

Zusammenfassung

Dieser Übersichtsartikel fasst den aktuellen Stand des Wissens über die Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia praematurorum, RPM) zusammen. Kenntnisse über dieses meist bei extrem unreifen Säuglingen auftretende Krankheitsbild sind weiterhin wichtig, da trotz verbesserter neonatologischer Intensivmedizin die RPM auch in Zukunft auftritt, aber durch augenärztliche Screeninguntersuchungen und ggf. durch eine Therapie zum optimalen Zeitpunkt das Erblindungsrisiko deutlich reduziert werden kann. Es werden die historische Entwicklung der RPM kurz dargestellt sowie die neuesten Erkenntnisse der Pathophysiologie beschrieben. Die Ergebnisse der großen multizentrischen Therapiestudien werden zusammengefasst. Die aktuelle deutsche Leitlinie zur Screeninguntersuchung wird erläutert und mit den Empfehlungen anderer Länder verglichen. Die verschiedenen Therapiemöglichkeiten und Behandlungsergebnisse werden diskutiert, derzeit ist die indirekte Laserkoagulation im therapiebedürftigen Stadium die Therapie der Wahl. Die ophthalmologischen Spätveränderungen bei ehemaligen Frühgeborenen werden erwähnt. Am Ende folgt ein Ausblick auf mögliche zukünftige Behandlungsmethoden wie z. B. der Einsatz von antiangiogenen Faktoren.

Schlüsselwörter

Frühgeborenenretinopathie · RPM · Retinopathia praematurorum · RPM-Screening-Kriterien · Laserkoagulation

Abstract

This review summarizes the knowledge and highlights recent advances in clinical research of retinopathy of prematurity (ROP). This disease is still important, because improvements in neonatal intensive care during the last years have increased the survival of the most immature newborns, but did not diminish the ROP frequency. Ophthalmologic screening and, if applicable, laser treatment at the optimal time for advanced ROP prevents blindness in most cases. The history, classification and the modern concepts of ROP pathophysiology are described. The results of various multicenter treatment trials are summarized. The current German screening guidelines are discussed with the guidelines of other nations. The therapeutic treatment strategies and the treatment results are discussed. The ophthalmologic disorders of former preterm infants, as higher rates of amblyopia, strabismus, and refractive error, are mentioned. Possible future therapies, e. g. anti-angiogenic factors are discussed.

Key words

Retinopathy of prematurity · ROP · laser treatment

Institutsangaben

Universitätsaugenklinik Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin
(Direktor: Prof. Dr. M. H. Foerster)

Korrespondenzadresse

Dr. Claudia Jandek · Universitätsaugenklinik, Charité – Universitätsmedizin Berlin · Campus Benjamin Franklin · Hindenburgdamm 30 · 12200 Berlin · Tel.: +49-30-84 45 23 31 · Fax: +49-30-84 45 44 50 · E-mail: claudia.jandek@charite.de

Eingegangen: 21. Oktober 2003 · **Angenommen:** 9. Januar 2004

Bibliografie

Klin Monatsbl Augenheilkd 2004; 221: 147–159 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0023-2165 · DOI 10.1055/s-2004-812886

Einführung

Frühgeborene sind definitionsgemäß Kinder, die vor 37 Schwangerschaftswochen geboren werden (insgesamt 8,2% aller Lebendgeborenen). Die Frühgeborenenretinopathie (Synonyme und Abkürzungen: Retinopathia praematurorum = RPM, englisch: retinopathy of prematurity = ROP) tritt jedoch überwiegend bei Kindern auf, die vor 33 Gestationswochen geboren sind, oder bei älteren Frühgeborenen mit schweren Allgemeinerkrankungen und verlängertem Sauerstoffbedarf. Sie kann je nach Ausprägung zur Erblindung führen. Durch eine Therapie zum optimalen Zeitpunkt kann das Erblindungsrisiko signifikant reduziert werden [4]. Heute sind die Folgen der RPM immerhin noch die dritthäufigste Erblindungsursache bei Kindern [105]. Da diese Erkrankung trotz verbesserter neonatologischer Intensivmedizin insgesamt bei 27–40% aller Kinder unter 1500 g Geburtsgewicht [18, 57, 109] entsteht, bleibt sie weiterhin ein wichtiges Thema. Der Anteil der Frühgeborenen unter 32 Gestationswochen liegt in Deutschland bei ca. 1,3% aller lebendgeborenen Säuglinge [103], insgesamt ca. 9600 Kinder pro Jahr.

Historische Entwicklung und Epidemiologie

Die Frühgeborenenretinopathie wurde erstmals von Terry (1942) [116] beschrieben. Aufgrund der von ihm beobachteten retrolentalen Membranbildung nannte er dieses Krankheitsbild retrolentale Fibroplasie (RLF).

