

ERNST UND BERTA GRIMMKE STIFTUNG

Titel des Forschungsvorhabens:

Analyse des Zusammenhangs von

Netzhautgefäßcharakteristika und kardiovaskulären

Risikofaktoren bei ehemals Frühgeborenen im

Erwachsenenalter –

die Gutenberg-Prematurity-Study

I. Allgemeine Angaben

1. Antrag auf Gewährung einer Sachbeihilfe

- Erstantrag –

Antragsteller

- **Vorname, Name, akademischer Grad:**

- **Dienststellung:**

- **Geburtsdatum, Nationalität:**

- **Institution und Institut (Fachbereich):**

- **Dienstliche Adresse:**

- **Telefon:**

- **Privatadresse:**

- **Telefon:**

- **Lebenslauf:** siehe Anlage

Ko-Antragssteller:

- **Vorname, Name, akademischer Grad:**
- **Dienststellung:**
- **Geburtsdatum, Nationalität:**
- **Institution und Institut (Fachbereich):**
- **Dienstliche Adresse:**
- **Telefon:**
- **Privatadresse:**
- **Telefon:**
- **Lebenslauf:** siehe Anlage

Thema (max. 2 Zeilen)

Analyse des Zusammenhangs von Netzhautgefäßcharakteristika und kardiovaskulären Risikofaktoren bei ehemals Frühgeborenen im Erwachsenenalter

1.3 Kennwort

“Frühgeburtlichkeit und Gefäßmorphologie”

1.4 Fachgebiet und Arbeitsrichtung

Dies ist ein interdisziplinäres Forschungsprojekt zwischen den Fachrichtungen Augenheilkunde, Kardiologie und Pädiatrie

1.5 Voraussichtliche Gesamtdauer (max. 1 Jahr)

Bis ca. 02/2021 (insgesamt 12 Monate)

1.6 Vorgesehener Beginn der Förderung:

Es wird ein Förderzeitraum von ca. 02/2020 – 02/2021 (max. 12 Monate) beantragt.

2. Darstellung des Forschungsvorhabens

2.1 Thema wie 1.2

2.2 Zusammenfassung (15 Zeilen)

Ziel dieser Studie ist es, die morphologischen Charakteristika der retinalen Gefäße und Kapillaren bei ehemaligen Frühgeborenen im Erwachsenenalter zu untersuchen sowie deren Zusammenhang mit kardiovaskulären und perinatalen Parametern zu analysieren. Bei ehemaligen frühgeborenen Individuen wurden in der Kindheit zahlreiche retinale Gefäßveränderungen nachgewiesen wie z.B. eine verkleinerte avaskuläre Zone in der Fovea sowie ein vergrößerter retinaler und venöser Netzhautgefäßdurchmesser. Es ist jedoch unbekannt, inwieweit diese Veränderungen auch noch im Erwachsenenalter bestehen und ob diese auch einen prognostischen Zusammenhang mit kardiovaskulären Parametern und Ereignissen aufweisen, da Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen haben. Die Gutenberg-Prematurity Study (GPS) stellt für die Untersuchung kardiovaskulärer Risikofaktoren eine ideale Möglichkeit dar. Die Studie ist mit 200 Personen darauf ausgelegt, Veränderungen der retinalen Gefäße bei ehemals frühgeborenen im Vergleich zu ehemals reifgeborenen Personen im Erwachsenenalter zu ermitteln und deren Zusammenhang mit kardiovaskulären Parametern zu untersuchen. Alle Teilnehmer werden umfassend augenärztlich untersucht und kardiovaskuläre Risikofaktoren einschließlich Blutentnahme ermittelt. Dies ermöglicht es, erstmals den Zusammenhang von Veränderungen der Netzhautgefäß mit kardiovaskulären Risikofaktoren bei ehemals Frühgeborenen zu betrachten und zu analysieren, ob sich an der Netzhautgefäßmorphologie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil zeigt.

2.3 Stand der Forschung

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Bluthochdruck, Myokardinfarkt oder Schlaganfall werden in der Regel nicht nur von einem einzigen Faktor hervorgerufen, sondern stellen ein multifaktorielles Geschehen dar. Meist geht ihnen ein langer asymptotischer Verlauf voraus, an dessen Ende ein möglicherweise lebensbedrohendes kardiovaskuläres Ereignis

steht. Insbesondere ein niedriges Geburtsgewicht, welches gehäuft bei frühgeborenen Kindern auftritt, wurde als Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen im Erwachsenenalter identifiziert [1-3]. Große Geburtskohorten aus den 1930er und 1940er Jahren mit mehr als 20 000 Probanden belegen einen Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und Bluthochdruck sowie Insulinresistenz, was sich im erhöhten kardiovaskulären Risiko wiederspiegelt und sich beispielsweise in häufigerem Auftreten einer koronaren Herzkrankheit zeigt [2 4 5]. In Übereinstimmung zeigen mehrere Studien, dass ein niedriges Geburtsgewicht, gefolgt von exponentiellem Wachstum im Kindesalter, zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines metabolischen Syndroms führt (Kombination von Adipositas, Insulinresistenz, Dyslipidämie und Bluthochdruck) [2,32].

Aufgrund der Tatsache, dass Frühgeburtlichkeit mit verschiedenen perinatalen Veränderungen einhergeht wie z.B. einem niedrigen Geburtsgewicht, einer langen postnatalen Beatmungszeit sowie dem Auftreten von postnatalen Komplikationen welche sowohl die Gefäßmorphologie der Netzhaut als auch das langfristige kardiovaskuläre Ergebnis beeinflussen können ist eine präzise prädiktive Diagnostik nötig um Risikopersonen zu identifizieren und eine individuelle Behandlung zu ermöglichen. Obwohl die Behandlung von kardiovaskulären Ereignissen inzwischen durch große Studien weiterentwickelt wurde und viele dieser Erkrankungen heute nicht mehr tödlich enden, hat der präventive Ansatz einen großen Stellenwert. Hierfür ist es jedoch nötig, die einzelne kardiovaskulären Risikofaktoren zu kennen und frühzeitig Veränderungen, beispielsweise der Gefäßstruktur, zu diagnostizieren.

