

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. A. Kampik

**Untersuchungen zur
funktionellen und morphologischen Situation
nach Dioden-Laser-Koagulation
bei Frühgeborenenretinopathie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Matthias Pietschmann

aus

Füssen

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Kampik
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. A. Schulze
Prof. Dr. med. P. Kaudewitz
Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. med. G. Rudolph
Dekan: Prof. Dr. med. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung: 17.11.2005

Inhaltsverzeichnis

1. <u>EINLEITUNG</u>	- 1 -
1.1. HISTORISCHE ENTWICKLUNG	- 1 -
1.2. PHYSIOLOGIE DER RETINALEN VASKULARISATION	- 2 -
1.3. PATHOGENESE DER ROP	- 3 -
1.4. EINTEILUNG DER ROP	- 5 -
1.5. EPIDEMIOLOGIE UND NATÜRLICHER VERLAUF DER ROP	- 11 -
1.6. THERAPIE DER AKUTEN ROP	- 13 -
2. <u>ZIELSETZUNG DER ARBEIT</u>	- 14 -
3. <u>PATIENTEN UND METHODEN</u>	- 15 -
3.1. PATIENTEN	- 15 -
3.2. DATENERHEBUNG	- 17 -
3.2.1. EPIDEMIOLOGISCHE BEFUNDE	- 17 -
3.2.2. BEFUNDE DER NACHUNTERSUCHUNG	- 18 -
3.3. DATENERFASSUNG	- 19 -
4. <u>ERGEBNISSE</u>	- 20 -
4.1. RETROSPEKTIVE BETRACHTUNG ALLER BEHANDELTEN PATIENTEN	- 20 -
4.1.1. ANZAHL BEHANDELTEN PATIENTEN	- 20 -
4.1.2. GESTATIONSALTER	- 21 -
4.1.3. GEBURTSGEWICHT	- 24 -
4.1.4. DAUER DER SAUERSTOFF BEATMUNG	- 27 -
4.1.5. STADIEN DER ROP	- 28 -
4.1.6. ZEITPUNKT UND INTENSITÄT DER LASERBEHANDLUNG	- 29 -
4.1.7. SONSTIGE DIAGNOSEN	- 32 -
4.2. BEFUNDE ZUM ZEITPUNKT DER NACHUNTERSUCHUNG	- 33 -
4.2.1. VISUS	- 33 -
4.2.2. REFRAKTION	- 35 -
4.2.3. MOTILITÄT	- 36 -
4.2.4. STRABISMUS	- 36 -
4.2.5. VORDERER AUGENABSCHNITT	- 37 -

4.2.6. HINTERER AUGENABSCHNITT	- 38 -
<u>5. DISKUSSION</u>	- 39 -
5.1. EPIDEMIOLOGISCHE ERGEBNISSE	- 39 -
5.2. POSTNATALER SAUERSTOFFBEDARF	- 42 -
5.3. BEHANDELTE STADIEN DER ROP	- 43 -
5.4. INTENSITÄT UND ZEITPUNKT DER LASERBEHANDLUNG	- 44 -
5.5. VISUS	- 45 -
5.6. REFRAKTION	- 46 -
5.7. ANATOMISCHE ERGEBNISSE	- 48 -
5.8. MOTILITÄT, STELLUNG UND NYSTAGMUS	- 50 -
5.9. VERGLEICH VON LASER- UND KRYOKOAGULATION	- 50 -
5.10. AKTUELLER STAND UND AUSBLICK	- 53 -
<u>6. ZUSAMMENFASSUNG</u>	- 59 -
<u>7. DEFINITIONEN UND ABKÜRZUNGEN</u>	- 61 -
<u>8. LITERATURVERZEICHNIS</u>	- 63 -
<u>9. ANHANG</u>	- 80 -
<u>10. DANKSAGUNG</u>	- 84 -
<u>11. LEBENSLAUF</u>	- 85 -

1. EINLEITUNG

1.1. Historische Entwicklung

Das Krankheitsbild der Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia praematurorum, Retinopathy of prematurity, ROP) wurde erstmals von Terry¹³¹ im Jahre 1942, damals noch unter dem Namen „Retrolentale Fibroplasie“, beschrieben, als in den 40er Jahren die Inzidenz von Erblindungen bei Frühgeborenen deutlich zunahm. Als Grund für den Anstieg wurde in den folgenden Jahren die unkontrollierte Sauerstoffbeatmung von Neugeborenen erkannt und der Anteil der Erkrankung als Ursache von Blindheit konnte durch kontrollierte und verringerte Verabreichung von Sauerstoff bis 1965 von ehemals 50% auf 4% reduziert werden.¹⁴⁵ Die Tatsache, dass den Frühgeborenen jetzt aus Furcht vor einer möglichen ROP weniger Sauerstoff verabreicht wurde, führte aber zu einer wieder deutlich ansteigenden Mortalität und Cerebralparesen bei denen, die überlebten, so dass in den folgenden Jahren wieder vermehrt Sauerstoff in höherer Dosierung gegeben wurde.^{43;75;145}

Ein zweiter Anstieg der ROP zeigte sich, als Ende der 70er Jahre die Überlebensraten Frühgeborener ab 750g Geburtsgewicht durch verbesserte medizinische Einrichtungen und Behandlungsmöglichkeiten anstiegen.¹⁴⁵ Inzwischen ermöglichen die Entwicklungen in der Neonatologie das Überleben extrem unreifer Frühgeborener (22. Schwangerschaftswoche, Geburtsgewicht <400g) mit einem erneuten Anstieg der ROP.^{38;75;114}

Wie sich die Verbesserung der medizinischen Betreuung und das dadurch sinkende Geburtsalter der Frühgeborenen im Zusammenspiel letztendlich auf die Inzidenz der Frühgeborenenretinopathie auswirken, ist im Moment noch strittig. Es gibt allerdings neuere Untersuchungen, die von gleich bleibenden Zahlen⁸⁵ oder sogar einer Abnahme sowohl der Häufigkeit, als auch des Schweregrades der ROP berichten, und dies auf verbesserte Ventilations-techniken, die Anwendung von Surfactant und Steroiden und die insgesamt verbesserten Behandlungs- und Ernährungsmöglichkeiten der Frühgeborenen zurückführen.^{13;74;103;114}

Die ROP hat sich durch verbessertes neonatologisches Monitoring und perinatale Behandlung zu immer unreiferen Frühgeborenen verlagert.⁷⁵ Andererseits haben aufgrund der verbesserten Versorgung Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht über 1000g, die vor Jahren noch ein großes Risiko für die Entwicklung einer ROP aufwiesen, heutzutage nur noch ein geringes Risiko zu erkranken.

1.2. Physiologie der retinalen Vaskularisation

Die Blutversorgung des embryonalen Auges wird durch drei verschiedene Systeme sichergestellt. Die *Arteria hyaloidea* ist bis zur sechzehnten Schwangerschaftswoche das einzige intraokulare Gefäß. Sie hat keine retinalen Verzweigungen und versorgt hauptsächlich die sich entwickelnde Linse. Das *choroideale Gefäßsystem* entwickelt sich früh und versorgt die vorerst noch sehr unreife sensorische Netzhaut durch Diffusion.⁶⁹ Die *retinale Vaskularisation* beginnt zwischen der 14. und 16. Schwangerschaftswoche mit der Migration spindelförmiger, mesenchymaler Vorläuferzellen von der Papille aus in Richtung Peripherie. Diese Vorläuferzellen differenzieren und bilden ein oberflächliches primäres Netzwerk um die Papille.⁶⁹

Die weitere Vaskularisation verläuft von der Papille aus zirkulär zur Peripherie hin. Die aktuelle Vaskularisationszone ist auch makroskopisch zu erkennen und besteht mikroskopisch betrachtet aus zwei aktiven Zellsystemen. Zum einen die Vorhut („vanguard“) an der Front der Zone mit spindelförmigen Zellen und zum anderen die Nachhut („rear guard“) bestehend aus primitiven Endothelzellen. Diese Endothelzellen bilden zuerst einfache Stränge, später auch Lumina und letztendlich die Kapillaren der Retina aus.⁵²

Bis zur 35. Schwangerschaftswoche wird die nasale Seite der Retina vollständig vaskularisiert und mit Geburt um die 40. Schwangerschaftswoche ist auch in der temporalen Peripherie die Entwicklung des Gefäßsystems abgeschlossen.⁶⁹ Jedoch gibt es hiervon auch Abweichungen, so dass die Netzhaut bereits in der 36. oder erst der 44. Schwangerschaftswoche abgeschlossen sein kann.

Nach der Geburt findet ein physiologischer Umbau des retinalen Kapillarnetzes zum Gefäßnetz des Erwachsenen statt. Dabei kommt es zur Rückbildung von Kapillaren, die in Bereichen jetzt hoher Sauerstoffsättigung angelegt wurden.¹ So bleibt die Retina des Erwachsenen, angrenzend an die Ora serrata, im Bereich großer Gefäße, der fovealen Zone und in der Schicht der Photorezeptoren avaskulär.⁵⁴

1.3. Pathogenese der ROP

Die ROP hat ihre Ursache in einer Störung der retinalen Gefäßentwicklung des Frühgeborenen, deren multifaktorielle Pathogenese noch nicht abschließend geklärt ist. Wesentlich scheinen aber die Regulierung der retinalen Vaskularisation durch Hypoxie und Hyperoxie des retinalen Gewebes im Zusammenspiel mit „vascular endothelial growth factor“ (VEGF-1) und „insulinlike growth factor“ (IGF-1).^{5;64;65;125} Auch die mögliche Schädigung mesenchymaler Spindelzellen durch vermehrt anfallende freie Radikale wird als Ursache der Erkrankung diskutiert.^{82;83} Pathophysiologisch verläuft die Erkrankung in zwei Phasen:

Phase 1:

Die erste Phase wird durch eine deutliche Erhöhung der arteriellen Sauerstoffsättigung im kindlichen Kreislauf nach der Geburt eingeleitet. Während bei reif geborenen Kindern die retinalen Gefäße bereits die Ora serrata erreicht haben, kann dieser Anstieg bei Frühgeborenen mit unreifer Netzhaut und möglicherweise unzureichenden IGF-1 Spiegel^{64;65} zu einer Verengung der Gefäße, einem Abfall von VEGF-1⁵ und einem Sistieren der retinalen Gefäßentwicklung führen.

Des Weiteren können in dieser Phase vermehrt freie Radikale entstehen, welche die Spindelzellen der noch unreifen Retina schädigen und damit deren Fähigkeit zu Migration beeinträchtigen.⁸²

Phase 2:

In der zweiten Phase kommt es durch Differenzierung und Reifung der Retina des Frühgeborenen in der Folgezeit zu einem ansteigenden Sauerstoffbedarf und zu einer Hypoxie der nicht vaskularisierten Anteile der Netzhaut. Von hypoxischen Gliazellen wird vermehrt VEGF-1 gebildet⁵ und es kommt in der Folge zu einer neu startenden, diesmal aber ungerichtet verlaufenden Vaskularisation mit teilweise in den Glaskörper einsprossenden Gefäßen.^{5;43;64;65} Komplikationen wie Ablösungen der Netzhaut mit dem Endstadium der „Retrolentalen Fibroplasie“ können durch eine nachfolgende Fibrosierung dieser Gefäße und sich daraus entwickelnden Traktionen entstehen.

Neuere Untersuchungen beschäftigen sich vor allem mit dem Zusammenwirken von IGF-1 und VEGF-1. So konnten Hellström et al. zeigen, dass verringerte IGF-1 Spiegel in Mäusen die normale retinale Vaskularisation auch im Beisein von VEGF-1 verhinderten. Ihre Ergebnisse lassen vermuten, dass suffiziente IGF-1 Spiegel bei Geburt das Ausbleiben der Gefäßentwicklung und damit die folgende Hypoxie durch unzureichend vaskularisierte Areale verhindern könnten.^{64;65}

1.4. Einteilung der ROP

1984 und 1987 wurde von dem „Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity“ eine, an den klinischen Bedürfnissen orientierte, Klassifikation der ROP entwickelt, welche die bis dahin gebräuchliche Einteilung nach Reese¹⁰⁸ ablöste.^{132;133} Sie ordnet die, im Rahmen der Erkrankung auftretenden, pathologischen Veränderungen verschiedenen Zonen der Netzhaut zu, beschreibt ihr Ausmaß anhand einer Stundeneinteilung des Fundus und teilt die Erkrankung in fünf Schweregrade ein. Außerdem wird der Begriff der „plus disease“ definiert.

1.4.1.1. Zoneneinteilung

Da sich die retinale Gefäßentwicklung von der Papille ausgehend in Richtung Ora serrata vollzieht, werden die Zonen, im Gegensatz zu sonstigen Funduszeichnungen, auf die Papille und nicht auf die Makula zentriert. Die Zoneneinteilung beschreibt dabei wie weit die Vaskularisation bereits in die Peripherie fortgeschritten ist.

Zone I

Die *erste Zone* beschreibt hierbei einen Kreis um die Papille mit doppeltem Abstand von Papille und Makula als Radius.

Zone II

Die *zweite Zone* grenzt peripher an die erste an und hat den Abstand von Papille zu nasaler Ora serrata als Radius. Somit besetzen die ersten beiden Zonen den gesamten nasalen Teil des Fundus zwischen Papille und nasaler Ora serrata, wobei die temporale Peripherie noch nicht erfasst ist.

Zone III

Die *dritte Zone* füllt sichelförmigen den temporalen Rest des Fundus außerhalb der zweiten Zone. Sie stellt den Anteil der Netzhaut dar, der im Rahmen der physiologischen Entwicklung zuletzt vaskularisiert wird.^{54;69;132}

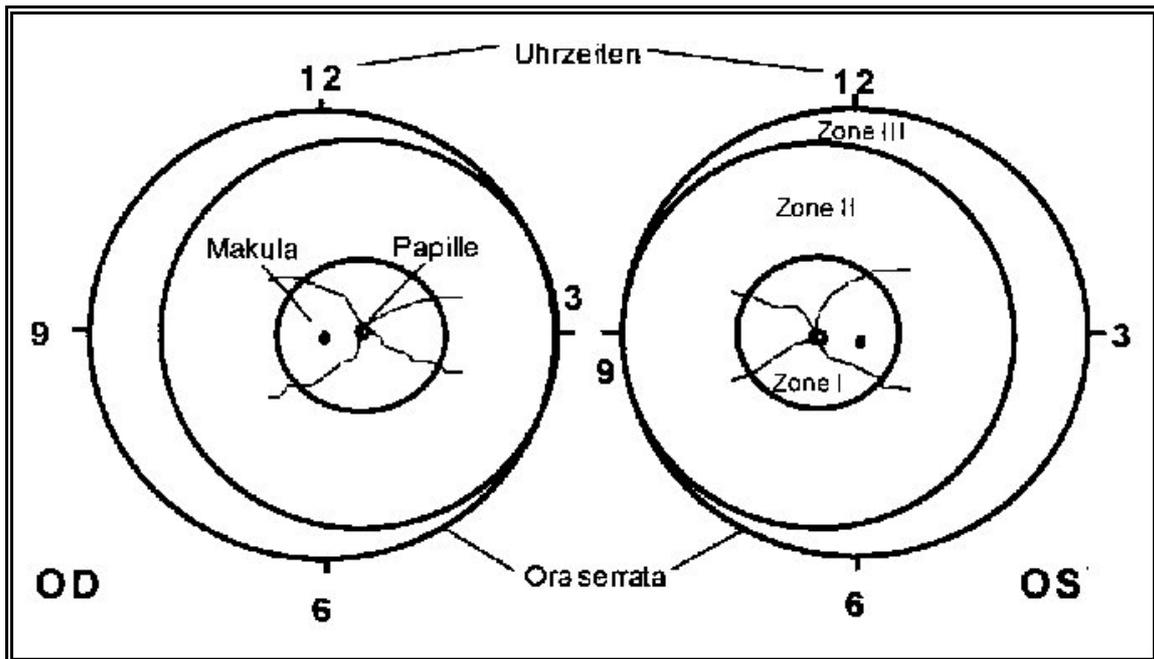


Abbildung 1-1: Schemazeichnung zur Zoneneinteilung der ROP¹³²

1.4.1.2. Ausdehnung der Erkrankung

Die Ausdehnung der Erkrankung wird durch eine Stundeneinteilung (entsprechend 30°-Sektoren) des Fundus beschrieben. Dabei wird vom Untersucher ausgehend die Ausdehnung nach Stunden im Uhrzeigersinn benannt.¹³² Anhand dieser Einteilung kann festgelegt werden, über wie viele zusammenhängende oder auch getrennte Stundenabschnitte sich pathologische Veränderungen am Fundus darstellen.

1.4.1.3. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung der ROP unterscheidet fünf Schweregrade der Erkrankung. Angefangen vom sichtbaren Übergang zwischen vaskulärer und avaskulärer Netzhaut im Stadium 1 bis zur kompletten Netzhautablösung im Stadium 5.

Stadium 1

Das Stadium 1 der ROP ist durch eine Demarkationslinie als Abgrenzung zwischen vaskularisierter und avaskulärer Netzhaut gekennzeichnet. Diese Linie stellt sich makroskopisch weiß, relativ flach und im Niveau der Retina liegend dar.¹³²

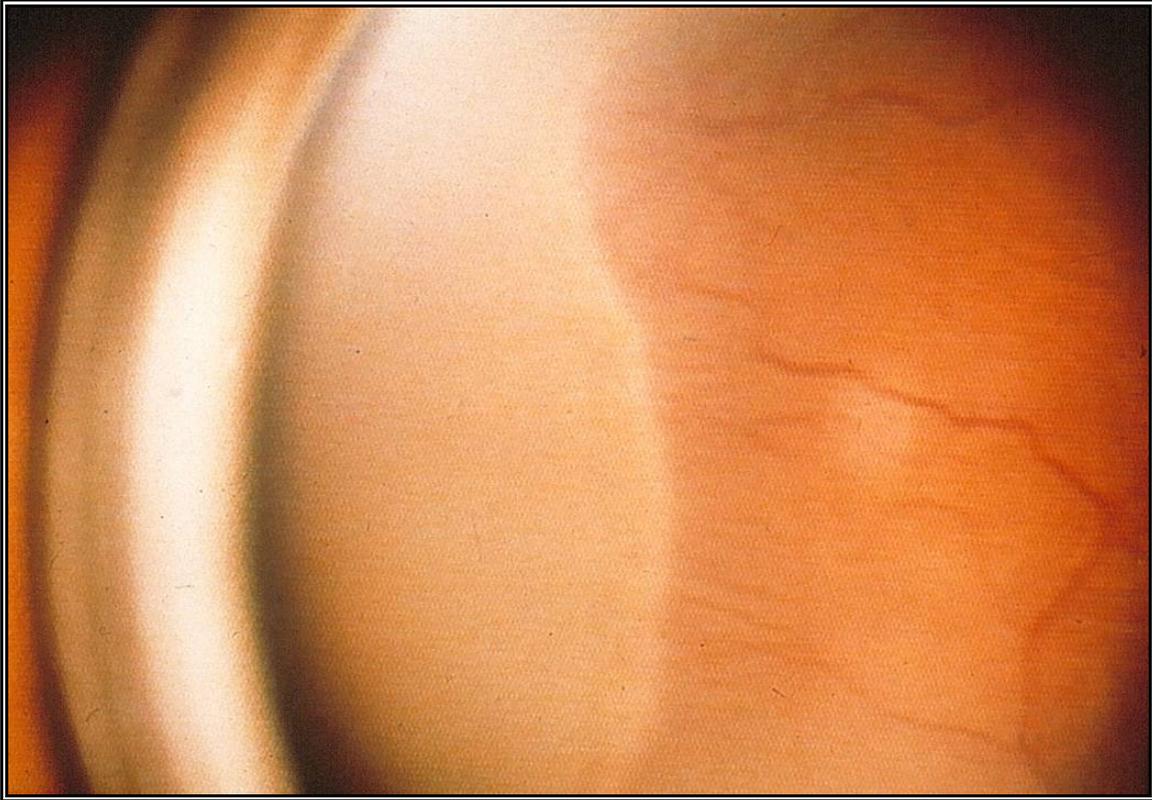


Abbildung 1-2: Fundusfoto bei ROP Stadium 1 (Univ.-Augenklinik München)

Mikroskopisch wird diese Linie durch eine Hyperplasie der Spindelzellen an der Front der Vaskularisierungszone gebildet. Diese Veränderung bleibt auch in allen weiteren Stadien, mit zunehmendem Schweregrad, bestehen.⁵²

Stadium 2

Im Stadium 2 hat sich aus der Demarkationslinie eine prominente Leiste entwickelt, die jetzt über das Netzhautniveau hinausragt. Posterior der Leiste können Neovaskularisationen auftreten, die jedoch nicht extraretinal oder in den Glaskörperraum vorwachsen.¹³²

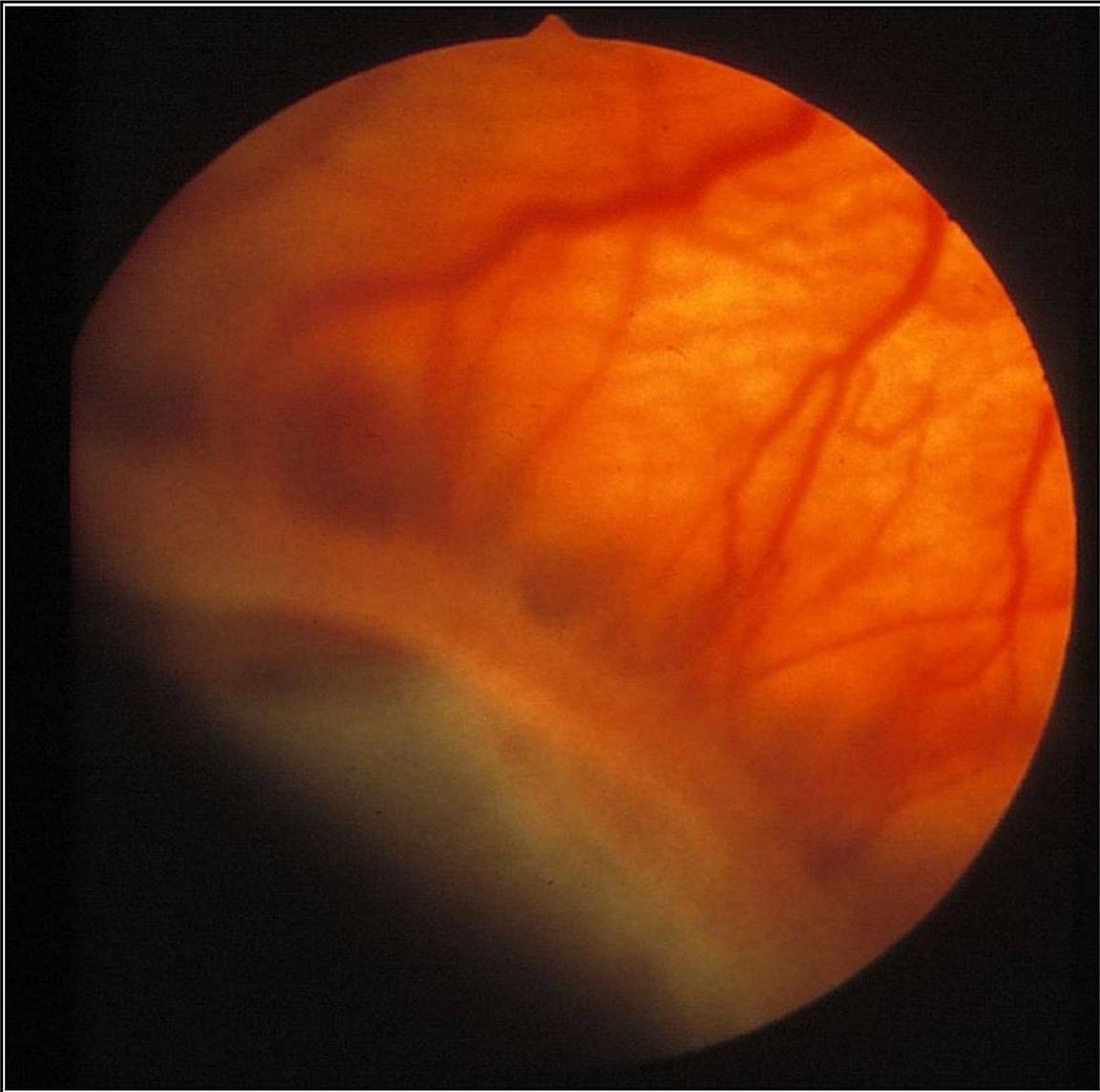


Abbildung 1-3: Fundusfoto bei ROP Stadium 2 im Übergang zu Stadium 3 (Univ.-Augenklinik München)

Mikroskopisch ist die Hyperplasie der Spindelzellen in diesem Stadium noch weiter fortgeschritten, und eine Proliferation von Endothelzellen der hinteren Vaskularisationszone hat begonnen. Die Leiste erscheint prominenter und wird hyperämisch, wobei die Oberfläche der Retina aber stets intakt bleibt. Die Veränderungen der Stadien 1 und 2 bilden sich meist ohne bleibende Schäden zurück.⁵²

Stadium 3

Im Stadium 3 kommen zu der prominenten Leiste des Stadiums 2 extraretinale fibrovaskuläre Proliferationen hinzu, die auch in die Glaskörpermembran und den Glaskörperraum einsprießen können.

