄ [dpt] FG**
Papillenfläche [mm^2]	r =-0,0064 P =0,9665 (Sp.) P_B = 1	r =-0,4079 **P =0,003 (Sp.)** **P_B = 0,027**
Exkavationsfläche [mm^2]	r =-0,1997 P =0,1833 (Sp.) P_B = 1	r =-0,4117 **P =0,0027 (Sp.)** **P_B = 0,024**
Randsaumfläche [mm^2]	r =0,1364 P =0,3661 (Sp.) P_B = 1	r =-0,2166 P =0,1268 (Sp.) P_B = 1
Exkavationsvolumen [mm^3]	r =-0,2418 P =0,1055 (Sp.) P_B = 1	r =-0,3598 **P =0,0095 (Sp.)** P_B = 0,086
Randsaumvolumen [mm^3]	r =-0,1281 P =0,3962 (Sp.) P_B = 1	r =-0,3475 **P =0,0125 (Sp.)** P_B = 0,112
Flächenquotient (C/D Ratio) [mm^3]	r =-0,1834936 P =0,2222 (Pe.) P_B = 1	r =-0,3485 **P =0,0122 (Sp.)** P_B = 0,11
Lineare C/D Ratio	r =-0,2402 P =0,1119 (Pe.) P_B = 1	r =-0,3394 **P =0,0159 (Sp.)** P_B = 0,143
RNFS Dicke (mm)	r =-0,274 P =0,0654 (Pe.) P_B = 0,589	r =-0,1561 P =0,2742 (Sp.) P_B = 1
RNFS Querschnitt	r =-0,2775 P =0,0618 (Sp.) P_B = 0,556	r =-0,3036 **P =0,0303 (Sp.)** P_B = 0,273

Bezüglich der Korrelation des sphärischen Äquivalents mit den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes fanden sich in der Gruppe NG keine statistisch signifikanten Werte. In der Gruppe FG gab es hingegen multiple signifikante Korrelationen. Negativ korrelierte hier das sphärische Äquivalent mit der Papillenfläche, mit der Exkavationsfläche, mit dem Exkavationsvolumen, mit dem Randsaumvolumen, mit dem Verhältnis aus Exkavationsfläche und Papillenfläche, mit dem linearen Verhältnis von Exkavation zu Papille sowie mit dem RNFS Querschnitt. Je positiver das SÄ des Kindes war, desto geringer waren die gemessenen Parameter.
Nach Bonferroni-Korrektur zeigte sich eine bestehende signifikant negative Korrelation des SÄ mit der Papillenfläche sowie der Exkavationsfläche.

4.6.13. Korrelation der Randsaumfläche mit der Papillenfläche gemessen mit der OCT und dem HRT

Die Korrelation der Papillenfläche mit der Randsaumfläche gemessen mit der OCT sind in Tabelle 25, die Ergebnisse gemessen mit dem HRT sind in Tabelle 26 aufgeführt.

Tabelle 25: Korrelation zwischen der Papillenfläche in Quadratmillimetern (mm²) und der Randsaumfläche in Quadratmillimeter in der Gruppe Normalgeborene (NG) und Frühgeborene (FG) gemessen mit der OCT, P_B = P-Wert nach Bonferroni-Korrektur, Sp = Korrelation nach Spearmann, Pe = Korrelation nach Pearson

Spearmann-Rho Signifikanz (2-seitig) oder Pearson-Regression	**Randsaumfläche [mm²] NG (OCT)**
Papillenfläche NG [mm²] (OCT)	r =0,7669 **P =5,333e-11 (Sp.)** **P_B = 5,333e-10**

Spearmann-Rho Signifikanz (2-seitig) oder Pearson-Regression	**Randsaumfläche [mm²] FG (OCT)**
Papillenfläche FG [mm²] (OCT)	r =0,5024 **P =0,0002 (Sp.)** **P_B = 0,002**

Tabelle 26: Korrelation zwischen der Papillenfläche in Quadratmillimetern (mm²) und der Randsaumfläche in Quadratmillimeter in der Gruppe Normalgeborene (NG) und Frühgeborene (FG) gemessen mit dem HRT, P_B = P-Wert nach Bonferroni-Korrektur, Sp = Korrelation nach Spearmann, Pe = Korrelation nach Pearson

Spearmann-Rho Signifikanz (2-seitig) oder Pearson-Regression	**Randsaumfläche [mm²] NG (HRT)**
Papillenfläche NG [mm²] (HRT)	r =0,82832 **P = 1,147e-13 (Sp.)** **P_B = 1,0323e-12**

Spearmann-Rho Signifikanz (2-seitig) oder Pearson-Regression	**Randsaumfläche [mm²] FG (HRT)**
Papillenfläche FG [mm²] (HRT)	r =0,726 **P =1,66e-09 (Sp.)** **P_B = 1,494e-08**

In beiden Gruppen und mit beiden Geräten konnte eine signifikant positive Korrelation der Papillenfläche mit der Randsaumfläche ermittelt werden. Je größer die Papillenfläche war, desto größer war auch die Randsaumfläche.

5. Diskussion

5.1. Die Vergleichskollektive

Die Gruppe der frühgeborenen Kinder bestand aus 52 Probanden, die Gruppe der termingeborenen Kinder bestand aus 51 Probanden nachdem mehrere Probanden wegen fehlender Messungen, zu schlechter Messqualität oder wegen Begleiterkrankungen ausgeschlossen wurden. Bei den termingeborenen Kindern wurden 21 Kinder, bei den frühgeborenen Kindern wurden 8 Kinder von der Studie ausgeschlossen.

Bei den frühgeborenen Kindern wurden 24 Mädchen und 28 Jungen untersucht, in der Vergleichsgruppe befanden sich 24 Mädchen und 27 Jungen. Die Geschlechterverteilung zwischen beiden Gruppen war nahezu identisch.

Bei den frühgeborenen Kindern wurde insgesamt bei mehr untersuchten Kindern die Pupille erweitert (47 Kinder) als bei den termingeborenen Kindern (41 Kinder). Beim HRT hat die Pupillenweite nach aktuellem Wissensstand keinen wesentlichen Einfluss auf die Messergebnisse. Lediglich sehr kleine oder sehr große Pupillen können die Werte verändern (Janknecht 1994). Auch bei der OCT ist eine Pupillendilatation zur Durchführung der Messung nicht zwingend erforderlich. Die Messergebnisse können unter Umständen die Pupillengröße, die Linsendurchläsigkeit, die Hornhauttrockenheit und Bewegungsartefakte beeinflusst werden (Ha et al. 2012, Savini et al. 2006). Die Pupillendilatation ist dementsprechend für diese Untersuchungen nicht zwingend erforderlich, es kann jedoch nicht definitiv ausgeschlossen werden, dass eine nicht dilatierte Pupille keinen Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse und deren Qualität hat.

Die Augenverteilung zwischen den Gruppen unterschied sich nur wenig. Bei den ehemals frühgeborenen Kindern wurden insgesamt mehr rechte Augen (48 rechte Augen) untersucht als bei den ehemals termingeborenen Kindern (43 rechte Augen). Der Einfluss auf die Ergebnisse ist hierbei vernachlässigbar. Bei den termingeborenen Kindern wurde das linke Auge verwendet, wenn die Messqualität des linken Auges mit

dem HRT und der OCT besser war. Bei den frühgeborenen Kindern wurde prinzipiell immer das rechte Auge verwendet. Das linke Auge wurde nur in die Studie aufgenommen, wenn die Messungen am rechten Auge unvollständig waren oder die Qualität der Messergebnisse am rechten Auge deutlich schlechter war als am linken Auge. Das erklärt, weshalb bei den termingeborenen Kindern mehr linke Augen in die Studie aufgenommen wurden als bei den frühgeborenen Kindern.

Insgesamt muss kritisch angemerkt werden, dass die Gruppen mit 51 beziehungsweise 52 Kindern eine nicht besonders große Fallzahl haben. Diese Gruppengröße wurde gewählt, da im Vorfeld im Rahmen der Fallzahlberechnung bestimmt wurde, dass 38 Kinder pro Gruppe benötigt werden, um eine statitsche Power von 80% zu erreichen. Die Gruppenzusammensetzung sollte allerdings kritisch betrachtet werden. Das Kollektiv der termingeborenen Kinder setzte sich aus Kindern zusammen, welche sich aus einem augenärztlichen Grund in der Augenklinik befanden. Dies hatte zur Folge, dass gerade Kinder mit Fehlsichtigkeiten in die Studie aufgenommen wurden, da diese sich zu Kontrollen in der Augenklinik eingefunden hatten. Andere Gründe für den Aufenthalt in der Augenklinik waren unter anderem Routine-Untersuchungen der Kinder. Einer Verfälschung durch andere ophthalmologische Erkrankungen wurde mit Hilfe unserer anfangs definierten Ausschlusskriterien entgegen gewirkt.
Bei den frühgeborenen Kindern wurde die Gruppenzusammenstellung anders vorgenommen. Ein Teil der Kinder wurde wie die ehemals termingeborenen Kinder rekrutiert, das heißt die Kinder waren mit ihren Eltern in der Sehschule wegen eines von der Studie unabhängig ausgemachten Termins. Da die Anzahl der frühgeborenen Kinder so recht gering war, entschlossen wir uns, mit Hilfe der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitäts-Klinikums (UKGM) in Marburg mehr als 200 Familien von frühgeborenen Kinder anzuschreiben und zur Teilnahme an der Studie zu motivieren, wobei sich nur ca 10% der angeschriebenen Familien zur Untersuchung einfanden. Unter den einbestellten Kindern befanden sich zum Teil ehemals extrem frühgeborene Kinder (das Minimum des Gestationsalters lag bei 23 SSW, des Geburtsgewichts bei 545 g).

5.1.1. Verteilung des Alters, des sphärischen Äquivalents, der Bulbuslänge und des Visus

Das durchschnittliche Alter betrug in der Gruppe der frühgeborenen Kinder 9,08 Jahre, bei den termingeborenen Kindern betrug das durchschnittliche Alter 9,35 Jahre. Im Schnitt waren die termingeborenen Kinder minimal älter als die ehemals Frühgeborenen, mit p = 0,9444 war dieser Altersunterschied nicht signifikant. Die Altersgruppenzusammenstellung war in Bezug auf die weiteren Ergebnisse vergleichbar.

Mathematisch errechnet wurde das sphärische Äquivalent aus den mit Hilfe des Autorefraktometers ermittelten Refraktionswerten. In der Gruppe der frühgeborenen Kinder betrug das durchschnittliche SÄ +0,58 dpt, bei den termingeborenen Kindern lag das durchschnittliche SÄ mit +1,66 dpt etwas höher. Der Median lag in der Gruppe FG bei 0,63 dpt, in der Gruppe NG lag er bei 1,5 dpt. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen erwies sich mit p = 0,01168 als signifikant. Beide Gruppen waren mehrheitlich hyperop, die ehemals termingeborenen Kinder waren im Schnitt jedoch etwas hyperoper. Dies kann zum einen daran liegen, dass es in der NG Gruppe einige sehr hyperope Ausreißer gab (+5,625 dpt; +5,75 dpt; +6,375 dpt beziehungsweise +7,75 dpt), zum anderen gab es in der Gruppe der ehemals frühgeborenen Kinder einige Ausreißer in den stark myopen Bereich, zum Beispiel -3,625 dpt; -4,375 dpt und -7,875 dpt. Die durchschnittliche Bulbuslänge war in beiden Gruppen unserer Studie nahezu gleich (p=0,8156, Gruppe FG: 22,53 mm; Gruppe NG: 22,57 mm).
Diese Ergebnissen stimmen mit den Erkenntnissen von Tian et al. überein (Tian et al. 2015). In dieser Studie wurden 1.088 frühgeborene Kinder ohne ROP und 1.102 termingeborene Kinder im Alter von 0 bis 6 Jahren untersucht. Es zeigte sich, dass die Frühgeborenen eine größere Inzidenz der Myopie aufwiesen (9,1%) als die Kontrollgruppe (4,4%) (Tian et al. 2015). Ouyang et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Frühgeborene im Alter von 3 beziehungsweise 4 Jahren mit und ohne ROP anfälliger für die Entwicklung einer Myopie und eines Astigmatismus sind. Die Inzidenz der Myopie lag bei Frühgeborenen mit einer ROP bei 5,08 % (Ouyang et al. 2015).

Zu demselben Ergebnis kam auch eine Studie von Yang et al. (Yang et al. 2013). In dieser Studie wurden 24 frühgeborene Kinder im Alter von 9 Jahren untersucht, alle hatten anamnestisch eine mit dem Laser therapierte ROP. Die Kontrollgruppe setzte sich aus termingeborenen, altersgematchten Kindern zusammen. Die frühgeborenen Kinder waren durchschnittlich, wie auch in der hier vorliegenden Studie, myoper als die Vergleichsgruppe (Gruppe FG: durchschnittliches SÄ von -4,49 dpt, Gruppe NG: durchschnittlisches SÄ von -0,44 dpt). Als Ursachen nennen Yang et al. eine dickere Linse, eine steilere Hornhautkrümmung und eine flachere Vorderkammer. Die Augenlänge war in beiden Gruppen vergleichbar (Yang et al. 2013). Die Studie von Mohd-Ali & Asmah (2011) kam zu dem Ergebniss, dass der Grad der Myopie bei Frühgeborenen unter anderem von der Schwere der ROP und dem Geburtsgewicht abhängt. Je schwerer die ROP und je leichter die Kinder waren, desto myoper waren sie.

In der Arbeit von Ouyang et al. korrelierte das Geburtsgewicht und das Gestationsalter positiv mit der Bulbuslänge, die korneale Brechkraft hingegen negativ (Ouyang et al. 2015). Die höhere Myopie oder geringere Hyperopie bei Frühgeborenen wurde bei gleicher Bulbuslänge durch die steilere Hornhautverkrümmung bei Frühgeborenen erklärt (Mohd-Ali & Asmah 2011; Ouyang et al. 2015).

Der Visus der Kinder wurde ebenfalls in beiden Gruppen untersucht und verglichen. In der Gruppe der frühgeborenen Kinder lag der Visus im Durchschnitt bei 0,95, bei den termingeborenen Kindern war er durchschnittlich 1,0. Die termingeborenen Kinder hatten in unserer Studie einen geringfügig besseren Visus als die frühgeborenen Kinder. Allerdings war der durchschnittliche Visus in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (p=0,3863) was unter anderem dadurch zu begründen ist, dass Kinder mit schlechtem Visus aufgrund der unzureichenden Fixation bei den Untersuchungen mit dem HRT und der OCT nicht in die Studie aufgenommen werden konnten. Bei beiden Gruppen bestand eine Deckelung bei der Visusprüfung nach oben (obere Grenze lag bei den von uns verwendeten Visustests bei 1,25).

Eine Studie von Fledelius untersuchte 88 frühgeborene Kinder im Alter von 7-10 Jahren und kam zu dem Ergebnis, dass der Visus bei frühgeborenen Kindern, insbesondere bei Kindern mit einer ROP, im Vergleich zu termingeborenen Kindern etwas geringer war.

Eine frühe Geburt würde nach den Ergebnissen dieser Studie die Entwicklung der Sehschärfe negativ beeinflussen. Der durchschnittliche Visus der ehemals frühgeborenen Kinder lag hier auch bei 0,95 (Fledelius HC (1996)). Auch Bowl et al. und Holström et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die Inzidenz der verminderten Sehkraft bei frühgeborenen Kindern höher sei als bei termingeborenen Kindern im selben Alter (Bowl et al. 2016, Holmström et al. 1999).

5.1.2. Korrelation der Bulbuslänge mit dem sphärischen Äquivalent

In beiden Gruppen zeigte die Bulbuslänge eine signifikant negative Korrelation mit dem sphärischen Äquivalent. Eine negative Korrelation des SÄ mit der Bulbuslänge zeigte sich auch in den Studien von Tian et al. und Wenner et al (Tian et al. 2015, Wenner et al. 2017). Diese negative Korrelation des SÄ mit der Bulbuslänge ist naheliegend wenn man bedenkt, dass eine Hyperopie (also ein größeres SÄ) in der Regel mit einem zu kurzen Auge (geringere Bulbuslänge) im Zusammenhang steht (Hahn 2012, S.248-249).
Positiv korrelierte in der Studie von Tian et al. das SÄ mit dem Geburtsgewicht (Tian et al. 2015).
Diesen Zusammenhang haben wir in unserem Studienkollektiv der FG ebenfalls herausgefunden. Auch in unserer Studie korrelierte das SÄ der FG positiv mit dem Geburtsgewicht der Frühgeborenen sowie mit der Schwangerschaftswoche, die Ergebnisse waren jeweils statistisch signifikant. Je älter und je schwerer das Kind zum Zeitpunkt der Geburt war, desto größer war auch das sphärische Äquivalent.
Auch eine Studie von Mohd-Ali & Asmah (2011) kam zu dem Ergebniss, dass das SÄ mit zunehmendem Geburtsgewicht ansteigt. Eine Studie von Ouyang et al. fand heraus, dass frühgeborenen Kinder, welche eine ROP entwickelt hatten, aber auch solche ohne eine ROP, im Vergleich zu normalgeborenen Kindern anfälliger für eine Myopie waren. Neben der ROP und der Frühgeburtlichkeit soll vor allem ein geringes Geburtsgewicht die postnatale Myopieentwicklung begünstigen (Ouyang et al. 2015).