Die Entwicklung der Netzhautgefäß beginnt etwa in der 16. Schwangerschaftswoche. Das erste Blutgefäß ist eine primitive zentrale Netzhautarterie, die sich vom Sehnerv zur Peripherie erstreckt und eine tägliche Längenzunahme von 0,1-0,2 mm aufweist. Die gesamte Netzhaut ist in der 40. Schwangerschaftswoche vaskularisiert und das retinale Gefäßnetz ist ca. 5 Monate nach der Geburt ausgebildet. Das oberflächliche Kapillarnetz bildet sich eine Woche nach der Geburt, gefolgt vom mittleren und tiefen Kapillarnetz drei Wochen nach der Geburt [6]. Der hohe Anteil an Sauerstoff in der Luft direkt nach der Geburt bei Frühgeborenen im Vergleich zu der intrauterinen Umgebung führt zu einer Zunahme von Faktoren wie nitrooxidativem Stress und Lipidoxidation [7], die zur Verödung und Degeneration unreifer retinaler Kapillaren beitragen. In einer zweiten Phase tritt aufgrund einer gestörten Netzhautdurchblutung eine Überproduktion von Wachstumsfaktoren auf, die die Bildung von

Netzhautgefäßsen stimulieren und zur Pathogenese der Frühgeborenen-Retinopathie beitragen [8], für welche ein niedriges Geburtsgewicht und eine niedrige Schwangerschaftswoche die Hauptsrisikofaktoren darstellen [9].

Insgesamt scheinen Frühgeburtlichkeit und postnatale Hyperoxie die Struktur und Funktion des retinalen Gefäßsystems zu beeinflussen. In Tiermodellen wurde als Folge von einer Hyperoxie eine verzögerte Netzhautangiogenese beobachtet, die im Bereich der großen posterioren Blutgefäße und Gefäßzonen zu kapillarfreien Zonen führt [10]. Eine detaillierte nicht-invasive Bildgebung des Netzhautkapillarnetzes ist nun mit der optischen Kohärenztomographie Angiographie (OCT-A) möglich. Die OCT-A visualisiert das Gefäß- und Kapillarnetz der Makula und ermöglicht die Differenzierung des oberflächlichen und tiefen Kapillarplexus. Die OCT-A analysiert Veränderungen der Signalamplitude bei aufeinanderfolgenden Scans und erzeugt einen Bewegungskontrast zwischen statischem und nicht-statischem Gewebe, der die Visualisierung des dreidimensionalen retinalen Gefäßsystems einschließlich des Kapillarnetzes ermöglicht [11]. In einem kürzlich veröffentlichten Bericht zeigte sich anhand von OCT-A Untersuchungen bei Frühgeborenen eine kleinere oder fehlende foveale avaskuläre Zone, welche möglicherweise zu einem erhöhten Risiko für Netzhauterkrankungen im Erwachsenenalter beiträgt [12]. Die OCT-A Bildgebung in diesem Alter ist jedoch sehr eingeschränkt möglich, da eine stabile Fixierung (im Minutenbereich) während der Bildaufnahme notwendig ist. Daher ist das Ziel dieser Studie, die morphologischen Charakteristika des retinalen Gefäß- und Kapillarnetz der Makula im Erwachsenenalter zu betrachten.

Insgesamt hat die Untersuchung von Gefäßveränderungen am Augenhintergrund bei systemischen Erkrankungen eine lange Historie. Marcus Gunn beschrieb im Jahre 1898 funduskopisch beobachtete retinale Veränderungen bei, wie es damals hieß, „allgemeiner arterieller Gefäßerkankung“ und fand bei arterieller Hypertonie Veränderungen der Kreuzungsstellen von retinalen Arterien und Venen [13]. Die Arbeitsgruppe um Keith et al. entwickelte bei arterieller Hypertonie ein Klassifikationsschema („Fundus hypertonicus Grad I bis IV“) für Fundusveränderungen, das prognostische Aussagekraft für das Überleben der Patienten hatte [14]. In den 1970er begann die Arbeitsgruppe um Parr und Spears die retinale Gefäßstruktur nicht mehr nur qualitativ zu beschreiben, sondern auch quantitativ zu vermessen [15 16]. Sie entwickelten eine mathematische Formel, welche die funduskopische Gefäßbreite vor und hinter Verzweigungsstellen retinaler Arterien beschrieb und mit der es

nun möglich war, ein theoretisches retinale Arterienäquivalent zu berechnen. Diese Idee übertrug die Arbeitsgruppe um Hubbard et al. am Ende des letzten Jahrhunderts auf die retinalen Venen und ermöglichte so die Betrachtung beider Gefäßabschnitte, die arterielle und venöse Mikrovaskularisation [17]. Verschiedene bevölkerungsbasierte Kohortenstudien untersuchten daraufhin die prognostische Bedeutung dieser retinalen Gefäßmessungen [18-20]. Zwei Meta-Analysen kombinierten die Ergebnisse dieser Studien [21 22]. Sie fanden heraus, dass ein gering erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall mit einem weiteren retinalen Venenäquivalent (1,15-fach erhöhtes Risiko pro 20 μ m größeres Venenäquivalent) einhergeht [22], und stellten einen Zusammenhang zwischen retinalem Arterienäquivalent und dem Risiko für eine koronare Herzerkrankung (1,17-fach erhöhtes Risiko für ein 20 μ m kleineres Arterienäquivalent) bei Frauen, nicht jedoch bei Männern, fest [21]. Erste Daten weisen darauf hin, dass Neugeborene mit einer behandlungsbedürftigen Frühgeborenen-Retinopathie größere arterielle und venöse Gefäßdurchmesser aufweisen als reifgeborene Kinder [23].

Eine Untersuchung der Gefäßcharakteristika bei ehemaligen Frühgeborenen im Erwachsenenalter, wie z.B. veränderte zentrale retinale Gefäßäquivalente und eine kleinere avaskuläre Zone in der Makula, sowie deren Zusammenhang mit kardiovaskulären Parametern wurde bislang nicht durchgeführt. Dies möchten wir nun erstmals durchführen um den Zusammenhang von Gefäßcharakteristika und kardiovaskulären Risikofaktoren zu betrachten.

Wir werden analysieren, ob sich ein Zusammenhang zwischen Netzhautgefäßmorphologie und ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil (ermittelt mittels SCORE der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC)) zeigt und ob daher augenärztlicherseits eine Risiko-Stratifizierung bei ehemaligen Frühgeborenen durchgeführt werden kann um weitere kardiovaskuläre Abklärungen zu empfehlen.

2.4 Eigene Vorarbeiten

In Vorarbeiten untersuchten wir die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die Sehfunktion, die okulären Komorbiditäten und veränderter okulärer Morphologie in der Kindheit, Jugend und im Erwachsenenalter.