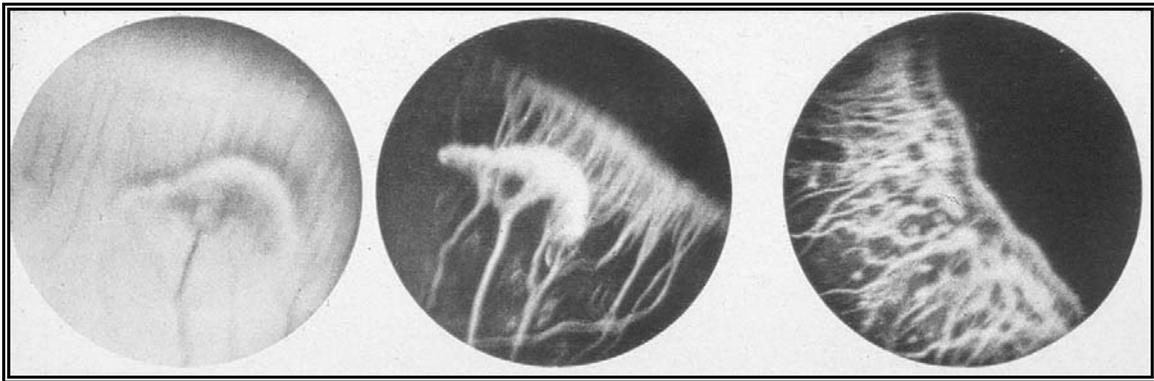


Abbildung 1-4: Angiographie bei ROP Stadium 3¹⁵

Mikroskopisch gehen die Neovaskularisationen von zentral der Leiste gelegenen Arealen aus und bestehen aus sehr zarten Gefäßen oder Strängen von Endothelzellen, welche jetzt die Oberfläche der Netzhaut durchbrechen.⁵²

Aufgrund der prognostischen Relevanz dieses Stadiums wird hier zwischen „milder“, „mäßiger“ und „schwerer“ Ausprägung unterschieden. Als Kriterium wird die Menge des proliferierenden Gewebes und insbesondere die Ausdehnung in Stunden herangezogen.¹³² Gefäßproliferationen über mehr als fünf zusammenhängende oder summiert mehr als acht Stunden stellen, zusammen mit dem Vorliegen eines „plus“ Stadiums die Indikation zur Laser-Behandlung dar.

Stadium 4

Kennzeichen des Stadium 4 ist das Hinzutreten einer partiellen Ablatio retinae zu den zuvor genannten Befunden. Die Netzhautablösung kann hier sowohl durch Exsudation als auch durch Traktion oder eine Kombination der beiden Mechanismen verursacht werden.¹³² Dieses Stadium der Erkrankung kann in ein Stadium 4a ohne Beteiligung der Makula und ein Stadium 4b mit Beteiligung der Makula unterteilt werden.¹³³

Stadium 5

Eine totale, meist trichterförmige Netzhautablösung stellt das Stadium 5 der ROP und damit den schwersten Grad bzw. das Endstadium der Erkrankung dar.¹³³

1.4.1.4. „plus disease“

Das „plus“ Stadium und eine damit verbundene ungünstigen Prognose,^{115;142} besteht, wenn venöse Stauung und Tortuositas der Gefäße am hinteren Pol zu den pathologischen Veränderungen des Fundus hinzukommen. Das „plus“ Stadium kann auch als Aktivitätsindikator der Erkrankung betrachtet werden.



Abbildung 1-5: Fundusfoto bei „plus disease“ (Univ.-Augenklinik München)

Als weitere Befunde können Rubeosis oder auch Rigidität der Iris, Netzhaut- oder Glaskörperblutungen und Trübungen des Glaskörperaumes auftreten.¹³²

1.5. Epidemiologie und natürlicher Verlauf der ROP

Zur Häufigkeit der ROP finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. So lag im Jahr 2001 der Anteil der Frühgeborenen unter 32 Gestationswochen in Deutschland bei 1,3% aller Lebendgeborenen und 15,8% der überlebenden Kinder unter 28 Gestationswochen entwickelten eine ROP im Stadium 3 "plus" oder höher.¹¹¹

1985 in Bayern erhobene Daten zeigten, dass eine Erblindung vor dem 18 Lebensjahr in 17,2% auf eine ROP zurück zu führen war. Die ROP war damit die zweit häufigste Erblindungsursache in dieser Altersgruppe.⁸⁴

Im Rahmen der „Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity“ (CRYO-ROP) erkrankten 65,8% der Kindern unter 1250g bzw. 81,6% der Kinder unter 1000g Geburtsgewicht.⁹⁸ Eine schwedische Studien fand eine Inzidenz von 36,4% aller Geburten unter 1500g Geburtsgewicht⁸⁵ und Jandek et al. geben die Inzidenz der ROP im Klinikum Benjamin Franklin in Berlin für Frühgeborene ≤ 32 Gestationswochen mit 29,5% an.⁷⁵ Ells et al.⁴² fanden für behandlungsbedürftige Stadien eine Inzidenz von 4,8% bei überlebenden Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht $< 1240g$.

Bei einer Untersuchung an 572 Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1700g zeigte sich, dass sich eine akute ROP in 50,9% der Fälle entwickelte. Alle Erkrankungen die lediglich Stadium 1 oder 2 erreicht hatten, bildeten sich dabei vollständig zurück, und von den Erkrankten mit einem Stadium 3 oder 4 (4,7%) entwickelten sich bei lediglich sechs Kindern (1%) Folgeerkrankungen.⁴⁶

Eine sehr aktuelle Studie mit einer großen Fallzahl fand im Staat New York eine Inzidenz der ROP von 0,2% unter allen Neugeborenen. Bei 20,3% der $< 1500g$ bzw. 27,3% der $< 1200g$ schweren Säuglinge entwickelte sich eine ROP. Von diesen Fällen benötigten 9,5% eine Laserkoagulation, 0,5% erhielten weitere Eingriffe wie dellende Operationen oder Virektomien.¹⁹ In dieser Arbeit wurden auch große Studien zur Inzidenz gegenübergestellt.

Author	Location	Patients	Years	Birth Weight	Incidence
Shohat ¹²³	Israel	65	77-80	<1500g	35%
Cats ¹⁷	Netherlands	249	77-81	Gestational age	22,8%
Palmer ⁹⁸	USA	4099	86-87	<1251g	65,8%
Schalij-Delfos ¹¹⁶	Netherlands	581	84-91	<1500g	27,4%
Hussain ⁷⁴	USA	950	89-97	<1300g	21,3%
Rowlands ¹¹⁴	UK	377	89-98	<1500g	15,7%
Wright ¹⁴⁷	USA	707	90-96	<1300g	45,7%
Fledelius ⁵⁰	Denmark	177	93-97	<1750g	10%
Bullard ¹³	USA	92	95-96	<1251	41,3%
Reynolds ¹¹³	USA	409	95-97	<1251	56%

Tabelle 1-1: Inzidenz der ROP in verschiedenen Ländern und Patientengruppen nach Chiang et al.¹⁹

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich die ROP in den aller meisten Fällen spontan zurückbildet und kein behandlungsbedürftiges Stadium erreicht wird.^{51;75;115}

1.6. Therapie der akuten ROP

Im Rahmen der CRYO-ROP Studie wurde der Begriff der „threshold disease“ als das behandlungsbedürftige Stadium der ROP definiert.²⁵ Dies ist erreicht wenn mindestens ein

- Stadium 3
- mit extraretinalen Proliferationen über fünf zusammenhängende oder acht nicht zusammenhängende Stunden in Zone I oder II
- in Verbindung mit einem „plus“ Stadium“ vorliegt.

Zur invasiven Behandlung einer „threshold disease“ stehen derzeit im Wesentlichen die Kryokoagulation und die Laserkoagulation der avaskulären Retina zur Verfügung. Während die Wirksamkeit der Kryokoagulation in der CRYO-ROP Studie eindeutig nachgewiesen wurde^{25;28-30}, wird in letzter Zeit immer häufiger die Laserkoagulation mit dem Diodenlaser bevorzugt, da hier bessere Ergebnisse bei geringeren Nebenwirkungen erreicht werden.^{58;73;90;92;99;119;138}

Zur Behandlung der fortgeschrittenen Stadien 4 und 5 der ROP bestehen momentan keine einheitlichen Richtlinien. Um die abgelöste Netzhaut wieder anzulegen werden sowohl eindellende Operationen⁵⁹ als auch die Vitrektomie^{137;150} angewandt. Auch wenn die Netzhaut anatomisch häufig wieder angelegt werden kann¹³⁹, bleibt der funktionelle Erfolg meist gering, so dass eine individuelle Abwägung der Risiken des gewählten Eingriffes erfolgen muss.⁷⁵

2. ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der funktionellen Situation nach Dioden-Laser-Behandlung an einem umfangreichen Kollektiv von Frühgeborenen mit ROP sowie eine retrospektive Analyse der Daten aller Frühgeborenen, die in einem Zeitraum von 5½ Jahren (7/1996-1/2002) an der Universitäts-Augenklinik München eine behandlungsbedürftigen Retinopathia praematurorum aufwiesen und mit dem Diodenlaser behandelt wurden.

Zu diesem Zweck wurden die Daten von 61 behandelten Patienten erhoben und ausgewertet. Im Rahmen einer eingeleiteten Nachuntersuchung wurden die morphologischen Befunde nach Laserbehandlung durch Untersuchung der vorderen und hinteren Augenabschnitte ermittelt. Der funktionelle Status wurde, soweit dies mit dem Alter der Kinder vereinbar war, anhand der Sehschärfe, der objektiven Refraktion und der Augenstellung bzw. -motilität bestimmt.

3. PATIENTEN UND METHODEN

3.1. Patienten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden retrospektiv die Daten aller 61 Patienten ausgewertet, bei denen zwischen Juli 1996 und Januar 2002 wegen behandlungsbedürftiger ROP an der Universitäts-Augenklinik München eine Diodelaserkoagulation durchgeführt wurde.

Von 47 dieser 61 Patienten (77%) konnten Folgedaten durch Nachuntersuchungen gewonnen und mit den ursprünglichen Befunden korreliert werden. 3 der 61 Kinder (5%) waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchungen bereits verstorben, 11 von 61 (18%) konnten nicht für eine aktuelle Kontrolluntersuchung rekrutiert werden, da entweder die entsprechenden Kontaktdaten nicht mehr zur Verfügung standen, oder die Patienten bzw. deren Eltern sich nicht bereit erklärten.

Bei 3 der 61 Patienten (5%) wurde nur ein Auge behandelt, so dass die Daten von insgesamt 119 behandelten Augen zum Operationszeitpunkt und 92 Augen (77%) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung erfasst werden konnten.

	Patienten		Augen	
Gesamt	61	100,00%	119	100,00%
Nachuntersucht	47	77,05%	92	77,31%
Bereits verstorben	3	4,92%	6	5,04%
Konnten nicht rekrutiert werden	11	18,03%	21	17,65%

Tabelle 3-1: Anzahl behandelter und nachuntersuchter Patienten und Augen

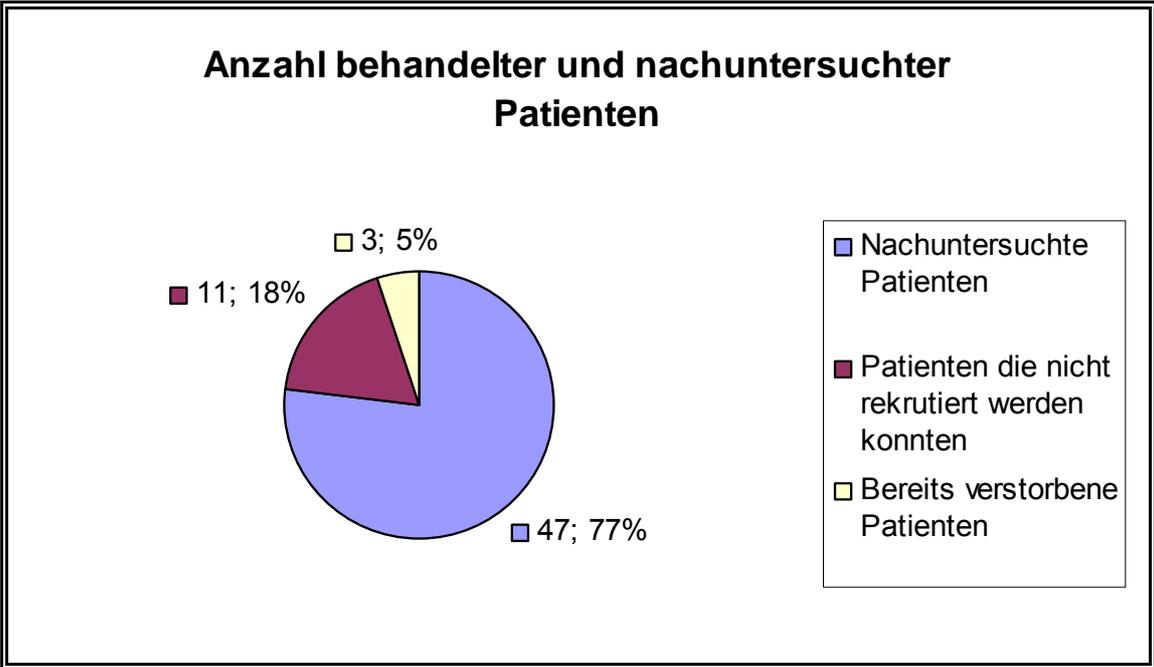


Abbildung 3-1: Prozentuale Verteilung der behandelten und nachuntersuchten Patienten

3.2. Datenerhebung

3.2.1. Epidemiologische Befunde

Es wurden folgende pädiatrischen und ophthalmologischen Befunde aus den Akten der Dr. von Haunerschen Kinderklinik und der Universitäts-Augenklinik in München erhoben:

Allgemeine Daten

- Name, Geburtsdatum, Adresse und Kontaktinformationen

Die persönlichen Daten aller Patienten wurden erhoben um Termine zur Nachuntersuchung vereinbaren oder die Erlaubnis zum Einholen aktueller Befunde bei den jeweils behandelnden niedergelassenen Augenärzten erhalten zu können.

Pädiatrische Daten

- Geschlecht (m/w)
- Geburtsgewicht in Gramm (g)
- Gestationsalter in vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW) ab dem ersten Tag der letzten Periode der Mutter
- Dauer der Sauerstoffbeatmung in Tagen
- Maximale Sauerstoffkonzentration während der Beatmung
- Weitere pädiatrische und internistische Diagnosen

Ophthalmologische Daten

- Stadium und Ausprägung der ROP

Das Stadium der behandelten ROP, eingeteilt nach den Kriterien der „International classification of retinopathy of prematurity“¹³², wurde aus standardisierten Beobachtungs- und Verlaufsbögen (siehe Anhang) erfasst.

- Zeitpunkt der Laserbehandlung
- Anzahl der Laserherde

3.2.2. Befunde der Nachuntersuchung

Die aktuellen Nachuntersuchungen wurden in der Sektion Kinderophthalmologie, Strabismologie und Ophthalmogenetik der Universitäts-Augenklinik München durchgeführt. Es konnten 63,9% (n=39) der Patienten rekrutiert werden. In weiteren 13,1% (n=8) der Fälle konnten die aktuellen ophthalmologischen Befunde in Absprache mit den Patienten, bzw. deren Eltern, schriftlich von dem betreuenden niedergelassenen Augenarzt angefordert werden, so dass die Daten von insgesamt 77% (n=47) der Patienten zur Verfügung standen. Für die Erfassung der Daten im Rahmen der Nachuntersuchung wurde ein Befundbogen (siehe Anhang) entwickelt, in dem folgende Befunde dokumentiert wurden:

- Alter des Patienten
- Visus

Da bei Säuglingen und Kleinkindern die Visusbestimmung schwierig oder nicht möglich ist, wurde der Visus entweder mit Hilfe von Kinderbildern oder aber durch Beobachtung von Fixations- und Folgebewegungen und dem Verhalten bei Okklusion beurteilt.

- Objektive Refraktion

Die Bestimmung der objektiven Refraktion erfolgte mittels Skiaskopie und/oder mit Hilfe eines Refraktometers (Retinomax, Nikon).

- Vordere Augenabschnitte

Die Untersuchung der vorderen Augenabschnitte wurde in Abhängigkeit von Alter und Compliance des Kindes entweder an der Spaltlampe oder mit Hilfe eines handgehaltenen Ophthalmoskopes durchgeführt.

- Fundus

Die Beurteilung des Fundus erfolgte durch indirekte Ophthalmoskopie mit besonderer Beachtung der Netzhautmorphologie in Bezug auf Traktionen und Abhebungen, die Verziehung retinaler Gefäßstrukturen und die Vernarbung im Bereich der gelaserten Areale.

- Beurteilung der Motilität und Bestimmung der binokularen Augenbewegungen

Hierbei wurde der objektive Winkel nach Hornhautreflexen und im Cover-Test ermittelt. Der Lang-Test wurde zur Prüfung des Vorhandenseins von räumlicher Wahrnehmung (Stereopsis) durchgeführt. Weiterhin erfolgte der Brückner-Test zur Erfassung von Abweichungen der Augenstellung von der Sehachse, wie auch zur Abschätzung von Refraktionsanomalien.

3.3. Datenerfassung

Die ermittelten Daten wurden in Tabellen erfasst, die mit Hilfe von Microsoft Excel 2002 (Microsoft Corporation) und SPSS für Windows Version 11.5 (SPSS Inc.) erstellt wurden. Die Auswertung erfolgte innerhalb dieser Tabellen ebenfalls mit Microsoft Excel 2002 sowie SPSS für Windows Version 11.5. Der Text wurde mit Microsoft Word 2002 (Microsoft Corporation), Grafiken und Abbildungen mit Microsoft Excel 2002 (Microsoft Corporation) und Microsoft Office Picture Manager 2002 (Microsoft Corporation) erstellt und bearbeitet. Für die Verwaltung der Literatur und das Erstellen des Literaturverzeichnis wurde der Reference Manager 10.1 (ISI ResearchSoft) verwendet.

4. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Arbeit wurden aufgeteilt in die retrospektive Betrachtung der Daten aller im Beobachtungszeitraum behandelter Frühgeborener einerseits und die Beurteilung der funktionellen und morphologischen Situation aller nachkontrollierten Augen andererseits.

4.1. Retrospektive Betrachtung aller behandelten Patienten

4.1.1. Anzahl behandelter Patienten

Insgesamt wurden die Daten von 61 Frühgeborenen ausgewertet. Der Zeitraum der Datenerfassung erfasst die Spanne zwischen 07/1996 – 01/2002. Dabei wurden im Jahr 1996 nur die Monate ab Juli, und im Jahr 2002 allein der Januar betrachtet, so dass für diese beiden Jahre nicht die vollständige Patientenanzahl erfasst ist. Die statistische Auswertung der Jahre 1997 bis 2001 in denen alle Patienten erfasst wurden, zeigt keine deutliche Zu- oder Abnahme der behandelten Patientenzahlen in dem beobachteten Zeitraum.