5.1.3. Korrelation des Alters mit dem sphärischen Äquivalent und der Bulbuslänge

Das Alter korrelierte in der Gruppe NG signifikant positiv mit der Bulbuslänge. Zwischen dem Alter und dem SÄ ließen sich in der vorliegenden Arbeit keine statistisch signifikanten Korrelationen ermitteln. Tian et al. stellte eine negative Korrelation zwischen dem Alter und dem SÄ fest (Tian et al. 2015).

Diese Tendenz lässt sich auch bei unseren gemessenen Werten zeigen.

Die Tatsache, dass in der Gruppe der Normalgeborenen das Alter positiv mit der Bulbuslänge korreliert, entspricht den üblichen Studienergebnissen zur Bulbuslänge. Diese wird mit zunehmendem Alter immer länger, was der physiologischen Emmetropisierung oder der zunehmenden Myopiesierung im Schulalter entspricht (Lee et al. 2015, Nagai-Kusuhara et al. 2008). Lee et al. errechneten neben der positiven Korrelation zwischen dem Alter und der Bulbuslänge auch eine negative Korrelation zwischen dem Alter und dem sphärischen Äquivalent. Je älter die Kinder waren, desto myoper wurden sie. Zu diesem Ergebnis kam auch eine Studie aus USA von Salchow et al. in der 92 Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren untersucht wurden (Salchow et al. 2006). Wang et al. untersuchten frühgeborene Säuglinge über einen Zeitraum von 7 Jahren mit einer schweren und einer milden ROP. In der Gruppe mit der schweren ROP zeigte sich eine höhere Myopie (-4,1 dpt/Jahr vor dem 1,3 Lebensjahr) und eine höhere Anzahl an Astigmatismus und Anisometropie mit steigendem Alter als in der Vergleichsgruppe (-0,004 dpt/Jahr). Nach dem 1,3 Lebensjahr zeigte sich dieser Anstieg in der Gruppe der schweren ROP jedoch geringer (-0,15 dpt/Jahr) (Wang et al. 2013).

In unserer Studie waren die beiden Gruppen kleiner als in den oben genannten Publikatonen, was ein Grund für den bei uns fehlenden Zusammenhang zwischen dem Alter und dem SÄ bei Normalgeborenen sein kann. Eine weitere Erklärung für den fehlenden Zusammenhang ist möglicherweise die Tatsache, dass die meisten Patienten in einer Spezialsprechstunde rekrutiert wurden und nicht der Allgemeinbevölkerung entsprachen. Ingesamt zeigt sich aber in unseren Daten die Tendenz der negativen Korrelation zwischen dem Alter und dem SÄ. Die positive Korrelation des Alters mit der Bulbuslänge in der Gruppe NG war statistisch signifikant.

5.2. OCT-Messergebnisse im Vergleich

5.2.1 Vergleich der RNFL-Dicke

Die Verteilung der RNFL-Dicke unterschied sich nach Adjustierung der P-Werte außer im temporalen und superioren Areal in allen anderen Arealen statistisch signifikant zwischen FG und NG. Im nasalen und inferioren Areal, in der superioren und inferioren Hemisphäre sowie in der totalen retinalen Nervenfaserschicht-Dicke waren die gemessenen Werte bei den frühgeborenen Kindern geringer als bei den termingeborenen Kindern. In beiden Gruppen zeigte sich eine Größenabstufung. Die RNFL war am größten im inferioren Areal und am geringsten im nasalen Areal (I>S>T>N). Zu erwarten wäre nach der ISNT-Regel, dass die RNFL im temporalen Areal am geringsten ist und nicht wie in dieser Studie im nasalen Areal (Lang & Lang, Schlaglicht Augenheilkunde: Glaukom 2014, S.130-136, Salchow et al. 2006). Die Unterschiede zwischen dem temporalen und nasalen Areal waren in der vorliegenden Studie gering (Gruppe FG: 79,27µm vs. 72,39µm; Gruppe NG: 84,73µm vs. 82,26µm). Die Ergebnisse waren mit p = 0,01 in der Gruppe FG statistisch signifikant, in der Gruppe der NG waren sie mit p = 0,24 statistisch nicht signifikant. Die RNFL-Dicke bei Kindern variiert sehr stark (Pawar et al. 2014, Salchow et al. 2006). Dieses Phänomen liegt unter anderem daran, dass mehr Nervenfasern im inferioren und superioren bogenförmigen Bündel zum Sehnervenkopf zusammenlaufen, als im papillomakulären Bündel oder der nasalen Retina (Huynh et al. 2006).

Eine Studie von Åkerblom et al. untersuchte 62 frühgeborene Kinder (<32 SSW) und 54 termingeborene Kinder mit der Stratus OCT 3. Das Geburtsgewicht war normal. 28 frühgeborene Kinder hatten eine ROP, 8 davon hatten einen schweren und behandlungsbedürftigen Verlauf der ROP. Das durchschnittliche Alter der Frühgeborenen lag bei 8,6 Jahren, das der Vergleichsgruppe lag bei 10,1 Jahren. Bei den Frühgeborenen mit schwerer ROP war die RNFL im Vergleich zu den termingeborenen Kindern signifikant reduziert. Die Autoren vermuteten, dass die schwere ROP (und der dadurch bedingten Lasertherapie beziehungsweise Kryotherapie) zu einer Beeinflussung der Axone der Ganglienzellen führt. Dies könnte

zu einer Reduktion der RNFL beitragen (Åkerblom et al. 2012). In der hier vorliegenden Studie gab es insgesamt neun Kinder mit einer ROP (vier Kinder hatten ein ROP Stadium 1, zwei Kinder hatten eine ROP Stadium 2, zwei Kinder hatten ein ROP Stadium 3, bei einem Kind wies das rechte Auge Stadium 2+ und das linke Auge Stadium 1 auf). Von diesen neun Kindern wurden lediglich zwei Kinder zuvor behandelt, in beiden Fällen mit einer Laserkoagulation. Die beiden behandelten Kinder hatten eine ROP im Stadium 3. Bei den restlichen Kindern kam es zu einer spontanen Regression der ROP. Insgesamt ist die Zahl der wegen der ROP behandelten Kinder in unserer Studie sehr gering, so dass sich der Unterschied in der RNFL zwischen FG und NG durch die Behandlung allein nicht erklärt.

Bowl et al. verglich die zentrale retinale Nervenfaserschicht von Frühgeborenen mit der von Termingeborenen mit Hilfe der SD-OCT. Hierzu wurden ehemals frühgeborene Kinder im Alter von 6 bis 13 Jahren mit und ohne ROP untersucht. Als Vergleichskollektiv dienten 30 gleichaltrige termingeborene Kinder. Es zeigte sich, dass die gesamte Netzhaut, die Ganglienzellschicht, die innere plexiforme Schicht, die äußere Körnerschicht sowie die äußere Grenzmembran foveal dicker war, als bei den Termingeborenen. Ein geringes Geburtsgewicht sowie ein geringes Gestationsalter korrelierten mit einer dickeren zentralen Fovea (Bowl et al. 2016). Bowl et al. postulierten, dass bei Frühgeborenen ein hohes Risiko für eine gestörte Migration der inneren Nervenfaserschicht weg von der Fovea besteht, was eine ansteigende foveale Dicke bedingt (Bowl et al. 2016, Park et al. 2012, Wang et al. 2012).

Die Werte dieser Studie können jedoch nicht mit unseren Werten verglichen werden, da in der vorliegenden Studie die peripapillären RNFL-Areale untersucht wurden und sich die Studie von Bowl et al. mit der zentralen Nervenfaserschichtdicke befasst.

Eine signifikante Reduktion der RNFL bei frühgeborenen Kindern im Vergleich zu Normalgeborenen zeigte sich in einer Studie von Ruberto et al. (2014). Hier wurden 14 Frühgeborene ab der Geburt beobachtet (28-35 SSW) und im Verlauf mit der Stratus-OCT untersucht (durchschnittliches Alter: 7,5 Jahre). Als Vergleich wurden 15 termingeborene Kinder ausgewählt (durchschnittliches Alter: 9,8 Jahre).

Wang et al. untersuchte in den USA 25 frühgeborene Kinder (im Durchschnitt 10,6 Jahre) und 54 termingeborene Kinder (im Durchschnitt 9,8 Jahre) mit der FD-OCT. Die durchschnittliche RNFL war bei den Frühgeborenen 8% dünner als in der

Kontrollgruppe, eventuell weil die Frühgeburtlichkeit mit einer Hypoplasie des Sehnervs assoziiert sein könnte. Die peripapilläre RNFL Dicke auf der temporalen Seite der Papille war hingegen 6% dicker als bei den Termingeborenen. Alle anderen peripapillären Sektoren waren zwischen 9% und 13% dünner (Wang et al. 2012).

In der vorliegenden Arbeit waren ebenfalls alle Areale, bis auf das temporale Areal, bei den Frühgeborenen signifikant dünner als bei den Termingeborenen (superiores Areal =7,6%; nasales Areal = 10,9%; inferiores Areal = 8,2%; superiore Hemisphäre = 8,6%; inferiore Hemisphäre = 8,2%; durchschnittliche RNFL = 8,4%). Gründe für die höhere RNFL im temporalen Areal sind vermutlich die oft andere Verteilung der großen temporalen Gefäßbögen sowie die bei Frühgeborenen beobachtete oft fehlende Wanderung der Nervenfasern von der Fovea weg (Hellström et al. 2000, Park et al. 2015). Auch könnten Entwicklungen von neurovaskulären Strukturen bei Frühgeborenen Ursache für die dickere temporale RNFL sein (Park et al. 2014). Hellström et al. zeigten außerdem, dass bei Frühgeborenen eine vermehrte Gefäßschlängelung sowie eine verminderte Anzahl an Gefäßabzweigungen im Vergleich zu Termingeborenen besteht (Hellström et al. 2000, Hellström et al. 1997).

5.2.2 Vergleich der stereometrischen OCT-Parameter des Sehnervenkopfes

Bei den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes zeigte sich nach Adjustierung der P-Werte nur noch die durchschnittliche RNFL-Dicke signifikant geringer in der Gruppe der Frühgeborenen. Vor Adjustierung waren die Randsaumfläche, das Randsaumvolumen und das Volumen des Sehnervenkopfes in der Gruppe FG signifikant kleiner als in der Vergleichsgruppe, größer erwies sich bei den Frühgeborenen das Verhältnis aus Exkavationsfläche und Papillenfläche. Nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur konnte diese Signifikanz mit $p > 0,05$ nicht mehr nachgewiesen werden.

Tong et al. untersuchten in einer prospektiven Longitudinalstudie 44 frühgeborene Kinder im postmenstruellen Alter von 31-36 Wochen, welche sich dem ROP-Screening unterzogen. Als Vergleichsgruppe dienten 52 termingeborene Kinder (37-42 SSW) welche kurz nach der Geburt untersucht wurden. Untersucht wurde mit der handgehaltenen SD-OCT. Der vertikale Exkavationsdurchmesser und das vertikale

Verhältnis aus Exkavation und Papille waren bei den frühgeborenen Kindern (31-36 SSW) signifikant größer als bei den termingeborenen Kindern was zeigt, dass ein solcher Unterschied bereits sehr früh im Leben entsteht (Tong et al. 2014).

Wikstrand et al. untersuchten die Papillenmorphologie von 53 Kindern < 32 SSW mit Hilfe der Fundus-Photographie. Als Kontrollgruppen wurden 203 termingeborene Kinder gewählt. Bei den Frühgeborenen waren die Papille und der neuronale Randsaum kleiner als in der Vergleichsgruppe (Wikstrand et al. 2010).

In unserer Studie war die Papillenfläche bei FG zwar etwas kleiner, jedoch war der Unterschied zu NG nicht signifikant. Passend zu dieser Studie war in unserer Arbeit die Randsaumfläche bei Frühgeborenen signifikant geringer (vor Bonferroni Korrektur).

Hellström et al. untersuchten 39 frühgeborene Kinder (24-32 SSW, mittleres postmenstruelles Geburtsalter 29,1 SSW) mit einem durchschnittlichen Alter von 4,8 Jahren und 39 termingeborene Kinder mit einem durchschnittlichen Alter von 6,1 Jahren. Eine Photographie des Fundus wurde angefertigt und ausgewertet. Es zeigten sich keine Unterschiede in Bezug auf die Papille oder die Exkavation (Hellström et al. 1997). Vergleichbar dazu unterschieden sich die Sehnervenparameter zwischen FG und NG in der vorliegenden Studie nach Bonferroni Korrektur nicht signifikant.

In einer anderen Studie untersuchten Hellström et al. 50 sehr früh geborene Kinder (24-28 SSW) mit einem mittleren Geburtsgewicht von 1.055g und einem durchschnittlichen Alter am Tag der Untersuchung von 7 Jahren. Auch hier wurde wieder ein Bild des Fundus angefertigt und ausgewertet. Die Papillenfläche des Sehnervs und die Randsaumfläche waren bei den Frühgeborenen im Vergleich zu den Normalgeborenen signifikant kleiner. Keine Unterschiede zeigten sich bei der Exkavationsfläche. Insgesamt war hier die Frühgeburtlichkeit mit einer subnormalen Papillen- und Randsaumfläche sowie mit auffälligen Gefäßen assoziiert (Hellström et al. 2000). Anzumerken ist, dass die Fundusphotographie nicht direkt mit der OCT-Auswertung verglichen werden kann, da die beiden Methoden auf unterschiedlichen Prinzipien beruhen. Die Gefäße wurden in unserer Arbeit nicht näher untersucht.

Insgesamt gibt es unseres Wissens für frühgeborene Kinder ab dem Alter von 5 Jahren keine Studien, welche sich mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes beschäftigen. Die hier vorliegende Studie ist nach diesem Stand die erste Studie, welche die stereometrischen OCT-Parameter bei frühgeborenen Kindern

systematisch untersucht hat. Die mit dem ONH-Protokoll der Optovue OCT gemessene signifikant geringere durchschnittliche RNFL-Dicke bei FG (101,6 ± 13,2 µm) im Vergleich zu NG (110,8 ± 13,77 µm) stimmt mit den zuvor beschriebenen Messungen der durchschnittlichen RNFL mit dem peripapillären Kreisscan der Optovue-OCT überein.

Die signifikant geringere Randsaumfläche und das geringere Randsaumvolumen zusammen mit dem größeren Verhältnis von Exkavationsfläche und Papillenfläche bei FG könnte mit einer geringeren Anzahl der Nervenfasern der Retina bei frühgeborenen Kindern im Vergleich zu Normalgeborenen zusammenhängen.

Das geringere Sehnervenkopfvolumen würde zu der Vermutung von Wang et al. passen, dass die Frühgeburt mit einer Hypoplasie des Sehnervs assoziiert sein könnte (Wang et al. 2012).

Anzumerken ist, dass die Randsaumfläche individuell sehr variabel ist. Jonas et al. konnten mittels Fotoaufnahmen und histopathologischen Untersuchungen bei gesunden Erwachsenen herausfinden, dass die Randsaumfläche signifikant positiv mit der Papillenfläche korreliert. Menschen mit einem schmalen Sehnervenkopf haben somit auch eine geringere neuroretinale Randsaumfläche als Menschen mit einem großen Sehnervenkopf (Jonas et al. 1992).

Diese Ergebnisse ließen sich auch in unserer Studie ermitteln. In der Gruppe der FG fand sich mit p = 0,0002 eine signifikant positive Korrelation (r = 0,502) der Randsaumfläche mit der Papillenfläche und auch in der Gruppe der NG war die positive Korrelation (r = 0,767) mit p = 5,333e-11 statistisch signifikant. Auch mit dem HRT konnte eine signifikant positive Korrelation festgestellt werden (siehe Tabellen 25 und 26).

Außerdem könnten Gehirnläsionen zu größeren Exkavationen bei Frühgeborenen führen, dieser mögliche Einfluss wurde in der hier vorliegenden Studie nicht explizit berücksichtigt (Ruberto et al. 2006, Wikstrand et al. 2010).

5.2.1. Korrelation des Gewichts und der SSW der Frühgeborenen Kinder mit den RNFL-Arealen

Das Geburtsgewicht und die SSW korrelierten signifikant positiv mit der RNFL des superioren Areals und der Overall RNFL. Desweiteren zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen den SSW und der superioren Hemisphäre. Nach Adjustierung der P-Werte zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen dem Geburtsgewicht und den RNFL-Arealen sowie den SSW und den RNFL-Arealen.