Innerhalb der nächsten Dekade wurde diese Erkrankung zur häufigsten Ursache kindlicher Erblindungen in den USA und den anderen Industrienationen.

In mehreren zwischen 1951 und 1956 publizierten Studien wurde die Hyperoxie im Inkubator als wesentliche Ursache für die RPM identifiziert [67, 73]. Daraufhin erfolgte eine Umstellung der neonatologischen Betreuung mit deutlicher Reduzierung der Sauerstoffzufuhr; dies hatte einen dramatischen Rückgang der Inzidenz einer RPM [67, 73] bzw. der Erblindungen zur Folge. In den USA traten 1950 50% der Erblindungen bei Kindern aufgrund einer RPM auf. 1965 war diese Rate auf 4% gefallen [51]. Mit der Reduktion der Sauerstoffzufuhr war jedoch ein deutlicher Anstieg der Mortalität aufgrund eines Atemnotsyndroms [16] und eine Zunahme neurologischer Veränderungen [79] verbunden. Aus diesen Gründen wurde die Sauerstoffzufuhr wieder weniger restriktiv gehandhabt. Seitdem stieg die RPM-Inzidenz wieder an [45, 94]. Die erhöhten Fallzahlen wurden auch damit begründet, dass immer jüngere und leichtere Frühgeborene aufgrund der verbesserten Therapie- und Überwachungsmöglichkeiten überleben konnten.

Die Überlebensrate der Frühgeborenen hat sich im Laufe der Jahrzehnte für Kinder unter 1000 g Geburtsgewicht deutlich verbessert. 1950 überlebten nur 8% der Kinder unter 1000 g Geburtsgewicht. Die Überlebensrate für Frühgeborene mit diesem Geburtsgewicht stieg 1980 auf ca. 35% an [94]. Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von 700–799 g hatten 1983/1984 eine Überlebenschance von 57% [59] und 1995/1996 eine von 84% [72].

Die Überlebensrate von Frühgeborenen ≥ 24 Gestationswochen betrug in 21 deutschen Perinatalzentren für die Jahre 1995–1997 60–80%. Die Überlebenschance extrem kleiner Frühgeborener (23 vollendete Schwangerschaftswochen) stieg in diesen 2 Jahren von 19 auf 28% [97]. Das Geburtsgewicht dieser Säuglinge betrug ca. 400–500 g.

Eine RPM tritt in den USA jährlich bei 14 000–16 000 Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1250 g auf, 7–9% dieser Kinder entwickeln ein behandlungsbedürftiges Stadium. Trotz Behandlung werden 3–4% dieser Kinder jedes Jahr „legally blind“ ($\text{Visus} \leq 0,1$) [83].

In der Schweiz und den Niederlanden erblinden aufgrund einer RPM 3–5% der Frühgeborenen [17, 109]. Es gibt nur wenige Daten über die Erblindungsrate für Kinder in Deutschland. In Bayern waren 1985 ca. 2,5% aller Kinder unter 10 Jahren blind, davon 17,2% aufgrund einer RPM [69].

Pathogenese

Das Verständnis für die Entwicklung der RPM ist durch die Erkenntnisse der physiologischen Vaskulogenese (Entstehung von Blutgefäßen aus mesodermalen Vorläuferzellen wie Angioblasten und Hämangioblasten) und Angiogenese (Aussprossung von neuen Blutgefäßen aus bereits existierenden Gefäßen) beeinflusst worden.

Die normale Entwicklung des retinalen Gefäßsystems wurde von Hughes et al. [60] beschrieben. Die Entwicklung des Gefäßsystems beginnt während der 14. Embryonalwoche. Zunächst entwickeln sich pluripotente, spindelförmige, mesenchymale Vorläuferzellen, die konzentrisch von der Papille zentrifugal zur Ora serrata migrieren und dem Verlauf der späteren retinalen Gefäßstämme entsprechen. Diese Zellen differenzieren sich zu Endothelzellen, assoziieren mit Gefäßmuskelzellen und Perizyten und bilden bereits nach einer Woche ein primitives Gefäßnetzwerk um die Papille herum. Zwischen der 15. und 20. Embryonalwoche verlaufen Vaskulogenese und Angiogenese parallel. Dann ist die Vaskulogenese abgeschlossen. In der reinen Angiogenese phase, nach der 20. Embryonalwoche, erfolgt durch die Hypoxie der reifenden Netzhaut eine Ausschüttung von VEGF (vascular endothelial growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor) und wahrscheinlich anderen angiogenen Faktoren. Das äußere retinale Gefäßsystem wird ausschließlich durch die Angiogenese gebildet. Der Vorgang wird durch den Sauerstoffspiegel gesteuert. Zum Zeitpunkt der Geburt ist die Netzhaut normalerweise komplett vaskularisiert.