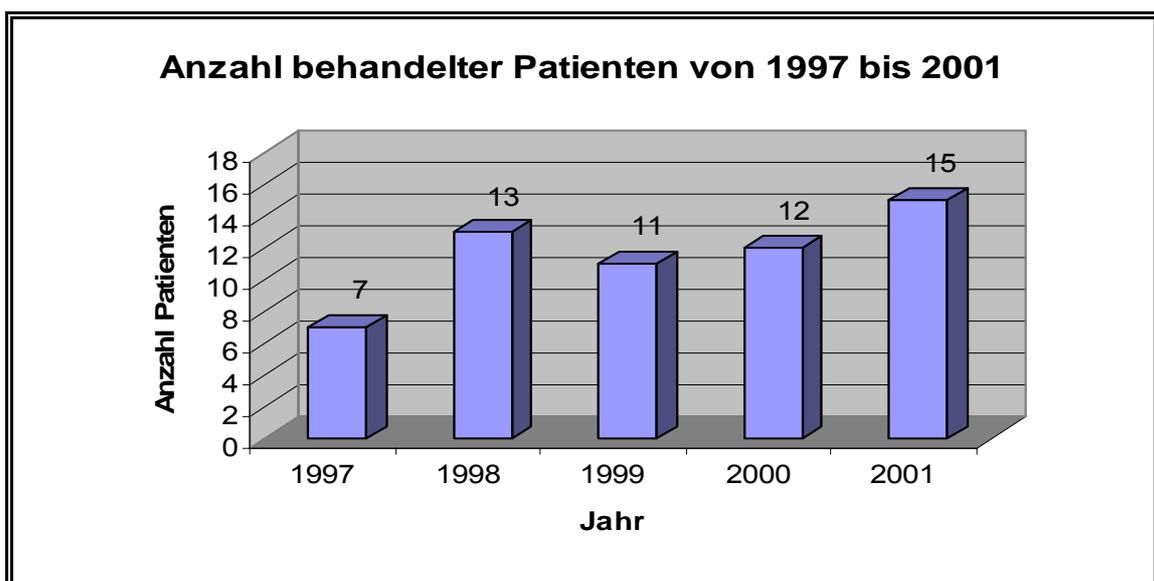


Abbildung 4-1: Anzahl behandelter Patienten in den Jahren 1997 bis 2001

4.1.2. Gestationsalter

Das Gestationsalter, angegeben in vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW), zum Zeitpunkt der Geburt konnte in 60 von 61 Fällen (98,4%) ermittelt werden.

Das jüngste behandelte Frühgeborene wies ein Gestationsalter von 22 Wochen (22+6 SSW) auf. Keines der behandelten Kinder war nach der 29 SSW geboren. Das durchschnittliche Gestationsalter betrug 24,93 ($\pm 1,59$) Wochen.

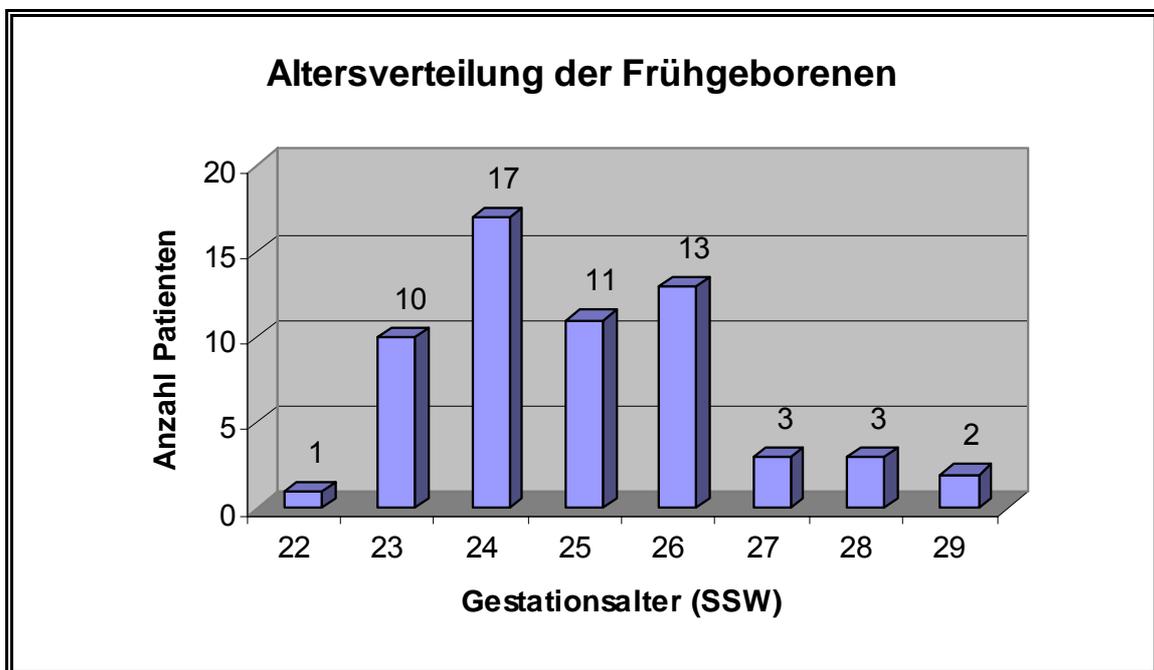


Abbildung 4-2: Altersverteilung der Frühgeborenen nach vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW)

Um herauszufinden ob sich die Altersverteilung innerhalb des beobachteten Zeitraumes geändert hat, wurden die Patienten nach dem Jahr Ihrer Laserbehandlung in Gruppen aufgeteilt. Die Jahre 1996 und 2002 wurden dabei ausgeschlossen, da hier keine vollständigen Daten vorlagen. Im Folgenden ist der Verlauf der Altersverteilung in den Jahren 1997 bis 2001 dargestellt.

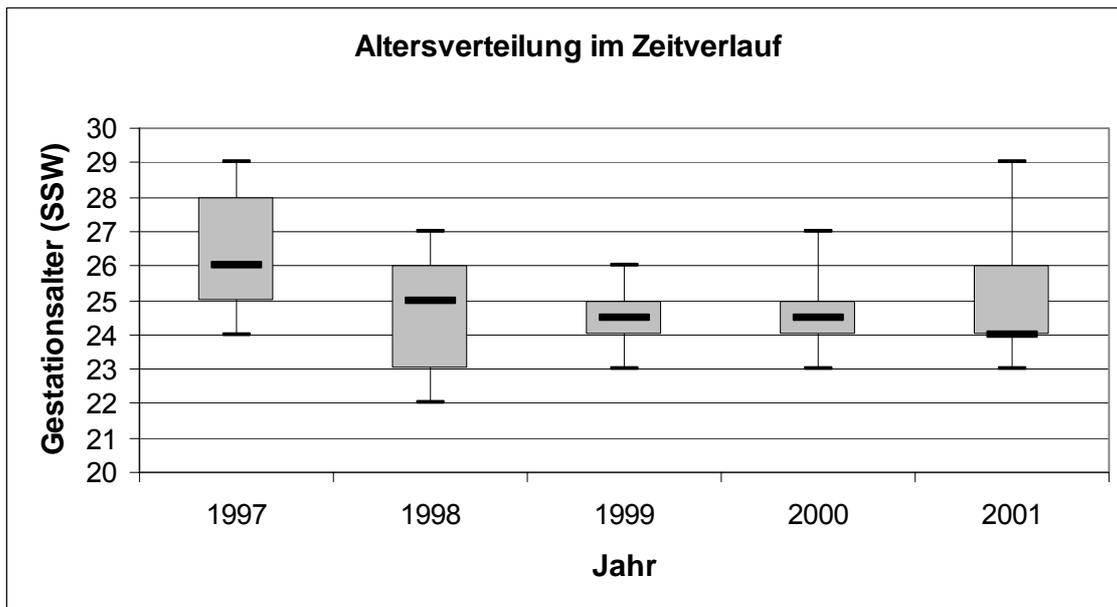


Abbildung 4-3: Altersverteilung der Patienten im Jahresverlauf

	1997	1998	1999	2000	2001
I. Quartile	25,0	23,0	24,0	24,0	24,0
Minimum	24,0	22,0	23,0	23,0	23,0
Median	26,0	25,0	24,5	24,5	24,0
Maximum	29,0	27,0	26,0	27,0	29,0
III. Quartile	28,0	26,0	25,0	25,0	26,0

Tabelle 4-1: Altersverteilung der Patienten im Jahresverlauf

In dem folgenden Streudiagramm ist das Gestationsalter der Kinder bei Geburt gegen den Zeitpunkt der Laserbehandlung aufgetragen. Es lässt sich keine Zu- oder Abnahme des Gestationsalters im Beobachtungszeitraum erkennen.

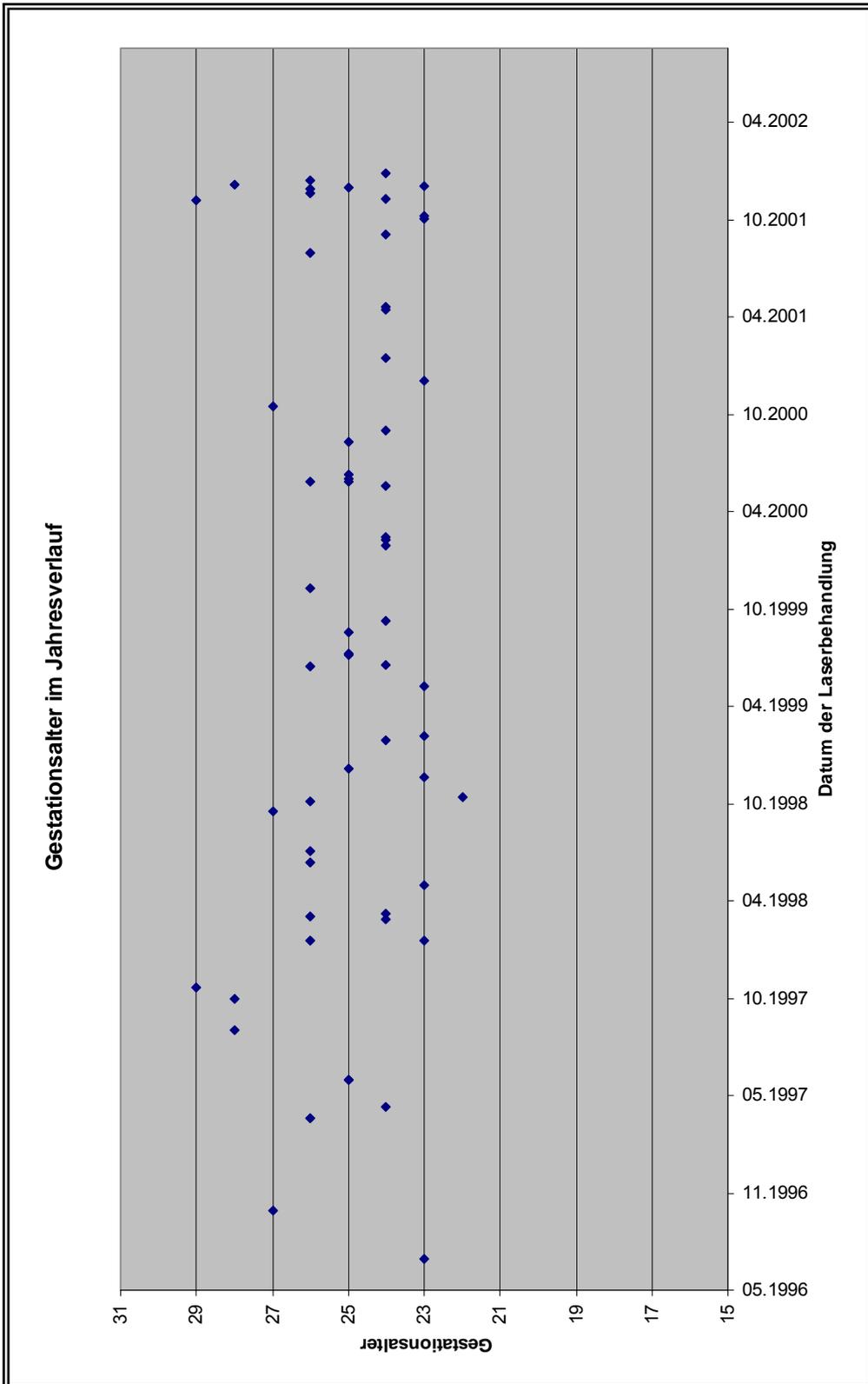


Abbildung 4-4: Streudiagramm der Altersverteilung der Patienten im Jahresverlauf

4.1.3. Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht in Gramm konnte in 58 von 61 Fällen (95,1%) aus den Akten erhoben werden. Die Frühgeborenen waren bei Geburt im Durchschnitt 683g (± 176 g) schwer, das Minimum betrug 350g, das Maximum 1200g und der Median bei 660g.

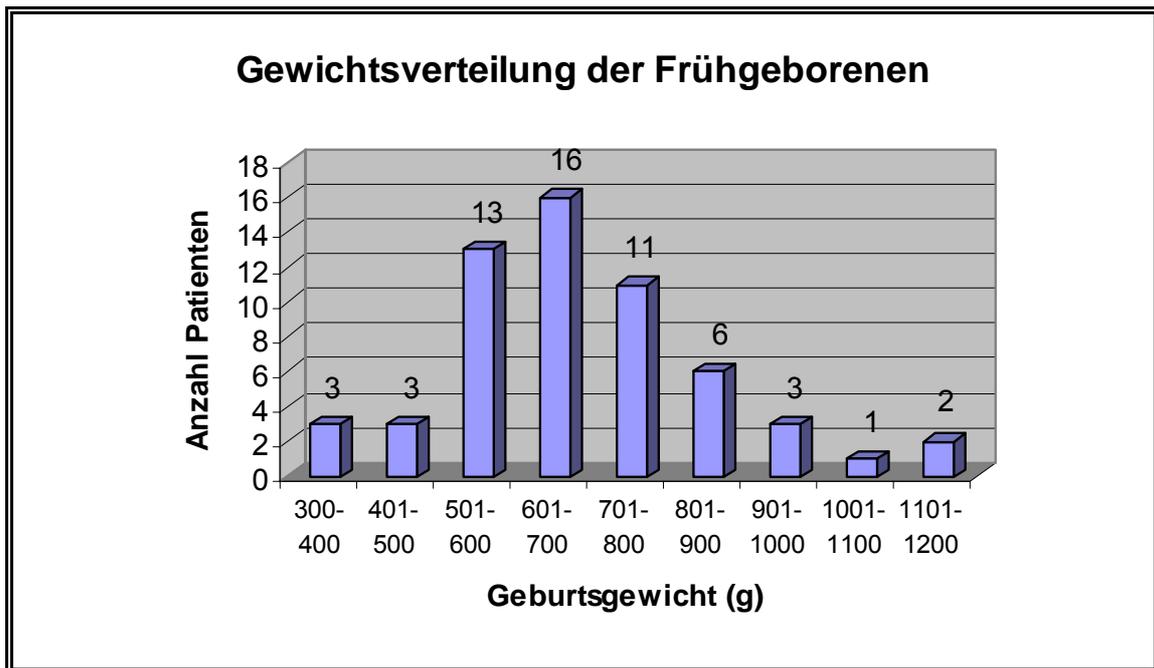


Abbildung 4-5: Gewichtsverteilung der Frühgeborenen nach Geburtsgewicht in Gramm

Im Folgenden ist der Verlauf der Gewichtsverteilung in den Jahren 1997 bis 2001 dargestellt.

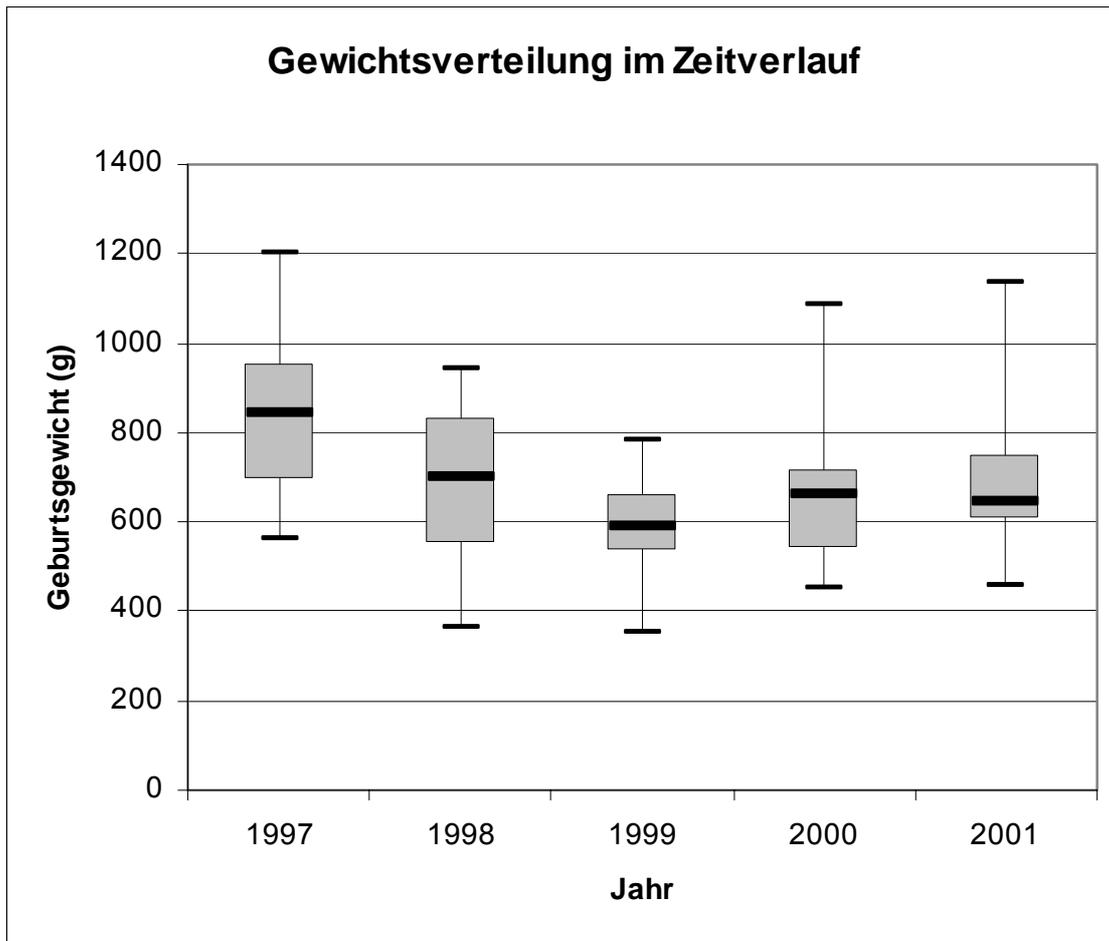


Abbildung 4-6: Gewichtsverteilung der Patienten im Jahresverlauf

	1997	1998	1999	2000	2001
I. Quartile	695	550	533,75	540	605,75
Minimum	560	364	350	450	460
Median	845	700	590	660	645
Maximum	1200	940	780	1085	1135
III. Quartile	952,5	830	662,5	715	747,25

Tabelle 4-2: Gewichtsverteilung der Patienten im Jahresverlauf

Wie beim Gestationsalter lässt sich auch im folgenden Streudiagramm, in dem das Geburtsgewicht der Kinder gegen den Zeitpunkt der Laserbehandlung aufgetragen ist, keine Zu- oder Abnahme im Beobachtungszeitraum erkennen.

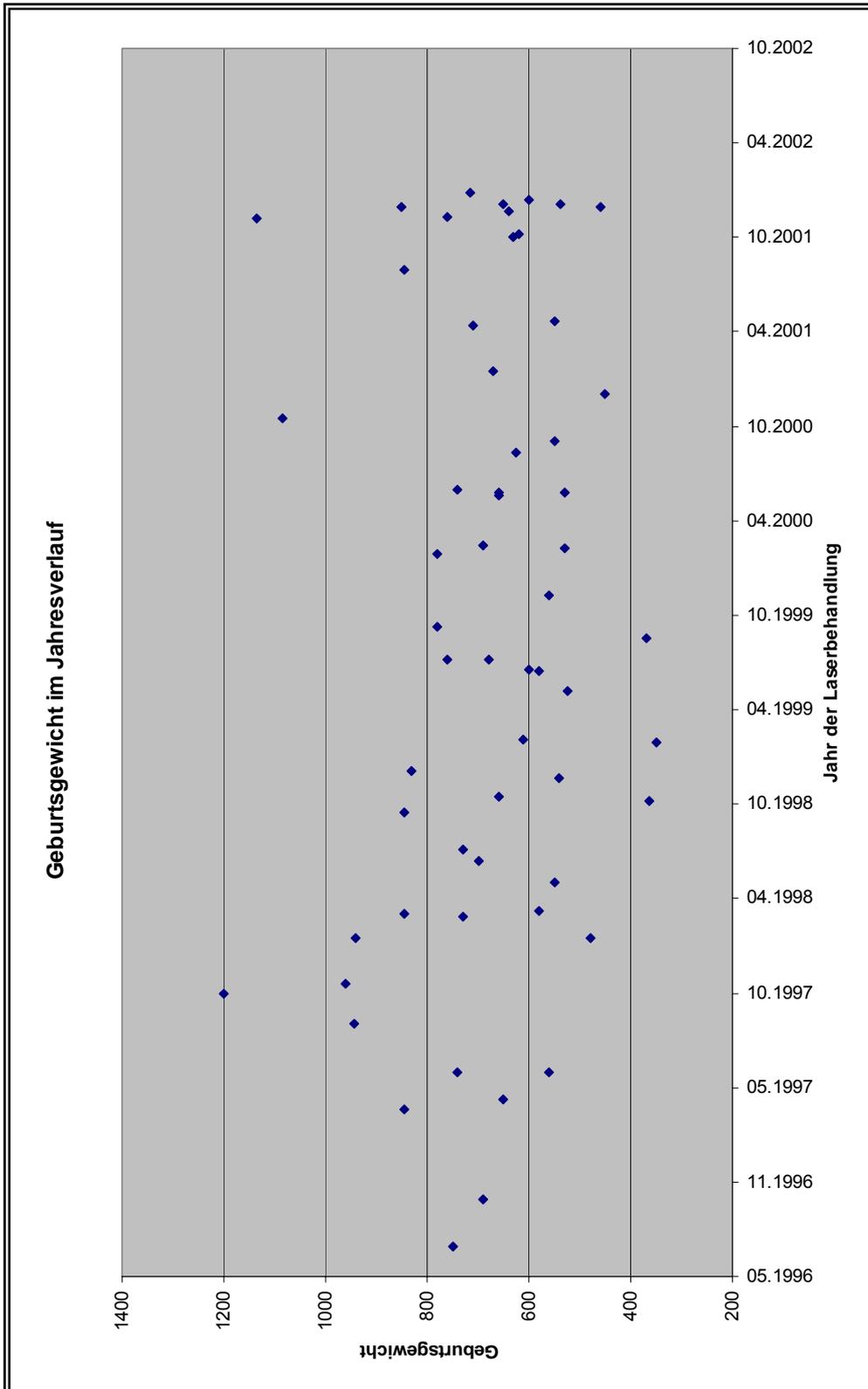


Abbildung 4-7: Streudiagramm der Gewichtsverteilung der Patienten im Jahresverlauf

4.1.4. Dauer der Sauerstoff Beatmung

Die Zeitdauer, in der die Frühgeborenen mit Sauerstoff beatmet wurden, lies sich in 58 von 61 Fällen (95,1%) aus den Akten bestimmen.