Åkerblom et al. untersuchten 62 frühgeborene Kinder (<32 SSW, Durchschnittsalter 8,6 Jahre) und 54 termingeborene Kinder (Durchschnittsalter 10,1 Jahre) mit der Stratus-OCT 3. 28 Kinder aus der Gruppe FG hatten eine ROP. Das Geburtsgewicht, jedoch nicht das Geburtsalter, korrelierte signifikant positiv mit der gemessenen durchschnittlichen RNFL-Dicke. Vermutet wurde hierbei ein negativer Effekt des geringen Geburtsgewichts auf die neurale Entwicklung (Åkerblom et al. 2012).

Auch in unserer Studie zeigte sich diese positive, vor Bonferroni-Korrektur signifikante Korrelation zwischen der Overall RNFL-Dicke und dem Geburtsgewicht.

Wang et al. untersuchten 25 frühgeborene Kinder (durchschnittlich 10,6 Jahre alt) und 54 termingeborene Kinder (durchschnittlich 9,8 Jahre alt). Gemessen wurde mit der Spectralis-OCT. Die temporale peripapilläre RNFL-Dicke korrelierte in der Gruppe FG signifikant negativ mit der SSW. Je jünger ein Kind zum Zeitpunkt der Geburt war, desto dicker war die temporale RNFL. Es gab keine signifikante Korrelation der globalen RNFL-Dicke mit dem Gestationsalter (Wang et al. 2012).

Fiess et al. untersuchten 432 ehemals frühgeborene Kinder im Alter von 4 bis 10 Jahren. Unabhängig vom Vorhandensein einer ROP war die durchschnittliche globale RNFL bei Frühgeborenen <28 SSW signifikant geringer als bei Frühgeborenen mit 29-32 SSW. Der Unterschied war auch im Vergleich zu termingeborenen Kindern signifikant. Die RNFL-Dicke korrelierte positiv mit dem Geburtsgewicht und den SSW. Außerdem war eine abnehmende RNFL mit einem geringeren Sehvermögen assoziiert. Vermutlich beeinflussen das niedrige Geburtsgewicht und das geringe Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der Geburt die Nervenfaserentwicklung und stören diese (Fieß et al. 2017).

In einer Studie von Tariq et al. (2011) wurden ähnliche Ergebnisse gefunden. Dazu

wurden 7 Jahre alte Kinder untersucht. Kinder mit einem geringeren Geburtsgewicht (<2.500g) hatten eine signifikant dünnere RNFL als Kinder mit einem höheren Geburtsgewicht. Die RNFL-Dicke korrelierte signifikant positiv mit dem Geburtsgewicht. Die Frühgeburtlichkeit und das geringe Geburtsgewicht scheinen die retinale Entwicklung zu beeinflussen und könnten diese Kinder für spätere Erkrankungen der Augen prädisponieren (Tariq et al. 2011).

Samarawickrama et al. kamen zu dem Ergebnis, dass das Geburtsgewicht negativ mit dem Verhältnis von Exkavationsfläche und Papillenfläche korrelierte. In dieser Studie wurden 2.353 Kinder im Alter von 12 Jahren untersucht und mit der OCT gemessen, 86 davon waren Frühgeborene (Samarawickrama et al. 2009).

Eine andere Studie untersuchte den Einfluss der ROP und der Frühgeburtlichkeit auf retinale Strukturen. Eine schwere ROP und ein geringes Geburtsgewicht konnten mit dem axonalen Schaden der Nervenfaserschicht in Verbindung gebracht werden (Pueyo et al. 2015).

Unsere Ergebnisse waren nach Bonferroni-Korrektur statistisch nicht signifikant jedoch stimmen sie von der Tendenz her mit den durchgeführten OCT-Studien bei Frühgeborenen überein. Die Frühgeburtlichkeit beziehungsweise das geringe Geburtsgewicht sowie die geringe SSW zum Zeitpunkt der Geburt scheinen die physiologische Entwicklung der retinalen Nervenfaserschicht zu beeinflussen.

5.2.2. Korrelation des Gewichts und der SSW der frühgeborenen Kinder mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes

Das Geburtsgewicht und die SSW korrelierten negativ mit der Exkavationsfläche, dem Exkavationsvolumen, dem Verhältnis von Exkavationsfläche und Papillenfläche und dem horizontalen Verhältnis von Exkavation zu Papille. Je unreifer das Kind bei der Geburt war (je früher es zur Welt kam), desto größer waren diese gemessenen Parameter. Nach Adjustierung der P-Werte waren die Ergebnisse signifikant für die SSW, für das Geburtsgewicht jedoch nicht. Außerdem korrelierten die SSW positiv mit dem Volumen des Sehnervenkopfes und negativ mit dem vertikalen Verhätnis von Exkavation und Papille.

Raffa et al. untersuchten 50 8 Jahre alte frühgeborene Kinder (32-36 SSW) und 43 termingeborene Kinder. Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Frühgeborenen lag bei 2.299 g. Bei den mittels der Fundusfotographie gemessenen Parametern des Sehnervenkopfes ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den frühgeborenen und den termingeborenen Kindern erfassen. Die Papillenfläche korrelierte signifikant positiv mit dem Gewicht und der Größe der frühgeborenen Kinder (Raffa et al. 2016).

In unserer Studie zeigte sich bei den Frühgeborenen keine signifikante Korrelation des Geburtsgewichts und der SSW mit der Papillenfläche. Unter anderem könnte ein Grund dafür sein, dass in unserer Gruppe die optische Kohärenztomographie zur Bestimmung der Papillenfläche verwendet wurde und die Frühgeborenen im Schnitt zum Zeitpunkt der Geburt deutlich jünger waren (durchschnittlich 30,15 SSW) als in der zuvor beschriebenen Studie.

In einer Studie von Hellström et al. (1997) wurde unter anderem der Einfluss des Gestationsalters auf die Fundus-Morphologie von frühgeborenen Kindern untersucht. Dazu wurden 39 frühgeborene Kinder (durchschnittlich 29,1 SSW) untersucht und mit 39 gesunden termingeborenen Kindern verglichen. Ein Bild vom Fundus wurde angefertigt und ausgewertet. Es fanden sich keine Unterschiede in der Papillengröße oder der Exkavation zwischen FG und NG. Bei den Frühgeborenen fand sich wie in unserer Studie keine signifikante Korrelation des Geburtsgewichts und der SSW mit der Papillengröße.

Samarawickrama et al. beurteilten die Beziehung des Geburtsgewichts, der Geburtsgröße und des Kopfumfanges zu Parametern des Sehnervs. Mit der Stratus OCT wurden dazu 2.353 12 Jahre alte Kinder untersucht, wovon ca. 50 Kinder frühgeboren waren. Es zeigte sich, dass Kinder mit einem geringeren Geburtsgewicht einen abnehmenden vertikalen Papillendurchmesser und, ähnlich zu den Ergebnissen unserer Studie, einen ansteigenden Exkavationsdurchmesser sowie ein ansteigendes Verhältnis aus Exkavation und Papille aufwiesen. Diese Ergebnisse ließen sich jedoch nicht bei Kindern <33 SSW ermitteln. Einschränkung des fetalen Wachstums könnte die Parameter des Sehnervens negativ beeinflussen (Samarawickrama et al. 2009).

Insgesamt gibt es unseres Wissens nach keine Studien, die sich bei frühgeborenen Kindern systemathisch mit den durch die OCT gemessenen stereometrischen

Parametern des Sehnervenkopfes bei Frühgeborenen beschäftigen. In unserer Studie kamen wir zu dem Ergebnis, dass die SSW signifikant negativ mit diversen Parametern korreliert. Um genauere Aussagen treffen zu können, wären Studien mit Untergruppen mit verschiedenen SSW von Vorteil.

5.2.3. Korrelation des Alters mit den RNFL-Arealen

In beiden Vergleichskollektiven ließ sich nach Adjustierung der P-Werte keine statistisch signifikante Korrelation des Alters mit den RNFL Arealen feststellen. Vor Adjustierung bestand in der Gruppe NG eine signifikant negative Korrelation des Alters mit dem superioren Areal und der Overall RNFL.

Bezüglich der Korrelation des Alters mit den RNFL Arealen gibt es diverse Studien. Budenz et al. stellten bei Erwachsenen fest, dass die RNFL mit steigendem Alter immer dünner wurde. In dieser Studie wurden 328 Probanden im Alter zwischen 18 und 85 Jahren untersucht (Budenz et al. 2007). Auch Nagai-Kusuhara et al. ermittelten eine negative Korrelation der RNFL-Dicke mit dem Alter. In dieser Studie wurden erwachsene Japaner im Alter von 20 bis 83 Jahren untersucht (Nagai-Kusuhara et al. 2008). Sony et al. untersuchten 146 Erwachsene mit der OCT 3 und kamen zu dem Ergebnis, dass das Alter signifikant negativ mit der durchschnittlichen RNFL Dicke und der durchschnittlichen RNFL Dicke im superioren und inferioren Areal korrelierte (Sony et al. 2004). In einer Studie von Lee et al. wurden 201 Augen von Kindern und Jugendlichen (4-18 Jahre) mit der OCT untersucht. Das Alter korrelierte in dieser Studie signifikant negativ mit der RNFL (Lee et al. 2015).

Auch in unserer Studie zeigte sich bei NG eine signifikant negative Korrelation der Overall RNFL und der superioren RNFL mit dem Alter der Kinder.

Jonas et al. untersuchten 72 Sehnerven aus 56 Hornhautspendern. Es wurden histologische Untersuchungen der Präparate durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Anzahl der Sehnervenfasern mit zunehmendem Alter abnimmt, im Durchschnitt etwa 4000 Fasern pro Jahr (Jonas et al. 1992).

In vielen Studien zur Untersuchung der RNFL bei Kindern zeigte sich keine Abhängigkeit dieser vom Alter der Kinder (Larsson et al. 2011, Leung et al. 2010, Pawar et al. 2014).

In einer Studie von Salchow et al. wurden 92 gesunde Kinder verschiedener Ethnien mit der OCT untersucht. Das Alter hatte in dieser Studie einen signifikant negativen Einfluss auf die RNFL-Dicke sowie einen signifikant negativen Einfluss auf die Refraktion. Unter Kontrolle der Refraktion zeigte sich jedoch auch hier keine Korrelation mehr zwischen dem Alter und der RNFL (Salchow et al. 2006).

Insgesamt stimmen unsere Ergebnisse mit den Ergebnissen der meisten Studien bei Kindern überein. Unser Patientenkollektiv war mit einer Fallzahl von 52 beziehungsweise 51 Kindern relativ klein. Desweiteren war die Altersspanne (5 bis 16 Jahre) nicht sehr groß. Um eine signifikant negative Korrelation des Alters nach Bonferroni-Korrektur mit der RNFL-Dicke ermitteln zu können, wären möglicherweise größere Fallgruppen mit einer größeren Altersspanne notwendig.

5.2.4. Korrelation des Alters mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes

Nach Adjustierung der P-Werte ließen sich in beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen dem Alter und den stereometrischen OCT-Paramentern des Sehnervenkopfes ermitteln. Werden jedoch die P-Werte vor Adjustierung betrachtet, so zeigt sich bei den Normalgeborenen eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Alter und der Papillenfläche sowie der Randsaumfläche. In der Gruppe der Frühgeborenen zeigt sich eine signifikant positive Korrelation des Alters mit dem Exkavationsvolumen sowie mit dem horizontalen Verhältnis aus Exkavation zu Papille.

Eine Studie von Knight et al. untersuchte den Effekt der Ethnie, des Alters und der Bulbuslänge auf die stereometrischen OCT-Parameter des Sehnervenkopfes. Untersucht wurden 284 gesunde Personen im Alter von 18 und 84 Jahren mit der Cirrus HD-OCT. Das Alter korrelierte hier negativ mit der Randsaumfläche (Knight et al. 2012).

El Dairi et al. untersuchten 286 gesunde Kinder im Alter von 3 bis 17 Jahren mit der OCT-3. Die Veröffentlicher der Arbeit kamen zu dem Ergebnis, dass die stereometrischen OCT-Parameter sowie die RNFL mit dem Alter, der Ethnie sowie der

Bulbuslänge variieren. Betrachtet man sich die Ergebnisse der Arbeit lässt sich erkennen, dass die Papillenfläche sowie die Randsaumfläche mit zunehmendem Alter durchschnittlich etwas geringer wurden (Papillenfläche: 2,47mm² im Alter von 3-6 Jahren vs. 2,35mm² im Alter von 11-17 Jahren; Randsaumfläche: 2,07mm² im Alter von 3-6 Jahren vs. 1,91mm² im Alter von 11-17 Jahren) (El.Dairi et al. 2009). Samarawickrama et al. kamen zu dem Ergebnis, dass es ethnische Unterschiede des Sehnervenkopfes und der RNFL gibt (Samarawickrama et al. 2010). Dieser Einfluss wurde in der hier vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

5.2.5. Korrelation der Bulbuslänge mit den RNFL-Arealen

In der vorliegenden Studie konnten in der Gruppe der Frühgeborenen keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen der Bulbuslänge und den RNFL Arealen ermittelt werden. In der Gruppe der Normalgeborenen zeigte sich eine statistisch signifikant negative Korrelation zwischen der Bulbuslänge und dem inferioren Areal, der inferioren Hemisphäre sowie der Overall RNFL. Nach Adjustierung waren die beschriebenen Korrelationen nicht mehr signifikant.

Nach Stand aktueller Studien war eine Abnahme der RNFL mit steigender Bulbuslänge zu erwarten. Budenz et al. stellten zum Beispiel bei Erwachsenen fest, dass die peripapilläre RNFL mit steigender Bulbuslänge immer dünner wurde, dieses Ergebnis erwies sich als statistisch signifikant (Budenz et al. 2007). El-Dairi et al. ermittelten ähnliche Werte. Bei kaukasischen Kindern korrelierte die durchschnittliche RNFL-Dicke statistisch signifikant negativ mit der Bulbuslänge (El-Dairi et al. 2009). Huynh et al. untersuchten die peripapilläre RNFL bei 1.765 Kindern mit der Stratus OCT. Das durchschnittliche Alter lag bei 6,7 Jahren. Die Bulbuslänge korrelierte in dieser Arbeit signifikant negativ mit der RNFL (Huynh et al. 2006). Auch in durchgeführten Studien bei Kindern von Lee et al. und Leung et al. wurde eine signifikant negative Korrelation der Bulbuslänge mit der RNFL-Dicke gefunden (Lee et al. 2015, Leung et al. 2010). Der Effekt war im superioren Areal am stärksten ausgeprägt. Pro 1 mm mehr Augenlänge wurde die retinale Nervenfaserschicht im Durchschnitt 2,7 µm bis 2,9 µm schmaler (Leung et al. 2010).

Zusammenfassend ermittelten sehr viele Studien eine signifikant negative Korrelation der Bulbuslänge mit der RNFL-Dicke (Budenz et al. 2017, El-Dairi et al. 2009, Huynh et al. 2006, Lee et al. 2015, Leung et al. 2010, Zhu et al. 2013). Dies könnte unter anderem daran liegen, dass die angelegte retinale Nervenfaserschicht bei langen Augen auseinander gezogen wird und daher in der Messung dünner ist (Tsai et al. 2012). Eine weitere Erklärung für die negative Korrelation liefert die Tatsache, dass aufgrund des Vergrößerungsfaktors bei einem längeren Auge der peripapilläre Scan bei Myopen nicht in 3,4 mm Radius vom Zentrum der Papille, sondern in einer weiteren Entfernung erfolgt. Je weiter die Messung vom Papillenrand durchgeführt wird, umso dünner ist die ermittelte RNFL (Hirasawa et al. 2010, Frenkel et al. 2005). Aus diesem Grunde sollten Augen mit verschriedenen Bulbuslängen nicht uneingeschränkt miteinander verglichen werden, wenn bei der Messung der Vergößerungsfaktor nicht berücksichtigt wird.

In der vorliegenden Studie konnte dieser Zusammenhang in der Gruppe der NG vor der Bonferroni-Korrektur auch festgestellt werden. Bei den Frühgeborenen ließ sich jedoch ein solcher Zusammenhang nicht ermitteln. Vermutlich üben die SSW und das Geburtsgewicht einen größeren Einfluss auf die Nervenfaserschicht aus.

5.2.6. Korrelation der Bulbuslänge mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes

In der Gruppe NG korrelierte die Bulbuslänge signifikant negativ mit der Randsaumfläche, mit dem Randsaumvolumen, mit dem Volumen des Sehnervenkopfes sowie mit der durchschnittlichen RNFL-Dicke. Positiv korrelierte hingegen die Bulbuslänge mit der Exkavationsfläche, mit dem Exkavationsvolumen, dem Verhältnis von Exkavationsfläche und Papillenfläche sowie dem vertikalen bzw. horizontalen Verhältnis von Exkavation zu Papille. Bei den Frühgeborenen zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen der Bulbuslänge und dem Verhältnis von Exkavationsfläche und Papillenfläche sowie dem horizontalen Verhältnis von Exkavation zu Papille. Nach Adjustierung der P-Werte war die negative Korrelation zwischen der Bulbuslänge und der Randsaumfläche (Gruppe NG) weiterhin signifikant.