Die Pathogenese der RPM wird kontrovers diskutiert und ist noch nicht abschließend geklärt. Da die Angiogenese überwiegend von der Hypoxie gesteuert wird, ist es verständlich, dass die Theorie zur Entstehung der RPM auf einem biphasischen Modell beruht.

Durch die höhere Sauerstoffkonzentration in der Umwelt als im Uterus entsteht aufgrund der Hyperoxie eine Vasokonstriktion und Vasoobliteration der retinalen Gefäße des Embryos [72]. Es entsteht ein Stopp in der Gefäßbildung und nachfolgend eine Ge-

webshypoxie durch die Unterversorgung mit Sauerstoff. Dann folgt die zweite, die ischämische Phase in der RPM-Entstehung. Hypoxisches retinales Gewebe schüttet vermehrt VEGF und andere angiogene Faktoren aus [96] und bedingt dadurch die vasoproliferative Phase mit nachfolgender sekundärer Neovaskularisation. Ein weiterer Faktor bei der Vaskularisation der Netzhaut scheint das Wachstumshormon IGF-1 (Insulin-like growth factor) zu sein. Hellstrom et al. [52] fanden bei Frühgeborenen mit niedrigem IGF-1-Spiegel ein erhöhtes Risiko für eine RPM im Vergleich zu Frühgeborenen mit normalem IGF-1-Serumspiegel.

Im Tierversuch war die Schwankung zwischen Hyperoxie und Hypoxie ein größerer Schädigungsfaktor als eine insgesamt erhöhte Sauerstoffsättigung [91]. Schwankungen im Sauerstofflevel scheinen auch bei Kindern die RPM-Entstehung und Progression zu beeinflussen [29]. Bei Kindern ist eine RPM jedoch auch mit der Zeitdauer assoziiert, in der > 80% Sauerstoff zugeführt wird [40, 41, 91].

Genetische Faktoren spielen evtl. eine Rolle bei der Inzidenz der RPM. Afroamerikanische Frühgeborene entwickeln seltener eine RPM als Kaukasier bei gleichem Gestationsalter und gleichem Geburtsgewicht [107]. Die Ureinwohner Alaskas entwickeln schneller eine RPM als die Säuglinge von Zugewanderten [13]. Diese rassenbedingten Unterschiede könnten genetisch bedingt sein, ebenso wären jedoch auch sozioökonomische oder ernährungsbedingte Ursachen möglich. Hiraoka et al. [54] fanden, dass Mutationen im Norrie-Gen auf dem X-Chromosom in 3% mit Fällen einer fortgeschrittenen RPM assoziiert sind. Da die meisten epidemiologischen Studien keinen Unterschied bez. der Geschlechtsverteilung fanden, wird wahrscheinlich nur ein geringer Anteil der schweren RPM-Fälle durch eine Veränderung im Norrie-Gen mitbedingt sein. RPM-ähnliche Veränderungen können als familiär exsudative Vitreoretinopathie auch bei normalgeborenen Kindern bei Mutationen im Norrie-Gen auftreten.

Klinische Risikofaktoren für eine RPM sind ein geringes Gestationsalter und Geburtsgewicht, eine verlängerte parenterale Ernährung, vermehrte Bluttransfusionen, längere Sauerstofftherapie, Apnoe, Kohlendioxidschwankungen und Sepsis [14, 68]. Keiner dieser Faktoren ließ sich als alleinige Hauptursache identifizieren. Die Entwicklung der RPM wird derzeit als multifaktorielles Geschehen angesehen, welches mit der Unreife des Kindes verknüpft ist.

Anhand der neonatologischen Befunde ist es nicht möglich, eine zuverlässige individuelle Vorhersage für die Entwicklung eines therapiebedürftigen Stadiums zu treffen, so dass nur eine augenärztliche Screeninguntersuchung aller Risikokinder, entsprechend der Leitlinie [28], die Entdeckung aller retinalen Problemsituationen und ggf. eine rechtzeitige Behandlung erlaubt.

Screening, Therapieindikationen und Erklärung wichtiger Begriffe

Im Folgenden werden einige Definitionen für das Verständnis dieser und anderer Publikationen, ebenso wie die Internationale Klassifikation [1, 3], die Cryo-ROP-Studie [4, 5] bzw. die derzeit für Deutschland empfohlenen Screening- und Therapiekriterien (Leit-

linie zur „Augenärztlichen Screeninguntersuchung von Frühgeborenen“) [28] beschrieben.