1. Im Rahmen der prospektiven Beobachtungsstudie der Wiesbaden Prematurity Study untersuchten wir den Einfluss von Frühgeburtlichkeit und ROP auf die funktionelle und morphologische Augenentwicklung von 239 ehemaligen Frühgeborenen und 264 ehemaligen reifgeborenen Kindern im Alter von 4 bis 10 Jahren. Wir fanden eine verminderte Sehfunktion bei Frühgeborenen [24], ein erhöhtes Auftreten an Schielen [25] sowie eine veränderte okuläre Morphologie [26-29]. Die Netzhaut und die Aderhaut sind unterschiedlich strukturiert. Die Netzhaut weist bei ehemaligen Frühgeborenen eine dickere Gesamtnetzhautdicke in der Fovea [29], eine dünnerne peripapilläre retinale Nervenfaserschichten [27] sowie eine dünnerne Choroidea auf [28].
2. Wir bestätigten diese Ergebnisse in einer Analyse einer amerikanischen populationsbasierten Studie (National Health and Nutrition Examination Survey), die einen Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Veränderungen des vorderen Augensegments bei Jugendlichen zeigt, nämlich eine veränderte Hornhautkonfiguration mit höherer Hornhautbrechkraft [30].
3. In der bevölkerungsbasierten Gutenberg-Gesundheitsstudie mit Teilnehmern im Alter von 35 bis 74 Jahren wurden okuläre Langzeitveränderungen analysiert [31]: Das geringe Geburtsgewicht hat Auswirkungen auf die Sehschärfe und den myopen Brechkraftfehler mehrere Jahrzehnte später im Erwachsenenalter [32]. Die okuläre Geometrie ist bei diesen Erwachsenen mit einer steileren Hornhautkrümmung, einer dünneren zentralen Hornhautdicke und einer kürzeren axialen Länge verbunden [33]. Dennoch hatte dieser Ansatz mehrere Einschränkungen. Erstens konnten wir nicht zwischen Schwangerschaftsalter und Geburtsgewicht bzw. Geburtsgewichtsperzentilen unterscheiden. Zweitens gab es nur 10% (n=46) mit einem Geburtsgewicht unter 1500g, die einem erhöhten Risiko für Augenveränderungen und ophthalmologische Erkrankungen ausgesetzt waren [32] und keine Erwachsenen mit ROP-Behandlung. Da diese Studienteilnehmer zwischen 1934 und 1973 geboren wurden, hat sich die Situation bei Frühgeborenen völlig

verändert, da insbesondere vor den 1950er Jahren nur wenige Frühgeborene überlebt haben.

Zudem betrachtete unsere Arbeitsgruppe Zusammenhänge zwischen der quantitativen Weitenmessungen der Netzhautgefäße und kardiovaskulären Parametern. Hierfür entwickelten wir verschiedene Methoden zur Quantifizierung der retinalen Gefäßstruktur: mittels Gefäßweitenmessungen auf nicht-mydiatischen Fundusbildern,[34] und eine Quantifizierung von Gefäßweiten auf Grundlage Optischer Kohärenztomographie-Untersuchungen [35]. Wir untersuchten mit Hilfe dieser Algorithmen die Gefäßstruktur von Teilnehmern einer epidemiologischen Studie in der berufstätigen Bevölkerung. Wir fanden Zusammenhänge zwischen retinalen Gefäßparametern und arteriellem Blutdruck,[36] wie auch mit der Herzfrequenzvariabilität [37]. Es zeigten sich auch Zusammenhänge zwischen der retinalen Gefäßstruktur und Risikoschätzern für kardiovaskuläre Ereignisse in augenscheinlich gesunden Personen [36]: engere retinale Arteriolen waren mit höheren kardiovaskulären Risikoschätzern assoziiert. In einem weiteren Schritt entwickelten wir Normwerte für retinale Gefäßmessungen in einer bevölkerungsbasierten Studie (Gutenberg-Gesundheitsstudie) mit Teilnehmern im Alter von 35 bis 74 Jahren und betrachteten Zusammenhänge mit der medikamentösen Therapie von arterieller Hypertonie [38].

Mittels OCT-A Untersuchungen analysierten wir Veränderungen des peripapillären Plexus bei Personen mit Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom, okulärer Hypertension und Kontrollprobanden [39].

Im Rahmen dieses Forschungsprojektes möchten wir nun dieses Wissen zusammenführen und die retinale Gefäßstruktur bei ehemals Frühgeborenen anhand retinaler Gefäßäquivalente und OCT-A-Untersuchungen näher betrachten und den Zusammenhang mit kardiovaskulären Risikofaktoren näher analysieren.

Unsere Hypothese ist, dass Frühgeburtlichkeit und assoziierte Faktoren mit einer kleineren avaskulären Zone, einer höheren Kapillardichte sowie größeren zentralen retinalen Gefäßäquivalenten verbunden sind und dies einen Zusammenhang mit dem Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren aufweist, sowie sich in einem erhöhten Risikoscore wiederspiegelt.

2.5 Detailliertes Arbeitsprogramm

Diese Studie wird als Querschnittsstudie durchgeführt werden. Wir werden systematisch ehemalige früh- und reifgeborene Individuen im Alter zwischen 18 und 50 Jahren rekrutieren, die zwischen 1969 und 2002 an der Universitätsmedizin Mainz (UM) geboren wurden. Hierfür haben wir bereits die Geburtenbücher und die Geburtsregisterdaten der UM ausgewertet, in denen Name und Geburtsdatum der Mutter und des Neugeborenen, Adresse, Schwangerschaftswoche, Geburtsgewicht, Geburtsart sowie Geburtskomplikationen für jedes Neugeborene seit 1969 dokumentiert sind. Aus diesem Kollektiv werden wir vier verschiedene Gruppen an Frühgeborenen mit unterschiedlichem Reifealter untersuchen um anhand unserer Analyse für die unterschiedliche Reife der Frühgeborenen Kindern stratifizieren zu können und um zu erheben ab welchem Reifealter ganz besonders zu beobachtende Veränderungen vorliegen. Deshalb werden wir 50 ehemalige reifgeborene Personen, 50 moderate Frühgeborene mit Gestationsalter (GA) zwischen 32-36 Wochen, 50 sehr frühe Frühgeborene mit GA zwischen 28-31 Wochen und 50 extrem Frühgeborene mit GA unter 28 Wochen, die zwischen 1969 und 2002 an der UM geboren wurden untersuchen.