Nagai-Kusuhara et al. untersuchten 162 Japaner zwischen 20 und 83 Jahren mit der Stratus-OCT und dem HRT. Als Ergebnis ließ sich eine negative Korrelation der Bulbuslänge mit der Papillenfläche ermitteln, gemessen wurde mit der OCT. Je länger das Auge war, desto kleiner war die Papillenfläche. Mit dem HRT fanden sich diese Ergebnisse nicht (Nagai-Kusuhara et al. 2008).

Zu einem anderen Ergebnis kam eine Studie von Huynh et al., die 1.765 Kinder im Alter von 6 Jahren mit der OCT untersuchte. Die Papillenfläche korrelierte signifikant positiv mit der Bulbuslänge. Auch die Randsaumfläche korrelierte signifikant positiv mit der Bulbuslänge. Zwischen der Refraktion und den übrigen stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes ließen sich keine signifikanten Korrelationen ermitteln (Huynh et al. 2006).

Womöglich sind die zu uns widersprüchlichen Ergebnisse der beiden oberen Studien durch die Unterschiede im Alter der Probanden bedingt. In unserer Studie konnten vor allem in der Gruppe der FG nur wenige Korrelationen zwischen der Bulbuslänge und den stereometrischen OCT Parametern des Sehnervenkopfes ermittelt werden, da diese vermutlich mehr durch die SSW und das Geburtsgewicht beeinflusst werden als durch die Bulbuslänge.

5.2.7. Korrelation des sphärischen Äquivalents mit den RNFL-Arealen

Zwischen dem sphärischen Äquivalent und den RNFL-Arealen konnten keine Korrelationen, welche statistisch signifikant waren, in der Gruppe FG und Gruppe NG ermittelt werden.

Huynh et al. stellten eine signifikant positive Korrelation des sphärischen Äquivalents mit der RNFL-Dicke fest. Je hyperoper die Kinder waren, desto dicker war die RNFL. Bei myopen Kindern war die RNFL schmaler (Huynh et al. 2006). Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Lee et al. In dieser Studie zeigte sich eine signifikant negative Korrelation der RNFL-Dicke mit einem geringeren sphärischen Äquivalent. Je myoper das Kind war, desto schmaler war auch seine RNFL (Lee et al. 2015).

Pawar et al. untersuchten 120 indische Kinder mit einem durchschnittlichen Alter von 10,8 Jahren mit der Stratus OCT. Die Refraktion hatte einen signifikanten Einfluss auf

die RNFL-Dicke. Je höher das SÄ war desto höher war die RNFL-Dicke (Pawar et al. 2014). Diese Korrelation zeigte sich auch in einer Studie von Salchow et al. 2006. Tsai et al. untersuchten die peripapilläre RNFL bei 470 Schulkindern im Alter von 7 bis 12 Jahren mit der RTVue-100 OCT. Das SÄ korrelierte in dieser Studie ebenfalls positiv mit der RNFL-Dicke. Mit jeder Dioptrie in Richtung Hyperopie (positiveres SÄ) stieg die durchschnittliche RNFL-Dicke um 1,7 µm an. Eine Ausnahme stellte das temporale Areal dar. Hier fand sich eine negative Korrelation des SÄ mit der RNFL-Dicke (Tsai et al. 2012).

Insgesamt ermittelten sehr viele Studien einen Zusammenhang zwischen dem SÄ und der RNFL-Dicke bei normalsichtigen Kindern (Huynh et al. 2006, Lee et al. 2015, Pawar et al. 2014, Salchow et al. 2006, Tsai et al. 2012). Je positiver das SÄ war, also je hyperoper die Probanden waren, desto dicker war die RNFL. Waren die Probanden eher myop, das heißt sie hatten ein negatives SÄ, so war die RNFL dünner.

Bei myopen Menschen ist der Bulbus meist zu lang oder die Hornhautverkrümmung ist zu steil. Bei Hyperopen ist der Bulbus oft zu kurz oder die Hornhautverkrümmung ist zu flach. Die Ergebnisse passen gut zu der beschriebenen negativen Korrelation der Bulbuslänge mit der RNFL-Dicke.

In unserer Studie waren vermutlich die Fallzahlen sowie die Spannbreite der Refraktionen zu gering, um diesen Sachverhalt bei Normalgeborenen nachzuweisen. Es ist möglich, dass bei FG andere Faktoren als die Refraktion einen größeren Einfluss auf die RNFL ausüben.

5.2.8. Korrelation des sphärischen Äquivalents mit den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes

Vor der Anwendung des Bonferroni-Verfahrens korrelierte das sphärische Äquivalent bei den frühgeborenen Kindern signifikant negativ mit der Exkavationsfläche, dem Verhältnis von Exkavationsfläche und der Papillenfläche sowie dem horizontalen Verhältnis von Exkavation zu Papille. Je hyperoper die Frühgeborenen waren, desto geringer war die Exkavationsfläche beziehungsweise je myoper die Kinder waren, desto größer war die Exkavationsfläche. Nach Adjustierung der P-Werte konnte bei

beiden Gruppen keine statistisch signifikante Korrelation des sphärischen Äquivalents mit den stereometrischen OCT-Parametern mehr nachgewiesen werden.
In der Studie von Huynh et al. wurde bei Normalgeborenen eine signifikant positive Korrelation der Refraktion mit der Papillenfläche ermittelt. Zwischen der Refraktion und den übrigen stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervenkopfes ließen sich keine signifikanten Korrelationen ermitteln (Huynh et al. 2006).
Auch in unserer Studie konnten keine statistisch signifikanten Korrelationen bei Normalgeborenen ermittelt werden. Die statistisch positive Korrelation der Refraktion mit der Papillenfläche in der Studie von Huynh et al. konnte bei uns nicht nachgewiesen. Analoge Studien, welche den Zusammenhang zwischen den mit der OCT-ermittelten Papillenparametern bei FG mit dem SÄ vergleichen, sind uns aktuell nicht bekannt.

5.3. HRT-Messergebnisse im Vergleich

Bei den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes fanden sich nach Adjustierung der P-Werte im Gruppenvergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Lediglich die Randsaumfläche erwies sich in der Gruppe der ehemals frühgeborenen Kinder tendenziell kleiner als in der Gruppe der ehemals termingeborenen Kinder (1,12mm² ± 0,32mm² vs. 1,26mm² ± 0,36mm²), das Ergebniss war nach Anwendung des Bonferroni-Verfahrens nicht mehr signifikant.
Alshaarawi et al. untersuchten 32 frühgeborene malaysische Kinder (bis zu 32 SSW) und verglich sie mit 32 termingeborenen malaysischen Kindern. Das Alter der untersuchten Kinder lag zwischen 8 und 16 Jahren. Gemessen wurde mit dem HRT III. Die Frühgeborenen zeigten ein höheres Randsaumvolumen (0,56mm³ vs. 0,44mm³), eine schmalere Exkavationsform (0,18mm vs. 0,25mm), eine höhere Höhenkontur sowie eine höhere Exkavationstiefe (0,24mm³ vs. 0,17mm³). Die Ergebnisse waren mit $p < 0,05$ statistisch signifikant. Keine signifikanten Unterschiede wurden beim Vergleich der Papillenfläche, der Exkavationsfläche, der Randsaumfläche oder dem Verhältnis aus Exkavationsfläche und Papillenfläche gefunden. Die vermehrte Exkavationstiefe bei frühgeborenen Kindern legt ein enges Monitoring der Kinder nahe, da es den Verdacht

auf ein kindliches Glaukom gerade bei unkooperativen Kindern, bei denen die Messung des Augeninnendruckes schwierig ist, verstärken könnte (Alshaarawi et al. 2014).

Ruberto et al. fanden heraus, dass die Randsaumfläche bei den Frühgeborenen signifikant kleiner war als bei den Termingeborenen (Ruberto et al. 2014).

Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich diese Tendenz, das Ergebenis war nach Anwendung des Bonferroni Verfahrens jedoch statistisch nicht mehr signifikant.

Eine andere Studie von Ruberto et al befasste sich mit dem Einfluss einer zerebralen Sehstörung auf die stereometrischen HRT-Parameter des Sehnervenkopfes. Gemessen wurde mit dem HRT II. Dazu wurden 24 Kinder mit zerebraler Sehstörung untersucht, das durchschnittliche Alter lag bei 7,28 Jahren. Vergleichskollektiv war eine Gruppe aus 88 gleichaltrigen, gesunden Kindern. Es zeigte sich, dass die Papille bei den Kindern mit zerebraler Sehstörung kleiner war. Die durchschnittliche Papillenfläche war signifikant kleiner, das Verhältnis von Exkavation zu Papille größer, die Randsaumfläche war reduziert und die Nervenfaserschicht war dünner im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch zeigte sich eine temporale Atrophie des Sehnervens bei den beeinträchtigten Kindern (Ruberto et al. 2006).

Zerebrale Erkrankungen könnten durchaus einen Einfluss auf die Papille und die Exkavationsgröße haben. In unserer Studie gab es auch einige Kinder mit zerebralen, mit der Frühgeburt im Zusammenhang stehenden Vorerkrankungen (einige Kinder hatten eine Hirnblutung, ein Kind litt an Epilepsie, ein weiteres Kind hatte einen Hydrozephalus occlusus), welche in der Auswertung nicht gesondert berücksichtigt wurden.

Die ethnische Zugehörigkeit könnte zusätzlich einen Einfluss auf die Messergebnisse haben (Tsai et al. 1995).

Insgesamt gibt es zum aktuellen Zeitpunkt nur wenige HRT-Studien, welche sich mit den morphologischen Parametern des Sehnervenkopfes bei frühgeborenen Kindern beschäftigen.

5.3.1. Korrelation des Gewichts und der SSW der frühgeborenen Kinder mit den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes

Bei den ehemals frühgeborenen Kindern ließen sich diverse Korrelationen ermitteln. Die SSW der Kinder korrelierten statistisch signifikant negativ mit der Papillenfläche, mit der Exkavationsfläche, mit dem Exkavationsvolumen, mit dem Verhältnis von Exkavationsfläche und Papillenfläche sowie mit dem linearen Verhältnis von Exkavation zu Papille. Auch nach Adjustierung der P-Werte waren diese Korrelationen statistisch signifikant. Das Geburtsgewicht korrelierte statistisch signifikant negativ mit der Papillenfläche, mit der Exkavationsfläche, mit dem Exkavationsvolumen, mit dem Verhältnis von Exkavationsfläche und Papillenfläche sowie mit dem linearen Verhältnis von Exkavation zu Papille. Bis auf die Korrelation des Geburtsgewichts und der Papillenfläche bzw. des Exkavationsvolumens waren die genannten Korrelationen auch nach Ajdustierung der P-Werte statistisch signifikant.

Diese Ergebnisse passen zu den ermittelten Korrelationen zwischen SSW sowie dem Geburtstgewicht und den stereometrischen OCT-Parametern des Sehnervs.

Alshaarawi et al. (2014) zeigten bereits, dass Frühgeborene eine größere Exkavationstiefe besitzen.

In der hier vorliegenden Studie konnten multiple signifikante Korrelationen zwischen dem Geburtsgewicht beziehungsweise den SSW und den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes ermittelt werden. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass die Konturlinie bei der HRT-Messung untersucherabhängig gesetzt wurde und somit womöglich nicht immer exakt war. Bei einigen Kindern war der Sehnervenkopf sehr stark exkaviert, was die Identifikation der Papillengrenze schwierig gemacht hat. Aufgrund der höheren Untersucherunabhängigkeit ist vermutlich die stereometrische Papillenerfassung durch die OCT dem HRT bei Frühgeborenen überlegen.

Insgesamt gibt es kaum Studien, die sich mit den stereometrischen HRT-Parametern des frühgeborenen Kindes und deren Abhängigkeit von der SSW und dem Geburtsgewicht befassen.

5.3.2. Korrelation des Alters mit den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes

Nach Adjustierung der P-Werte zeigt sich in beiden Gruppen keine statistisch signifikante Korrelation des Alters mit den stereometrischen HRT Parametern des Sehnervenkopfes. Davor zeigte sich bei der Gruppe FG eine signifikante positive Korrelation (p=0,029) zwischen dem Alter und der Papillenfläche.

Larsson et al. untersuchten 56 Kinder mit normaler Sehschärfe und mit normaler Refraktion mit der HRTII/III. Die Kinder waren zwischen 5 und 16 Jahre alt. Eine schwache Korrelation konnte zwischen dem Alter und der durchschnittlichen Exkavationstiefe, dem Verhältnis aus Randsaumfläche und Papillenfläche sowie aus Exkavationsfläche und Papillenfläche errechnet werden. Bei den übrigen stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes gab es keine Korrelation mit dem Alter. Auch zwischen den Geschlechtern ließen sich keine signifikanten Unterschiede ermitteln (Larsson & Nuija et al. 2011).

Eine Studie von Nagai-Kusuhara et al. untersuchte 162 Japaner im Alter von 20 und 83 Jahren. Gemessen wurde mit dem HRT und der Stratus OCT. Eine signifikant negative Korrelation des Alters mit der RNFL-Dicke (gemessen mit dem HRT) konnte ermittelt werden (Nagai-Kusuhara et al. 2008).

Nakamura et al. untersuchten mit dem HRT 77 freiwillige Erwachsene, um den Einfluss des Alters, der Refraktion und der Papillenfläche auf den Sehnervenkopf zu überprüfen. Mit steigendem Alter nahm die durchschnittliche RNFL ab. Das Randsaumvolumen sowie die anderen ermittelten HRT-Parameter des Sehnervenkopfes wurden durch das Alter oder die Papillenfläche nicht beeinflusst (Nakamura et al. 1999). In einer Studie von Bowd et al. mit 155 Menschen kaukasischer Herkunft (Alter 23-80 Jahre) konnten ebenfalls keine Einflüsse des Alters auf den Sehnerv gefunden werden (Bowd et al. 2002).

Pang et al. untersuchten 146 afrikanisch - amerikanische Kinder zwischen 6 und 17 Jahren ohne Augenerkrankungen. Gemessen wurde mit dem HRT II. In dieser Studie konnten übereinstimmend mit den Ergebnissen unserer Studie ebenfalls keine Zusammenhänge zwischen dem Alter und den ermittelten Sehnervenkopf-Parametern ausfindig gemacht werden (Pang et al. 2009).

In Studien mit Erwachsenen zeigte sich nur eine negative Korrelation zwischen Alter und RNFL, alle anderen Parameter der Papille blieben von Alter unbeeinflusst (Nagai-Kusuhara et al. 2008, Nakamura et al. 1999), Studien an Kindern konnten in der Regel keine Korrelation feststellen (Larsson et al. 2011, Pang et al. 2009).

Insbesondere bei frühgeborenen Kindern gibt es diesbezüglich kaum Daten. Vermutlich gibt es gewisse Unterschiede in der Alterabhängigkeit der stereometrischen HRT-Parameter des Sehnervenkopfes von Kindern und von Erwachsenen (Larsson & Nuija et al. 2011).

Weitere Studien sind für eine validere Aussagekraft notwendig. Insbesondere frühgeborene Kinder sollten untersucht werden, da es aktuell kaum Vergleichsdaten gibt.

5.3.3. Korrelation der Bulbuslänge mit den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes

In der Gruppe der frühgeborenen Kinder nahmen die Papillenfläche, die Exkavationsfläche sowie das Exkavationsvolumen mit zunehmender Bulbuslänge zu. In der Vergleichsgruppe der NG nahm das Verhältnis von Exkavationsfläche und Papillenfläche sowie das lineare Verhältnis von Exkavation zu Papille mit steigender Bulbuslänge zu. Bei beiden Vergleichskollektiven konnte nach Anwendung des Bonferroni-Verfahrens keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Bulbuslänge und den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes ermittelt werden.

Nagai-Kusuhara et al konnten mit dem HRT keine Korrelation der Bulbuslänge mit der Papillenfläche herausfinden, in der Studie wurden 162 erwachsene Japaner zwischen 20 und 83 Jahren untersucht (Nagai-Kusuhara et al. 2008).

Tong et al. untersuchten 316 Kinder mit dem HRT. Die Kinder stammten aus Singapur und waren 11 und 12 Jahre alt. In der Studie wurde herausgefunden, dass die Parameter des Sehnervenkopfes und die RNFL-Dicke sehr stark durch die Verkippung (tilt) des Sehnervenkopfes beeinflusst wurden. Die Refraktion und die Bulbuslänge hatten hingegen keinen Einfluss (Tong et al. 2007).

Eine Studie von Wenner et al. zeigte ähnliche Ergebnisse. Hier wurden emmetrope und hyperope Kinder mit der OCT sowie dem HRT untersucht. In beiden Gruppen zeigte sich wie auch in der vorliegen Studie eine positive Korrelation der Bulbuslänge mit der Exkavationsfläche sowie dem Exkavationsvolumen (Wenner et al. 2017).
Insgesamt sind die wenigen Studien, welche sich mit dem Einfluss der Bulbuslänge auf die stereometrischen HRT-Parameter des Sehnervenkopfes befassen, nicht sehr aussagekräftig. Zusätzlich fehlt der Vergleich beziehungsweise die Untersuchung mit Frühgeborenen, weshalb mehr Studien insbesondere mit frühgeborenen Kindern benötigt werden um unsere Ergebnisse zu untermauern.