Altersbegriffe (entsprechend der Leitlinie)

<i>Gestationsalter:</i>	Schwangerschaftsdauer ab dem 1. Tag der letzten Regelblutung
<i>postnatales Alter:</i>	Lebensalter seit der Geburt
<i>postmenstruelles Alter:</i>	Summe aus Gestationsalter und postnatalem Alter

Internationale Klassifikation

Die internationale Klassifikation der Frühgeborenenretinopathie wurde 1984 von einer Kommission aus 23 Ophthalmologen aus 11 Ländern festgelegt [1] und ist zum Standard geworden. Sie machte eine Vergleichbarkeit der Befunde zwischen den einzelnen Zentren möglich und war daher Voraussetzung für die Durchführung multizentrischer Studien. In dieser Klassifikation erfolgt zur Lokalisation der Netzhautveränderungen, in Bezug auf den Abstand von der Papille, eine Unterteilung der Netzhaut in die Zonen I bis III. Die Ausdehnung wird in Stunden 1 bis 12 beschrieben (= 30°-Sektoren). Die Stadien 1 bis 4 [1] beschreiben die Ausprägung der Veränderungen. Eine Ergänzung der Klassifikation zur Beschreibung der verschiedenen Formen einer Netzhautablösung, mit den Stadien 4a, 4b und 5, erfolgte 1987 [3].

Zonen (Abb. 1)

Zone I:	die zentrale Netzhaut innerhalb eines Kreises um die Papille mit dem Radius des doppelten Papillen-Fovea-Abstands
Zone II:	die mittelperiphere Netzhaut peripher der Zone I mit einem Radius des Abstands von Papille zu nasaler Ora serrata
Zone III:	die periphere Netzhaut außerhalb von Zone II

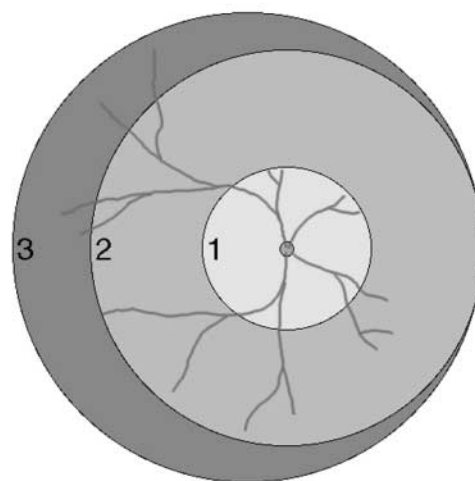


Abb. 1 Verteilung der Zonen.

Stadien

Stadium 1	Eine dünne, weiße, im Netzhautniveau liegende Linie zwischen vaskulärer und avaskulärer Netzhaut. Abnorme Gefäßverzweigungen oder besen-/reiserartige Gefäße können dorthin ziehen (Abb. 2).
Stadium 2	Prominente leistenförmige Netzhautverdickung, die sich im Bereich der Demarkationslinie gebildet hat und leicht über das Netzhautniveau erhaben ist. Die Leiste ist weißlich, durch entstehende arteriovenöse Shunts kann es zu einer relativen Hyperämie und damit Rotfärbung kommen (Abb. 3).
Stadium 3	Prominente Leiste und extraretinale fibrovaskuläre Proliferationen. Das neugebildete Gewebe durchbricht an der Leiste die Lamina limitans interna. In diesem Stadium entscheidet sich je nach Ausdehnung des Befundes, ob eine Therapieindikation besteht (Abb. 4).
Stadium 4	a: partielle Netzhautablösung, welche die Makula nicht mit einbezieht (Abb. 5) b: partielle Netzhautablösung unter Einbeziehung der Makula
Stadium 5	Komplette Netzhautablösung mit offenem oder geschlossenem Trichter. Durch anteriore Verlagerung des retinalen und extraretinalen Gewebes kann es zu einer retrolentalen Membranbildung kommen (Abb. 6).
Plus disease	Vermehrte arterielle Gefäßschlängelung und venöse Dilatation im Bereich des hinteren Pols der zentralen Netzhaut (Abb. 7).

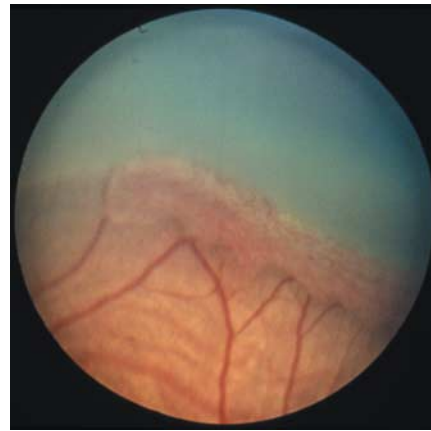


Abb. 4 Stadium 3 +, Leiste mit extraretinalen Proliferationen.

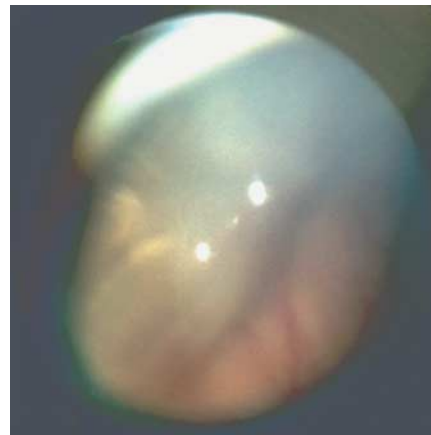


Abb. 5 Stadium 4, periphere Ablatio retinae.