Die Stichprobenberechnung ergab, dass 200 Probanden benötigt werden. Wir erwarten einen Effekt von $d=0,25$, abgeleitet aus veröffentlichten Netzhautcharakteristika, wie von Wu et al.[6] publiziert wurden. Mit $\alpha = 0,05$ und einer Leistung von 80%, Stichprobengrößenberechnung ergab die Fallzahlberechnung 180 Probanden für eine Variationsanalyse (ANOVA) mit 4 Gruppen. Daher wollen wir 200 Probanden (geschätzte fehlende Daten bei 10% der Probanden) mit 50 Probanden in jeder Gruppe untersuchen.

Unsere bereits durchgeführte Erhebung der Geburtenbücher ergab, dass wir die aktuellen Telefonnummer und Adressen von 60% dieser ehemaligen Neugeborenen im elektronischen Krankenakten-System der Universitätsmedizin haben, sowie von 65% der Eltern. Sollten keine Kontaktdaten vorhanden sein, werden wir eine Online-Suche durchführen und das Einwohnermeldeamt der Stadt Mainz kontaktieren. Das Einwohnermeldeamt hat seine Dienste bereits zugesichert, um die aktuellen Kontaktdaten der ehemaligen Neugeborenen aus der Datenbank rauszusuchen. Wir gehen daher davon aus, dass wir mit 70% der ehemaligen Neugeborenen in Kontakt treten können. Die Gutenberg-Gesundheitsstudie zeigte, dass in der Region Mainz 60% der eingeladenen Probanden an einer solchen Untersuchung teilnehmen [40]. Daher wird unsere Kohorte über eine ausreichende Stichprobengröße verfügen, um die angestrebte Anzahl von Studienteilnehmern zu erreichen.

Wenn die Anzahl der teilnehmenden ehemaligen Frühgeborenen nicht ausreicht, haben wir bereits die Vereinbarung getroffen, die Studie auf andere tertiäre Zentren der Maximalversorgung mit einer Neonatologie der Stufe IV in der Nähe von Mainz auszuweiten.

Im Rahmen unserer Studie werden wir rückwirkend die Krankenakten jedes Teilnehmers auswerten und unter anderem Geburtsgewicht, Schwangerschaftsalter, postnatales Auftreten einer ROP sowie die postnatale Beatmungszeit und die perinatalen Komplikationen dokumentieren. Im Jahr 1999 wurden die deutschen Richtlinien für das ROP Screening von Frühgeborenen veröffentlicht [41] und in das perinatale Management weitgehend umgesetzt. Diese Empfehlungen basierten auf den Ergebnissen der CRYO-ROP-Studie [42] mit einer erstmaligen Therapieoption für ROP. Wir gehen jedoch davon aus, dass einige unserer Studienteilnehmer dieses Screening möglicherweise nicht erhalten haben, weil sie vor der Implementierung geboren wurden. Hierfür werden wir unsere Analyse stratifizieren. Darüber hinaus werden wir unsere Ergebnisse mit Daten der Allgemeinbevölkerung (Gutenberg-Gesundheitsstudie mit 15.010 Teilnehmern) der Region Mainz/Bingen vergleichen, um die Aussagekraft unserer Studie zu erhöhen und die Rekrutierungsverzerrung zu verringern.

Das Studiendesign und die Rekrutierung werden in der folgenden Abbildung 1 dargestellt. Die Berechnungen wurden anhand der von uns bereits erhobenen Daten aus den Geburtenbüchern des Universitätsmedizin Mainz durchgeführt:

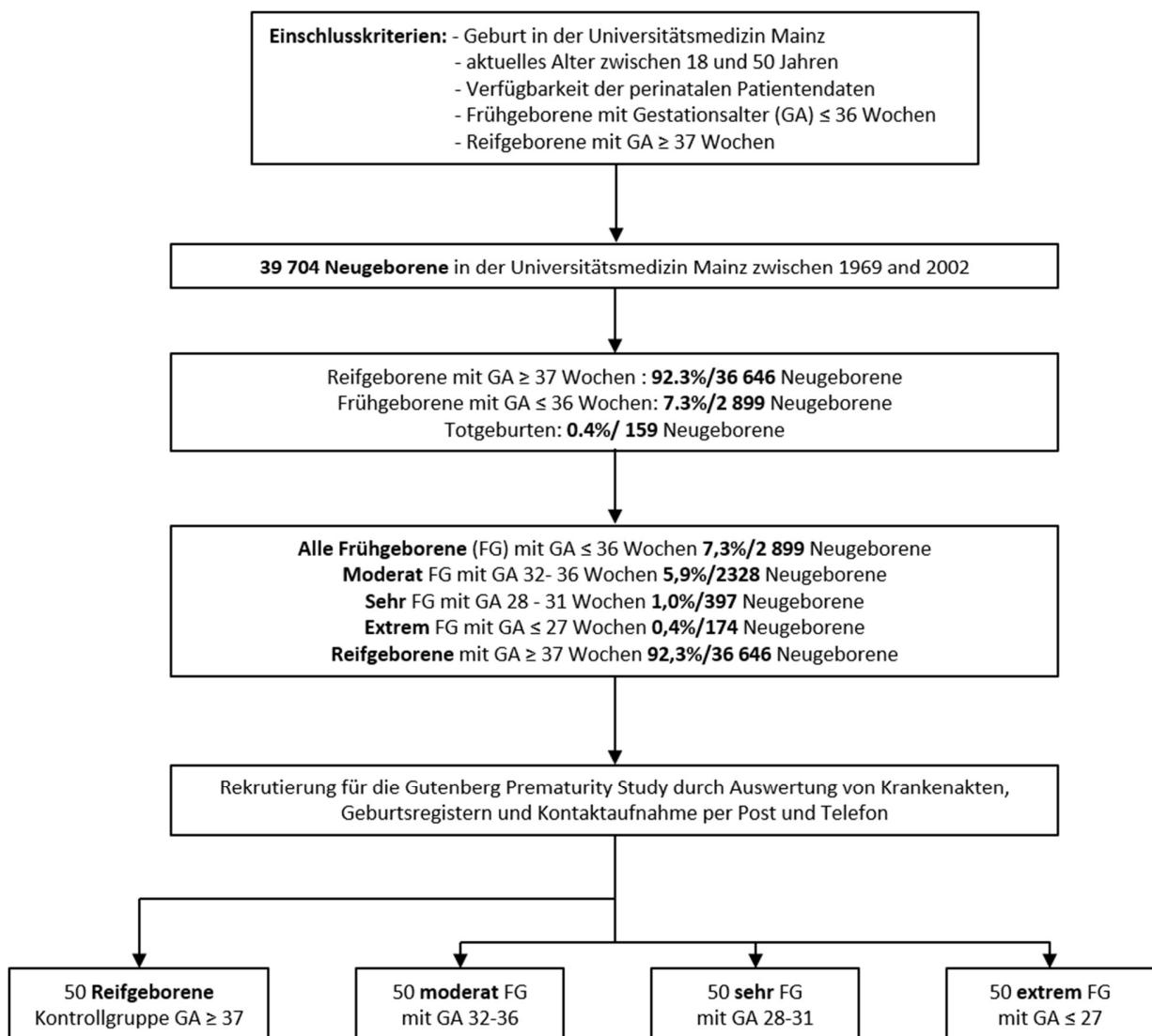


Abbildung 1: Probandenrekrutierung

Die Untersuchung der Studienteilnehmer erfolgt in der Universitätsmedizin Mainz und die Studienausstattung anderer epidemiologischer Studien kann zur Phänotypisierung unserer Studienteilnehmer verwendet werden [31]. Alle für unsere Studie notwendigen Geräte sind bereits in der Augenklinik vorhanden. Ernsthaftige Befunde im Rahmen der GPS-Untersuchungen werden den Studienteilnehmern unverzüglich mitgeteilt und ggf. von der Augenklinik des Universitätsklinikums Mainz behandelt.

Die folgenden Daten werden bei jedem GPS-Teilnehmer erfasst:

- Persönliches Gespräch zur Beurteilung der Krankengeschichte

- Allgemeine Untersuchung einschließlich Erfassung anthropometrischer Daten
- Blutdruckmessung und Messung Ruhepuls
- Kardiovaskuläre Anamnese
- Klinisch-chemische Analyse des Blutes
- Beurteilung der Sehschärfe und der objektiven Refraktion
- Biometrie zur Anpassung der statistischen Analysen zur retinalen und choroidalen Morphologie
- Fundusfotografie zur Vermessung der zentralen retinalen Gefäßäquivalente
- optische Kohärenztomographie Angiographie (OCTA) der Makula zur Analyse der Kapillardichte und avaskulären Zone der Fovea

Projektkoordination

Die Studienkoordination erfolgt durch Dr. █ (Monat 1 bis 12) einschließlich der Berichterstattung an die Ernst und Berta Grimmke Stiftung (10% Stelle für 12 Monate).

Rekrutierung und Schulung von Studienpersonal

Ein wissenschaftlicher Mitarbeiter wird von Herrn Dr. █ eingestellt. Auf Forschungsplattformen und -organisationen wird eine Anzeige veröffentlicht. Die Bewerber werden überprüft und persönlich befragt. Die Erstausbildung und Zertifizierung des wissenschaftlichen Mitarbeiters erfolgt nach den Anforderungen des Mainz Ophthalmic Reading Centers (MORE), das Mitglied im Netzwerk der Organisation "European Vision Clinical Research Network" ist. Im ersten Monat wird der wissenschaftliche Mitarbeiter eine Einarbeitungszeit absolvieren.

Rekrutierung von Studienteilnehmern

Der wissenschaftliche Mitarbeiter beginnt im ersten Monat sich mit den ehemaligen Neugeborenen in Verbindung zu setzen. und diese ab dem 2. Monat zur Untersuchung einzuladen, sowie die Untersuchungen durchführen (zweimal pro Woche wird ein Untersuchungstag durchgeführt werden (Monat 2 bis 9))

Retinale Gefäßausmessung

Die venösen und arteriellen Gefäßäquivalente werden anhand der Fundusphotographien mit Hilfe eines Algorithmus berechnet mit welchem die zentralen retinalen Gefäßäquivalente und das A/V-Verhältnis automatisiert durch die Messung von allen peripapillären Gefäßen ermittelt wird. Die Messungen werden nach Anforderungen des Mainz Ophthalmic Reading Centers (MORE) durchgeführt werden und unter Supervision von Dr. [REDACTED] stattfinden.

OCT-Angiographie (OCT-A) des Netzhaut-Kapillarnetzes

Die erfassten OCT-Angiogramme werden nach veröffentlichten Algorithmen analysiert, die retinale Gefäßdichte des oberflächlichen und tiefen retinalen Kapillarnetzes wird anhand dieser berechnet [43] und die Größe der fovealen avaskulären Zone bestimmt (Abb. 3). Dazu steht eine Open-Source-Software zur Verfügung [44]. Die Qualitätssicherung erfolgt nach den Anforderungen des Mainz Ophthalmic Reading Centers (MORE).

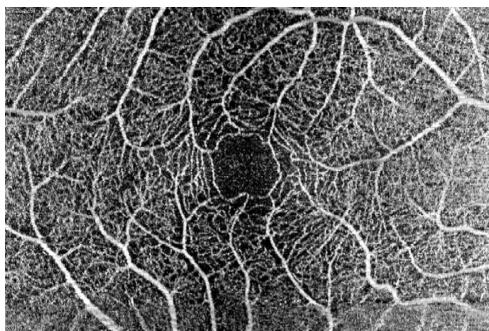


Abbildung 3: Beispiel einer OCT-Angiographie der Netzhaut. Das oberflächliche Netz der Netzhautkapillaren wird durch ein weißes Signal visualisiert.

Quantitative Analyse der Netzhautuntersuchung

Die OCT-A-Messungen werden in die Studie einbezogen (1) wenn eine Darstellung der retinalen Gefäße möglich ist, (2) wenn die OCT-A-Signalstärke von guter Qualität ist, und (3) wenn die Durchführung der OCT-A-Scans ohne signifikante Bewegungsartefakte möglich ist. Die Auswertung der OCT-Angiographie wird an den Tagen erfolgen, an denen keine Studienteilnehmer sich zur Untersuchung vorstellen. Der wissenschaftliche Mitarbeiter wird vom Arzt (Dr. [REDACTED]) betreut. Refraktionsdaten und Biometrie-Daten werden nach einer

Qualitätsprüfung in der Datenbank über eine Schnittstelle übertragen und anthropometrische und medizinhistorische Daten werden in die Datenbank aufgenommen.

Meilenstein 2

Eine Akquisition und quantitative Analyse sind geplant, die bis zum Monat 10 abgeschlossen sein soll. Vor der statistischen Analyse wird ein Plausibilitätsprüfung der Daten durchgeführt, um eine hohe Qualität zu gewährleisten.