Die Beatmungsdauer variierte zwischen minimal 5 und maximal 150 Tagen, wobei die Frühgeborenen im Mittel 53,1 ($\pm 30,5$) Tage lang mit Sauerstoff beatmet waren.

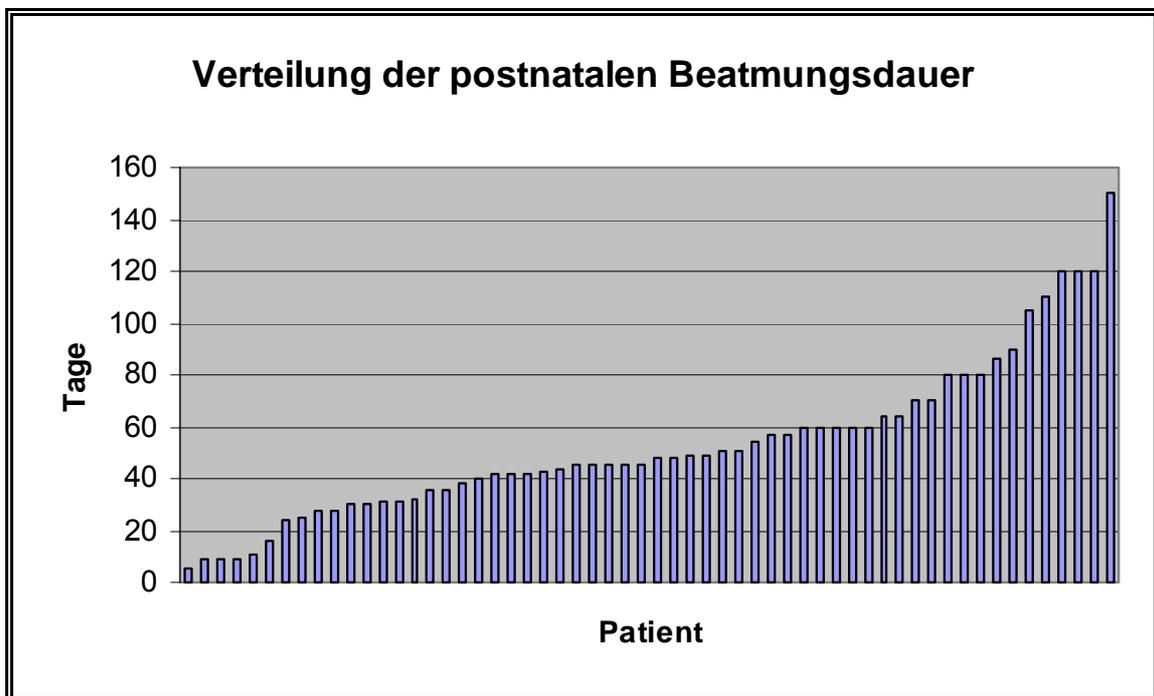


Abbildung 4-8: Verteilung der postnatalen Beatmungsdauer in Tagen

Die Sauerstoffkonzentration mit der die Patienten behandelt wurden lies sich nur in 32 von 61 Fällen (52,5%) ermitteln. Auch in diesen Fällen waren aber häufig Umstellungen des Therapieschemas und mehrmalige Ex- und Reintubationen nötig, so dass eine zuverlässige Aussage über die verabreichte Sauerstoffkonzentration nicht möglich war. Die Daten wurden deshalb für die weitere Analyse nicht verwendet.

4.1.5. Stadien der ROP

Bei 61 Patienten wurden die Daten von 122 Augen erhoben. Bei 58 von 61 Kindern (95,1%) wurden beide Augen mit dem Dioden-Laser behandelt, bei 3 von 61 Patienten (4,9%) wurde eine einseitige Laserkoagulation durchgeführt. Insgesamt wurden 119 Augen behandelt.

3 von 61 Patienten (4,9%) wurden an beiden Augen bei weiter bestehender ROP ein zweites Mal koaguliert. In den weiteren Ergebnissen wurde immer der ROP Befund der ersten Behandlung betrachtet.

Bei 4 von 119 Augen (3%) konnte das Stadium, bei 9 von 119 (7,6%) die betroffene Zone nicht mehr sicher aus den Akten ermittelt werden. Insgesamt war bei 110 von 119 Augen (92,4%) sowohl das Stadium als auch die betroffene Zone bekannt.

3 der 110 Augen (2,7%) wurden in Stadium 3 ohne „plus“ Symptomatik, 105 von 110 (95,5%) in Stadium 3 „plus“, und 2 von 110 (1,8%) in Stadium 4 behandelt.

Bei 5 der 110 Augen (4,5%) war Zone I, bei 98 von 110 (89,1%) Zone II und bei 7 von 110 (6,4%) Zone III betroffen.

Die folgende Abbildung zeigt die Häufigkeitsverteilung der ROP Stadien.

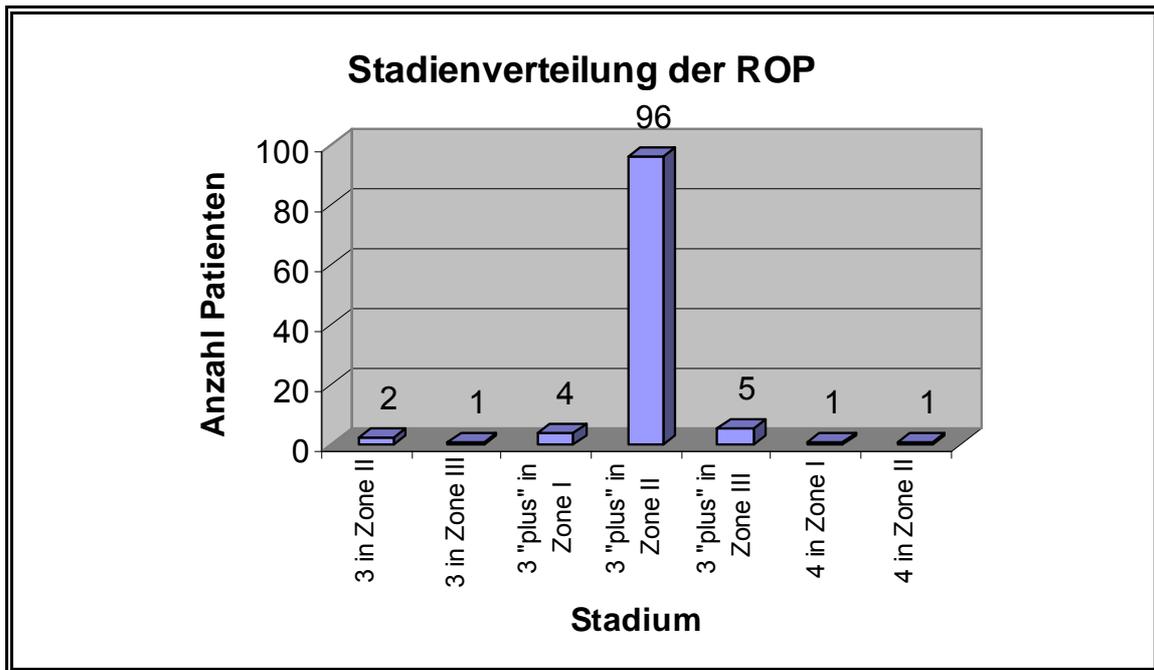


Abbildung 4-9: Verteilung derjenigen Augen von denen sowohl Stadium als auch betroffene Zone der ROP bekannt waren

4.1.6. Zeitpunkt und Intensität der Laserbehandlung

Zeitpunkt

Das postmenstruelle und postnatale Alter bei Laserbehandlung konnte in 56 von 61 Fällen (91,8%) aus Geburtsdatum und Zeitpunkt der Behandlung errechnet werden. 3 der 56 Patienten (5,3%) wurden an beiden Augen bei weiter bestehender ROP ein zweites Mal koaguliert. In den weiteren Ergebnissen wurde immer der Zeitpunkt der ersten Behandlung betrachtet.

Die Frühgeborenen wurden durchschnittlich im Alter von 36,14 ($\pm 2,06$) Schwangerschaftswochen mit einem Minimum von 32,6 und einem Maximum von 42,3 Wochen behandelt. Die Therapie fand dabei durchschnittlich 11,20 ($\pm 2,04$) Wochen mit einer Spanne von minimal 6,7 bis maximal 15,1 Wochen postnatal statt.

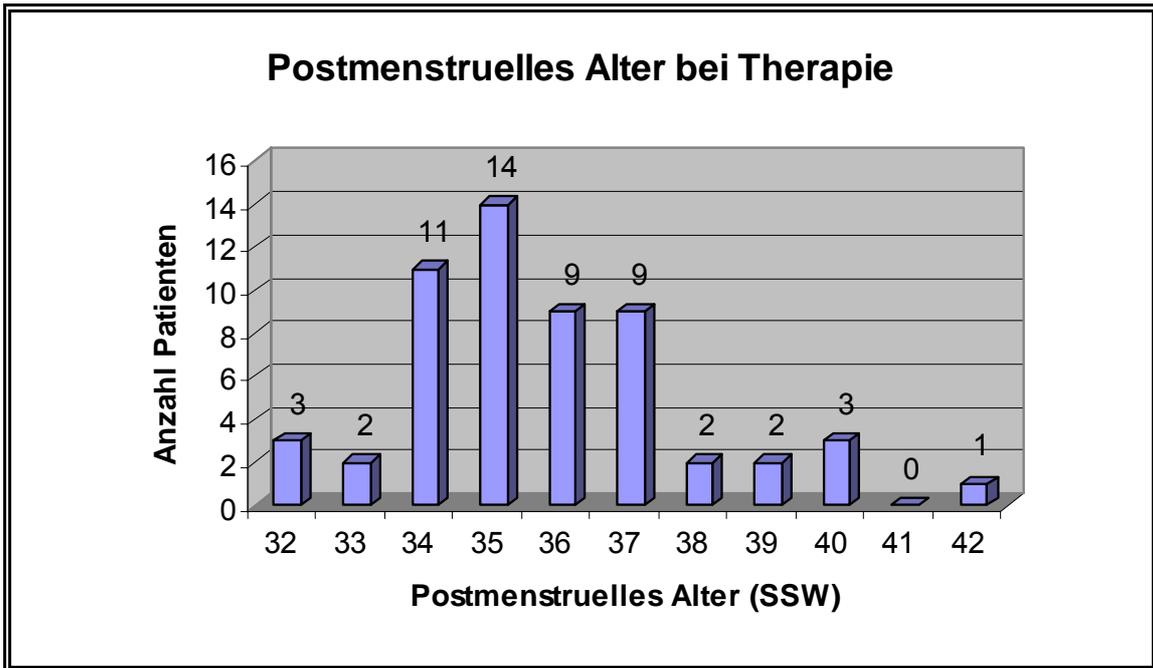


Abbildung 4-10: Postmenstruelles Alter in vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW) bei Therapie

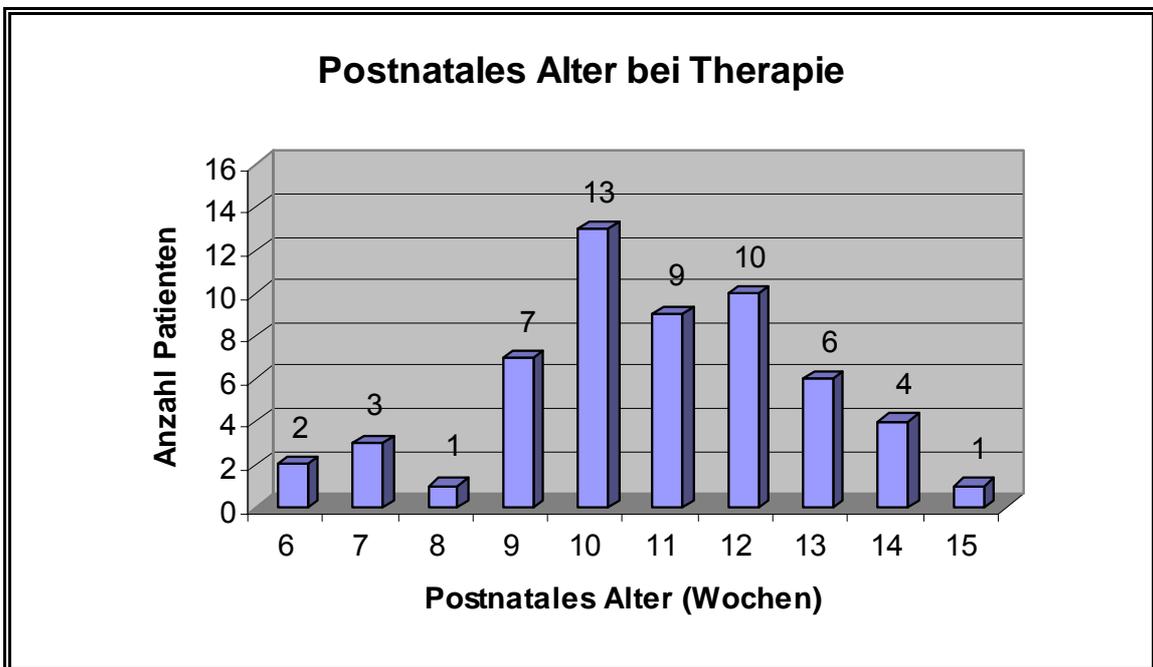


Abbildung 4-11: Postnatales Alter in vollendeten Wochen bei Therapie

Anzahl der applizierten Laserherde

Die Anzahl der bei Behandlung gesetzten Laserherde konnte in 84 der 119 behandelten Augen (70,6%) ermittelt werden. Dabei wurde in den Fällen, in denen die Anzahl der Laserherde nicht für beide Augen getrennt dokumentiert worden war, eine gleiche Verteilung auf beide Seiten angenommen. 6 der 84 Augen (7,1%) wurden bei weiter bestehender ROP ein zweites Mal koaguliert. In den weiteren Ergebnissen wurde immer die Anzahl der bei der ersten Behandlung gesetzten Herde betrachtet.

Im Durchschnitt wurden 1019 (± 253) Laserherde mit einem Minimum von 400 und einem Maximum von 1580 Herden pro Auge gesetzt.

4.1.7. Sonstige Diagnosen

In 58 von 61 Fällen (91,8%) konnten aus den pädiatrischen Akten weitere Erkrankungen der Frühgeborenen erhoben werden.

Besonders häufige Diagnosen waren dabei:

- Atemnotsyndrome bei 95% der Frühgeborenen
Bronchopulmonale Dysfunktion, Surfactant-Mangel-Syndrom und Apnoe-Bradykardie-Syndrom
- Infektionen bei 93% der Frühgeborenen
Pneumonie und Sepsis unterschiedlicher Genese, Amnion-Infektions-Syndrom, gastrointestinale und andere Infektionen.
- Anämie bei 50% der Frühgeborenen
- Intrazerebrale und intraventrikuläre Blutungen bei 41% der Frühgeborenen
- Arterielle Hypotonie bei 41% der Frühgeborenen
- Persistierender Ductus arteriosus Botalli bei 40% der Frühgeborenen
- Krämpfe bei 38% der Frühgeborenen
- Hyperbilirubinämie (34%)

Weitere Diagnosen:

- Urologische Erkrankungen (Nierenversagen und Kryptorchismus)
- Kardiologische Erkrankungen (Ventrikel-Septum-Defekte und Kardiomyopathien)
- Stoffwechsel Erkrankungen (Diabetes mellitus, Hyper- und Hypothyreosen)
- Hämangiome
- Hernien

4.2. Befunde zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

47 der 61 Patienten (77%) konnten zu einer aktuellen Nachuntersuchung rekrutiert werden. Von 119 behandelten Augen wurden dabei 92 Augen (77,3%) nachuntersucht. Die Nachuntersuchung wurde durchschnittlich 26,3 ($\pm 17,8$) Monate nach Laserbehandlung im Alter von 2,4 ($\pm 1,5$) Jahren durchgeführt.

Bei der Untersuchung wurde der funktionelle Status mit Visusprüfung, soweit dies möglich war, der ortoptische Status, die Refraktion und die morphologischen Befunde von vorderem und hinterem Augenabschnitt erhoben.

Im Folgenden werden die Ergebnisse von 92 behandelten Augen betrachtet, die im Rahmen der Nachuntersuchung bearbeitet wurden.

4.2.1. Visus

Die Bestimmung des Visus bei Kleinkindern gestaltet sich häufig schwierig. Abhängig vom Alter und der Möglichkeit zur Mitarbeit konnten die Ergebnisse deshalb nicht immer in vergleichbarer Form erhoben werden. Falls möglich wurde der Fernvisus mit Kinderbildern an einer Lesetafel bestimmt. Bei den übrigen Kindern wurden Fixations- und Folgebewegungen sowie das Verhalten bei Okklusion beurteilt.

In Anlehnung an die Definition des „unfavorable outcome“ für den Visus im Rahmen der CRYO-ROP Studie wurden die Patienten nach den unten dargestellten Kriterien in zwei Gruppen mit „gutem“ oder „schlechtem“ Visusergebnis aufgeteilt.

„Gutes“ Visusergebnis	„Schlechtes“ Visusergebnis
Visus > 0,1	Visus ≤ 0,1
Gute oder mäßige Fixations- und Folgebewegungen	Keine Fixations- und Folgebewegungen
Seitengleiche Abwehr bei Okklusion	Keine Abwehr bei Okklusion

Tabelle 4-3: Einteilung des Visusergebnisses

92 der 119 behandelten Augen (77%) konnten nachuntersucht werden. Bei 23 dieser 92 Augen (25%) war eine Visusbestimmung nicht möglich. 57 der 69 untersuchten Augen (82,6%) erreichten nach der getroffenen Einteilung ein „gutes“ Visusergebnis, in 12 der 69 Fälle (17,4%) konnte ein „schlechtes Visusergebnis“ ermittelt werden.

12 der 47 Patienten (26%) konnten dabei mit einer Lesetafel getestet werden, bei 26 von 47 (55%) musste auf die Beurteilung der Fixations- und Folgebewegungen zurückgegriffen werden. Bei 9 der 47 Patienten (19%) war eine Visusbestimmung nicht möglich.

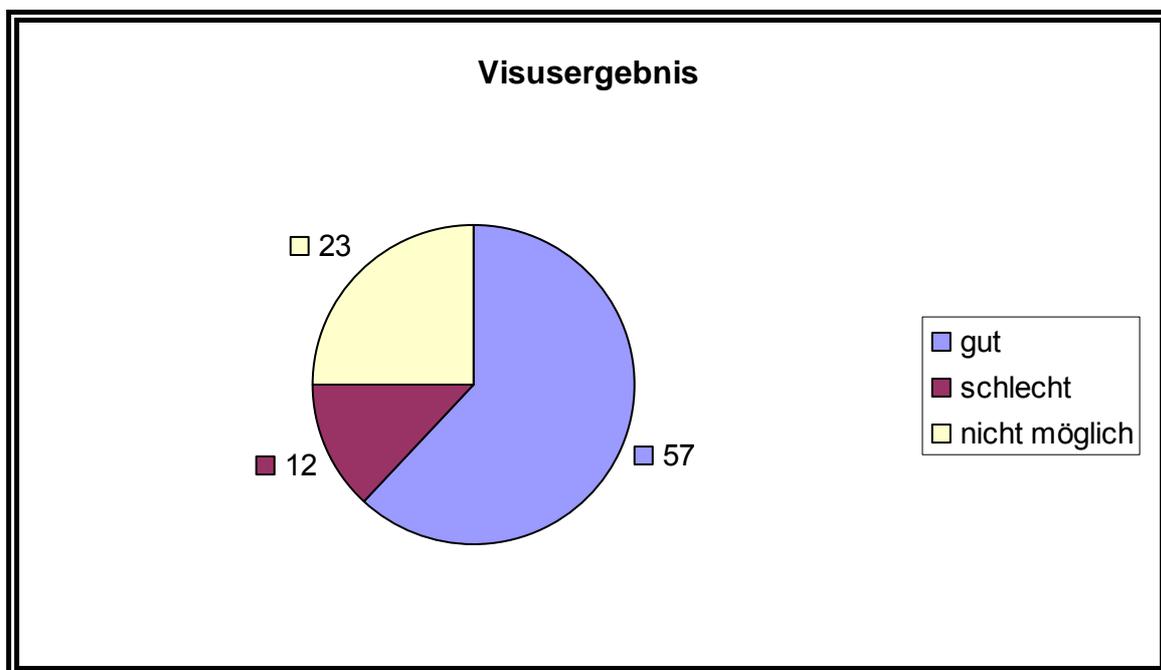


Abbildung 4-12: Visusergebnis nach Laserkoagulation

4.2.2. Refraktion

Insgesamt konnte bei 80 der 92 nachuntersuchten Augen (87%) eine objektive Refraktionsbestimmung durchgeführt werden. Es wurden sowohl sphärische als auch astigmatische Fehlsichtigkeit erhoben und das sphärische Äquivalent nach der Formel $Sphärisches\ Äquivalent = Sphäre + 1/2 * Astigmatismus$ berechnet. Augen mit einem sphärischen Äquivalent $> +0,5dpt$ wurden als hyperop, solche mit einer Refraktion $< -0,5dpt$ als myop gewertet.