5.3.4. Korrelation des sphärischen Äquivalents mit den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes

In der Gruppe der Termingeborenen ließen sich keine statistisch signifikanten Korrelationen des sphärischen Äquivalents mit den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes aufweisen. In der Gruppe der Frühgeborenen zeigte sich eine statistisch signifikant negative Korrelation des SÄ mit der Papillenfläche, mit der Exkavationsfläche, mit dem Exkavationsvolumen, mit dem Randsaumvolumen, mit dem Verhältnis von Exkavationsfläche und Papillenfläche, mit dem linearen Verhältnis von Exkavation zu Papille sowie mit dem RNFS-Querschnitt. Nach Adjustierung der P-Werte war die negative Korrelation des SÄ mit der Papillenfläche sowie mit der Exkavationsfläche weiterhin statistisch signifikant.
Nakamura et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die durchschnittliche Exkavationstiefe und die maximale Exkavationstiefe bei myopen Probanden signifikant tiefer waren. Je geringer das sphärische Äquivalent demnach war (je myoper der Patient war), desto tiefer war die ermittelte Exkavation. Auf das Randsaumvolumen und die anderen ermittelten Parameter hatte das SÄ keinen signifikanten Einfluss (Nakamura et al. 1999).
Andere Studien konnten keine Korrelation des SÄ mit den HRT-Parametern des Sehnervenkopfes feststellen (Bowd et al. 2002, Larsson et al. 2011, Pang et al. 2009).

In der Studie von Wenner et al. wurden hyperope und emmetrope Kinder im Alter zwischen 6 und 15 Jahren mit dem HRT und der OCT untersucht und verglichen. Bezogen auf das Gesamtkollektiv der untersuchten Kinder korrelierte das SÄ signifikant negativ mit einigen gemessenen HRT-Parametern. Beispielsweise nahmen die Exkavationsfläche, das Exkavationsvolumen, das Verhältnis aus Exkavationsfläche und Papillenfläche, das lineare Verhältnis aus Exkavation zu Papille, die mittlere Exkavationstiefe, die maximale Exkavationstiefe und der RNFL-Querschnitt mit zunehmendem SÄ ab (Wenner et al. 2017).

Bezüglich der Korrelation des sphärischen Äquivalents mit den stereometrischen HRT-Parametern des Sehnervenkopfes bei Frühgeborenen gibt es kaum Studien. In der hier vorliegenden Arbeit konnten bei den Frühgeborenen signifikant negative Korrelationen zwischen dem SÄ und den Parametern des Sehnervenkopfes ermittelt werden. In der Vergleichsgruppe konnten hingegen keine signifikanten Korrelationen ermittelt werden. Möglicherweise lag dies an der geringen Verteilung der Refraktion in unserer Studie, da die Untersuchung des Zusammenhangs der Papillenparameter mit dem sphärischen Äquivalent nicht zur primären Fragestellung der Studie gehörte.

5.4. OCT und HRT im Vergleich

Werden die in der vorliegenden Studie ermittelten Ergebnisse des Sehnervenkopfes gemessen mit dem HRT und der OCT verglichen, so gibt es bei beiden Verfahren nahezu keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Lediglich die mit der OCT gemessene durchschnittliche RNFL-Dicke erwies sich signifikant kleiner in der Gruppe der Frühgeborenen.

Die beiden Verfahren sollten jedoch nicht ohne kritische Beurteilung gleichgesetzt werden (Barkana et al. 2006, Hoffmann et al. 2005, Kratz et al. 2014). Beispielsweise misst der HRT die RNFL direkt am Papillenrand, der OCT hingegen misst die RNFL-Dicke in einem Kreis von 3,4 mm Durchmesser um den Mittelpunkt der Papille herum. Die direkte Messung am Papillenrand durch den HRT kann durch Gefäße, Konusbildungen oder sonstige Artefakte an diesem Ort beeinflusst werden (Klemm et al. 2001).

Ein großer Nachteil des HRT ist die subjektive Begrenzung der Konturlinie. Anhand der vom Untersucher platzierten Konturlinie um den Sehnerven wird die Referenzebene

berechnet (Klemm et al. 2001). Dies kann zu unterschiedlichen Messergebnissen, je nach Untersucher, führen (Hermann et al. 2005). Beispielsweise könnte durch eine zu weit nach hinten gelegte Referenzebene ein größeres Randsaumvolumen und somit eine geringere Exkavation gemessen werden (Burk et al. 2000). Außerdem ist zur korrekten Berechnung der Referenzebene die exakte Plazierung der Konturlinie, idealerweise direkt am inneren Ring des Elschnig'schen Skleralring, eine Voraussetzung für valide Messergebnisse. Dies gestaltet sich schwierig, wenn die Messqualität nicht gut ist und die Papille nicht klar abgrenzbar ist. Eine Folge dessen wäre beispielsweise eine unterschiedlich dick gemessene RNFL (Larsson et al. 2011).

Desweiteren zeigte sich in unserer Studie, dass die Kinder eher Probleme mit der HRT-Messung hatten als mit der OCT-Messung. Viele Kinder konnten bei der HRT-Untersuchung den projizierten Punkt nicht lange genug beziehungsweise nicht ohne viel Bewegung des Kopfes oder Blinzeln der Augen fokussieren. Oft mussten hier die Untersuchungen wiederholt werden.

Insgesamt scheinen beide Methoden für die Untersuchung von Kindern geeignet zu sein. Die OCT scheint in der praktischen Durchführung etwas leichter zu sein.

5.5. Konsequenzen für den klinischen Alltag

Sowohl die Messung mit der OCT als auch mit dem HRT sind nicht invasive, schnell durchführbare Untersuchungen, die gut für die Messung von Kindern verwendet werden können. In der praktischen Anwendung waren bei der Durchführung der hier vorliegenden Studie auch jüngere Kinder im Alter von 5 Jahren zur Teilnahme an den Untersuchungen geeignet. Dass beide Geräte für die Untersuchung von Kindern geeignet sind, zeigten bereits einige Studien (Larsson et al. 2011, Larsson & Nuija et al. 2011, Pawar et al. 2014). Bisher wurde insbesondere der HRT zur frühen Glaukomdiagnostik genutzt (Mistlberger et al. 1999), aber auch die OCT kann glaukomatöse Augen von normalen Augen unterscheiden (Ahn et al. 2005; Jaffe & Capriolo 2004).

Zu beachten ist jedoch, dass beiden Geräte nicht unbedacht ausgetauscht werden können, da sie zum Teil an unterschiedlichen Stellen messen (Barkana et al. 2006,

Hoffmann et al. 2005, Kratz et al. 2014). Der HRT misst die RNFL direkt am Papillenrand, die OCT hingegen misst die RNFL-Dicke in einem Kreis von 3,4 mm Durchmesser um den Mittelpunkt der Papille herum (Klemm et al. 2001).

Werden beide Geräte betrachtet, so haben beide Fehlerquellen, die in Zukunft zur genaueren Diagnostik behoben werden sollten. Die Verfälschungsgefahr bei der Benutzung des HRT liegt in der subjektiv zu legenden Konturlinie. Dadurch kommt es zu benutzerabhängigen Unterschieden in der HRT-Messung (Hermann et al. 2005). Bei der in unserer Studie verwendeten RTVue100 OCT ist es ein Nachteil, dass das Gerät bei einer erneuten Messung eines Probanden nicht an der exakt derselben Stelle misst wie in der vorherigen Untersuchung, was vor allem für Kontrolluntersuchungen wichtig wäre. Bei dem HRT hingegen muss nur einmalig die Konturlinie gezogen werden, in allen weiteren Messungen wird sie automatisch übernommen und die Verlaufsuntersuchung an exakt der gleichen Messstelle durchgeführt.

Johnson et al. kamen zu dem Ergebnis, dass es signifikante Unterschiede in den Messungen der RNFL zwischen der TD-OCT und der SD-OCT gibt. Das für die Messungen gewählte OCT-System könnte auch Einfluss auf die Messergebnisse haben (Johnson et al. 2009).

Es gibt bereits einige Studien die ehemals frühgeborene Kinder mit der OCT untersucht haben (Åkerblom et al. 2012, Ecsedy et al. 2007, Park et al. 2012). Uns ist jedoch keine OCT-Studie bekannt, die nicht nur die peripapilläre RNFL, sondern auch die stereometrischen Papillenparameter bei den FG ab dem fünften Lebensjahr untersucht hat. Wir waren demnach die erste Arbeitsgruppe, die sich dieser Fragestellung widmete.

Mit dem HRT wurden bisher ebenfalls kaum Studien mit frühgeborenen Kindern durchgeführt. Die ersten Ergebnisse der Untersuchungen mit frühgeborenen Kindern zeigten, dass bei Ihnen im Vergleich zu termingeborenen Kindern die RNFL deutlich vermindert ist (Åkerblom et al. 2012, Ruberto et al. 2014, Wang et al. 2012), dass Frühgeborene eine vermehrte Exkavation aufweisen (Alshaarawi et al. 2014) und dass sich das ansteigende Geburtsgewicht positiv auf die RNFL sowie die Papillenfläche auswirkt (Åkerblom et al. 2012, Raffa et al. 2016). Es gab allerdings keine einheitlichen Ergebnisse, beispielsweise konnten Hellström et al. 1997 keine Unterschiede in Bezug auf die Papille oder die Exkavation bei Frühgeborenen im Vergleich zu

Normalgeborenen feststellen. Andere Studien fanden heraus, dass die Papillenfläche bei Frühgeborenen im Vergleich zu Termingeborenen signifikant kleiner war (Hellström et al. 2000, Wikstrand et al. 2010).

Insgesamt gibt es noch viel zu wenig Studien, die sich mit der Nervenfaserschicht und den morphologischen Parametern des Sehnervenkopfes bei Frühgeborenen beschäftigen. Unsere Ergebnisse und auch die Erkenntnisse aus bereits durchgeführten Studien lassen vermuten, dass sich der Sehnervenkopf bei Frühgeborenen vom Sehnervenkopf eines termingeborenen Kindes unterscheidet und dass das Geburtsgewicht und die SSW einen bedeutenden Einfluss auf diesen haben.

Sowohl die OCT als auch der HRT sind wichtige und schnell durchführbare Untersuchungsmethoden um die RNFL und den Sehnervenkopf bei Kindern zu vermessen und im Verlauf zu beobachten.

In unserer Arbeit zeigten sich tendenziell mehr Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit der OCT als mit dem HRT, was an der besseren Untersucherunabhängigkeit der OCT-Untersuchung liegen könnte.

Mit beiden Untersuchungsmethoden konnte die Abhängigkeit diverser Parameter der Papille von der SSW und dem Geburtsgewicht der FG ermittelt werden. Auch ermöglicht die OCT Untersuchung nicht nur die Untersuchung der stereometrischen OCT-Parameter, sondern auch die Messung der peripapillären Nervenfaserschichtdicke.

Studien mit größeren Fallzahlen sollten mit beiden Geräten durchgeführt werden, um Normwerte für frühgeborene Kinder (unterteilt nach den SSW und den Gewichtsklassen) zu ermitteln. Dies würde eine Abgrenzung zu pathologischen Veränderungen des Sehnervenkopfes und der RNFL, wie beispielsweise der Entwicklung des kindlichen Glaukoms, in Zukunft einfacher machen.

Zu beachten ist, dass eine verminderte RNFL bei Frühgeborenen bei einer vorhandenen vermehrten Papillenexkavation nicht zwingend die Diagnose eines Glaukoms mit sich zieht. Bei unseren untersuchten frühgeborenen Kindern hatte beispielsweise kein Kind ein diagnostiziertes Glaukom. Allerdings wurde in unserer Studie nicht systematisch bei allen Kindern der Augeninnendruck gemessen, so dass die Diagnose eines Glaukoms nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden

kann. Wichtig wäre für zukünftige Studien die Messung und Berücksichtigung des Augeninnendrucks bei termingeborenen und frühgeborenen Kindern.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Vorerkrankungen der frühgeborenen Kinder nicht mit in die Ergebnisse einbezogen. Dass zerebrale Erkrankungen einen Einfluss auf den Sehnerven, insbesondere die Exkavation der Papille sowie die RNFL haben, zeigten einige Studien (Jacobson et al. 2003, Jacobson et al. 1997, Ruberto et al. 2006). Die Papille erschien beispielsweise bei Kindern mit zerebralen Störungen (vorwiegend motorischen Lähmungen) kleiner, die Exkavation jedoch größer. Die Randsaumfläche sowie die RNFL waren bei Kindern mit zerebraler Störung geringer, das Verhältnis aus Exkavationsfläche und Papillenfläche war größer (Ruberto et al. 2006). Jacobson et al. fanden heraus, dass Kinder mit einer periventrikulären Leukomalazie oder Hämorrhagie eine signifikant größere Exkavationsfläche und eine signifikant kleinere neuroretinale Randsaumfläche im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten. (Jacobson et al. 2003). Eine frühere Studie von Jacobson et al. zeigte, dass eine Sehnervenhypoplasie bei Kindern mit einer vorhandenen periventrikulären Leukomalazie oft mit einer normal großen Papille sowie einer großen Exkavation assoziiert war. Gemessen wurde hier mit Hilfe der Fundusfotographie (Jacobson et al. 1997).

Bei den Kindern, welche in der vorliegenden Studie untersucht wurden, waren nur bei wenigen Kindern zerebrale Störungen bekannt. Einige Kinder wiesen Entwicklungsverzögerungen auf. Die am häufigsten vertretenen Vorerkrankungen bei den Frühgeborenen Kindern waren in unserem Studienkollektiv das Atemnotsyndrom sowie die ROP.

Dass die ROP negativ mit der RNFL korreliert, haben bereits einige Studien gezeigt (Åkerblom et al. 2012, Ecsedy et al. 2007, Park et al. 2015).

Ein möglicher Einfluss der ROP, des ANS und der zerebralen Erkrankungen wurde in unseren Ergebnissen nicht berücksichtigt. Da vor allem Frühgeborene oft zerebrale Begleiterkrankungen haben, welche den Sehnerven sowie die RNFL beeinflussen können, sollte dieser Einfluss in künftigen Studien sowie in der klinischen Anwendung der hier beschriebenen Messgeräte berücksichtigt und weiter untersucht werden

6. Zusammenfassung

Ziele der Arbeit:

Die hier vorliegende Studie mit dem Titel: „Untersuchung der Papillenmorphologie bei frühgeborenen Kindern mit Hilfe des Heidelberg Retina Tomographen (HRT II) und der optischen Kohärenztomographie (RTVue 100)“ hat zum Ziel, dass die Unterschiede in der Papillenmorphologie und der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht von frühgeborenen Kindern im Vergleich zu termingeborenen Kindern aufgezeigt werden. Unseres Wissens gibt es bisher keine Studie, welche die Papillenmorphologie mittels der OCT bei frühgeborenen Kindern im Schulalter mit gleichaltrigen Normalgeborenen (NG) vergleicht. Untersucht wurden die HRT und OCT-Messergebnisse zwischen beiden Gruppen und deren Korrelation mit dem Alter, der Bulbuslänge, dem sphärischen Äquivalent (SÄ) und in der Gruppe der Frühgeborenen (FG) mit Geburtsgewicht und SSW.

Material und Methoden:

Die Studiengruppe bestand aus 52 FG und 51 NG Kindern. Das Alter lag zwischen 5 und 16 Jahren. Die Augen der Kinder wurden untersucht mit dem IOL-Master (Augenlänge), dem HRT II und der OCT (RTVue 100), die Refraktion wurde in Zykloplegie gemessen und das SÄ berechnet. Die Papillenpapillenparameter und die peripapilläre Nervenfaserschichtdicke wurden ermittelt und zwischen den beiden Gruppen verglichen. Außerdem wurden die Korrelation des Alters, der BL und des SÄ sowie des Geburtsgewichts und der SSW bei FG mit den Papillenparametern und der RNFL berechnet.

Ergebnisse:

Vergleich zwischen FG und NG

Bezüglich des Alters, der Bulbuslänge sowie des Visus gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Das SÄ war in der Gruppe FG signifikant kleiner (FG: +0,58 dpt; NG: +1,66 dpt).

OCT: Bei den Frühgeborenen war die RNFL-Dicke im nasalen (FG: 72,39 ± 12,31 µm, NG: 82,26 ± 18,45 µm) und im inferioren Areal (FG: 130,3 ± 21,67 µm, NG: 141,9 ± 20,95 µm) signifikant dünner als bei NG. Auch die gesamte RNFL (FG: 101,6 ± 13,2 µm, NG: 110,8 ± 13,77 µm) war in der Gruppe FG signifikant dünner.

Bei den mit der OCT und dem HRT gemessenen Parametern des Sehnervenkopfes gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Korrelation des Alters mit den Papillenparametern und der RNFL

Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen des Alters mit der RNFL und den Papillenparametern gemessen mit der OCT und dem HRT.