Abb. 6 Stadium 5, komplette Netzhautablösung.



Abb. 7 Plus disease.



Abb. 2 Stadium 1, dezente Demarkationslinie.

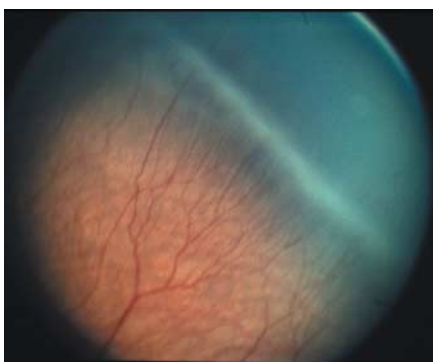


Abb. 3 Stadium 2, Leiste.

Cryo-ROP-Studie

Die multizentrische CRYO-ROP-Studie wurde vom National Institute of Health (NIH) initiiert [4]. Die folgenden Begriffe werden in der Studie definiert und sind für die Beurteilung von Therapieindikationen und -ergebnissen in dieser Form in allen folgenden Studien berücksichtigt worden.

Threshold (Schwellenkriterien = behandlungsbedürftiges Stadium)

Indikation zur Behandlung:

Stadium 3 in Zone I oder II mit extraretinalen Proliferationen über mindestens 5 zusammenhängende oder 8 unzusammenhängende Stunden in Verbindung mit einer „plus disease“.

Prethreshold (unterhalb der Schwellenkriterien zur Behandlung)

Zone I: jedes Stadium unterhalb von „threshold“

Zone II: Stadium 2 mit „plus disease“

Stadium 3 ohne „plus disease“

Stadium 3 mit „plus disease“ unterhalb von „threshold“.

Unfavorable outcome (für die anatomische Netzhautsituation):

Eine Netzhautablösung, welche die Zone I mitbetrifft, eine Makulafalte oder retrolentales Gewebe.

Unfavorable outcome (für den Visus):

Ein Fernvisus, der $\leq 0,1$ beträgt.

Leitlinie

Die Leitlinie „Augenärztliche Screeninguntersuchung von Frühgeborenen“ erschien 1999 [28]. Berücksichtigt wurden in der Erstellung die internationale Klassifikation, die Multizenter-CRYO-ROP-Ergebnisse und die Screeningkriterien anderer westlicher Industrieländer (USA, England) sowie die Erfahrungen der Autoren, einer Arbeitsgruppe bestehend aus Ophthalmologen und Neonatologen. Die Screeningkriterien wurden nach Zustimmung der ophthalmologischen und neonatologischen Fachgesellschaften publiziert.

Ziel dieser Leitlinie ist es, Screeningkriterien zu definieren, um alle Frühgeborenen zu erfassen, deren Retinopathie eine therapiebedürftige Ausprägung erreicht [28]. Andererseits sollten der Untersuchungsaufwand für die untersuchten Säuglinge und die Ophthalmologen sowie der Kostenfaktor so gering wie möglich gehalten werden.

RPM-Screening nach der Leitlinie

Einschlusskriterien

– Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen (bei nicht sicher bekanntem Gestationsalter ≤ 1500 g Geburtsgewicht) unabhängig von einer zusätzlichen Sauerstoffgabe;

– Frühgeborene zwischen 32 und 36 Wochen Gestationsalter, wenn postnatal mehr als 3 Tage Sauerstoff gegeben wurde.

Erstuntersuchung

in der 6. postnatalen Woche (Lebensstag 36–42), aber nicht vor einem postmenstruellen Alter von 31 Wochen

Das bedeutet, dass Kinder, die z. B. mit 23–24 Gestationswochen geboren werden, erst mit 7 oder 8 Lebenswochen untersucht werden.

Folgeuntersuchungen

Der Zeitpunkt der Folgeuntersuchungen richtet sich nach dem jeweiligen Fundusbefund. Kontrollen sollten erfolgen:

wöchentlich bei:

Vaskularisationsgrenze in der Zone I oder zentraler Zone II ohne oder mit RPM;

– Vaskularisationsgrenze in Zone II mit RPM Stadium 2 oder 3;

– jeder RPM mit plus disease;

– Kürzere Kontrollabstände als eine Woche können bei rasch progredienter Retinopathie und/oder sehr unreifer Netzhaut nötig sein.

zweiwöchentlich:

– Vaskularisationsgrenze in peripherer Zone II ohne RPM oder mit RPM Stadium 1;

– Vaskularisationsgrenze in Zone III ohne oder mit RPM;

längere Untersuchungsabstände:

– falls über mehrere Untersuchungstermine ein rückläufiger Befund festgestellt wurde;

– nach dem errechneten Geburtstermin;

Screening-Abschluss:

– wenn die Netzhaut peripher zirkulär vollständig vaskularisiert ist;

– wenn eine deutliche Regression der peripheren Netzhautveränderungen der akuten RPM zu erkennen ist, aber erst nach dem errechneten Geburtstermin.