47 der 80 Augen (59%) waren kurzsichtig, 24 von 80 (30%) weitsichtig und 9 von 80 (11,3%) lagen im emmetropen Bereich von $+0,5dpt$ bis $-0,5dpt$. Der durchschnittliche Wert des sphärischen Äquivalentes betrug $-2,4 (\pm 4,2)dpt$.

Die höchste Myopie wurde mit $-14,0dpt$ gemessen, die stärkste Hyperopie betrug $+3,0dpt$. Das Mittel der myopen Augen lag bei $-4,9 (\pm 3,8) dpt$, das der hyperopen bei $+1,5 (\pm 0,7) dpt$. 24 der 80 Augen (30%) entwickelten eine hohe Myopie $< -5,0dpt$.

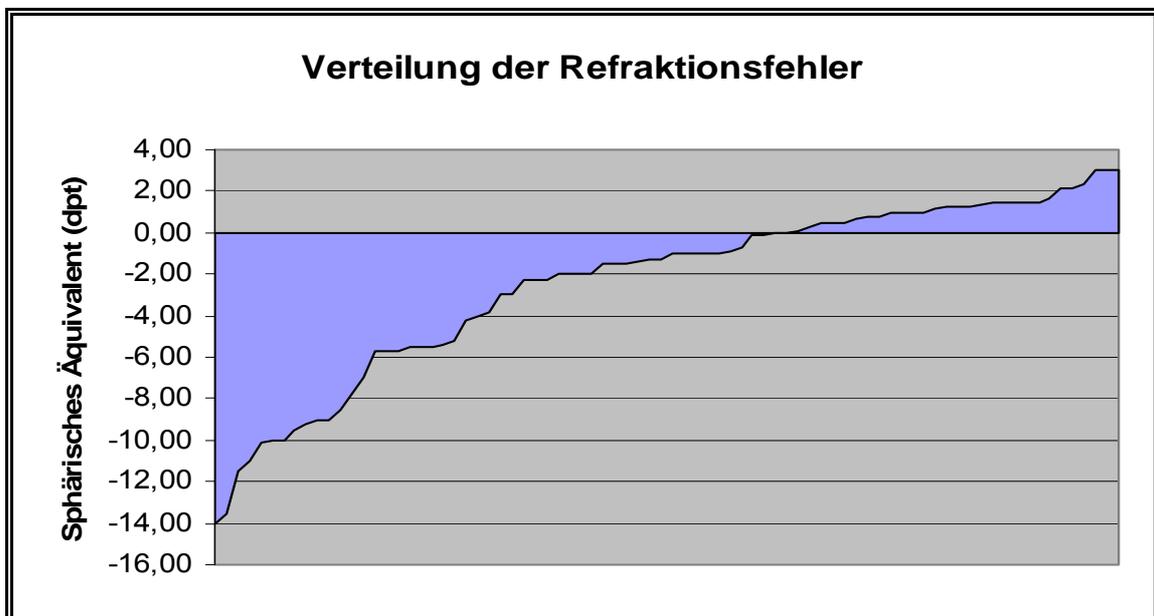


Abbildung 4-13: Verteilung der Refraktionsfehler nach Laserkoagulation

49 der 80 Augen (61%) mit denen eine objektive Refraktionsbestimmung durchgeführt wurde, wiesen ein astigmatisches Refraktionsdefizit auf. Der größte ermittelte Astigmatismus betrug -4,0dpt, der Durchschnitt lag bei -1,47 ($\pm 0,90$) dpt. Bei 32 der 49 Augen (65%) lagen die Astigmatismen in horizontaler Achse ($180^\circ \pm 15^\circ$), bei 7 von 49 (14,3%) in vertikaler Achse ($90^\circ \pm 15^\circ$). 10 der 49 Augen (20%) wiesen einen Astigmatismus in schräger Achse auf.

4.2.3. Motilität

Bei 68 der 92 nachuntersuchten Augen (74%) wurde eine regelrechte Motilität festgestellt, 4 von 92 (4%) wiesen eine Einschränkung der Blickbewegung auf. Bei 20 der 92 Augen (22%) eine Feststellung der Motilität wegen mangelnder Mitarbeit oder der okulären Situation nicht sicher möglich.

4.2.4. Strabismus

Bei 40 der 47 nachuntersuchten Patienten (85%) konnte eine Beurteilung der Hornhautreflexe oder ein Cover-Test durchgeführt werden.

Bei 22 der 40 Kinder (55%) wurde ein Parallelstand der Augen festgestellt, während 18 von 40 (45%) einen Strabismus aufwiesen.

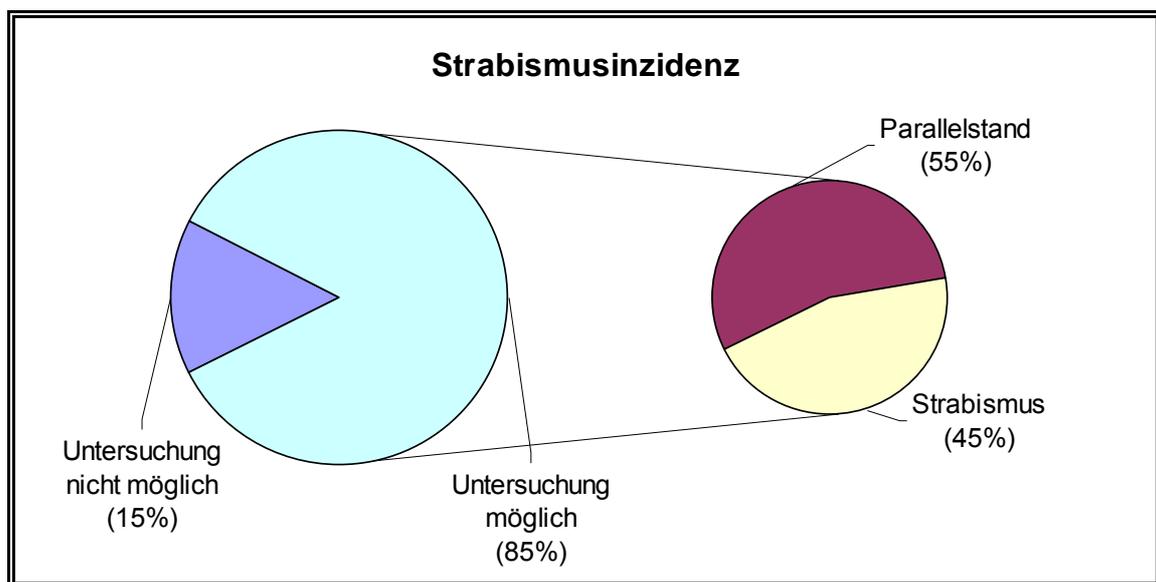


Abbildung 4-14: Inzidenz von Strabismus nach Laserkoagulation

4.2.5. Vorderer Augenabschnitt

Von allen 92 nachuntersuchten Augen konnten Befunde des vorderen Augenabschnittes erhoben werden. 86 dieser 92 Augen (94%) wiesen einen reizfreien und regelrechten vorderen Augenabschnitt auf. In 3 von 92 Fällen (3%) wurden Hornhauttrübungen festgestellt, bei 2 von 92 Augen (2%) hatte sich eine Rubeosis iridis entwickelt und in 1 von 92 (1%) lag ein Iriskolobom vor.

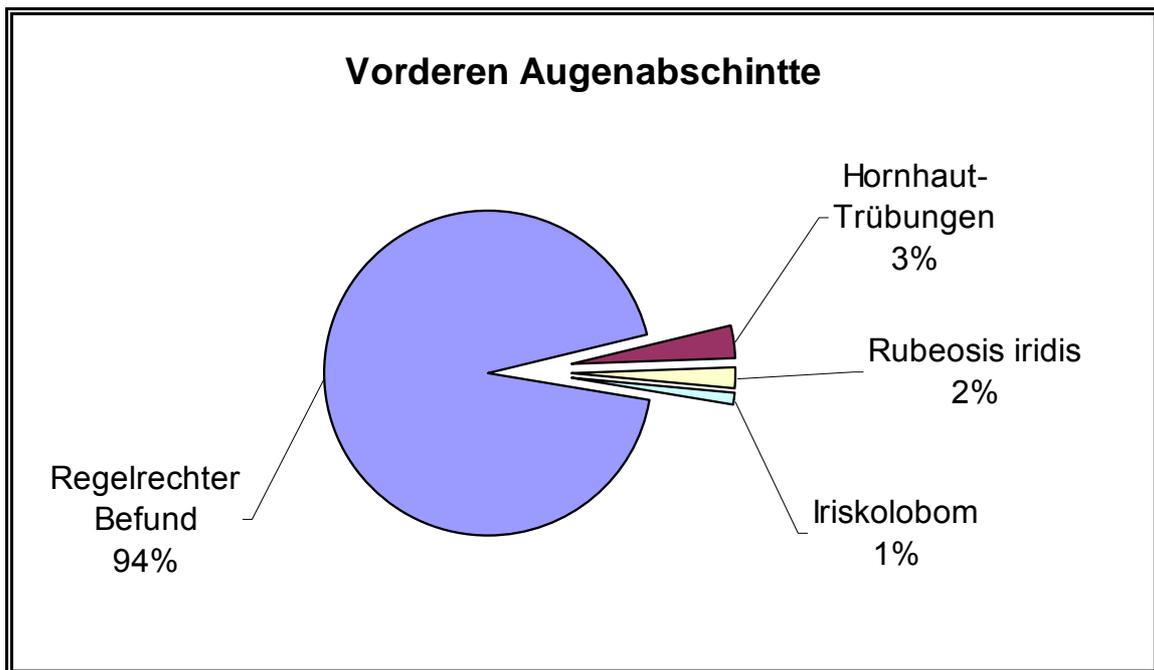


Abbildung 4-15: Status der vorderen Augenabschnitte nach Laserkoagulation

4.2.6. Hinterer Augenabschnitt

In der Cryo-ROP²⁵ Studie wurde der Begriff des „unfavorable outcome“ in Bezug auf die postoperative anatomische Netzhautsituation als ein Befund definiert, der eine die Zone I betreffende Netzhautablösung, eine Makulafalte oder retrolentales Gewebe im Sinne einer totalen Amotio bzw. eines Stadiums 5 der ROP aufweist.

Von allen 92 nachuntersuchten Augen konnten Befunde des hinteren Augenabschnittes erhoben werden. 83 dieser 92 Augen (90%) zeigten nach obiger Definition ein „favorable outcome“, 9 von 92 (10%) ein „unfavorable outcome“.

6 dieser 9 Augen (66%) waren bis Stadium 5 der ROP fortgeschritten und zeigten eine komplette Ablatio retinae, 2 der 9 Fälle (22%) wiesen eine Makulaverziehung auf und 1 dieser 9 Augen (11%) hatte zentral eine flache Amotio entwickelt.

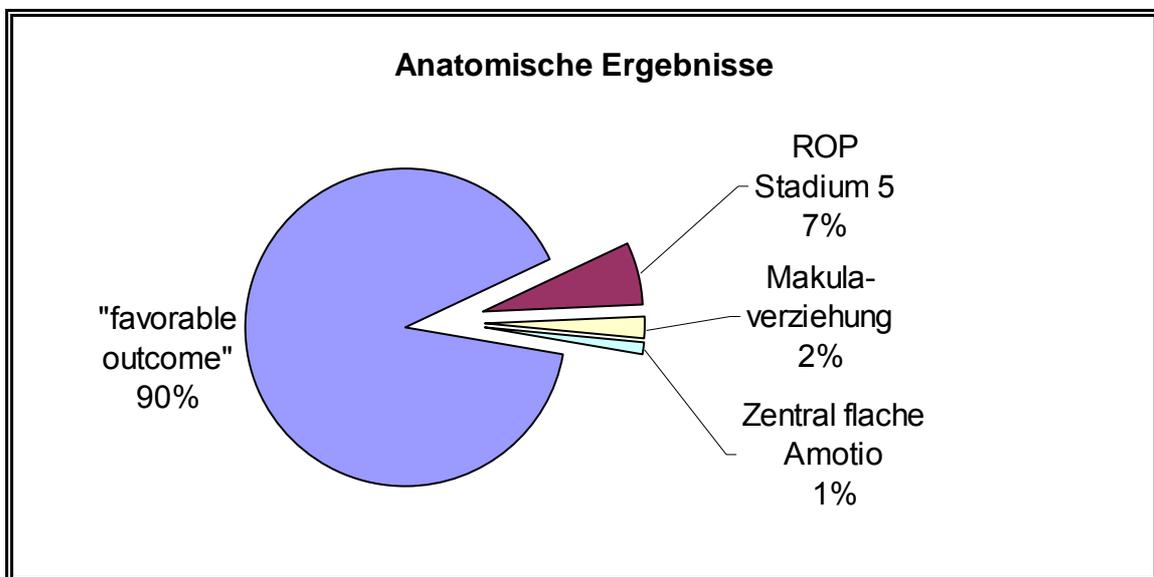


Abbildung 4-16: Anatomische Ergebnisse der hinteren Augenabschnitte

5. DISKUSSION

5.1. Epidemiologische Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit umfasst alle 61 in einem Zeitraum von 67 Monaten ($5\frac{7}{12}$ Jahren) an der Universitäts-Augenklinik München wegen einer interventionsbedürftigen Frühgeborenenretinopathie mit dem Diodenlaser behandelten Kinder. Von diesen Kindern wurden 3 an nur einem Auge behandelt, da das Partnerauge lediglich das Stadium 2 erreicht hatte. Somit konnten die Daten von 119 behandelten Augen erfasst werden.

Inzidenz

Viele epidemiologische Studien wurden zur Inzidenz der ROP durchgeführt. Sowohl Einschlusskriterien als auch geographische und sozialmedizinische Faktoren variieren stark, so dass bislang keine einheitliche Aussage getroffen werden kann.

Während mehrerer Autoren eine abnehmende Inzidenz der ROP in den letzten Jahren fanden^{13;114}, kann in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Veränderung der Anzahl an behandelten Patienten festgestellt werden.

Rowlands et al.¹¹⁴ und Bullard et al.¹³ fanden eine Verschiebung der ROP zu immer früher und leichter geborenen Kindern, was sie auf Fortschritte in der neonatologischen Betreuung mit unter anderem verbesserter Überwachung der Sauerstoffgabe und den Einsatz von Surfactant und antenatalen Steroiden zurückführten. Dieser Trend konnte mit den vorliegenden Daten nicht bestätigt werden, es zeigte sich keine signifikante Abnahme des Gestationsalters oder des Geburtsgewichtes im beobachteten Zeitraum.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse muss allerdings berücksichtigt werden, dass die verwendeten Daten ausschließlich von behandelten Patienten erhoben wurden und somit nur den kleinen Teil berücksichtigen, in dem die ROP bis zur „threshold disease“ fortgeschritten war. Die Anzahl der insgesamt untersuchten Patienten ist ebenso unbekannt, wie die möglicherweise nicht erkannten ROP Fälle. Auch war das Einzugsgebiet, aus dem die Patienten zur Kontrolle und/oder Behandlung kamen zu keinem Zeitpunkt definiert. Änderungen durch das Entstehen oder Entfallen alternativer Zentren und Behandlungseinrichtungen während der Beobachtungszeit können nicht ausgeschlossen werden.

Gestationsalter und Geburtsgewicht

Bei 98% (n=60) der nachuntersuchten Patienten konnte das Gestationsalter erhoben werden. Es betrug im Mittel 24,9 ($\pm 1,59$) Wochen mit einer Spanne von minimal 22 (n=1) bis maximal 29 (n=2) vollendeten Schwangerschaftswochen. Das Geburtsgewicht war von 95% (n=58) der Patienten bekannt. Im Mittel betrug es 683g (± 174) mit einer Spanne von minimal 350g bis maximal 1200g. Damit lagen alle Patienten innerhalb der aktuellen deutschen Screening-Kriterien von <32 Wochen bzw. <1500g.

In der Literatur finden sich für Patientengruppen mit behandlungsbedürftiger ROP konstant ähnliche Werte. Der Vergleich zeigt, dass in der vorliegenden Arbeit tendenziell junge und leichte Patienten behandelt wurden.

Autor	Mittleres Gestationsalter	Min	Max	Behandlung
Diese Arbeit	24,9 ± 1,59	22	29	Laserkoagulation
CRYO-ROP ²⁵	26,4 ± 1,87	-	-	Kryokoagulation
ETROP ⁴¹	25,3 ± 1,4			Laserkoagulation
Connolly et al. ²³	25,4	23	32	Laser + Kryo
Ells et al. ⁴²	25,5 ± 1,77	23	31	
Jandeck et al. ⁷⁷	25,7 ± 1,9	23	32	Laserkoagulation
	26,8 ± 2,2	24	32	Kryokoagulation
Pearce et al. ¹⁰¹	25	23	30	Laserkoagulation
	25,5	24	29	Kryokoagulation
Paysee et al. ¹⁰⁰	25,9	22,9	31	Laserkoagulation
	25,6	21	30	Kryokoagulation
Seiberth et al. ¹²⁰	26,6 ± 1,3	24	29	Laserkoagulation

Tabelle 5-1: Vergleich des Gestationsalters in verschiedenen internationalen Studien

Autor	Mittleres Geburtsgewicht	Min	Max	Behandlung
Diese Arbeit	683 ± 174	350	1200	Laserkoagulation
CRYO-ROP ²⁵	801 ± 170,64			Kryokoagulation
ETROP ⁴¹	703 ± 148			Laserkoagulation
Connolly et al. ²³	731	440	1318	Laser + Kryo
Ells et al. ⁴²	751 ± 198	471	1240	
Jandeck et al. ⁷⁷	771 ± 210	464	1345	Laserkoagulation
	924 ± 363	500	2185	Kryokoagulation
Pearce et al. ¹⁰¹	829	545	1182	Laserkoagulation
	803	512	1460	Kryokoagulation
Paysee et al. ¹⁰⁰	821	486	1380	Laserkoagulation
	774	430	1160	Kryokoagulation
Seiberth et al. ¹²⁰	896 ± 196	480	1400	Laserkoagulation

Tabelle 5-2: Vergleich des Geburtsgewichtes in verschiedenen internationalen Studien

Weitere Erkrankungen

Die akute ROP ist durch die zugrunde liegende Unreife der Patienten häufig mit einer ganzen Reihe von Erkrankungen und Entwicklungsbehinderungen assoziiert. Allegart et al.³ fanden in 54% eine Vergesellschaftung von „threshold ROP“ und chronischen Lungenerkrankungen, in 17% traten Störungen des ZNS auf. Weiter Studien^{70;107} beschreiben vor allem Atemnotsyndrom, bronchopulmonale Dysplasie, Sepsis, intraventrikuläre Blutungen, Anämien und nekrotisierende Darmerkrankungen als häufige zusätzliche Erkrankungen bei Frühgeborenen. Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Atemnotsyndrome (95%) und Infektionen (93%) traten bei fast allen Patienten auf und auch Anämien (50%) und intrazerebrale bzw. intraventrikuläre Blutungen (41%) waren sehr häufige Befunde.

Innerhalb dieses sehr unreif geborenen Patientengutes spielt die ROP damit zwar eine wichtige Rolle, es treten aber auch viele andere, zum Teil sehr schwerwiegende, Erkrankungen auf, die eine ganz besondere medizinische Herausforderung und Verantwortung an alle Beteiligten darstellen.

5.2. Postnataler Sauerstoffbedarf

Es ist bekannt, dass die postnatale Gabe von Sauerstoff das Risiko an einer ROP zu erkranken deutlich erhöht. Sowohl Dauer als auch Konzentration spielen dabei eine Rolle.⁵¹ Der entscheidende Faktor scheint allerdings die Konstanz des kindlichen Sauerstoffpartialdruckes zu sein, da vor allem hier große Schwankungen mit schweren Stadien der ROP einhergehen.^{31;32;102}

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden keine Daten über die Schwankungsbreite der kindlichen Sauerstoffpegel erhoben. Auch Dauer und Konzentration der Sauerstoffgabe konnten nicht immer sicher ermittelt werden, da komplexe Krankheitsverläufe durch die zugrunde liegende Frühgeburtlichkeit häufige Ex- und Reintubationen, sowie wechselnde Therapie- und Beatmungsschemata nötig machten. Aus diesem Grund wurden die erhobenen Daten nicht für die weitere Analyse verwendet.

5.3. Behandelte Stadien der ROP

In der vorliegenden Arbeit wurden 105 von 110 Augen (95,5%) im Stadium 3 „plus“ behandelt. 4 Augen zeigten dabei Veränderungen in Zone I, 96 Augen in Zone II und in 5 Augen war die Vaskularisation bereits bis in Zone III fortgeschritten.

Im Stadium III ohne das Vorhandensein einer „plus“ Symptomatik wurden 3 der 110 Augen (2,7%) behandelt. Bei einem Patienten wurden beide Augen (eines in Zone II, das andere in Zone III) ohne „plus“ Symptomatik behandelt, da eine Herniotomie bevorstand und eine Verschlechterung der Befunde befürchtet wurde. Das dritte Auge wurde bei Veränderungen in Zone II mit behandelt, da das Partnerauge bereits Stadium 3 „plus“ entwickelt hatte.

2 von 110 Augen (1,8%) zweier verschiedener Patienten wurden im Stadium 4 behandelt. Ein Auge zeigte Veränderungen in Zone I entsprechend einem Stadium 4b und war bei Kontrolle bis zu Stadium 5 fortgeschritten. Das andere Auge zeigte Veränderungen in Zone II entsprechend einem Stadium 4a und entwickelte bis zum Kontrolltermin lediglich eine spitzwinklige Gefäßverziehung bei sonst stabiler Netzhautsituation.

Es wurden 5 der 110 Augen (4,5%) von 4 Patienten mit Veränderungen der Zone I behandelt. Von 4 Augen, die im Stadium 3 „plus“ koaguliert wurden schritten 2 bis Stadium 5 fort, die beiden anderen zeigten bei der Nachuntersuchung stabile Verhältnisse. Das fünfte Auge hatte bei Behandlung bereits Stadium 4b erreicht und zeigte danach Progredienz bis Stadium 5. Auch in der vorliegenden Arbeit zeigt sich damit eine deutlich schlechtere Prognose für Erkrankungen der Zone I.