Korrelation der Bulbuslänge und des SÄ mit den Papillenparametern und der RNFL

OCT: In der Gruppe NG korrelierte die Bulbuslänge mit der Randsaumfläche ($r = -0,4797$; $P_B = 0,0042$) signifikant negativ. Zwischen dem SÄ und der RNFL beziehungsweise den Papillenparametern ließen sich keine statistisch signifikanten Korrelationen ermitteln.

HRT: Zwischen der Bulbuslänge und den Papillenparametern ließen sich in beiden Gruppen keine signifikanten Korrelationen ermitteln. Das SÄ korrelierte in der Gruppe FG signifikant negativ mit der Papillenfläche ($r = -0,4079$; $P_B = 0,027$) sowie der Exkavationsfläche ($r = -0,4117$; $P_B = 0,024$).

Korrelation des Geburtsgewichts und der SSW mit den Papillenparametern und der RNFL bei FG

OCT: Die SSW korrelierte signifikant negativ mit der Exkavationsfläche (r = -0,43; P_B = 0,015), dem Exkavationsvolumen (r = -0,403; P_B = 0,031), dem Verhältnis von Exkavations- und Papillenfläche (r = -0,414; P_B = 0,023) und dem horizontalen Verhältnis von Exkavation zu Papille (r = -0,408; P_B = 0,027). Es fanden sich nach Adjustierung der P-Werte keine signifikanten Korrelationen zwischen den Papillenparametern oder RNFL und Geburtsgewicht.

HRT: Das Geburtsgewicht korrelierte signifikant negativ mit der Exkavationsfläche (r = -0,4175; P_B = 0,021), mit dem Verhältnis aus Exkavations- und Papillenfläche (r = -0,3929; P_B = 0,039) sowie mit dem linearen Verhältnis aus Exkavation zu Papille (r = -0,4077; P_B = 0,03). Die SSW korrelierte signifikant negativ mit der Papillenfläche (r = -0,4413; P_B = 0,011), mit der Exkavationsfläche (r = -0,517; P_B = 9,243 x10^-3), mit dem Exkavationsvolumen (r = -0,4159; P_B = 0,022), mit dem Verhältnis aus Exkavations- und Papillenfläche (r = -0,4522; P_B = 7,7742x10^-3) und mit dem linearen Verhältnis aus Exkavation zu Papille (r = -0,4024; P_B = 0,034).

Sowohl die SSW (r= 0,297; P = 0,0327), als auch das Geburtsgewicht (r = 0,278; P = 0,0461) der frühgeborenen Kinder korrelierten signifikant positiv mit dem SÄ.

Diskussion:

Beide Geräte sind für die klinische Anwendung bei Kindern gut geeignet. Mit dem OCT, jedoch nicht mit dem HRT, konnten signifikante Unterschiede zwischen frühgeborenen und termingeborenen Kindern ermittelt werden. Die retinale Nervenfaserschicht war in dieser Studie sowie in vielen anderen Studien bei frühgeborenen Kindern signifikant dünner.

Wir haben zum ersten Mal sowohl durch OCT als auch durch HRT Untersuchung gezeigt, dass das Geburtsgewicht und die SSW einen erheblichen Einfluss auf die gemessenen Papillenparameter bei FG haben. Das Exkavationsvolumen sowie die Exkavationsfläche waren beispielsweise mit abnehmenden SSW und mit

abnehmendem Geburtsgewicht, also je jünger und leichter das Kind zum Zeitpunkt der Geburt war, größer. Daraus kann geschlossen werden, dass hochgradig frühgeborene Kinder mit besonders geringem Geburtsgewicht eine größere Papillenexkavation als termingeborene Kinder beziehungsweise nicht so frühgeborene Kinder aufweisen können. Dies hat weitreichende Konsequenzen, da man bei sehr frühgeborenen Kindern bei der vermehrten Papillenexkavation zunächst von einem strukturellen Zustand ausgehen muss und die Differenzialdiagnose eines Glaukoms bei wiederholt im Normbereich gemessenen Augeninnendruck somit in den Hintergrund rückt. Unnötige Therapien könnten mit dieser Erkenntnis in Zukunft vermieden werden.

6.1. Summary:

Aim of the study:

The aim of the following study with the title: „Investigation of optic nerve parameters in preterm children measured with Heidelberg retina tomograph (HRT II) and optical coherence tomography (RTVue 100)“, was to illustrate the differences in optic nerve parameters and retinal nerve fibre layer between preterm children and full term children. To the best of our knowledge no other study examined the optic nerve head morphology by OCT in prematurely born children at school age and compared them with term born children of the same age. The results of measurements with the HRT and the OCT between the both groups and their correlation with age, axial length and spherical equivalent (SE) were examined. In the preterm group (PG) the correlation between peripapillary nerve fibre layer thickness with birth weight and gestational age was determined.

Material and methods:

The group of participants comprised 52 preterm children (PG) and 51 full term children (TG). The age ranged from 5 to 16 years. The eyes of the children were examined with IOL-Master (axial length), HRT II and OCT (RTVue 100). Cycloplegic refraction was measured and the spherical equivalent (SE) was calculated. Parameters of the optic nerve head and retinal nerve fibre layer thickness were measured and compared between both groups. Furthermore, their correlation with age, axial length and spherical equivalent and correlation of the optic nerve head parameters and RNFL of preterm children with birth weight and gestational age were calculated.

Results:

Comparison between preterm group and full term group

Regarding age, axial length and visual acuity no significant differences between the both groups were found. SE in the PG was significantly lower (PG: +0,58 dpt; TG: +1,66 dpt).

OCT: The RNFL-thickness in the preterm group in nasal (PG: 72,39 ± 12,31 µm, TG: 82,26 ± 18,45 µm) and inferior area (FG: 130,3 ± 21,67 µm, NG: 141,9 ± 20,95 µm) was significantly smaller than in full term children. Overall RNFL (PG: 101,6 ± 13,2 µm, TG: 110,8 ± 13,77 µm) was significantly smaller in the PG too.

Optic nerve head parameters measured with the OCT und the HRT did not show any significant differences between the both groups.

Correlation of age with optic nerve head parameters and RNFL

There were no significant correlations between RNFL and age as well as between optic nerve head parameters and age by OCT and HRT measurements.

Correlation of axial length and SE with optic nerve head parameters and RNFL

OCT: Axial length correlated statistically significant with the rim area in the TG (r = -0,4797; P_B = 0,0042). Between SE and RNFL or optic nerve head parameters measured with OCT no significant correlations were found.

HRT: In both groups there were no significant correlations between axial length and optic nerve head parameters. SE correlated significantly negative with disc area (r =-0,4079; P_B = 0,027) and cup area (r =-0,4117; P_B = 0,024) in the preterm group.

Correlation of birth weight and gestational age with optic nerve head parameters and RNFL in PG

OCT: Statistically, gestational age correlated significantly negative with cup area (r = -0,43; P_B = 0,015), cup volume (r = -0,403; B = 0,031), C/D ratio (r = -0,414; P_B = 0,023) and C/D horizontal ratio (r = -0,408; P_B = 0,027). After adjusting of the p-values there were no significant correlations between optic nerve head parameters or RNFL regarding birth weight.

HRT: Statistically, birth weight correlated significantly negative with cup area (r = -0,4175; P_B = 0,021), C/D ratio (r = -0,3929; P_B = 0,039) and linear C/D ratio (r = -0,4077; P_B = 0,03). Statistically, gestational age correlated significantly negative with disc area (r = -0,4413; P_B = 0,011), cup area (r = -0,517; P_B = 9,243 x10^-3), cup volume (r = -0,4159; P_B = 0,022), C/D ratio (r = -0,4522; P_B = 7,7742x10^-3) and linear C/D ratio (r = -0,4024; P_B = 0,034).

There was a significant positive correlation between gestational age and SE (r= 0,297; P = 0,0327) and birth weight and SE (r = 0,278; P = 0,0461) in PG.

Discussion:

Both instruments can be used for children's clinical examinations. Differences between preterm and full term children could be determined by the OCT, but not by the HRT. In the present study and in many other studies RNFL was significantly thinner in preterm children.

Our investigation showed birth weight and gestational age to have a large impact on the optic nerve head parameters in preterm children when measured by OCT and HRT. Cup volume and cup area become larger with decreasing gestational age and birth weight. Therefore we conclude that very preterm children with a very low birth weight mostly have larger optic nerve cup than full term children. As a result this would consequently mean that a large optic nerve cup in very preterm children with normal ocular pressure is a structural optic nerve condition rather than a sign of glaucoma. Thus, unnecessary treatment might be avoided in the future.

7. Abkürzungsverzeichnis

A = Arteria

ANS = Atemnotsyndrom

ca = circa

Cd = Candela

CPAP = Continuous Positive Airway Pressure

DNA = Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)

Dpt = Dipotrie

EPO = Erythropoetin

ETROP = Early-Treatment-of-Retinopathy-of-Prematurity

FD-OCT = Fourier domain OCT

FG = Frühgeboren

FiO2 = Inspiratorische Sauerstoff-Konzentration

g = Gramm

Hb = Hämoglobin

HRT = Heidelberg Retina Tomograph

ICROP = International Classification of Retinopathy of Prematurity

IgE = Immunglobulin E

IGF-1 = insulin like growth factor 1

IOL = Intraokularlinse

m = Meter

mm = Millimeter

mmHG = Millimeter-Quecksilbersäule

MRA = Moorfields Regressionsanalyse

MW = Mittelwert

N = Nervus

NG = Normalgeboren

nm = Nanometer

OCT = Optische Kohärenztomographie

ONH = optic nerve head

O_2 = Sauerstoff

PaO_2 = Arterielle Sauerstoffspannung

P_B = P-Wert nach Adjustierung durch das Bonferronie-Verfahren

Pe = Pearson-Korrelation

PID = Patienten-Identifikations-Daten

PO_2 = Sauerrstoffpartialdruck

RNFL = retinal nerve fiber layer

ROP = retinopathy of prematurity (Frühgeborenenretinopathie)

RPM = Retinopathia praematurorum

SÄ = sphärisches Äquivalent

SD = Standardabweichung

SD-OCT = Spectral domain OCT

Sp = Spearmann-Rho

SSW = Schwangerschaftswoche

TD-OCT = Time domain OCT

UKGM = Universitätsklinikum Gießen und Marburg

V = Vena

VEGF = vascular epithelial growth factor

µm = Mikrometer

ZNS = zentrales Nervensystem

8. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Zeichnung von Frau L. Miethlau nach der Vorlage aus Grehn F (2012) Augenheilkunde. 31. überarbeitete Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg S.4
- Abbildung 2: Zeichnung von Frau L. Miethlau nach der Vorlage aus Schulze S (2011) Basics Embryologie. 1. Auflage, Urban & Fischer-Verlag München S.62
- Abbildung 3: Zeichnung von Frau L. Miethlau nach der Vorlage aus Grehn F (2012) Augenheilkunde. 31. überarbeitete Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg S.217
- Abbildung 4: Zeichnung von Frau L. Miethlau nach der Vorlage aus Grehn F (2012) Augenheilkunde. 31. überarbeitete Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg S.216
- Abbildung 5: Fundusbild eines Kindes aus der Augenklinik Marburg, mit freundlicher Genehmigung durch die Eltern
- Abbildung 6: OCT Aufnahme des linken Auges durch die Verfasserin der Arbeit
- Abbildung 7: HRT Aufnahme des linken Auges durch die Verfasserin der Arbeit
- Abbildung 8: Aufnahme des HRT (Computermonitor) durch die Verfasserin der Arbeit
- Abbildung 9: Aufnahme des HRT (Kinnstütze und Laser-Scanning-Camera) durch die Verfasserin der Arbeit
- Abbildung 10: HRT Parameter eines frühgeborenen Kindes, Studienpatient, rechtes Auge, aufgenommen durch die Verfasserin der Arbeit
- Abbildung 11: Seitaufnahme der RTVue-100 OCT aufgenommen durch die Verfasserin der Arbeit
- Abbildung 12: Frontaufnahme der RTVue-100 OCT aufgenommen durch die Verfasserin der Arbeit
- Abbildung 13: Untersuchung des linken Auges eines frühgeborenen Kindes mittels OCT, Studienpatient, aufgenommen durch die Verfasserin der Arbeit

- Abbildung 14: Untersuchung des rechten Auges eines frühgeborenen Kindes mittels RTVue-100 OCT, Darstellung der farblich kodierten RNFL-Dicke, aufgenommen durch die Verfasserin der Arbeit
- Abbildungen 15 bis 31: Von der Verfasserin der Arbeit erstellte Grafiken
- Tabellen 1 bis 26: Von der Verfasserin der Arbeit erstellte Tabellen

9. Literaturverzeichnis

- Ackermann A, Pillunat LE (2012) Measurement of retinal thickness with the Heidelberg retina tomography for patients with macular edema and healthy individuals. Ophthalmologe. 109 (9): 888–896
- Ahn HC, Son HW, Kim JS, Lee JH (2005) Quantitative analysis of retinal nerve fiber layer thickness of normal children and adolescents. Korean J Ophthalmol. 19 (3): 195–200
- Åkerblom H, Holmstrom G, Eriksson U, Larsson E (2012) Retinal nerve fibre layer thickness in school-aged prematurely-born children compared to children born at term. Br J Ophthalmol. 96 (7): 956–960
- Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D, Akgun S, Akova YA (2006) Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. J AAPOS. 10 (5): 449–453
- Al-Haddad C, Fattah MA, Smeets L, Tamim H, Dirani L, Safadieh L, Sinno D, Charafeddine L (2017) Ophthalmologic Outcomes of Children Born Premature Without ROP: Correlations With Gestational Age and Psychomotor Development. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 54 (1): 32–38
- Alexandrescu C, Dascalu AM, Panca A, Sescioreanu A, Mitulescu C, Ciuluvica R, Voinea L, Celea C (2010) Confocal scanning laser ophthalmoscopy in glaucoma diagnosis and management. J Med Life. 3 (3): 229–234
- Alshaarawi S, Shatriah I, Zunaina E, Wan Hitam WH (2014) Assessment of the optic nerve head parameters using Heidelberg retinal tomography III in preterm children. PLoS One. 9 (2): e88056
- Azad R (2014): Prevention of Blindness due to retinopathy of prematurity: a national movement. Indian J Pediatr. 81 (12): 1373–1375
- Bach M, Kommerell G (1998) Sehschärfebestimmung nach Europäischer Norm: wissenschaftliche Grundlagen und Möglichkeiten der automatischen Messung. Klin Monbl Augenheilkd. 212 (4): 190–195

- Bach M, Schäfer K (2016) Visual Acuity Testing: Feedback Affects Neither Outcome nor Reproducibility, but Leaves Participants Happier. PLoS One. 11 (1): e0147803.
- Banach MJ, Berinstein DM (2001) Laser therapy for retinopathy of prematurity. Curr Opin Ophthalmol. 12 (3): 164–170
- Barkana Y, Harizman N, Gerber Y, Liebmann JM, Ritch R (2006) Measurements of optic disk size with HRT II, Stratus OCT, and funduscopy are not interchangeable. Am J Ophthalmol. 142 (3): 375–380
- Becker R, Hübsch S, Gräf MH, Kaufmann H (2002) Examination of young children with Lea symbols. Br J Ophthalmol. 86 (5): 513–516
- Blumenthal EZ, Parikh RS, Pe'er J, Naik M, Kaliner E, Cohen MJ, Prabakaran S, Kogan M, Thomas R (2009) Retinal nerve fibre layer imaging compared with histological measurements in a human eye. Eye (Lond.). 23 (1): 171–175
- Bowd C, Zangwill LM, Blumenthal EZ, Vasile C, Boehm AG, Gokhale PA, Mohammadi K, Amini P, Sankary TM, Weinreb RN (2002) Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer: the effects of age, optic disc area, refractive error, and gender. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis. 19 (1): 197–207
- Bowl W, Lorenz B, Stieger K, Schweinfurth S, Holve K, Friedburg C, Andrassi-Darida M (2016) 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. Br J Ophthalmol. 100 (9): 1238–1244
- 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. Invest Ophthalmol Vis Sci. 57 (9): OCT235-41
- Brodsky MC, Glasier CM (1993) Optic nerve hypoplasia. Clinical significance of associated central nervous system abnormalities on magnetic resonance imaging. Arch Ophthalmol. 111 (1): 66–74
- Budenz DL, Anderson DR, Varma R, Schuman J, Cantor L, Savell J, Greenfield DS, Patella VM, Quigley HA, Tielsch J (2007) Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. Ophthalmology. 114 (6): 1046–1052

- Burk RO (2012) Laser-scanning-tomography in clinical routine. Klin Monbl Augenheilkd. 229 (2): 119–125
- Burk RO, Rohrschneider K, Noack H, Völcker HE (1991) Volumetrische Papillenanalyse mit Hilfe der Laser-Scanning-Tomographie. Parameterdefinition und Vergleich von Glaukom- und Kontrollpapillen. Klin Monbl Augenheilkd. 198 (6): 522–529
- Burk RO, Vihanninjoki K, Bartke T, Tuulonen A, Airaksinen PJ, Völcker HE, König JM (2000) Development of the standard reference plane for the Heidelberg retina tomograph. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 238 (5): 375–384
- Chopovska Y, Jaeger M, Rambow R, Lorenz B (2011) Comparison of central retinal thickness in healthy children and adults measured with the Heidelberg Spectralis OCT and the zeiss Stratus OCT 3. Ophthalmologica. 225 (1): 27–36
- Chow LC, Wright KW, Sola A, CSMC Oxygen Administration Study Group (2003) Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? Pediatrics. 111 (2): 339–345
- Christensen RD, Alder SC, Richards SC, Lambert DK, Schmutz N, Wiedmeier SE, Burnett J, Baer VL, Horn JT, Richards M, Barraza J (2007) D-Penicillamine administration and the incidence of retinopathy of prematurity. J Perinatol. 27 (2): 103–111
- Coleman RJ, Beharry KDA, Brock RS, Abad-Santos P, Abad-Santos M, Modanlou HD (2008) Effects of brief, clustered versus dispersed hypoxic episodes on systemic and ocular growth factors in a rat model of oxygen-induced retinopathy. Pediatr Res. 64 (1): 50–55
- Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (1984) An international classification of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 102(8): 1130–1134
- Cooke RW, Clark D, Hickey-Dwyer M, Weindling AM (1993) The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. Eur J Pediatr. 152 (10): 833–836
- Coupland SE, Bechrakis N (2008) Makula. Ulrich Kellner und Joachim Wachtlin (Hg.): Retina. 1. Auflage: Georg Thieme Verlag.