Untersuchungstechnik

Die Untersuchung der Frühgeborenen sollte in einem abgedunkelten Raum in medikamentöser Mydriasis (z. B. 2,5% Phenylephrin + 0,5% Tropicamid 2- bis 3-mal getropft im Abstand von 5–10 Min) durchgeführt werden. Eine zweite Person fixiert das Kind. Nach Gabe eines Lokalanästhetikums und Einsetzen eines Lidsperrers kann mit einem Lokalisator oder Schielhaken bei binokularer Ophthalmoskopie durch Bulbusrotation und -indentation auch die äußerste Netzhautperipherie eingesehen werden (Abb. 8).

Bei der Untersuchung sollte zuerst der vordere Augenabschnitt beurteilt werden. Insbesondere ist auf die Pupillenweite, eine Tunica vasculosa lentis (Abb. 9) sowie eine Rubeosis iridis zu



Abb. 8 Untersuchung eines Frühgeborenen mit Lidsperrer und Schielhaken.



Abb. 9 Tunica vasculosa lentis.

achten. Bei der Beurteilung der Netzhaut ist die Vaskularisationsgrenze festzulegen und die Beurteilung der Gefäße bezüglich einer „plus disease“ erforderlich.

Eine eindeutige Dokumentation des erhobenen Befunds mit Festlegung des Zeitpunkts der Kontrolluntersuchung oder ggf. des Datums der Behandlung oder des Screeningabschlusses sollte auf dem in der Leitlinie dargestellten Dokumentationsbogen vermerkt werden.

Indikationen zur Koagulation

Eine Behandlung ist indiziert, wenn die Vaskularisationsgrenze:

- in der Zone II ist und ein Stadium 3 mit extraretinalen Proliferationen über mindestens 5 zusammenhängende oder 8 unzusammenhängende Stunden in Verbindung mit einer „plus disease“ vorliegt. Im Einzelfall kann eine frühere Therapie angezeigt sein (z. B. bei rascher Progression, beginnender Verziehung der Netzhaut);
- in der Zone I liegt und bei einer Ausbildung von pathologischen retinalen Gefäßproliferationen und/oder bei „plus disease“.

Wird die Indikation zur Behandlung gestellt, sollte diese innerhalb weniger Tage erfolgen.

Durch die in der „Leitlinie“ empfohlenen Untersuchungskriterien ist es möglich, dass leichtere Netzhautveränderungen erst zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert werden, als sie tatsächlich aufgetreten sind. Ziel einer Screeninguntersuchung ist es nicht, beginnende Netzhautveränderungen oder ein vorübergehendes Stadium 1 oder 2 ohne therapeutische Konsequenzen zu entdecken. Für die Folgeuntersuchungen zur Entdeckung einer Amblyopie, Myopie oder Strabismus ist es nicht wesentlich, ob ein niedrigeres Stadium einer RPM vorlag, da bez. der Inzidenz kein wesentlicher Unterschied zu Frühgeborenen ohne eine Retinopathie bzw. Termingeborenen besteht [93].

Screeningkriterien im Ausland

Auch im Ausland erfolgt eine regelmäßige Diskussion, ob die jeweils geltenden Screeningkriterien noch zeitgemäß sind und ob alle Kinder erfasst bzw. gegebenenfalls zu viele unnötig untersucht werden. Ein weiterer wichtiger Faktor, dem in den USA mehr Beachtung geschenkt wird als bei uns, sind die Kosten für die Untersuchungen und Behandlung im Verhältnis zu den Kosten, die der Gesellschaft durch eine blinde Person entstehen. In Tab. 1 sind die Screeningkriterien anderer Industrienationen aufgelistet; insgesamt sind die Einschlusskriterien der meisten Industrienationen relativ ähnlich.

Im Gegensatz zu den USA/Kanada wird in Deutschland die Reife eines Säuglings nach Gestationswochen und nicht nach Geburtsgewicht beurteilt. Der Unterschied begründet sich dadurch, dass im Gegensatz zu den USA in Deutschland routinemäßig während der Gravidität Echographien mit Bestimmung der Kindesgröße durchgeführt werden. Diese werden auf die Gestationswoche umgerechnet und erlauben eine präzise Zeitabschätzung. Somit ist für Deutschland das Gestationsalter der wichtigere Screeningparameter und für die USA das Geburtsgewicht.