6 Augen von 3 Patienten wurde jeweils zweimalig koaguliert. In allen Fällen war die Erkrankung nach der ersten Behandlung noch progredient mit weiter bestehender „plus“ Symptomatik. Nach der zweiten Behandlung waren die Befunde in allen 6 Augen deutlich rückläufig. 4 dieser 6 Augen konnten nachkontrolliert werden, alle zeigten dabei stabile Netzhautverhältnisse.

5.4. Intensität und Zeitpunkt der Laserbehandlung

Der Therapiezeitpunkt ist vor allem in Hinblick auf evidenzbasierte Screening-Empfehlungen wichtig, da dort möglichst alle zu therapierenden Patienten erfasst werden müssen.

In der vorliegenden Arbeit war das postmenstruelle und postnatale Alter zum Zeitpunkt der Laserbehandlung in 91,8% der Fälle bekannt. Die Patienten wurden durchschnittlich im postmenstruellen Alter von 36,14 ($\pm 2,06$) Wochen mit einer Spanne von minimal 32,6 bis maximal 42,3 Wochen behandelt. Die Behandlung erfolgte dabei durchschnittlich in einem postnatalen Alter von 11,20 ($\pm 2,04$) Wochen mit einer Spanne von minimal 6,7 bis maximal 15,1 Wochen nach Geburt.

Kein Patient wurde vor einem postmenstruellen Alter von 31 Woche therapiert und alle lagen somit innerhalb der aktuellen deutschen Screening-Empfehlungen.

Autor	Postmenstruelles Alter	Postnatales Alter	Behandlung
Diese Arbeit	36,1 \pm 2,1(32,6-42,3)	11,2 \pm 2,0 (6,6-15,1)	Laser
CRYO-ROP ²⁵	37 \pm 2,5	11,4 (6,7-23,9)	Kryo
ETROP ⁴¹	35,2 \pm 2,3 (30,6-42,1) 37,0 \pm 2,5 (31,9-46,6)	10,0 \pm 2,0 (prethreshold) 11,9 \pm 2,2 (threshold)	Laser
Ells et al. ⁴²	37,7 \pm 2,8 (32-44)	12,3 \pm 2,96 (4,4-19,7)	
Jandeck et al. ⁷⁷	36,6 \pm 2,7 (32,1-42,7) 37,7 \pm 2,4 (34,3-43)	11,0 \pm 2,1 (6,9-15,7) 10,9 \pm 2,6 (6,4-17)	Laser Kryo
Payseeet al. ¹⁰⁰	36,3 (32-42,3) 36,0 (31-43,3)		Laser Kryo

Tabelle 5-3: Therapiezeitpunkt im Vergleich mit anderen internationalen Studien

Die Anzahl der pro Behandlung gesetzten Laserherde konnte in nur 70,6% (n=84) der behandelten Augen ermittelt werden. Auch war in vielen Fällen die Zahl der Herde nicht für die jeweiligen Augen getrennt dokumentiert, so dass der Mittelwert von 1019 (± 253) Herden pro Auge nur ein Anhalt sein kann und nicht für weitere Auswertungen benutzt wurde. Der Vergleich mit anderen Veröffentlichungen^{41;77} zeigt, dass dort zwischen 600 und 2000 Herden benutzt wurden.

5.5. Visus

Zur Entwicklung des Visus bei Frühgeborenen mit und ohne ROP wurden zahlreiche Studien durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, dass Frühgeburtlichkeit an sich den Visus in den ersten Lebensjahren reduziert^{47;71} und diese Reduktion mit der Schwere einer ROP korreliert.^{36;37;47;71}

Um Therapieergebnisse postoperativ beurteilen und vergleichen zu können wurde bereits in der Cryo-ROP Studie²⁵ der Begriff des „unfavorable outcome“ für das Visusergebnis definiert. Hierbei handelt es dabei um einen Fernvisus $\leq 0,1$. In Anlehnung an diese Definition wurden die Patienten nach den bereits angeführten Kriterien in zwei Gruppen mit „gutem“ oder „schlechtem“ Visusergebnis aufgeteilt.

77,3% (n=92) der behandelten Augen konnten nachuntersucht werden. In 25% (n=23) dieser Fälle war eine Visusbestimmung nicht möglich. 82,6% (n=57) der übrigen 69 Augen erreichten nach der getroffenen Einteilung einen „guten“ Visus, in 17,4% (n=12) der Fälle konnte ein „schlechter“ Visus ermittelt werden.

Bei einem Vergleich der erhobenen Daten mit anderen Studien muss beachtet werden, dass die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit in der vorliegenden Arbeit mit 26 ($\pm 17,61$) Monate nach Laserbehandlung sehr heterogen ist. Mit einem Durchschnittsalter von 2,38 ($\pm 1,47$) Jahren am Kontrolltermin wurden viele sehr junge Patienten untersucht, so dass eine genaue Bestimmung mit Lesetafeln nur in 25% der Fälle möglich war. Bei 55% der Patienten musste auf eine naturgemäß ungenauere Beobachtung der Fixations- und Folgebewegungen zurückgegriffen werden.

Grosse bisher veröffentlichte Studien^{94;100;101} die sich explizit mit Visusergebnissen nach Therapie einer ROP befassten, verwendeten nicht die in der vorliegenden Arbeit benutzte Definition eines „unfavorable outcome“, so dass kein direkter Vergleich gezogen werden kann.

5.6. Refraktion

Zur Myopieinzidenz finden sich in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben. Während die Wahrscheinlichkeit eine Myopie zu entwickeln für Frühgeborene meist gegenüber termingeborenen Kindern erhöht ist^{39;48;96} kamen andere Arbeiten zu dem Ergebnis, dass die Myopierate bei einem Geburtsgewicht zwischen 500g und 999g¹²⁸ oder einer ROP < Stadium 3¹⁰⁴ nicht wesentlich ansteigt. Mehrere Studien zeigten, dass die Myopieinzidenz bei allen Stadien der ROP erhöht^{18;27;95;97;106} und auch mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert ist.^{18;27;95} Andere Autoren finden eine erhöhte Inzidenz nur für Fälle in denen die ROP mindestens Stadium 3 erreicht hat.¹⁰⁴ In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei 58,8% der behandelten Augen eine Myopie, 27,5% der behandelten Augen entwickelten dabei eine hohe Myopie < -5,0dpt.

Patientengruppe	Myopieinzidenz
Termingeborene	6 – 9 % ^{39;48}
Frühgeborene ohne ROP	10 – 16 % ^{18;95}
Frühgeborene mit ROP (alle Stadien)	16 – 50 % ^{18;95;97}
Frühgeborene mit ROP Stadium 3 < „threshold“	40 – 62% ^{106;128}
Frühgeborene mit therapierter ROP	59% (diese Arbeit)

Tabelle 5-4: Myopieinzidenz verschiedener Patientengruppen in bisher veröffentlichten Studien

Sowohl Vorderkammertiefe als auch axiale Bulbuslänge²⁰ und vor allem der Linsendurchmesser²⁴ scheinen die entscheidenden Faktoren der Myopie zu sein, die sich vor allem im ersten Lebensjahr entwickelt¹⁰⁵.

Studien^{24;100;101}, die sich bisher mit der Entwicklung einer Myopie nach Therapie einer ROP beschäftigt haben, verglichen die Ergebnisse nach Kryokoagulation mit denen nach Laserkoagulation. Es finden sich dabei Werte für das mittlere sphärische Äquivalent von -2,2 bis -4,48 dpt in der Lasergruppe und -3,28 bis -7,65 dpt in der kryokoagulierten Gruppe. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich für das gesamte Patientengut ein mittleres sphärisches Äquivalent von -2,4 ($\pm 4,2$) dpt und für die myopen Augen alleine von -4,9 ($\pm 3,8$) dpt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen im Vergleich mit bereits veröffentlichten Ergebnissen anderer Autoren, dass nach Koagulationsbehandlung der ROP eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Myopie besteht. Die Ausprägung der Myopie ist dabei nach Laserbehandlung geringer als in vergleichbaren Studien nach Kryokoagulation^{24;100;101}.

5.7. Anatomische Ergebnisse

Vordere Augenabschnitte

An den vorderen Augenabschnitten der behandelten Augen zeigte sich in 93,5% ein Normalbefund. Beide Augen eines Patienten mit beidseitiger totaler Ablatio hatten eine Rubeosis entwickelt. Beide Augen eines anderen Patienten mit beidseitiger und ein Auge eines Patienten mit einseitiger totaler Ablatio wiesen Hornhauttrübung und eine flache Vorderkammer auf. Keine dieser Veränderungen konnte auf eine direkte Komplikation der Laserkoagulation zurückgeführt werden.

Hintere Augenabschnitte

Auch für die anatomische Netzhautsituation wurde in der Cryo-ROP Studie²⁵ ein „unfavorable outcome“ definiert. Es handelt sich dabei um eine die Zone I betreffende Netzhautablösung, eine Makulafalte oder retrolentales Gewebe. Bei allen 92 (100%) nachuntersuchten Augen konnte die anatomische Situation bestimmt werden.

Die Auswertungen der vorliegenden Arbeit zeigen mit 9,8% „unfavorable outcome“ ebenso sehr gute Ergebnisse der Laserkoagulation wie bereits veröffentlichte Studien^{77;94;101;120}. Vor allem im Vergleich zu Ergebnissen nach Kryokoagulation konnte erneut ein deutlicher Vorteil gezeigt werden.

Autor	„unfavorable outcome“	Behandlung
Diese Arbeit	9,8%	Laserkoagulation
CRYO-ROP ²⁵	21,8	Kryokoagulation
ETROP ⁴¹	9,1%	Laser prethreshold
	15,6%	Laser threshold
Jandeck et al. ⁷⁷	1%	Laserkoagulation
	6,6%	Kryokoagulation
Pearce et al. ¹⁰¹	7%	Laserkoagulation
	31%	Kryokoagulation
Seiberth et al. ¹²⁰	7%	Laserkoagulation
Ng et al. ⁹⁴	10%	Laserkoagulation
	19%	Kryokoagulation

Tabelle 5-5 Vergleich des anatomischen Ergebnisses mit anderen internationalen Studien

9 von 92 nachuntersuchten Augen (9,8%) zeigten ein „unfavorable outcome“. 6 Augen von 4 Patienten hatten dabei eine kompletten Ablatio im Sinne eines Stadium 5, 1 Auge eine flache zentrale Ablatio im Sinne eines Stadium 4b und 2 Augen eines Patienten eine Makulaverziehung entwickelt.

Hartnett et al.⁶³ untersuchten, welche ophthalmologischen Anzeichen nach Laserkoagulation auf ein Fortschreiten der ROP hindeuten. Es zeigte sich, dass bei vermehrten Trübungen im Glaskörperraum, einer Anhebung der Leiste über 6 oder mehr Stunden und Anzeichen einer „plus disease“ in 2 oder mehr Quadranten das Risiko ein operationsbedürftiges Stadium (\geq Stadium 4) der Erkrankung zu entwickeln erhöht ist.

Mit einem „unfavorable outcome“ von lediglich 9,8% konnten in der vorliegenden Arbeit die guten Ergebnisse anderer Studien in Bezug auf die anatomische Netzhautsituation nach Laserkoagulation bestätigt werden.

5.8. Motilität, Stellung und Nystagmus

Strabismus (45%), Einschränkung der Blickbewegung (21,7%) und Nystagmus (21,7%) wurden in der vorliegenden Arbeit relativ häufig festgestellt. In wie weit dies Ausdruck der ROP, der Therapie oder der Frühgeburtlichkeit mit ihren komplexen zusätzlichen Erkrankungen an sich ist, lies sich mit den vorliegenden Daten nicht eindeutig klären. Ng et al.⁹⁴ fanden in ihrem behandelten Patientengut mit 62% Strabismusinzidenz ähnliche Werte, ein Vergleich dieser Ergebnisse ist aber schwierig, da keine einheitliche Befunderhebung und Dokumentation gegeben ist.

5.9. Vergleich von Laser- und Kryokoagulation

Die multizentrische Cryo-ROP²⁵ Studie konnte bereits 1988 zeigen, dass die Kryokoagulation eine sehr Erfolg versprechende Behandlungsmöglichkeit der akuten ROP darstellt. Schon vor Beendigung der Studie wurden vorläufige Ergebnisse veröffentlicht, die eine Reduktion des „unfavorable outcome“ von 43% auf 21,8% der Augen bei Behandlung der peripheren avaskulären Netzhaut zeigten.

Viele neuere Studien konnten seit dem zeigen, dass die Laser-Photokoagulation zu mindestens ebenso guten, meist aber sogar zu deutlich besseren Ergebnissen in allen Bereichen führte.

Anatomische Situation und Funktion

Die anatomische Situation nach Laserkoagulation wurde in mehreren Studien untersucht^{10;34;53;120;127} und auch direkt mit der nach Kryokoagulation verglichen^{23;24;73;77;87;91;94;100;101}. Ein „unfavorable outcome“ zeigte je nach Studie bei Laserbehandlung zwischen 1% und 13% und im Vergleich dazu bei 6,6% bis 44% nach Kryobehandlung. In allen Studien war die Laserkoagulation der Kryokoagulation überlegen. Dies zeigte sich vor allem für Erkrankungen der Zone I in denen die Erfolgsquote von 25% auf 83% gesteigert werden konnte.^{16;26}

Auch die Sehschärfe wurde in mehreren Studien^{94;100;101} verglichen. Es konnte übereinstimmend gezeigt werden, dass auch hier die Laserbehandlung bessere Ergebnisse ermöglicht als die Behandlung mit Kryokoagulation.

Der Grund für die besseren Ergebnisse nach Laserkoagulation in Bezug auf anatomische Situation und Sehschärfe ist zurzeit noch nicht abschließend geklärt. Angenommen wird aber, dass vor allem die unterschiedliche Art der Gewebeschädigung, ein sich vermehrt entwickelnder retinaler Zug und ein stärkerer Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke bei Kryokoagulation eine entscheidende Rolle spielen.^{77;94;141;144}

Refraktionsfehler

In mehreren vergleichenden Studien^{2;23;24;81;105} konnte gezeigt werden, dass Augen die mit Kryokoagulation behandelt wurden nach einem Beobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren signifikant myoper waren als jene nach Laserkoagulation.

Applizierbarkeit und Nebenwirkungen

Neben den oben besprochenen besseren Ergebnissen nach Laserkoagulation wurde auch in praktisch allen Studien die bessere Verträglichkeit der Behandlung mit geringeren postoperativen Schmerzen durch die noch sehr jungen Patienten festgestellt. Auch die einfachere Handhabung und leichtere Transportierbarkeit des Lasers mit einem Kopfophthalmoskop und indirekter Ophthalmoskopie stellt einen wesentlichen Vorteil gegenüber der Kryokoagulation dar. Nicht zuletzt können Erkrankungen der Zone I im Gegensatz zur Kryosonde mit dem transpupillaren Laser gut erreicht und behandelt werden.

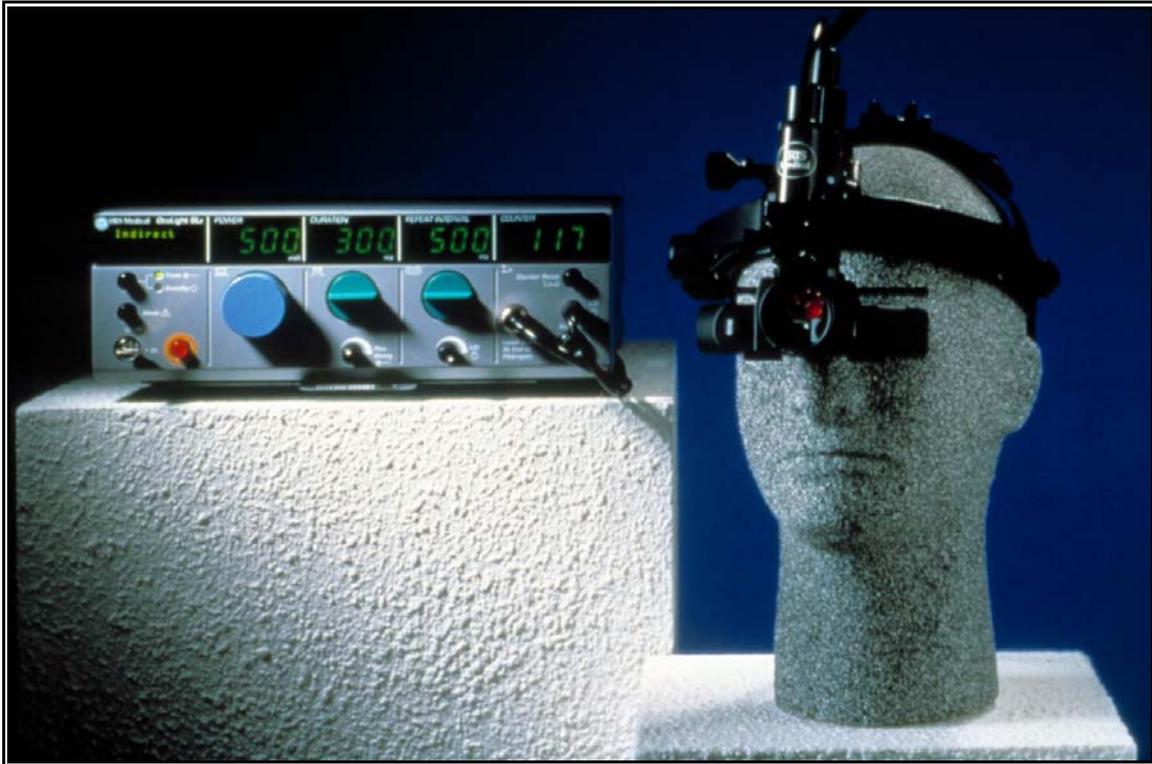


Abbildung 5-1: Diodenlaser mit Kopfhthalmoskop (Univ.-Augenklinik München)

Zusammenfassung

Obwohl die vorliegende Arbeit keinen direkten Vergleich zwischen Laser- und Kryokoagulation vornimmt, konnten doch in allen Bereichen die bisher in anderen Studien veröffentlichten guten Ergebnisse einer Laserbehandlung bestätigt werden. Sowohl in Bezug auf die anatomische als auch die funktionelle Situation ergeben sich nach Laserkoagulation bessere Resultate. Die Behandlung ist für die sehr jungen Patienten komplikations- und stressärmer und wird wegen der geringeren Nebenwirkungen auch postoperativ besser toleriert. Nicht zuletzt stellt auch die bessere Applizierbarkeit einen entscheidenden Vorteil gegenüber der Kryokoagulation dar.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Photokoagulation mit dem Diodenlaser bei besseren postoperativen Ergebnissen eine komplikationsärmere und schonendere Behandlung darstellt als die Kryokoagulation und sich deshalb in der letzten Zeit auch immer mehr als Standardtherapie der akuten ROP durchgesetzt hat.

5.10. Aktueller Stand und Ausblick

Das Wissen über Pathogenese, Therapie und Prognose der ROP wurden durch viele Studien und Erfahrung erweitert. Trotzdem bleiben noch etliche Fragen offen, die widersprüchlich in der aktuellen Literatur diskutiert werden.

Epidemiologische Entwicklung

Die Überlebensrate immer unreiferer Frühgeborener steigt durch verbesserte neonatologische Möglichkeiten.^{38;75;114} Während dabei die Erblindung durch ROP in sinkt¹³⁰, finden sich über die Inzidenz der ROP in der Literatur der letzten Jahre durchaus widersprüchliche Angaben. Während einige Studien eine Abnahme^{13;50;74;80;114} zeigen, fanden andere Autoren eine Zunahme.^{60;61;85;149}

Vor allem die 2004 erschienene Arbeit von Hameed et al.⁶¹ zeigt weitere Fragen auf. Dabei wurden alle Kinder die mit einem Geburtsgewicht $\leq 1250\text{g}$ in einem bestimmten Gebiet Englands während der 90er Jahre geboren wurden betrachtet und in 2 Gruppen (1990-1994 und 1995-1999) verglichen. Es zeigte sich neben einer signifikant höheren Überlebensrate der jungen Patienten in der späteren Gruppe eine Zunahme der Inzidenz schwerer ROP Fälle um das vierfache. Während frühere Studien^{85;145} die gleich bleibende oder steigende Inzidenz mit einer Verschiebung zu jetzt überlebenden unreiferen Frühgeborenen⁶² erklärten, zeigte sich auch nach Berücksichtigung der höheren Überlebensrate in der späteren Gruppe ein erhöhtes Risiko eine schwere ROP zu entwickeln. Den Grund für diese Entwicklung zu finden sehen die Autoren als wichtige Aufgabe der nächsten Zeit.

Dadurch, dass immer unreifere Kinder überleben, deren retinale Gefäßentwicklung zu einem immer früheren Zeitpunkt durch die Geburt unterbrochen wird, verlagern sich auch die Veränderungen der ROP zunehmend in Zone I¹⁰⁷. Erkrankungen der Zone I werden damit häufiger beobachtet und diese können sich auch aggressiver verhalten als die bisher häufiger beobachteten Erkrankungen der Zone II.¹²²

Ein großes Problem könnte die ROP in aufstrebenden Schwellenländern darstellen, wenn hier in Zukunft die Überlebenschancen immer unreiferer Kinder durch bessere pädiatrische Versorgung steigen und sich die Zahl der ROP Fälle erhöhen werden.⁵⁷ Azad et al.⁸ kommen zu dem Schluss, dass in solchen Ländern auch die Kryotherapie wegen Ihrer dort höheren Verfügbarkeit und auch aus ökonomischen Gründen wieder eingesetzt werden könnte.