- Darlow BA, Graham PJ (2002) Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. Cochrane Database Syst Rev. (4): CD000501
- Dubis AM, Costakos DM, Subramaniam CD, Godara P, Wirostko WJ, Carroll J, Provis JM (2012) Evaluation of normal human foveal development using optical coherence tomography and histologic examination. Arch Ophthalmol. 130 (10): 1291–1300
- Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group (2003) Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol. 121 (12): 1684–1694
- 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. Invest Ophthalmol Vis Sci. 48 (11): 5207–5211
- Edy Siswanto J, Sauer PJj (2017) Retinopathy of prematurity in Indonesia: Incidence and risk factors. J Neonatal Perinatal Med. 10 (1): 85–90
- El-Dairi MA, Asrani SG, Enyedi LB, Freedman SF (2009) Optical coherence tomography in the eyes of normal children. Arch Ophthalmol. 127: 50–58
- Ferreras A, Pablo LE, Pajarin AB, Larrosa JM, Polo V, Pueyo V (2008) Diagnostic ability of the Heidelberg Retina Tomograph 3 for glaucoma. Am J Ophthalmol. 145 (2): 354–359
- Fielder A, Blencowe H, O'Connor A, Gilbert C (2015) Impact of retinopathy of prematurity on ocular structures and visual functions. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 100 (2): F179-84
- Fieß A, Christian L, Janz J, Kölb-Keerl R, Knuf M, Kirchhof B, Muether PS, Bauer J, Prematurity Eye Study Group (2017) Functional analysis and associated factors of the peripapillary retinal nerve fibre layer in former preterm and full-term infants. Br J Ophthalmol. 101 (10): 1405–1411
- Fledelius HC (1996): Pre-term delivery and subsequent ocular development. A 7-10 year follow-up of children screened 1982-84 for ROP. 1) Visual function,

slit-lamp findings, and fundus appearance. Acta Ophthalmol Scand. 74 (3): 288–293

- Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, Goldberg RN, Feuer W, Cassady J, Schiffman J, Feldman HI, Bachynski B, Buckley E (1992) A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. N Engl J Med. 326 (16): 1050–1054
- Foos R, Kopelow S (1973) Development of retinal vasculature in perinatal infants. Surv Ophthalmol 18:117-127
- Frenkel S, Morgan JE, Blumenthal EZ (2005) Histological measurement of retinal nerve fibre layer thickness. Eye (Lond). 19 (5): 491-498
- Freyler H (1985) Augenheilkunde für Studium, Praktikum und Praxis. Zweite, verbesserte Auflage. Springer-Verlag Wien
- Gesser C, Kuper T, Richard G, Hassenstein A (2015) Intraoperative Refraktionsmessung mit einem handgehaltenen Autorefraktometer. Klin Monatsbl Augenheilkd. 232 (07): 863–866
- Gilbert C (2008) Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. Early Hum Dev. 84 (2): 77–82
- Göbel W, Lieb WE, Grein HJ (1997) Quantitative and objective folow-up of papilledema with the Heidelberg Retina Tomograph. Ophthalmologe. 94 (9): 673–677
- Goebeler M, Walter P, Westhofen M (2011) Augenheilkunde, Dermatologie, HNO in 5 Tagen. Springer-Verlag Heidelberg
- Goldenberg RL, Rouse DJ (1998) Prevention of premature birth. N Engl J Med. 339 (5): 313–320
- Good WV, MD*§ and on behalf of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (2004) Final results oft he Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. Trans Am Ophthalmol Soc. 102: 233-48
- Gräf M, Becker R (1999) Sehschärfenbestimmung mit LH-Symbolen und Landoltringen. Klin Monatsbl Augenheilkd. 215 (2): 86–90

- Greaney MJ, Hoffman DC, Garway-Heath DF, Nakla M, Coleman AL, Caprioli J (2002) Comparison of optic nerve imaging methods to distinguish normal eyes from those with glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 43 (1): 140–145
- Grehn F (2012) Augenheilkunde. 31. überarbeitete Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg
- Gursoy H, Basmak H, Bilgin B, Erol N, Colak E (2014) The effects of mild-to-severe retinopathy of prematurity on the development of refractive errors and strabismus. Strabismus. 22 (2): 68–73
- Ha MM, Kim JM, Kim HJ, Park KH, Kim M, Choi CY (2012) Low limit for effective signal strength in the Stratus OCT in imperative low signal strength cases. Korean J Ophthalmol. 26 (3): 182–188
- Hahn G-A (2012) Kurzlehrbuch Augenheilkunde. 1. Auflage Thieme-Verlag Stuttgart
- Haigis W, Lege BAM (2000b) Akustische und optische Biometrie im klinischen Einsatz. In: Wenzel M, Kohnen T, Blumer B: 14. Kongress der DGII 2000 in Luzern/Schweiz, Biermann- Verlag, Köln, 2000b: 73-78
- Haigis W, Lege B, Miller N, Schneider B (2000) Comparison of immersion ultrasound biometry and partial coherence interferometry for intraocular lens calculation according to Haigis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 238 (9): 765–773
- Hellström A, Hard AL, Chen Y, Niklasson A, Albertsson-Wikland K (1997) Ocular fundus morphology in preterm children. Influence of gestational age, birth size, perinatal morbidity, and postnatal growth. Invest Ophthalmol Vis Sci. 38 (6): 1184–1192
- Hellström A, Hard AL, Svensson E, Niklasson A (2000) Ocular fundus abnormalities in children born before 29 weeks of gestation: a population-based study. Eye (Lond). 14 (Pt 3A): 324–329
- Hendrickson AE, Yuodelis C (1984) The morphological developmentof the human fovea. Ophthalmology. 91 (6): 603–612
- Hermann MM, Garway-Heath DF, Jonescu-Cuypers CP, Burk ROW, Jonas JB, Mardin CY, Funk J, Diestelhorst M (2005) Interobserver variability in confocal optic nerve analysis (HRT). Int Ophthalmol. 26 (4-5): 143–149

- Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF (1997) Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. Eur J Pediatr. 156 (6): 465–470
- Hirsawa H, Tomidokoro A, Araie M, Konno S, Saito H, Iwase A, Shirakashi M, Abe H, Ohkubo H, Suqiyama K, Ootani T, Kishi S, Matsushita K, Maede N, Hangai M, Yoshimura N (2010) Peripapillary retinal nerve fibre layer thickness determined by spectral-domain optical coherence tomography in ophthalmologically normal eyes. Arch Ophthalmol 128 (11): 1420-1426
- Hoffmann EM (2012) Stellenwert der optischen Koharenztomografie (OCT) fur die Glaukomdiagnostik. Klin Monatsbl Augenheilkd. 229 (2): 135–142
- Hoffmann EM, Bowd C, Medeiros FA, Boden C, Grus FH, Bourne RR, Zangwill LM, Weinreb RN (2005) Agreement among 3 optical imaging methods for the assessment of optic disc topography. Ophthalmology. 112 (12): 2149–2156
- Holmström G; el Azazi M; Kugelberg U (1999) Ophthalmological follow up of preterm infants: a population based, prospective study of visual acuity and strabismus. Br J Ophthalmol. 83 (2): 143–150
- Holmström GE, Källen K, Hellström A, Jakobsson PG, Serenius F, Stjernqvist K, Tornqvist K (2014) Ophthalmologic outcome at 30 months' corrected age of a prospective Swedish cohort of children born before 27 weeks of gestation: the extremely preterm infants in sweden study. JAMA ophthalmol. 132 (2): 182–189
- Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, Negi A (2008) Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 246 (7): 1061–1063
- Huynh SC, Wang XY, Rochtchina E, Crowston JG; Mitchell P (2006) Distribution of optic disc parameters measured by OCT: findings from a population-based study of 6-year-old Australian children. Invest Ophthalmol Vis Sci. 47 (8): 3276–3285
- Huynh SC, Wang XY, Rochtchina E, Mitchell P(2006) Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in a population of 6-year-old children: findings by optical coherence tomography. Ophthalmology. 113 (9): 1583–1592

- Hwang JH, Lee EH, Kim EA (2015) Retinopathy of Prematurity among Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea: Incidence, Treatment, and Risk Factors. J Korean Med Sci. 30 Suppl 1: 88-94
- Ishikawa H, Piette S, Liebmann JM, Ritch R (2002) Detecting the inner and outer borders of the retinal nerve fiber layer using optical coherence tomography. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 240 (5): 362–371
- Jacobson L, Hard AL, Svensson E, Flodmark O, Hellström A (2003) Optic disc morphology may reveal timing of insult in children with periventricular leucomalacia and/or periventricular haemorrhage. Br J Ophthalmol. 87 (11): 1345–1349
- Jacobson L, Hellström A, Flodmark O (1997) Large cups in normal-sized optic discs: a variant of optic nerve hypoplasia in children with periventricular leukomalacia. Arch Ophthalmol. 115 (10): 1263–1269
- Jaffe GJ, Caprioli J (2004) Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. Am J Ophthalmol. 137 (1): 156–169
- Jandeck C, Kellner U, Lorenz B, Seiberth V (2008) Leitlinie zur augenarztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen. Ophthalmologe. 105 (1): 81–90
- Jandeck C, Kellner U, Lorenz B, Seiberth V, Arbeitsgrupe der Retinologischen Gesellschaft zur Erstellung der Leitlinie zur augenärztlichem Screening-Untersuchung von Frühgeborenen (2008) Leitlinie zur augenarztlichen Screening-Untersuchung von Fruhgeborenen. Klin Monbl Augenheilkd 225 (2): 123–130
- Jandeck C, Stahl A (2012) Frühgeborenenretinopathie. Klin Monbl Augenheilkd 229 (5): 559-75
- Janknecht P, Funk J (1994) Heidelberg-Retina-Tomograph: Reproduzierbarkeit und Messfehler bei unterschiedlicher Pupillenweite am Modellauge. Klin Monatsbl Augenheilkd 205 (8): 98–102
- Jeoung JW, Park KH, Kim TW, Khwarg SI, Kim DM (2005) Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect localized retinal nerve fiber layer defects. Ophthalmology. 112 (12): 2157–2163

- Johnson DE, El-Defrawy SR, Almeida DRP, Campbell RJ (2009) Comparison of retinal nerve fibre layer measurements from time domain and spectral domain optical coherence tomography systems. Can J Ophthalmol. 44 (5): 562–566
- Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schrehardt UM, Naumann GO (1992) Human optic nerve fiber count and optic disc size. Invest Ophthalmol Vis Sci. 33 (6): 2012–2018
- Jorch G, Hübler A, Jorch G (2015) Neonatologie Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen. 1. Auflage Thieme-Verlag Stuttgart
- Kim TW, Park UC, Park KH, Kim DM (2007) Ability of Stratus OCT to identify localized retinal nerve fiber layer defects in patients with normal standard automated perimetry results. Invest Ophthalmol Vis Sci 48 (4): 1635–1641
- Klemm M, Rumberger E, Walter A, Richard G (2001) Quantifizierung der retinalen Nervenfaserschichtdicke. Der Ophthalmologe. 98 (9): 832–843
- Knight O'RJ, Girkin CA, Budenz DL, Durbin MK, Feuer WJ, Cirrus OCT Normative Database Study Group (2012) Effect of race, age, and axial length on optic nerve head parameters and retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD-OCT. Arch Ophthalmol. 130 (3): 312–318
- Kratz A, Lim R, Goldberg I (2014) Optic nerve head assessment: comparison of Cirrus optic coherence tomography and Heidelberg Retinal Tomograph 3. Clin Exp Ophthalmol. 42 (8): 734–744
- Kruse FE, Burk RO, Völcker HE, Zinser G, Harbarth U (1989) 3-dimensional biomorphometry of the papilla using a laser tomography scanning procedure – initial experiences with pathologic papillar findings. Fortschr Ophthalmol. 86 (6): 710–713
- Kuck H, Rose D, Goelz R, Mentzel H (1992) Augenerkrankungen und Sehbehinderungen bei extrem unreifen Fruhgeborenen. Klin Monatsbl Augenheilkd. 201 (3): 151–154
- Lad EM, Nguyen TC, Morton JM, Moshfeghi DM (2008) Retinopathy of prematurity in the United States. Br J Ophthalmol. 92 (3): 320–325
- Lang GK, Gareis O (2008) Augenheilkunde. 4. Auflage Georg Thieme-Verlag KG, Stuttgart

- Lang GK, Lang GE, Mardin CY (2014) Schlaglicht Augenheilkunde: Glaukom. Thieme-Verlag, Stuttgart
- Larsson E, Eriksson U, Alm A (2011) Retinal nerve fibre layer thickness in full-term children assessed with Heidelberg retinal tomography and optical coherence tomography: normal values and interocular asymmetry. Acta Ophthalmol. 89 (2): 151–158
- Larsson E, Nuija E, Alm A (2011) The optic nerve head assessed with HRT in 5-16-year-old normal children: normal values, repeatability and interocular difference. Acta Ophthalmol. 89 (8): 755–758
- Lee JWY, Yau GSK, Woo TTY, Yick DWF, Tam VTY, Lai JSM (2015) Retinal nerve fiber layer thickness in myopic, emmetropic, and hyperopic children. Medicine (Baltimore). 94 (12): e699
- Lege BAM, Haigis W (2004) Laser interference biometry versus ultrasound biometry in certain clinical conditions. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 242 (1): 8–12
- Leung CK, Cheng AC, Chong KK, Leung KS, Mohamed S, Lau CS, Cheung CY, Chu GC, Lai RY, Pang CC, Lam DS (2007) Optic disc measurements in myopia with optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 48 (7): 3178–3183
- Leung MM, Huang RY, Lam AK (2010): Retinal nerve fiber layer thickness in normal Hong Kong chinese children measured with optical coherence tomography. J Glaucoma. 19 (2): 95–99
- Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engström E, Hard AL, Niklasson A, Smith LE, Hellström A (2006) Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 124 (12): 1711–1718
- Lorenz B (2008) Aktuelle augenärztliche Aspekte der akuten Retinopathia praematurorum. Der Ophthalmologe. 105 (12): 1092–1100
- Lorenz B, Moore AT (2006) Pediatric Ophthalmology, Neuro-Ophthalmology, Genetics. 1. Auflage Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg

- Manley BJ, Kuschel CA, Elder JE, Doyle LW, Davis PG (2016) Higher Rates of Retinopathy of Prematurity after Increasing Oxygen Saturation Targets for Very Preterm Infants: Experience in a Single Center. J Pediatr. 168: 242–244
- Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M, Wada M, Takahashi K, Nishimura T (2010) Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab. Br J Ophthalmol. 94 (9): 1215–1218
- Mayatepek E (2007) Pädiatrie. 1. Auflage Urban & Fischer Velag/Elsevier
- Mintz-Hittner HA, Kuffel RR Jr (2008) Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. Retina. 28 (6): 831–838
- Mistlberger A, Liebmann JM, Greenfield DS, Pons ME, Hoh ST, Ishikawa H, Ritch R (1999) Heidelberg retina tomography and optical coherence tomography in normal, ocular-hypertensive, and glaucomatous eyes. Ophthalmology. 106 (10): 2027–2032
- Mitsiakos G, Papageorgiou A (2016) Incidence and factors predisposing to retinopathy of prematurity in inborn infants less than 32 weeks of gestation. Hippokratia. 20 (2): 121–126
- Mohd-Ali B, Asmah A (2011) Visual function of preterm children: a review from a primary eye care centre. J Optom. 4 (3): 103–109
- Nagai-Kusuhara A, Nakamura M, Fujioka M, Tatsumi Y, Negi A (2008) Association of retinal nerve fibre layer thickness measured by confocal scanning laser ophthalmoscopy and optical coherence tomography with disc size and axial length. Br J Ophthalmol. 92 (2): 186–190
- Nakamura H, Maeda T, Suzuki Y, Inoue Y (1999) Scanning laser tomography to evaluate optic discs of normal eyes. Jpn J Ophthalmol. 43 (5): 410–414
- Oberacher-Velten I, Segerer H (2015) Prävention und Therapie der Retinopathia praematurorum. Neonatologie Scan. 04 (02): 131–148
- Oberacher-Velten I, Segerer H, Helbig H (2012) Augenärztliches Screening bei Frühgeborenen. Ophthalmologe. 109: 1182-1188