Statistische Auswertung

Deskriptive Statistiken werden für die Zielgrößen (#1) retinale Gefäßäquivalente und (#2) retinale Kapillarparameter berechnet. Diese werden zwischen den verschiedenen Gestationsaltersgruppen verglichen: ehemalige reifgeborene Personen ($GA \geq 37$ Wochen), GA 32-36 Wochen, GA 28-31 Wochen, $GA \leq 27$ Wochen. Darüber hinaus werden lineare Regressionsmodelle verwendet, um Assoziationen mit kardiovaskulären Parametern wie das Auftreten von Bluthochdruck, Dyslipidämie, Adipositas, koronare Herzkrankheit und Schlaganfall zu betrachten.

Um die individuellen Auswirkungen der perinatalen Entwicklung zu beurteilen, werden wir ein literaturbasiertes Modell etablieren, das Faktoren wie Geburtsgewicht, Schwangerschaftsalter, Auftreten einer postnatalen ROP, small for gestational age, intrauterine Wachstumsrestriktion, postnatale Beatmungszeit und andere Faktoren beinhaltet, die wir für weitere Adjustierung verwenden werden.

Die Datenanalyse wird von einer interdisziplinären Gruppe unter der Leitung von Herrn Prof. [REDACTED] zusammen mit dem wissenschaftlichen Mitarbeiter sowie dem Mediziner (Dr. [REDACTED] [REDACTED]) nach guter epidemiologischer Praxis durchgeführt. Die statistische Analyse dauert 1 Monat (Monat 11).

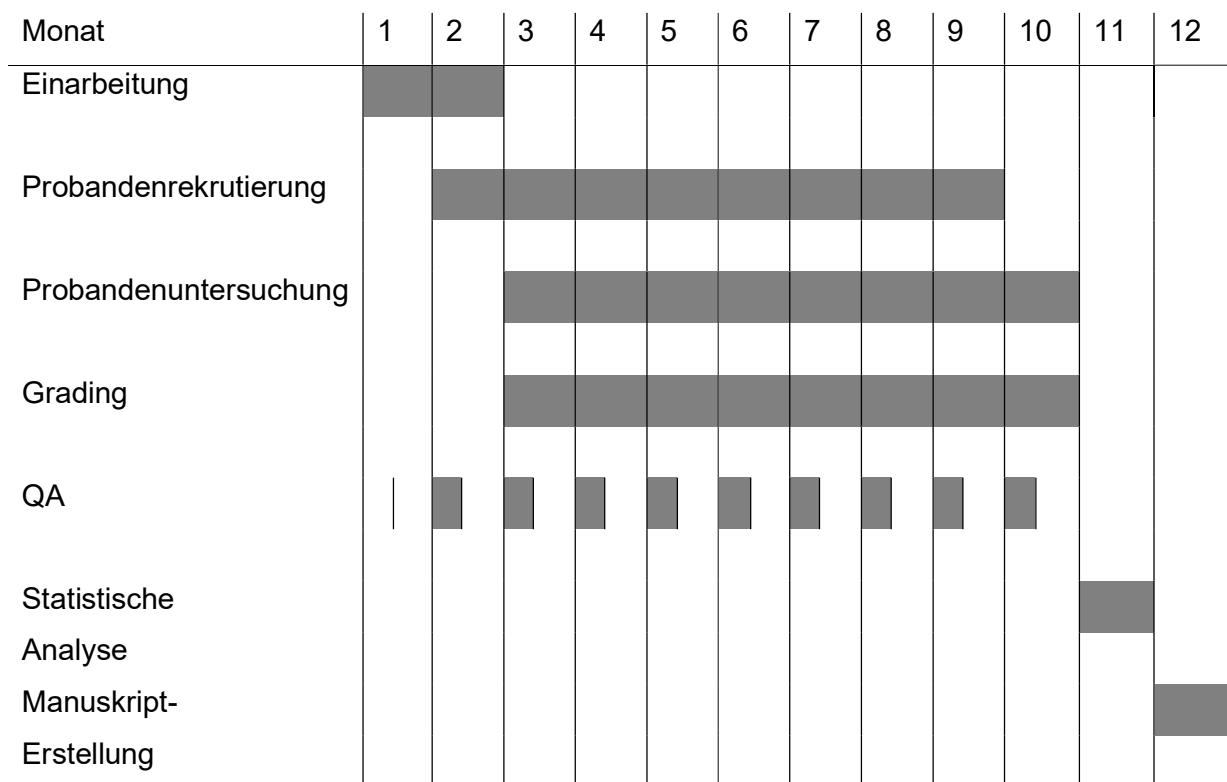
#1: Veröffentlichungen

Der Antragssteller (Dr. [REDACTED]) und der wissenschaftliche Mitarbeiter schreiben zusammen ein Manuskript über die wissenschaftlichen Hypothesen #1 und #2 und einen Bericht an die Ernst und Berte Grimmke Stiftung (Monat 12).

Datenverarbeitung

Die Daten werden in der zentralen Datenbank unter der Aufsicht des Studienkoordinators Dr. [REDACTED] erhoben, verwaltet und gespeichert. Plausibilitätsprüfungen und Datenqualitätskontrollen werden regelmäßig durchgeführt [59]. Die Daten werden 20 Jahre lang gespeichert. Nach Abschluss dieses Projekts werden die Daten für alle Teilnehmer des GPS verfügbar sein. Zusätzlich werden wir für 12 Monate einen wissenschaftlichen Hilfsarbeiter einstellen für die Datenübertragung sowie zur Unterstützung, Vertretung und Erledigung von organisatorischen Aufgaben des wissenschaftlichen Mitarbeiters (40 Stunden pro Monat).

Abbildung 4: Projektplan



2.6 Ziele

Ziel des Vorhabens ist die Bearbeitung folgender Fragestellungen:

- a) Erstmalig sollen in einem sehr großen Kollektiv die morphologischen Charakteristika der Netzhautgefäß und Netzhautkapillaren bei ehemaligen frühgeborenen Erwachsenen mit unterschiedlichem Reifegrad mit reifgeborenen Erwachsenen verglichen werden. Die Hypothese ist, dass ehemalige frühgeborene Individuen auch im Erwachsenenalter noch eine schmalere avaskuläre Zone sowie größere zentrale retinale Gefäßäquivalente aufweisen.
- B) Es sollen Zusammenhänge von Netzhautgefäßmessungen mit systemischen kardiovaskulären Parametern wie Blutdruck, klinisch-chemischen Parametern und ischämischen Ereignissen betrachtet werden. Unsere Annahme ist, dass sich Assoziationen zum kardiovaskulären Risikoprofil zeigen werden.
- C) Wir werden erstmalig den Zusammenhang zwischen der fovealen avaskulären Zone und kardiovaskulären Risikoprofil bei ehemaligen Frühgeborenen im Erwachsenenalter untersuchen.
- D) Um die individuellen Auswirkungen der perinatalen Anamnese zu berücksichtigen, werden wir Sensitivitätsanalysen durchführen und den Einfluss von Faktoren wie Geburtsgewicht, Schwangerschaftswoche, Auftreten einer postnatalen ROP, small for gestational age (SGA), intrauterine Wachstumsrestiktion und postnataler Beatmungszeit auf retinale Gefäßcharakteristika betrachten. Unsere Hypothese ist, dass sich für diese zuvor erwähnten Parameter Zusammenhänge mit retinalen Gefäßcharakteristika auch unter Adjustierung für diese Parameter zeigen.