Risikofaktoren

Sowohl auf mütterlicher als auch auf kindlicher Seite wurden viele Risikofaktoren der ROP bereits beschrieben, andere dagegen untersucht und verworfen. Zu den inzwischen gesicherten zählen

auf kindlicher Seite:

- geringes Gestationsalter^{3;70}
- geringes Geburtsgewicht^{3;70}
- niedriger APGAR-Score¹³⁴
- lange Dauer der parenteralen Ernährung^{3;143}
- Dauer von Sauerstoffgabe und Schwankung des Sauerstoffpartialdruckes⁷⁰
- hohe Anzahl an benötigten Bluttransfusionen^{3;4;11;66}
- Niereninsuffizienz³

auf mütterlicher Seite:

- Essenzielle Hypertonie vor der Schwangerschaft⁷²

Mehrer Studien zeigen auch, dass immer wieder Neugeborene mit einem Geburtsgewicht >1500g und sogar >2000g eine ROP entwickeln.^{7;19;44;50;78;116}

Vor allem Chiang et al.¹⁹ fanden in Ihrer Studie eine große Anzahl von Kindern mit einem Geburtsgewicht >1500g und stellen die These auf, dass schwere Systemerkrankungen ein von Geburtsgewicht und –alter unabhängiger Risikofaktor sein könnte.

Screening und Indikation zur Therapie

Ein Screening Programm sollte ernsthafte Erkrankungen sicher aufspüren, kosteneffizient sein und unnötige Untersuchungen minimieren.^{26;79;112} Aktuelle Diskussionen betreffen deshalb auch die zu empfehlenden Screening-Kriterien der ROP. In der folgenden Tabelle sind die Screening-Kriterien verschiedener Länder dargestellt, die meist aus den Daten der CRYO-ROP Studie²⁵ entwickelt wurden. Besondere Beachtung wird dabei vor allem den unreifsten Patienten und denen, die trotz höheren Geburtsgewichtes oder -alters aufgrund schwerer systemischer Erkrankungen ein erhöhtes Risiko einer ROP Entwicklung aufweisen gelten.

Land	Geburtsgewicht	Gestationsalter	Erstuntersuchung
Kanada ¹⁴	≤1500g	≤30	4-6 Wo PNA
USA ⁶	≤1500g	≤28	4-6 Wo PNA 33 Wo PMA
UK ¹³⁵	≤1500g	≤31	6-7 Wo PNA
Sweden ⁸⁶	≤1500g	≤32	5-6 Wo PNA
Spain ³³	≤1250g	≤30	
Dänemark ⁴⁹	≤1750g	≤32	
Niederlande ¹¹⁷	<1500g	<32	4-9 Wo PNA
Schweiz ⁹	≤1500g		33 Wo PMA
Deutschland ²¹	≤1500g	<32	5 Wo PNA

Tabelle 5-6: Screening Kriterien verschiedener Ländern nach Ells et al.⁴² und Jandek et al.⁷⁶

Da die Definition von „threshold disease“ wie sie für die Zone II Erkrankungen gebräuchlich ist, für Augen in denen die Zone I betroffen ist unzureichend sein könnte¹⁰⁷, war es Ziel der 2003 veröffentlichten ETROP-Studie^{41;45} zu untersuchen ob eine frühzeitigere Therapie als bisher einen zusätzlichen Benefit zeigen würde.

Zu diesem Zweck wurden eine zusätzliche Einteilung der ROP in Typ 1 (Zone I jedes Stadium mit „plus“, Zone I Stadium 3 ohne „plus“, Zone II Stadium 2 oder 3 mit „plus“) und Typ 2 (Zone I Stadium 1 oder 2 ohne „plus“, Zone II Stadium 3 mit „plus“) getroffen. Die Autoren konnten eine signifikante Reduktion ungünstiger Verläufe durch Ausweitung der Therapieindikation zeigen, die auch von anderen Studien bestätigt wurden.¹⁴⁰ Auch in Deutschland wurden deshalb folgende Screening-Kriterien und Ergänzungen zur Indikation einer Koagulationstherapie empfohlen.^{55;56}

Screening

- Erstuntersuchung bei Kindern mit einer Schwangerschaftsdauer unter 27 vollendeten Wochen bei einem errechneten Gestationsalter von vollen 31 Wochen. Bei Kindern über 27 Wochen nach Vollendung der 4. Lebenswoche.
- Folgeuntersuchungen in zweiwöchentlichem Abstand sofern noch keine Therapieindikation besteht. Bei Vaskularisationsgrenze in Zone I oder Zone II Stadium 2 Erkrankungen wöchentlich. Innerhalb einer Woche bei Zone I Stadium 1 oder 2 und Zone II Stadium 3.

Therapieindikation

- Erkrankungen der Zone I in jedem Stadium mit „plus“ Symptomatik
- Erkrankungen der Zone I im Stadium 3
- Erkrankungen der Zone II im Stadium 2 oder Stadium 3 mit „plus“ Symptomatik

Da die Patienten im Rahmen der ETROP Studie früher behandelt wurden, traten dabei auch systemische Komplikationen wie Apnoe, Bradykardie und Reintubation häufiger auf. Dies wird durch das komplexe Krankheitsbild der extreme Frühgeburtlichkeit erklärt und macht eine noch intensivere Zusammenarbeit mit den betreuenden pädiatrischen Ärzten nötig.

Mehr Beachtung muss aber eventuell auch den oben bereits angesprochenen Fälle von Kindern mit einem Geburtsgewicht >1500g gelten. Auch hier ist eine intensive Zusammenarbeit mit pädiatrischen Zentren wichtig, da diese relativ reifen Kinder eine ROP meist aufgrund schwerer systemischer Erkrankungen, Operationen in Vollnarkose und starken Blutverlusten entwickeln.⁷⁸

Prävention und neue Behandlungsansätze

Zur Prävention bei drohender ROP wurden bereits viele verschiedene Therapieansätze mit mäßigem Erfolg versucht.

Die LIGHT-ROP^{89;113} Studie versuchte den Metabolismus und das Entstehen freier Radikale in der Retina der Frühgeborenen durch sofortige postnatale Lichtreduktion in den pädiatrischen Einrichtungen zu senken. Im Rahmen der STOP-ROP¹³⁶ Studie wurde versucht das Fortschreiten der Erkrankung zu einem behandlungsbedürftigen Stadium zu verhindern indem die hypoxische Phase durch zusätzliche Sauerstoffgabe gemindert werden sollte. Es konnte jedoch durch keine dieser Maßnahmen eine signifikante Besserung der Erkrankung oder Reduktion der Inzidenz erzielt werden.

Die prophylaktische Gabe von Vitamin E wurde mehrmals untersucht.²² Abgesehen davon, dass die Wirksamkeit nicht an allen Studien nachgewiesen werden konnte, trat unter dieser Therapie auch eine erhöhte Inzidenz von nekrotisierender Enterokolitis und Sepsis auf, so dass der prophylaktische Einsatz von Vitamin E momentan nicht durchgeführt wird.⁹³

Untersucht wurde auch der Einfluss von postnataler Surfactantgabe und antenataler Steroidgabe. Für Surfactant fanden sich dabei keine einheitlichen Ergebnisse. Während einige Studien^{12;68;109} keinen Effekt auf Inzidenz und Schweregrad einer ROP nachweisen konnten zeigten andere eine positive Wirkung.^{103;110;129} Auch für die antenatale Gabe von Steroiden konnte eine protektive Wirkung nicht sicher nachgewiesen werden.^{35;67}

Die einzig wirklich wirksame Prävention stellt daher im Moment ein engmaschiges Screening gefährdeter Säuglinge mit rechtzeitiger Intervention und die immer genauer zu steuernde Sauerstoffgabe in pädiatrischen Zentren dar.

Um die entscheidende Beurteilung des Schweregrades der ROP auch in peripheren Krankenhäusern immer suffizient gewährleisten zu können, wird neben der Vereinheitlichung der Untersuchung durch strikte Leitlinien auch an einer Bildgebung per Funduskamera und nachfolgender Beurteilung in speziellen Zentren gearbeitet.^{118;121;148} Noch scheint die Qualität der Aufnahmen zu gering und auch die nötige Vernetzung der Kliniken fehlt, aber bei weiterem technischen Fortschritt in Bildgebung, Datenübertragung und Datenverarbeitung könnte ein Erfolg versprechendes Konzept entstehen.

Neben dem optimalen Behandlungszeitpunkt stehen auch neue Therapiemethoden im Blickfeld der Forschung. Während sich die Laserbehandlung als invasive Standardtherapie durchgesetzt hat, betrachten neuere Studien vor allem das Ungleichgewicht von Faktoren welche die Gefäßneubildung fördern oder hemmen.⁴⁰ Während schon viele die Angiogenese fördernde Stoffe wie z.B. „vascular endothelial growth factor (VEGF)^{1;5;40;88;146}“, „basic fibroblast growth factor (bFGF)¹²⁴“ und „insulin like growth factor 1 (IGF-1)^{64;126}“ gefunden wurden, sind bisher nur wenige antiangiogenetische Faktoren (z.B. 16k-Prolaktin) bekannt.⁴⁰ Solche zu finden und/oder herzustellen könnte vielleicht der Weg zu einer neuartigen Therapie und Prävention der ROP sein.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Retinopathia praematurorum (ROP) stellt eine Erkrankung der unreifen Netzhaut Frühgeborener in Folge ungeordneter Gefäßneubildung dar. Dadurch, dass immer jüngere und unreifere Kinder überleben bleibt die ROP trotz sich stetig weiter verbessernder neonatologischer Versorgung eine ernst zu nehmende Bedrohung. Zur Behandlung der akuten Erkrankung steht momentan vor allem die Laserkoagulation der avaskulären Netzhaut zur Verfügung.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es die anatomische und funktionelle Situation nach Diodenlaser-Koagulation zu untersuchen und retrospektiv die epidemiologischen Daten der behandelten Patienten auszuwerten.

Zu diesem Zweck wurden die Daten von 61 Patienten erhoben, die in einem Zeitraum von $5\frac{7}{12}$ Jahren an der Universitäts-Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München wegen einer akuten ROP mit dem Diodenlaser behandelt wurden. Die Patienten wurden erneut einbestellt und anhand eines einheitlichen Nachbeobachtungsbogens untersucht.

Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 683 (± 174) Gramm, das mittlere Gestationsalter bei 24,9 ($\pm 1,59$) Wochen. Die Frühgeborenen wurden durchschnittlichen in einem postmenstruellen Alter von 36,14 ($\pm 2,06$) Wochen bzw. einem postnatalen Alter von 11,20 ($\pm 2,04$) Wochen behandelt. Dabei konnte keine Änderung der epidemiologischen Daten innerhalb des beobachteten Zeitraumes gezeigt werden. Alle therapierten Patienten wurden dabei durch die aktuellen Screening-Kriterien erfasst. Kein Frühgeborenes wurde vor einem postmenstruellen Alter von 31 Wochen bzw. einem postnatalen Alter von 6 Wochen behandelt. 95,5% der Patienten wiesen zum Therapiezeitpunkt eine Erkrankung in Stadium 3 in Zone II mit Plussymptomatik auf.

Für eine Nachuntersuchung standen die Daten von 77% der behandelten Patienten zur Verfügung. Bei Betrachtung der anatomischen Situation wiesen lediglich 9,8% der behandelten und nachuntersuchten Augen einen „unfavorable outcome“ nach Definition der Cryo-ROP Studie²⁵ auf. In Bezug auf die funktionellen Ergebnisse erreichten 82,6% der nachuntersuchten Augen nach einer, an den Kriterien der CRYO-ROP Studie orientierten, Einteilung ein „gutes“ postoperatives Visusergebnis.

Als eine bekannte Komplikation der Koagulationsbehandlung wurde die Inzidenz und Ausprägung einer Myopie nach Diodenlaserkoagulation ermittelt. Mit einer Inzidenz von 59% im behandelten Patientengut zeigte sich eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit sowohl gegenüber Termingeborenen, als auch gegenüber Frühgeborenen die lediglich ein nicht behandlungsbedürftiges Stadium der ROP entwickelten. Die Ausprägung der Myopie war mit -2,4 ($\pm 4,2$) dpt aber geringer als vergleichbare Studien nach einer Behandlung mit Kryokoagulation gezeigt hatten.

Die Diodenlaserkoagulation zeigte eine insgesamt gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der Therapie behandlungsbedürftiger Stadien der ROP. Sie stellt damit eine der Kryokoagulation überlegene Behandlungsmöglichkeit der akuten ROP dar.

Während sich die Diodenlaserkoagulation als Standardtherapie etabliert, werden immer neuere Erkenntnisse über die genaue Pathogenese der Erkrankung, vor allem auf zellulärer Ebene, veröffentlicht. Durch pharmakologischen Einsatz antiangiogenetischer Faktoren könnte in Zukunft eine bessere Prävention und Therapie möglich werden.

7. DEFINITIONEN UND ABKÜRZUNGEN

Retinopathia praematurorum (ROP)

Frühgeborenenretinopathie, Retinopathy of prematurity

Schwangerschaftswoche (SSW)

Schwangerschaftsdauer seit dem 1. Tag der letzten Regelblutung

Frühgeburtlichkeit

Geburt vor Beendigung der 37. Schwangerschaftswoche

Gestationsalter (GA)

Geburtsalter in vollendeten Schwangerschaftswochen

Postnatales Alter (PNA)

Chronologisches Alter in Tagen oder Wochen nach der Geburt

Postmenstruelles Alter (PMA)

Summe aus Gestationsalter und postnatalem Alter

Threshold disease²⁵

Schwellenwert Erkrankung, eine ROP in Zone 1 oder 2 im Stadium 3 mit extraretinalen Proliferationen über 5 zusammenhängenden oder insgesamt 8 unterbrochene Stunden in Verbindung mit einer „plus disease“

Prethreshold disease²⁵

Zone I jedes Stadium unterhalb von threshold, Zone II Stadium 2 „plus“, Zone II Stadium 3 ohne „plus“, Zone II Stadium 3 mit „plus“ allerdings weniger als 5 zusammenhängende oder 8 unterbrochene Uhrzeiten

Typ 1 ROP⁴¹

Zone I jedes Stadium mit „plus“, Zone I Stadium 3 ohne „plus“, Zone II Stadium 2 oder 3 mit „plus“)

Typ 2 ROP⁴¹

Zone I Stadium 1 oder 2 ohne „plus“, Zone II Stadium 3 mit „plus“

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Agostini HT, Hansen LL. [Angioproliferative retinal disease caused by ischemia]. *Ophthalmologie* 2003;**100**:371-7.
2. Algawi K, Goggin M, O'Keefe M. Refractive outcome following diode laser versus cryotherapy for eyes with retinopathy of prematurity. *Br.J.Ophthalmol.* 1994;**78**:612-4.
3. Allegaert K, De Coen K, Devlieger H. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. *Br.J.Ophthalmol.* 2004;**88**:239-42.
4. Allegaert K, Vanhole C, Casteels I, Naulaers G, Debeer A, Cossey V et al. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *J.AAPOS.* 2003;**7**:34-7.
5. Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat.Med.* 1995;**1**:1024-8.
6. American Academy of Ophthalmology, American Academy of Pediatrics, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2001;**108**:809-11.
7. Andruscavage L, Weissgold DJ. Screening for retinopathy of prematurity. *Br.J.Ophthalmol.* 2002;**86**:1127-30.
8. Azad RV, Pasumala L, Kumar H, Talwar D, Pal R, Paul VK et al. Prospective randomized evaluation of diode-laser and cryotherapy in prethreshold retinopathy of prematurity. *Clin.Experiment.Ophthalmol.* 2004;**32**:251-4.
9. Bossi E, Koerner F. Retinopathy of prematurity. *Intensive Care Med.* 1995;**21**:241-6.

10. Brooks SE, Johnson M, Wallace DK, Paysse EA, Coats DK, Marcus DM. Treatment outcome in fellow eyes after laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Am.J.Ophthalmol.* 1999;**127**:56-61.
11. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson C, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective, randomized study. *Pediatrics* 1999;**104**:514-8.
12. Brunner-Di Pietro D, Bossi E, Koerner F. Screening for retinopathy of prematurity after surfactant treatment. *Eur.J.Pediatr.* 1995;**154**:S90-S94.
13. Bullard SR, Donahue SP, Feman SS, Sinatra RB, Walsh WF. The decreasing incidence and severity of retinopathy of prematurity. *J.AAPOS.* 1999;**3**:46-52.
14. Canadian Association of Pediatric Ophthalmologists Ad Hoc Committee on Standards of Screening Examination for Retinopathy of Prematurity. Guidelines for screening examinations for retinopathy of prematurity. *Can.J.Ophthalmol.* 2000;**35**:251-2.
15. Cantolino SJ, O'Grady GE, Herrera JA, Israel C, Justice J, Jr., Flynn JT. Ophthalmoscopic monitoring of oxygen therapy in premature infants. Fluorescein angiography in acute retrolental fibroplasia. *Am.J.Ophthalmol.* 1971;**72**:322-31.
16. Capone A, Jr., Diaz-Rohena R, Sternberg P, Jr., Mandell B, Lambert HM, Lopez PF. Diode-laser photocoagulation for zone 1 threshold retinopathy of prematurity. *Am.J.Ophthalmol.* 1993;**116**:444-50.
17. Cats BP, Tan KE. Retinopathy of prematurity: review of a four-year period. *Br.J.Ophthalmol.* 1985;**69**:500-3.
18. Cats BP, Tan KE. Prematures with and without regressed retinopathy of prematurity: comparison of long-term (6-10 years) ophthalmological morbidity. *J.Pediatr.Ophthalmol.Strabismus* 1989;**26**:271-5.

19. Chiang MF, Arons RR, Flynn JT, Starren JB. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000: analysis of a comprehensive New York state patient database. *Ophthalmology* 2004;**111**:1317-25.
20. Choi MY, Park IK, Yu YS. Long term refractive outcome in eyes of pre-term infants with and without retinopathy of prematurity: comparison of keratometric value, axial length, anterior chamber depth, and lens thickness. *Br.J.Ophthalmol.* 2000;**84**:138-43.
21. Clemens S, Eckardt C, Gerding H, Grote A, Jandeck C, Kellner U et al. [Ophthalmological screening studies in newborn infants. German Ophthalmological Society]. *Ophthalmologe* 1999;**96**:257-63.
22. Committee on Fetus and Newborn. Vitamin E and the prevention of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1985;**76**:315-6.
23. Connolly BP, McNamara JA, Sharma S, Regillo CD, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998;**105**:1628-31.
24. Connolly BP, Ng EY, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology* 2002;**109**:936-41.
25. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multi-center trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch.Ophthalmol.* 1988;**106**:471-9.
26. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multi-center trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. *Arch.Ophthalmol.* 1990;**108**:195-204.
27. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The natural ocular outcome of premature birth and retinopathy. Status at 1 year. *Arch.Ophthalmol.* 1994;**112**:903-12.

28. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multi-center trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Snellen visual acuity and structural outcome at 5 1/2 years after randomization. *Arch.Ophthalmol.* 1996;**114**:417-24.
29. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multi-center Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch.Ophthalmol.* 2001;**119**:1110-8.
30. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multi-center trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: natural history ROP: ocular outcome at 5(1/2) years in premature infants with birth weights less than 1251 g. *Arch.Ophthalmol.* 2002;**120**:595-9.
31. Cunningham S, Fleck BW, Elton RA, McIntosh N. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. *Lancet* 1995;**346**:1464-5.
32. Cunningham S, Mccolm JR, Wade J, Sedowofia K, McIntosh N, Fleck B. A novel model of retinopathy of prematurity simulating preterm oxygen variability in the rat. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 2000;**41**:4275-80.
33. de la Cruz Bertolo FJ, Pallas Alonso CR, Tejada PP. [Screening for retinopathy of prematurity: reliability]. *An.Esp.Pediatr.* 1999;**50**:156-60.
34. DeJonge MH, Ferrone PJ, Trese MT. Diode laser ablation for threshold retinopathy of prematurity: short-term structural outcome. *Arch.Ophthalmol* 2000;**118**:365-7.
35. DeJonge MH, Khuntia A, Maisels MJ, Bandagi A. Bilirubin levels and severe retinopathy of prematurity in infants with estimated gestational ages of 23 to 26 weeks. *J.Pediatr.* 1999;**135**:102-4.
36. Dobson V, Quinn GE, Summers CG, Saunders RA, Phelps DL, Tung B et al. Effect of acute-phase retinopathy of prematurity on grating acuity development in the very low birth weight infant. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 1994;**35**:4236-44.

37. Dogru M, Shirabe H, Nakamura M, Sekiya Y, Matsuno M, Taoka K et al. Development of grating acuity in infants with Retinopathy of Prematurity. *Acta Ophthalmol.Scand.* 1999;**77**:72-5.
38. Donahue SP. Retinopathy of prematurity. *Br.J Ophthalmol* 2002;**86**:1071.
39. Dowdeswell HJ, Slater AM, Broomhall J, Tripp J. Visual deficits in children born at less than 32 weeks' gestation with and without major ocular pathology and cerebral damage. *Br.J.Ophthalmol.* 1995;**79**:447-52.
40. Duenas Z, Rivera JC, Quiroz-Mercado H, Aranda J, Macotela Y, De Oca PM et al. Prolactin in eyes of patients with retinopathy of prematurity: implications for vascular regression. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 2004;**45**:2049-55.
41. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch.Ophthalmol.* 2003;**121**:1684-94.
42. Ells A, Hicks M, Fielden M, Ingram A. Severe retinopathy of prematurity: longitudinal observation of disease and screening implications. *Eye* 2004.
43. F.Staubacher, W.A.Lagreze. Frühgeborenenretinopathie. *Mon-tasschr.Kinderheilkd.* 2002;**150**:302-8.
44. Fielder AR. The impact of low birth weight on the visual pathway. *Br.J.Ophthalmol.* 1998;**82**:1-2.
45. Fielder AR. Preliminary results of treatment of eyes with high-risk pre-threshold retinopathy of prematurity in the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch.Ophthalmol.* 2003;**121**:1769-71.