Inzidenz der RPM und eines behandlungsbedürftigen Befundes

Die Zahlen der internationalen Studien beruhen meistens auf großen Multizenterstudien oder auf Untersuchungen in mehreren Kliniken einer Region. Die Inzidenz der Frühgeborenenretinopathie (RPM) für Kinder ≤ 1500 g Geburtsgewicht beträgt je

Tab. 1 Screeningkriterien für Frühgeborene in anderen Ländern

Land	Geb.-gewicht (g)	Gest.-alter (Wochen)	mit zusätzl. Sauerstoff	Erstuntersuchung mit Lw/postmenstr. Woche
USA 2001 [11]	≤ 1 500	≤ 28	1 500 – 2000 g	4 – 6 Lw. oder 33 Wo
England 1996 [16]	≤ 1 500	≤ 31		6 – 7 Lw.
Kanada 2000 [7]	≤ 1 500	≤ 30		4 – 6 Lw.
Schweden [57]	≤ 1 500	≤ 32		5 – 6 Lw.
Dänemark [35]	≤ 1 750	≤ 32		
Schweiz [17]	< 1 500		alle	mit 33 Wo, nicht vor 5 Lw.
Niederlande [108]	< 1 500	< 32		4 – 9 Lw.
Deutschland 1999 [28]	≤ 1 500	< 32	> 3 Tage	5 Lw.

Geb.-gewicht = Geburtsgewicht; Gest.-alter = Gestationsalter; Lw = Lebenswoche; postmenstr. Woche = postmenstruelle Woche.

Tab. 2 Vergleich der Inzidenz einer RPM und ihrer Behandlung in verschiedenen Studien

Studie	Land	n	Einschluss	RPM-Inzidenz	Therapie
Flynn 1987 [40]	USA	214	≤ 1 300 g	55,6%	4,2%
Cryo-ROP 1991 [5]	USA	4099	< 1 251 g < 1 000 g	62,2% 81,6%	6,1% 9,3%
Light ROP 1998 [104]	USA	410	≤ 1 251 g	65,8%	5,0%
Fielder 1992 [34]	England	572	≤ 1 700 g	50,9%	4,7%
Brennan 2003 [18]	England	484	≤ 1 500 g	41,9%	5,2%
Holmström 1993 [57]	Schweden	260	< 1 500 g	40,4%	10,8%
Schalij-D. (1996) [108]	Holland	581	< 1 500 g	27,4%	1,4%
Fledelius (2000) [39]	Dänemark	201	≤ 32 Wo	31,3%	5,5%
Seiberth (2000) [111]	D	402	≤ 1 500 g	36,1%	17,9%
Jandeck (2003)	D	666	≤ 32 Wo	30,9%	5,1%

nach Studie zwischen 27 und 40% [18, 57, 108] und im Universitätsklinikum Benjamin Franklin Berlin 31%. In 1,4–17,9% ist nach Erreichen der Schwellenkriterien zur Behandlung eine Koagulationstherapie erforderlich (Tab. 2).

Mehrere Publikationen aus den letzten Jahren zeigen, dass sowohl die Häufigkeit der RPM als auch die Stärke der Ausprägung und die Behandlungsinzidenz in den Industrienationen abnehmen [20, 34]. Andere Autoren konnten keine veränderte RPM-Inzidenz nachweisen, jedoch eine Abnahme des mittleren Gestationsalters und des mittleren Geburtsgewichts der betroffenen Säuglinge [74].

Screening – Erstuntersuchung

Eine Erstuntersuchung in der 6. Lebenswoche hat sich als ausreichend erwiesen [34, 66, 87, 99]. Behandlungsbedürftige Retinopathien vor der 6. Lebenswoche, so genannte Rush types, sind in der Literatur Raritäten [47, 85]. In verschiedenen Studien [33, 57, 99] war bei sehr früh geborenen Kindern (z. B. 23–25 Gestationswoche) der Zeitraum bis zur Entwicklung eines Stadiums 3 länger als bei später geborenen Kindern (28–30 Gestationswoche).

Ein Stadium 3 trat in der gesamten Literatur bei nur einem Kind mit 26 postmenstruellen Wochen [88], ansonsten frühestens mit 31 postmenstruellen Wochen auf [88]. Die spätesten Beobachtungen des Auftretens eines Stadiums 3 lagen bei 44–47 postmenstruellen Wochen [32, 57, 62]. Die Zeitspanne des Auftretens für ein behandlungsbedürftiges Stadium wird in der Literatur meistens zwischen 32 und 42 postmenstruellen Wochen beschrieben, wobei das Maximum bei 37 postmenstruellen Wochen liegt. PALMER et al. [88] berichten, dass 5% der Frühgeborenen die Schwellenkriterien zur Behandlung mit 31–33 postmenstruellen Wochen und 5% nach 42 postmenstruellen Wochen erreichen. Vor 31 postmenstruellen Wochen war in keiner Studie die Behandlung einer Retinopathie notwendig [4, 32, 66, 88, 99]. Das späteste beschriebene Auftreten eines behandlungsbedürftigen Stadiums wurde mit 48 postmenstruellen Wochen beobachtet [88].