Ausblick: Die genannten Ziele stellen des Weiteren eine Basisarbeit für zukünftige Fragestellungen dar: Es ist beabsichtigt das oben beschriebene Studienkollektiv prospektiv mittels Befragungen (alle 5 Jahre) nachzubilden um mögliche Zusammenhänge mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen zu untersuchen.

2.7 Abstimmung mit Förderungen aus anderen Geldquellen

Für das genannte umschriebene Forschungsprojekt, für das die Mittel beantragt werden, besteht bisher keine Förderung (auch keine Negativentscheidung, hier Erstantrag).

3. Voraussetzungen für die Durchführung des Vorhabens

3.1 Zusammensetzung der Arbeitsgruppe

Antragsteller:

Mentoren des Antragstellers:

1. Professor
2. Professor

Wissenschaftlicher Mitarbeiter

Wir werden einen wissenschaftlichen Mitarbeiter für 12 Monate einstellen (75% Stelle) der die Probanden unserer Studie untersucht und die Bilder auswertet und in die Datenbank einträgt.

Zusätzlich werden wir für 12 Monate einen wissenschaftlichen Hilfsarbeiter einstellen für die Datenübertragung sowie zur Unterstützung, Vertretung und Erledigung von organisatorischen Aufgaben des wissenschaftlichen Mitarbeiters (40 Stunden pro Monat).

3.2 Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern

Herr Professor

Herr Professor

3.3 Apparative Ausstattung

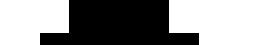
Es werden für die genannte Fragestellung keine zusätzlichen Geräte zur Rohdatenerhebung benötigt, da alle Geräte einschließlich Fundusfotografie und OCT-A Untersuchung durch die Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz gestellt werden. Die standardisierte

Auswertung des vorliegenden Bildmaterials (Fundusphotographien) wird auf der Plattform des Mainz Ophthalmic Reading Center (MORE) erfolgen.

3.4 Laufende Mittel für Sachausgaben aus anderen Quellen

Es gibt aktuell keine anderen Mittel für Sachausgaben aus anderen Quellen.

4. Sachliche Aufteilung der beantragten Mittel

Art der Mittel	Beschreibung	Kosten
Personalmittel	<p>Einstellung eines wissenschaftlichen Mitarbeiters für 12 Monate (75% Stelle)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Probanden an zwei Tagen in der Woche • An den restlichen Tagen Grading der OCT-A und Fundusbilder und Aufbau der Datenbank 	  
	<p>Einstellung einer wissenschaftlichen Hilfskraft für 12 Monate a 40 Stunden pro Monat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vertretung des wissenschaftlichen Mitarbeiters bei Krankheit/Urlaub • Unterstützung bei der Datenerhebung und -übertragung in die Datenbank 	  
	<p>Betreuung der Studie durch den Principal Investigator</p> <ul style="list-style-type: none"> • An zwei Tagen pro Monat (10% Stelle für 12 Monate) • Supervision der Studiendurchführung 	  
	<p>Statistische Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reliabilität: 10 Stunden • Assoziationsanalysen von retinalen Gefäßcharakteristika und kardiovaskulären Risikofaktoren: 100 Stunden • Dateninterpretation: 100 Stunden 	  
	<p>Präsentation der Ergebnisse auf einem internationalen Kongress</p>	 

	(Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Studienleiter)	
	<ul style="list-style-type: none">• Good Clinical Practice -Kurs für ein Wissenschaftlicher Mitarbeiter	[REDACTED] [REDACTED]
Sachkosten	<ul style="list-style-type: none">• 200 Blutentnahmen und Laboranalysen	[REDACTED] [REDACTED]
GESAMTKOSTEN		[REDACTED]

5. Erklärung

Ein Antrag auf Finanzierung dieses Vorhabens wurde bei keiner anderen Stelle eingereicht. Wenn ich einen solchen Antrag stelle, werde ich die Ernst und Berta Grimmke Stiftung unverzüglich benachrichtigen.

6. Anlagen

Anlage 1: Lebenslauf des Antragstellers

Anlage 2: Wesentliche Publikationen in zweifacher Ausfertigung

Anlage 3: Positives Ethikvotum der Gutenberg-Prematurity-Study

7. Unterschrift

Hiermit verpflichte ich mich, die Förderungsmittel antragsgemäß zu verwenden, einen schriftlichen Schlussbericht vorzulegen und der Stiftung die Außerbetriebnahme von bewilligten Geräten mitzuteilen, so- wie deren Rück- oder Weitergabe auf Weisung der Stiftung sicherzustellen.

.....

Einverstanden mit der Antragstellung:

.....

8. Gutachter

Folgende Gutachter werden vorgeschlagen:

1)

2)

3)

4)

9. Schlussbericht

Die Verpflichtung zur Verfassung eines Schlussberichtes hat der Antragsteller zur Kenntnis genommen.

10. Publikationen

Auf die Förderung durch die Ernst und Berta Grimmke Stiftung wird bei Veröffentlichung des geförderten Forschungsprojekts hingewiesen und jeweils ein Exemplar für das Stiftungsarchiv vorgelegt.