46. Fielder AR, Shaw DE, Robinson J, Ng YK. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Eye* 1992;**6 (Pt 3)**:233-42.
47. Fledelius HC. Pre-term delivery and subsequent ocular development. A 7-10 year follow-up of children screened 1982-84 for ROP. 1) Visual function, slit-lamp findings, and fundus appearance. *Acta Ophthalmol.Scand.* 1996;**74**:288-93.
48. Fledelius HC. Pre-term delivery and subsequent ocular development. A 7-10 year follow-up of children screened 1982-84 for ROP. 3) Refraction. Myopia of prematurity. *Acta Ophthalmol.Scand.* 1996;**74**:297-300.
49. Fledelius HC. Retinopathy of prematurity in Denmark. Epidemiological considerations and screening limits. *Eur.J.Ophthalmol.* 1996;**6**:183-6.
50. Fledelius HC, Dahl H. Retinopathy of prematurity, a decrease in frequency and severity. Trends over 16 years in a Danish county. *Acta Ophthalmol.Scand.* 2000;**78**:359-61.
51. Flynn JT, Bancalari E, Bachynski BN, Buckley EB, Bawol R, Goldberg R et al. Retinopathy of prematurity. Diagnosis, severity, and natural history. *Ophthalmology* 1987;**94**:620-9.
52. Foos Robert Y. In: Flynn JT, Tasman W, eds. *Retinopathy of Prematurity - A Clinician's Guide*. New York: Springer-Verlag, 1992: 23-36.
53. Foroozan R, Connolly BP, Tasman WS. Outcomes after laser therapy for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2001;**108**:1644-6.
54. Gariano RF, Kalina RE, Hendrickson AE. Normal and pathological mechanisms in retinal vascular development. *Surv.Ophthalmol.* 1996;**40**:481-90.
55. Gerding H. Neue Empfehlungen zum Frühgeborenen-Screening. *Augenarzt* 2004;**38**:174.

56. Gerding H. Neue Indikationen zur Koagulationstherapie der akuten Frühgeborenen-Retinoopathie. *Der Augenarzt - Mitteilungsblatt des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V.* 2004;**38**:129.
57. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet* 1997;**350**:12-4.
58. Gonzalez I, Ferrer C, Pueyo M, Melcon B, Ferrer E, Honrubia FM. Diode laser photocoagulation in retinopathy of prematurity. *Eur.J.Ophthalmol.* 1997;**7**:55-8.
59. Greven C, Tasman W. Scleral buckling in stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1990;**97**:817-20.
60. Gunn TR, Aranda JV, Little J. Incidence of retrolental fibroplasia. *Lancet* 1978;**1**:216-7.
61. Hameed B, Shyamanur K, Kotecha S, Manktelow BN, Woodruff G, Draper ES et al. Trends in the incidence of severe retinopathy of prematurity in a geographically defined population over a 10-year period. *Pediatrics* 2004;**113**:1653-7.
62. Harper RG, Rehman KU, Sia C, Buckwald S, Spinazzola R, Schlessel J et al. Neonatal outcome of infants born at 500 to 800 grams from 1990 through 1998 in a tertiary care center. *J.Perinatol.* 2002;**22**:555-62.
63. Hartnett ME, McColm JR. Retinal features predictive of progressive stage 4 retinopathy of prematurity. *Retina* 2004;**24**:237-41.
64. Hellstrom A, Carlsson B, Niklasson A, Segnestam K, Boguszewski M, de Lacerda L et al. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. *J Clin.Endocrinol.Metab* 2002;**87**:3413-6.
65. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2001;**98**:5804-8.

66. Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur.J.Pediatr.* 1997;**156**:465-70.
67. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch.Ophthalmol.* 1998;**116**:601-5.
68. Holmes JM, Cronin CM, Squires P, Myers TF. Randomized clinical trial of surfactant prophylaxis in retinopathy of prematurity. *J.Pediatr.Ophthalmol.Strabismus* 1994;**31**:189-91.
69. Holmström G. *Ophthalmological Aspects Of Prematurity*. Stockholm: 1996.
70. Holmstrom G, Broberger U, Thomassen P. Neonatal risk factors for retinopathy of prematurity--a population-based study. *Acta Ophthalmol.Scand.* 1998;**76**:204-7.
71. Holmstrom G, el Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological follow up of preterm infants: a population based, prospective study of visual acuity and strabismus. *Br.J.Ophthalmol.* 1999;**83**:143-50.
72. Holmstrom G, Thomassen P, Broberger U. Maternal risk factors for retinopathy of prematurity--a population-based study. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 1996;**75**:628-35.
73. Hunter DG, Repka MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. A randomized study. *Ophthalmology* 1993;**100**:238-44.
74. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics* 1999;**104**:e26.
75. Jandeck C, Kellner U, Foerster MH. [Ocular changes in premature infants]. *Ophthalmologe* 2000;**97**:799-818.
76. Jandeck C, Kellner U, Foerster MH. [Retinopathy of prematurity]. *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* 2004;**221**:147-59.

77. Jandeck C, Kellner U, Heimann H, Foerster MH. Koagulationsherapie bei Frühgeborenenretinopathie - Vergleich der anatomischen und funktionellen Ergebnisse nach Laser- oder Kryokoagulation[Comparison of the anatomical and functional outcome after laser or cryotherapy for retinopathy of prematurity (ROP)]. *Ophthalmologe* 2004.
78. Jandeck C, Kellner U, Kossel H, Bartsch M, Versmold HT, Foerster MH. Retinopathy of prematurity in infants of birth weight > 2000 g after haemorrhagic shock at birth. *Br.J.Ophthalmol.* 1996;**80**:728-31.
79. Javitt J, Dei CR, Chiang YP. Cost-effectiveness of screening and cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1993;**91**:859-66.
80. Kalina RE, Karr DJ. Retrolental fibroplasia. Experience over two decades in one institution. *Ophthalmology* 1982;**89**:91-5, 103.
81. Knight-Nanan DM, O'Keefe M. Refractive outcome in eyes with retinopathy of prematurity treated with cryotherapy or diode laser: 3 year follow up. *Br.J Ophthalmol* 1996;**80**:998-1001.
82. Kretzer FL, McPherson AR, Hittner HM. An interpretation of retinopathy of prematurity in terms of spindle cells: relationship to vitamin E prophylaxis and cryotherapy. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 1986;**224**:205-14.
83. Kretzer FL, Mehta RS, Johnson AT, Hunter DG, Brown ES, Hittner HM. Vitamin E protects against retinopathy of prematurity through action on spindle cells. *Nature* 1984;**309**:793-5.
84. Krumpaszky HG, Klauss V. [Cause of blindness in Bavaria. Evaluation of a representative sample from blindness compensation records of Upper Bavaria]. *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* 1992;**200**:142-6.
85. Larsson E, Carle-Petrelus B, Cernerud G, Ots L, Wallin A, Holmstrom G. Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. *Br.J.Ophthalmol.* 2002;**86**:1122-6.

86. Larsson E, Holmstrom G. Screening for retinopathy of prematurity: evaluation and modification of guidelines. *Br.J.Ophthalmol.* 2002;**86**:1399-402.
87. Laser ROP Study Group. Laser therapy for retinopathy of prematurity. *Arch.Ophthalmol* 1994;**112**:154-6.
88. Lashkari K, Hirose T, Yazdany J, McMeel JW, Kazlauskas A, Rahimi N. Vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor levels are differentially elevated in patients with advanced retinopathy of prematurity. *Am.J.Pathol.* 2000;**156**:1337-44.
89. LIGHT-ROP Cooperative Group. The design of the multicenter study of light reduction in retinopathy of prematurity (LIGHT-ROP). *J.Pediatr.Ophthalmol.Strabismus* 1999;**36**:257-63.
90. Ling CS, Fleck BW, Wright E, Anderson C, Laing I. Diode laser treatment for retinopathy of prematurity: structural and functional outcome. *Br.J Ophthalmol* 1995;**79**:637-41.
91. McNamara JA, Tasman W, Brown GC, Federman JL. Laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;**98**:576-80.
92. McNamara JA, Tasman W, Vander JF, Brown GC. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch.Ophthalmol* 1992;**110**:1714-6.
93. Muller DP. Vitamin E therapy in retinopathy of prematurity. *Eye* 1992;**6 (Pt 2)**:221-5.
94. Ng EY, Connolly BP, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology* 2002;**109**:928-34.

95. Nissenkorn I, Yassur Y, Mashkowski D, Sherf I, Ben Sira I. Myopia in premature babies with and without retinopathy of prematurity. *Br.J.Ophthalmol.* 1983;**67**:170-3.
96. O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, Tobin MJ, Moseley MJ, Ratib S et al. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2002;**109**:12-8.
97. Page JM, Schneeweiss S, Whyte HE, Harvey P. Ocular sequelae in premature infants. *Pediatrics* 1993;**92**:787-90.
98. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991;**98**:1628-40.
99. Park P, Eagle RC, Jr., Tasman WS. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a histopathologic study. *Ophthalmic Surg.Lasers* 2001;**32**:63-6.
100. Paysse EA, Lindsey JL, Coats DK, Contant CF, Jr., Steinkuller PG. Therapeutic outcomes of cryotherapy versus transpupillary diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *J.AAPOS.* 1999;**3**:234-40.
101. Pearce IA, Pennie FC, Gannon LM, Weindling AM, Clark DI. Three year visual outcome for treated stage 3 retinopathy of prematurity: cryotherapy versus laser. *Br.J.Ophthalmol.* 1998;**82**:1254-9.
102. Penn JS, Tolman BL, Lowery LA. Variable oxygen exposure causes preretinal neovascularization in the newborn rat. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 1993;**34**:576-85.
103. Pennefather PM, Tin W, Clarke MP, Fritz S, Strong NP. Retinopathy of prematurity in a controlled trial of prophylactic surfactant treatment. *Br.J.Ophthalmol.* 1996;**80**:420-4.

104. Pennefather PM, Tin W, Strong NP, Clarke MP, Dutton J, Cottrell DG. Refractive errors in children born before 32 weeks gestation. *Eye* 1997;**11 (Pt 5)**:736-43.
105. Quinn GE, Dobson V, Kivlin J, Kaufman LM, Repka MX, Reynolds JD et al. Prevalence of myopia between 3 months and 5 1/2 years in pre-term infants with and without retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1998;**105**:1292-300.
106. Quinn GE, Dobson V, Repka MX, Reynolds J, Kivlin J, Davis B et al. Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1992;**99**:329-40.
107. Recchia FM, Capone A, Jr. Contemporary understanding and management of retinopathy of prematurity. *Retina* 2004;**24**:283-92.
108. Reese AB, King MJ, Owens WC. A classification of retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol* 1953;1333-5.
109. Repka MX, Hardy RJ, Phelps DL, Summers CG. Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Arch.Ophthalmol.* 1993;**111**:618-20.
110. Repka MX, Hudak ML, Parsa CF, Tielsch JM. Calf lung surfactant extract prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1992;**99**:531-6.
111. Rettwitz-Volk W. [Mortality and morbidity of preterm infants--a synopsis of the german neonatal census 2001]. *Z.Geburtshilfe Neonatol.* 2003;**207**:143-7.
112. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, Fielder AR, Palmer EA, Saunders RA et al. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch.Ophthalmol* 2002;**120**:1470-6.

113. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WA, Fielder AR. 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.* 1998;**338**:1572-6.
114. Rowlands E, Ionides AC, Chinn S, Mackinnon H, Davey CC. Reduced incidence of retinopathy of prematurity. *Br.J.Ophthalmol.* 2001;**85**:933-5.
115. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1993;**100**:230-7.
116. Schalijs-Delfos NE, Cats BP. Retinopathy of prematurity: the continuing threat to vision in preterm infants. Dutch survey from 1986 to 1994. *Acta Ophthalmol.Scand.* 1997;**75**:72-5.
117. Schalijs-Delfos NE, Zijlmans BL, Wittebol-Post D, Tan KE, Cats BP. Screening for retinopathy of prematurity: do former guidelines still apply? *J.Pediatr.Ophthalmol.Strabismus* 1996;**33**:35-8.
118. Schwartz SD, Harrison SA, Ferrone PJ, Trese MT. Telemedical evaluation and management of retinopathy of prematurity using a fiberoptic digital fundus camera. *Ophthalmology* 2000;**107**:25-8.
119. Seiberth V, Linderkamp O, Vardarli I, Knorz MC, Liesenhoff H. Diode laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 1995;**233**:489-93.
120. Seiberth V, Linderkamp O, Vardarli I, Knorz MC, Liesenhoff H. [Diode laser coagulation of stage 3+ retinopathy of prematurity]. *Ophthalmologie* 1996;**93**:182-9.
121. Seiberth V, Woldt C. [Wide angle fundus documentation in retinopathy of prematurity]. *Ophthalmologie* 2001;**98**:960-3.

122. Shaikh S, Capone A, Jr., Schwartz SD, Gonzales C, Trese MT. Inadvertent skip areas in treatment of zone 1 retinopathy of prematurity. *Retina* 2003;**23**:128-31.
123. Shohat M, Reisner SH, Krikler R, Nissenkorn I, Yassur Y, Ben Sira I. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Pediatrics* 1983;**72**:159-63.
124. Sivalingam A, Kenney J, Brown GC, Benson WE, Donoso L. Basic fibroblast growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch.Ophthalmol.* 1990;**108**:869-72.
125. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr.Suppl* 2002;**91**:26-8.
126. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, Soker S, Kinose F, Xu X et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat.Med.* 1999;**5**:1390-5.
127. Steinmetz RL, Brooks HL, Jr. Diode laser photocoagulation to the ridge and avascular retina in threshold retinopathy of prematurity. *Retina* 2002;**22**:48-52.
128. Strebel Calfisch, Bucher. Ophthalmologische Störungen bei ehemals extrem kleinen Frühgeborenen im Alter von 10 Jahren. *Monatsschr.Kinderheilkd.* 1998;**146**:230-4.
129. Termote J, Schalijs-Delfos NE, Cats BP, Wittebol-Post D, Hoogervorst BR, Brouwers HA. Less severe retinopathy of prematurity induced by surfactant replacement therapy. *Acta Paediatr.* 1996;**85**:1491-6.
130. Termote J, Schalijs-Delfos NE, Donders AR, Cats BP. The incidence of visually impaired children with retinopathy of prematurity and their concomitant disabilities. *J AAPOS.* 2003;**7**:131-6.

131. Terry T.L. Extreme Prematurity and Fibroplastic Overgrowth of Persistent Vascular Sheath Behind Each Crystalline Lens.
Am.J.Ophthalmol. 1942;203-8.
132. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity.
Arch.Ophthalmol. 1984;102:1130-4.
133. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment.
Arch.Ophthalmol. 1987;105:906-12.
134. The Italian ROP Study Group. Italian multicentre study on retinopathy of prematurity. *Eur.J Pediatr.* 1997;156:939-43.
135. The Royal College of Ophthalmologists and the British Association of Perinatal Medicine. Retinopathy of prematurity: guidelines for screening and treatment. The report of a Joint Working Party of The Royal College of Ophthalmologists and the British Association of Perinatal Medicine. *Early Hum.Dev.* 1996;46:239-58.
136. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000;105:295-310.
137. Trese MT, Droste PJ. Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998;105:992-7.
138. Tsitsis T, Tasman W, McNamara JA, Brown G, Vander J. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Trans.Am Ophthalmol Soc.* 1997;95:231-6.
139. Tufail A, Singh AJ, Haynes RJ, Dodd CR, McLeod D, Charteris DG. Late onset vitreoretinal complications of regressed retinopathy of prematurity. *Br.J.Ophthalmol.* 2004;88:243-6.

140. Vander JF, Handa J, McNamara JA, Trese M, Spencer R, Repka MX et al. Early treatment of posterior retinopathy of prematurity: a controlled trial. *Ophthalmology* 1997;**104**:1731-5.
141. Vrabec TR, McNamara JA, Eagle RC, Jr., Tasman W. Cryotherapy for retinopathy of prematurity: a histopathologic comparison of a treated and untreated eye. *Ophthalmic Surg.* 1994;**25**:38-41.
142. Wallace DK, Kylstra JA, Chesnutt DA. Prognostic significance of vascular dilation and tortuosity insufficient for plus disease in retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2000;**4**:224-9.
143. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J.AAPOS.* 2000;**4**:343-7.
144. Wallow IH, Sponsel WE, Stevens TS. Clinicopathologic correlation of diode laser burns in monkeys. *Arch.Ophthalmol* 1991;**109**:648-53.
145. Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, Craig JE, Sale MM. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Br.J.Ophthalmol.* 2002;**86**:696-700.
146. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog.Retin.Eye Res.* 2003;**22**:1-29.
147. Wright K, Anderson ME, Walker E, Lorch V. Should fewer premature infants be screened for retinopathy of prematurity in the managed care era? *Pediatrics* 1998;**102**:31-4.
148. Yen KG, Hess D, Burke B, Johnson RA, Feuer WJ, Flynn JT. Telephotoscreening to detect retinopathy of prematurity: preliminary study of the optimum time to employ digital fundus camera imaging to detect ROP. *J.AAPOS.* 2002;**6**:64-70.

149. Yu VY, Hookham DM, Nave JR. Retrolental fibroplasia--controlled study of 4 years' experience in a neonatal intensive care unit. *Arch.Dis.Child* 1982;**57**:247-52.
150. Zilis JD, deJuan E, Machemer R. Advanced retinopathy of prematurity. The anatomic and visual results of vitreous surgery. *Ophthalmology* 1990;**97**:821-6.

9. ANHANG

Name: _____
 Vorname: _____
 geb.: _____
 Station: _____

Klinikum der Universität München – Innenstadt
AUGENKLINIK
 Direktor: Prof. Dr. A. Kampik
 Mathildenstr. 8
 80336 München
 Tel.: 089 / 5160 - 3873, Fax: 089 / 5160 - 4569

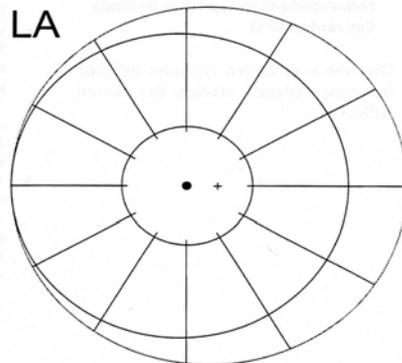
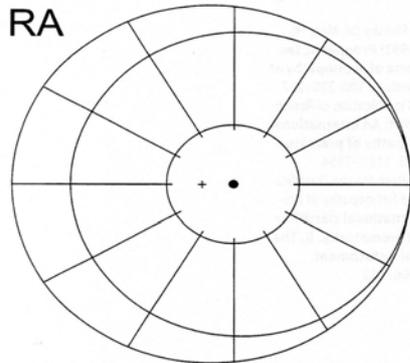
Frühgeborenen - Retinopathie

Geburt: SSW beatmet: Tage Datum:

Geburtsgewicht: g CPAP: Tage postmenstr. Alter: Wo

Mehrling / SGA: O₂ insges.: Tage noch O₂: %

sonstige neonatologische Befunde:



Demarkationslinie: - - - - -
 prom. Leiste: _____

Besenreisergefäße: 
 Proliferationen: M M M M M M M M

Blutungen: 
 Ablatio: 

- | | | |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | tunica vasculosa lentis ¹⁾ | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Irishyperämie ¹⁾ | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | rigide Pupille ¹⁾ | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Glaskörpertrübung ¹⁾ | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Dilatation posteriorer Netzhautgefäße ¹⁾ | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Tortuositas posteriorer Netzhautgefäße ¹⁾ | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Proliferationen ¹⁾ | <input type="checkbox"/> |
| _____ | Vaskularisation bis Zone
(I, innere/äußere II, III) | _____ |

1) Schweregrad: 0 = kein; 1 = leicht; 2 = mäßig; 3 = schwer

Diagnose / Stadium: _____ Regression idem Progression

Therapievorschlag: _____ Untersucher/in _____

Kontrolle in: _____

AKL 420 MA

Abbildung 9-1: ROP Befunderhebungsbogen der Augenklinik der Universität München Innenstadt

Nachbeobachtung nach Diodenlaserbehandlung

Datum:

Name:

Geburtsdatum:

(Patientenaufkleber)

Laserbehandlung am:

V	V	NV
R _{sc}	R _{cc}	R
L _{sc}	L _{cc}	L
Eigene Brille: rechts ___sph___cycl ___° links ___sph___cycl ___°		

Covertest:

Obj. Winkel nach HHR :

Obj. Winkel im Prismencovertest:	N	Aufblick
		Abblick
	N	Rechtsblick
		Linksblick

Obj. Refraktion:

RA: ___sph___cycl ___°

LA: ___sph___ cycl ___°

Stereofunktion/Binokularesehen :

Titmus/Lang :

Bagolini :

Nystagmus :

Motilität :



Abbildung 9-2: Seite 1 des verwendeten Nachbeobachtungsbogens

ROP erstmalig erkannt in Krankenhaus _____ (Geburtskrankenhaus)

Derzeitige Betreuung durch NAA: Dr.

SPALTLAMPE :

RA :

LA :

FUNDUS :

RA :

GK Status :

NH:

anliegend

eleviert

Über wie viele h's?
Lokalisation?

Vernarbung?

Traktion?

LA :

GK Status :

NH:

anliegend

eleviert

Über wie viele h's?
Lokalisation?

Vernarbung?

Traktion?

Abbildung 9-3: Seite 2 des verwendeten Nachbeobachtungsbogens

10. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. A. Kampik für die Überlassung des Themas und den Mitarbeitern der Universitäts-Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München für Ihre freundliche Unterstützung.

Im Besonderen bedanke ich mich bei Herrn Privatdozent Dr. med. G. Rudolph der die Anregungen zu dieser Arbeit gab und mir mit kompetenter und geduldiger Betreuung zur Seite stand.

Herrn Carlo Ingrosso gilt mein ausdrücklicher Dank für die stets hilfsbereite Unterstützung bei Recherche und Beschaffung der Literatur.

Meinen Eltern danke ich für die in jeder Beziehung großzügige Unterstützung, die ich nicht nur während meiner gesamten Ausbildung erfahren habe.

11. LEBENSLAUF

Persönliche Daten:

Familienname: Pietschmann

Vorname: Matthias

Geburtsdatum: 05/08/1975

Geburtsort: Füssen

Ausbildung:

09/81 - 08/85 Grundschule, Ottobeuren

09/85 - 08/91 Gymnasium, Rupert-Ness-Gymnasium, Ottobeuren

09/91 - 08/94 Gymnasium, Bernhard-Strigel-Gymnasium, Memmingen

Studium:

04/96 - 11/02 Studium der Humanmedizin sowie Praktisches Jahr an der Ludwig-Maximilians-Universität, München

Ärztliche Tätigkeit:

seit 06/03 Ophthalmologische Weiterbildung in der Augenärztlichen Gemeinschaftspraxis Dr. Ober – Dr. Scharrer & Partner in Fürth