- Ohlsson A, Aher SM (2014) Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 26 (4): CD004863
- Ouyang LJ, Yin ZQ, Ke N, Chen XK, Liu Q, Fang J, Chen L, Chen XR, Shi H, Tang L, Pi LH (2015) Refractive status and optical components of premature babies with or without retinopathy of prematurity at 3-4 years old. Int J Clin Exp Med. 8 (7): 11854-11861
- Pang Y, Frantz KA (2008) Value of the Heidelberg Retinal Tomograph in optic nerve hypoplasia. Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry 85 (7): 508–511
- Pang Y; Trachimowicz R; Castells DD; Goodfellow GW; Maino DM (2009): Optic nerve heads in pediatric African Americans using retinal tomography. Optom Vision Sci. 86 (12): 1346–1351
- Park KA, Oh SY (2012) Analysis of spectral-domain optical coherence tomography in preterm children: retinal layer thickness and choroidal thickness profiles. Invest Ophthalmol Vis Sci. 53 (11): 7201–7207
- Park KA, Oh SY (2015) Retinal nerve fiber layer thickness in prematurity is correlated with stage of retinopathy of prematurity. Eye (Lond). 29 (12): 1594–1602
- Pawar N, Maheshwari D, Ravindran M, Ramakrishnan R (2014) Retinal nerve fiber layer thickness in normal Indian pediatric population measured with optical coherence tomography. Indian J Ophthalmol. 62 (4): 412–418
- Pearce IA, Pennie FC, Gannon LM, Weindling AM, Clark DI (1998) Three year visual outcome for treated stage 3 retinopathy of prematurity: cryotherapy versus laser. Br J Ophthalmol. 82 (11): 1254–1259
- Pelken L, Maier RF (2008) Risikofaktoren und Pravention der Retinopathia praematurorum. Der Ophthalmologe. 105 (12): 1108–1113
- Prenner JL, Capone A Jr, Trese MT (2004) Visual outcomes after lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 111 (12): 2271–2273

- Pueyo V, González I, Altemir I, Pérez T, Gómez G, Prieto E, Oros D (2015) Microstructural changes in the retina related to prematurity. Am J Ophthalmol. 159 (4): 797–802
- Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, Salazar-Teran N, Chan RV (2008) Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. Retina. 28 (3 Suppl): 19-25
- Raffa LH, Dahlgren J, Hellström A, Andersson Grönlund M (2016) Ocular morphology and visual function in relation to general growth in moderate-to-late preterm school-aged children. Acta Ophthalmol. 94 (7): 712–720
- Raju TN, Langenberg P, Bhutani V, Quinn GE (1997) Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: a reappraisal of published trials. J Pediatr. 131 (6): 844–850
- Ramdas WD, Wolfs RC, Hofman A, de Jong PT, Vingerling JR; Jansonius NM (2011) Heidelberg Retina Tomograph (HRT3) in population-based epidemiology: normative values and criteria for glaucomatous optic neuropathy. Ophthalmic Epidemiol. 18:198-210
- Rettwitz-Volk W (2003) Mortalitat und Morbiditat von Fruhgeborenen - eine Zusammenfassung der deutschen Neonatalerhebungen 2001. Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie 207 (4): 143–147
- Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WA, Fielder AR (1998) Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. N Engl J Med. 338 (22): 1572–1576
- Rimmer S, Keating C, Chou T, Farb MD, Christenson PD, Foos RY, Bateman JB (1993) Growth of the human optic disk and nerve during gestation, childhood, and early adulthood. Am J Ophthalmol. 116 (6): 748–753
- Roohipoor R, Ghasemi H, Ghassemi F, Karkhaneh R, Riazi-Esfahani M, Nili-Ahmadabadi M (2011) Intravitreal bevacizumab in retinopathy of prematurity: an interventional case series. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 249 (9): 1295–1301

- Ruberto G, Angeli R, Tinelli C, Bianchi PE, Milano G (2014) Morphologic and functional analysis of the optic nerve in premature and term children with OCT, HRT, and pVEP: a 10-year resurvey. Invest Ophthalmol Vis Sci. 55(4): 2367-2375
- Ruberto G, Salati R, Milano G, Bertone C, Tinelli C, Fazzi E, Guagliano R, Signorini S, Borgatti R, Bianchi A, Bianchi PE (2006) Changes in the optic disc excavation of children affected by cerebral visual impairment: a tomographic analysis. Inv Ophthalmol Vis Sci. 47 (2): 484–488
- Sachs L (1984): Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg
- Sachsenweger M, Klauß V, Nasemann J, Ugi I (2003) Duale Reihe Augenheilkunde. 2. vollst. überarb. Aufl. Thieme-Verlag, Stuttgart, New York
- Salchow DJ, Oleynikov YS, Chiang MF, Kennedy-Salchow SE, Langton K, Tsai JC, Al-Aswad LA (2006) Retinal nerve fiber layer thickness in normal children measured with optical coherence tomography. Ophthalmology. 113 (5): 786–791
- Samarawickrama C, Huynh SC, Liew G, Burlutsky G, Mitchell P (2009) Birth weight and optic nerve head parameters. Ophthalmology. 116 (6): 1112–1118
- Samarawickrama C, Wang JJ, Huynh SC, Pai A, Burlutsky G, Rose KA, Mitchell P (2010) Ethnic differences in optic nerve head and retinal nerve fibre layer thickness parameters in children. Br J Ophthalmol. 94 (7): 871–876
- Sato T, Wada K, Arahori H, Kuno N, Imoto K, Iwahashi-Shima C, Kusaka S (2012) Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol. 153 (2): 327-333.e1
- Savini G, Zanini M, Barboni P (2006) Influence of pupil size and cataract on retinal nerve fiber layer thickness measurements by Stratus OCT. J Glaucoma. 15 (4): 336–340
- Schaps K-P, Kessler O, Fetzner U, Vogeler FC, Barreiro-Cotón S, Gottschalk K, Wilhelm-Buchstab T (2007) Das Zweite-kompakt Dermatologie Augenheilkunde HNO. Springer-Verlag Heidelberg
- Schulze S (2011) Basics Embryologie. 1. Aufl. Urban & Fischer Verlag, Elsevier, München

- Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, Hertzmark E, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG (1995) Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 113 (5): 586–596
- Smith LE, Shen W, Perruzzi C, Soker S, Kinose F, Xu X, Robinson G, Driver S, Bischoff J, Zhang B, Schaeffer JM, Senger DR (1999) Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. Nat Med. 5 (12): 1390–1395
- Sonmez K, Drenser KA, Capone AJR, Trese MT (2008) Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. Ophthalmol. 115 (6): 1065-1070.e1
- Sony P, Sihota R, Tewari HK, Venkatesh P, Singh R (2004) Quantification of the retinal nerve fibre layer thickness in normal Indian eyes with optical coherence tomography. Ind J Opthalmol. 52 (4): 303–309
- Stahl A, Göpel W (2015) Screening and Treatment in Retinopathy of Prematurity. Dtsch Arztebl Int 112 (43): 730–735
- Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes (2000). Pediatrics. 105 (2): 295–310
- Tariq YM, Pai A, Li H, Afsari S, Gole GA, Burlutsky G, Mitchell P (2011) Association of birth parameters with OCT measured macular and retinal nerve fiber layer thickness. Inv Ophthalmol Vis Sci. 52 (3): 1709–1715
- Thibeault DW (2000) The precarious antioxidant defenses of the preterm infant. Am J Perinatol. 17 (4): 167–181
- Tian M, Zhou L, Luo Q, Ye M, Xu Y (2015) A study of refractive state in premature infants without retinopathy of prematurity and full-term children at the age of 0 to 6. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 51 (7): 505–509
- Tong AY, El-Dairi M, Maldonado RS, Rothman AL, Yuan EL, Stinnett SS, Kupper L, Cotten CM, Gustafson KE, Goldstein RF, Freedman SF, Toth CA (2014) Evaluation of optic nerve development in preterm and term infants using handheld spectral-domain optical coherence tomography. Ophthalmology. 121 (9): 1818–1826

- Tong L, Chan YH, Gazzard G, Loon SC, Fong A, Selvaraj P, Healay PR, Tan D, Wong TY, Saw SM (2007) Heidelberg retinal tomography of optic disc and nerve fiber layer in singapore children: variations with disc tilt and refractive error. Invest Ophthalmol Vis Sci. 48 (11): 4939–4944
- Trepel M (2015) Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 6. Aufl. Urban & Fischer-Verlag, Elsevier, München
- Tsai DC, Huang N, Hwu JJ, Jueng RN, Chou P (2012) Estimating retinal nerve fiber layer thickness in normal schoolchildren with spectral-domain optical coherence tomography. Jpn J Ophthalmol. 56 (4): 362–370
- Tsai CS, Zangwill L, Gonzalez C, Irak I, Garden V, Hoffman R, Weinreb RN (1995): Ethnic differences in optic nerve head topography. J Glaucoma. 4 (4): 248–257
- Unterhuber A, Povazay B, Hermann B, Sattmann H, Chavez-Pirson A, Drexler W (2005) In vivo retinal optical coherence tomography at 1040 nm - enhanced penetration into the choroid. Opt Express. 13 (9): 3252–3258
- van Velthoven MEJ, Faber DJ, Verbraak FD, van Leeuwen TG, Smet MD (2007) Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. Prog Retina Eye Res. 26 (1): 57–77
- Victor A, Elsäßer A, Hommel G, Blettner M (2010) Wie bewertet man die p-Wert-Flut? Hinweise zum Umgang mit dem multiplen Testen – Teil 10 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl. 107(4): 50–6
- Vihanninjoki K, Burk ROW, Teesalu P, Tuulonen A, Airaksinen PJ (2002) Optic disc biomorphometry with the Heidelberg Retina Tomograph at different reference levels. Acta Ophthalmol Scand. 80 (1): 47–53
- Vizzeri G, Weinreb RN, Martinez de la Casa JM, Alencar LM, Bowd C, Balasubramanian M, Medeiros FA, Sample P, Zangwill LM (2009) Clinicians agreement in establishing glaucomatous progression using the Heidelberg retina tomography. Ophthalmology. 116 (1): 14–24
- Wang J, Ren X, Shen L, Yanni SE, Leffler JN, Birch EE (2013) Developement of refractive error in individual children with regressed retinopathy of prematurity. Invest Ophthalmol Vis Scin. 54 (9): 6018–6024

- Wang J, Spencer R, Leffler JN, Birch EE (2012) Characteristics of peripapillary retinal nerve fiber layer in preterm children. Am J Ophthalmol. 153 (5): 850-855.e1
- Webb RH, Hughes GW, Delori FC (1987) Confocal scanning laser ophthalmoscope. Appl Opt. 26 (8): 1492–1499.4
- Wenner Y, Brauer V, Kunze K, Besgen V, Kuhli-Hattenbach C, Bertelmann T, Sekundo W (2017) Comparison of Optic Disc Parameters in Hyperopic and Emmetropic Eyes of Healthy Children with HRT and OCT. Klin Monbl Augenheilkd. DOI: 10.1055/s-0043-122075
- Wenner Y, Wismann S, Preising MN, Jager M, Pons-Kuhnemann J, Lorenz B (2014) Normative values of peripheral retinal thickness measured with Spectralis OCT in healthy young adults. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 252 (8): 1195–1205
- White JE, Repka MX (1997) Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: 3-year outcome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 34 (2): 83-7; quiz 121-2
- Wikstrand MH, Hard A-L, Niklasson A, Hellström A (2010) Birth weight deviation and early postnatal growth are related to optic nerve morphology at school age in children born preterm. Pediatr Res. 67 (3): 325–329
- Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA (1998) Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. Ophthalmology. 105 (8): 1557–1563
- Wu WC, Yeh PT, Chen SN, Yang CM, Lai CC, Kuo HK (2011) Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in taiwan. Ophthalmology. 118 (1): 176–183
- Yang CS, Wang AG, Shih YF, Hsu WM (2013) Long-term biometric optic components of diode laser-treated threshold retinopathy of prematurity at 9 years of age. Acta Ophthalmol. 91 (4): e276-82
- Yuodelis C, Hendrickson A (1986) A qualitative and quantitativeanalysis of the human fovea during development. Vision Res. 26 (6): 847–855

- Zangwill LM, van Horn S, de Souza Lima M, Sample PA, Weinreb RN (1996) Optic nerve head topography in ocular hypertensive eyes using confocal scanning laser ophthalmoscopy. Am J Ophthalmol. 122 (4): 520–525
- Zecca E, Luca D, Costa S, Marras M, Turris P, Romagnoli C (2006) Delivery room strategies and outcomes in preterm infants with gestational age 24-28 weeks. J Matern Fetal Neonatal Med. 19 (9): 569–574
- Zepeda-Romero LC, Liera-Garcia JA, Gutiérrez-Padilla JA, Valtierra-Santiago CI, Avila-Gómez CD (2010) Paradoxical vascular-fibrotic reaction after intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. Eye (Lond). 24 (5): 931–933
- Zhu BD, Li SM, Li H, Liu LR, Wang Y, Yang Z, Li SY, Kang MT, Fu J, Qi YH, Zhan SY, Wang N, Anyang Childhood Eye Study Group (2013): Retinal nerve fiber layer thickness in a population of 12-year-old children in central China measured by iVue-100 spectral-domain optical coherence tomography: the Anyang Childhood Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 54 (13): 8104–8111

- http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/08/ROP-Stellungnahme-20-12-2011.pdf, Stand 08.04.2017 (bzw. 20.12.2011)
- http://retinascience.de/krank_kell/anatomie_physiologie.html , Stand 20.01.2006
- http://www.zeiss.de/meditec/de_de/produkte-loesungen/ophthalmologie/katarakt/diagnose/optische-biometrie/iolmaster-500.hmtl , Stand 10.02.2017
- Bedienungsanleitung HRT

10. Verzeichnis des akademischen Lehrer

Die akademischen Professorinnen und Professoren, Dozentinnen und Dozenten, welche mich während meines gesamten Studium der Humanmedizin in Marburg unterrichtet und begleitet haben sind im Folgenden aufgelistet:

Adamkiewicz, Aumüller, Bartsch, Baum, Becker, Cetin, Cordes, Daut, Decher, Donner-Banzhoff, Feuser, Hertl, Heverhagen, Kann, Kinscherf, Koolman, Kühnert, Leonhardt, Lill, Lohoff, Mahnken, Maier, Moll, Moosdorf, Mueller, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Nowak, Oertel, Oliver, Pagenstecher, Patrascan, Preisig-Müller, Renz, Rosenow, Rost, Sahmland, Schratt, Seitz, Sekundo, Schäfer, Schieffer, Schratt, Schulze, Seitz, Stiewe, Thieme, Timmesfeld, Vogelmeier, Wagner, Westermann, Wenner, Weihe, Wilhelm, Wrocklage, Wulf, Zemlin

11. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Walter Sekundo für die Übernahme der Promotion und die Möglichkeit der Durchführung der Studie in der Klinik für Augenheilkunde (Philipps-Universität Marburg).
Frau Dr. med. Yaroslava Wenner danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung während der gesamten Studiendauer (Planung, Durchführung, logistische Fragen, Auswertung und Korrektur).
Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Rolf F. Maier für die Überlassung der Daten der frühgeborenen Kinder aus der Kinderklinik sowie die gute interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Den Mitarbeitern der Augenklinik der Philipps-Universität Marburg danke ich für Ihre Unterstützung bei der Durchführung der Messungen. Insbesondere möchte ich mich bei den Orthoptistinnen Frau Beate Glaewe, Frau Karin Walzer und Frau Li Wang sowie der wissenschaftlichen Mitarbeiterin Frau Rita Wabnegg für Ihre tatkräftige Unterstützung danken.

Herrn Dr. rer. nat. Roman Pahl vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg danke ich für die Beratung bei statistischen Fragen.

Für die emotionale Basis und Unterstützung möchte ich von Herzen meiner geliebten Familie danken, die mir in jeder Lebenslage zur Seite steht und mich mein Leben lang selbstlos unterstützt hat.
Dankbar bin ich auch über die notwendige Ruhe, die mir mein Lebenspartner in den richtigen Momenten gegeben hat.
Ein herzliches Dankeschön an meine liebe Freundin Lisa, die mich tatkräftig bei den Zeichnungen unterstützt hat.
Ein besonderer Dank geht an meine wundervolle Mama, die vorab die gesamte Arbeit Korrektur gelesen hat und mir immer zur Seite steht!