11. Literaturverzeichnis

1. Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *The New England journal of medicine* 2005;353(17):1802-9
2. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *Journal of the American College of Nutrition* 2004;23(6 Suppl):588s-95s
3. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *Bmj* 1995;311(6998):171-4
4. Barker DJ, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Annals of human biology* 2009;36(5):445-58
5. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *The New England journal of medicine* 1976;295(7):349-53

6. Anand-Apte B, JG H. *Developmental anatomy of the retinal and choroidal vasculature*: In: Besharse J, Dana R, editors. Encyclopedia of the eye. Cleveland, OH: Elsevier, 2010: 9-15, 2010.
7. Rivera JC, Madaan A, Zhou TE, Chemtob S. Review of the mechanisms and therapeutic avenues for retinal and choroidal vascular dysfunctions in retinopathy of prematurity. *Acta paediatrica* 2016;105(12):1421-33
8. Hellstrom A, Hard AL, Chen Y, Niklasson A, Albertsson-Wiklund K. Ocular fundus morphology in preterm children. Influence of gestational age, birth size, perinatal morbidity, and postnatal growth. *Investigative ophthalmology & visual science* 1997;38(6):1184-92
9. Zamorano Jimenez CA, Salgado Valladares M, Velasquez Valassi B. [Risk factors associated to retinopathy of prematurity]. *Gaceta medica de Mexico* 2012;148(1):19-25
10. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *The New England journal of medicine* 2012;367(26):2515-26
11. Cheng Y, Guo L, Pan C, et al. Statistical analysis of motion contrast in optical coherence tomography angiography. *Journal of biomedical optics* 2015;20(11):116004
12. Falavarjani KG, Iafe NA, Velez FG, et al. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY OF THE FOVEA IN CHILDREN BORN PRETERM. *Retina* 2017;37(12):2289-94
13. Gunn RM. On ophthalmoscopic evidence of general arterial disease. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1898;18:356-81
14. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *The American journal of the medical sciences* 1974;268(6):336-45
15. Parr JC, Spears GF. General caliber of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery. *Am J Ophthalmol* 1974;77(4):472-7
16. Parr JC, Spears GF. Mathematic relationships between the width of a retinal artery and the widths of its branches. *Am J Ophthalmol* 1974;77(4):478-83
17. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 1999;106(12):2269-80
18. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, et al. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(7):2129-34
19. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, et al. Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(7):2900-4
20. Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, et al. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American journal of epidemiology* 1999;150(3):263-70
21. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, et al. Risk prediction of coronary heart disease based on retinal vascular caliber (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] Study). *The American journal of cardiology* 2008;102(1):58-63
22. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, et al. Prediction of incident stroke events based on retinal vessel caliber: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *American journal of epidemiology* 2009;170(11):1323-32
23. Grunwald L, Mills MD, Johnson KS, et al. The rate of retinal vessel dilation in severe retinopathy of prematurity requiring treatment. *American journal of ophthalmology* 2009;147(6):1086-91, 91.e1-2
24. Fieß A, Kolb-Keerl R, Elflein HM, et al. [Evaluation of Ophthalmic Follow-up Care of Former Pre-term and Full-term Infants Aged from 4 to 10 Years in Germany - Results of the Wiesbaden Prematurity Study (WPS)]. *Klinische Monatsblatter fur Augenheilkunde* 2017
25. Fieß A, Kolb-Keerl R, Schuster AK, et al. Prevalence and associated factors of strabismus in former preterm and full-term infants between 4 and 10 Years of age. *BMC ophthalmology* 2017;17(1):228
26. Fieß A, Kolb-Keerl R, Knuf M, et al. Axial Length and Anterior Segment Alterations in Former Preterm Infants and Full-Term Neonates Analyzed With Scheimpflug Imaging. *Cornea* 2017;36(7):821-27
27. Fieß A, Christian L, Janz J, et al. Functional analysis and associated factors of the peripapillary retinal nerve fibre layer in former preterm and full-term infants. *The British journal of ophthalmology* 2017
28. Fieß A, Christian L, Kolb-Keerl R, et al. Peripapillary Choroidal Thickness in Former Preterm and Full-Term Infants Aged From 4 to 10 Years. *Investigative ophthalmology & visual science* 2016;57(15):6548-53
29. Fieß A, Janz J, Schuster AK, et al. Macular morphology in former preterm and full-term infants aged 4 to 10 years. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2017;255(7):1433-42

30. Fieß A, Schuster AK, Pfeiffer N, Nickels S. Association of birth weight with corneal power in early adolescence: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2008. *PLoS one* 2017;12(10):e0186723
31. Wild PS, Zeller T, Beutel M, et al. [The Gutenberg Health Study]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2012;55(6-7):824-9
32. Fieß A, Schuster AK, Nickels S, et al. Association of low birth weight with myopic refractive error and lower visual acuity in adulthood: results from the population-based Gutenberg Health Study (GHS). *The British journal of ophthalmology* 2018
33. Fieß A, Schuster AK, Nickels S, et al. Association of low birth weight with altered corneal geometry and axial length in adulthood – Results from the German population-based Gutenberg Health Study (GHS). (Accepted in *JAMA Ophthalmology*, publication soon)
34. Schuster AK, Fischer JE, Vossmerbaeumer U. Semi-automated retinal vessel analysis in nonmydriatic fundus photography. *Acta ophthalmologica* 2014;92(1):e42-9
35. Schuster AK, Fischer JE, Vossmerbaeumer C, Vossmerbaeumer U. Optical coherence tomography-based retinal vessel analysis for the evaluation of hypertensive vasculopathy. *Acta ophthalmologica* 2015;93(2):e148-53
36. Schuster AK, Fischer JE, Vossmerbaeumer U. A retinal snap shot may indicate individual risk for cardiovascular disease - the MIPH Eye&Health Study. *International journal of cardiology* 2015;180:30-3
37. Schuster AK, Jarczok MN, Fischer JE, Thayer JF, Vossmerbaeumer U. Retinal vessel analysis and heart rate variability. *International journal of cardiology* 2014;176(3):1268-9
38. Ponto KA, Werner DJ, Wiedemer L, et al. Retinal vessel metrics: normative data and their use in systemic hypertension: results from the Gutenberg Health Study. *Journal of hypertension* 2017;35(8):1635-45
39. Toshev AP, Schuster AK, Hassan SN, Pfeiffer N, Hoffmann E. Optical coherence tomography angiography of optic disc in eyes with primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma. *Journal of Glaucoma* (under Review)
40. Hohn R, Kottler U, Peto T, et al. The ophthalmic branch of the Gutenberg Health Study: study design, cohort profile and self-reported diseases. *PLoS one* 2015;10(3):e0120476
41. Clemens S, Eckardt C, Gerding H, et al. [Ophthalmological screening studies in newborn infants. German Ophthalmological Society]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 1999;96(4):257-63
42. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill. : 1960) 1990;108(2):195-204
43. Gadde SG, Anegondi N, Bhanushali D, et al. Quantification of Vessel Density in Retinal Optical Coherence Tomography Angiography Images Using Local Fractal Dimension. *Investigative ophthalmology & visual science* 2016;57(1):246-52
44. Kawai M, Maruko I, Kimura M, et al. Foveal capillary structure in normal eyes using optical coherence tomography angiography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2016;E-Abstract 5457