Ein weiteres Argument gegen eine Untersuchung vor der 6. Lebenswoche oder vor 31 postmenstruellen Wochen ist die deutliche körperliche Stressbelastung der Kinder während der Untersuchung. Gerade bei den kleineren, unreiferen Frühgeborenen

kann es durch eine Untersuchung zu Bradykardie und Apnoe oder im schlimmsten Fall zu akutem Herz-Lungen-Versagen kommen [71].

Zone-I-Erkrankung

Eine Vaskularisierung, die sich bei Erstuntersuchung nur in der Zone I befindet, ist sehr selten. In der CRYO-ROP-Studie [5] lag nur in 5% eine Zone-I-Erkrankung vor. 33% dieser Augen wurden nach Erreichen der Schwellenkriterien behandelt. Es wird jedoch eine sehr hohe Misserfolgsrate von 78% beschrieben. Eine Zone-I-Erkrankung hatte in der Cryo-ROP-Studie (1990) ein 8,24fach erhöhtes Risiko für einen „unfavorable outcome“. Andere Studien beschrieben bei einer Zone-I-Erkrankung nach Laserkoagulation ein besseres anatomisches Ergebnis mit nur 15–36% „unfavorable outcome“ [42].

In der Leitlinie [28] wird die Empfehlung gegeben, bei einer Vaskularisationsgrenze in der Zone I mit Gefäßanomalien eine Behandlung vor Erreichen der Schwellenkriterien durchzuführen.

Behandlung

RPM-Stadium 3+

Nagata behandelte 1968 erstmals die Netzhautveränderungen bei einer RPM mit dem Xenonkoagulator. Anfangs behandelte er zentral der Leiste, fand jedoch bald heraus, dass die Koagulation der avaskulären Netzhaut peripher der Leiste erfolgreicher war [79].

Weitere japanische Arbeitsgruppen haben über eine erfolgreiche Koagulationstherapie der aktiven Stadien berichtet, wobei Yamashita [123] erstmals die Kryokoagulation einsetzte. Arbeitsgruppen aus Israel [14] und Europa [65] gelangen gute Erfolge durch eine Kryokoagulation. Die 1986 begonnene amerikanische multizentrische Cryo-ROP-Studie ergab einen so eindeutigen Nachweis des Therapieerfolgs, dass bereits vor dem geplanten Studienende die ersten Ergebnisse veröffentlicht wurden [4]. Durch Kryokoagulation der avaskulären peripheren Netzhaut konnte eine Reduktion der Inzidenz eines „unfavorable outcome“ von 43 auf 21,8% erreicht werden. Auch 10 Jahre nach der Rekrutierung der Studienkinder zeigen die Ergebnisse unverändert den positiven Effekt der Koagulationsbehandlung. Behan-

delte Augen hatten in 27,2% und unbehandelte Augen in 47,9% einen „unfavorable outcome“ bezüglich der anatomischen Netzhautsituation [8].

Für den monokularen Visus (geprüft mit ETDRS-Tafeln) wurde ein Visus von $\leq 0,1$ als „unfavorable outcome“ definiert. In den 10-Jahres-Ergebnissen der Cryo-ROP-Studie hatten behandelte Augen nur in 44,4% einen Visus $\leq 0,1$, unbehandelte Augen dagegen in 62,1%. Unter der Voraussetzung einer Netzhautanlage war der Anteil der Augen, die einen Visus von 0,5 oder besser erreichten, in beiden Gruppen gleich groß (25,2% behandelte Augen, 23,7% unbehandelte Augen). Für das Kontrastsehen [9] ließ sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zugunsten der behandelten Augen nachweisen. Das Gesichtsfeld war nach Kryokoagulation nur um 7% gegenüber unbehandelten Augen mit einem Stadium 3+ reduziert. Das Gesichtsfeld war jedoch bei allen Augen mit einer schweren Retinopathie (Stadium 3+) unabhängig von einer Behandlung signifikant kleiner als bei Augen ohne eine RPM [10].

Als weitere Therapiemöglichkeit steht seit einigen Jahren die indirekte Laserkoagulation (Diodenlaser, Argonlaser) zur Verfügung. Diese Koagulationsmethode wurde als Behandlungsart bei RPM etabliert [19, 80] und wird aufgrund der im Vergleich zur Kryokoagulation besseren anatomischen, funktionellen und refraktiven Ergebnisse [19, 42] als Therapie der Wahl eingesetzt. Der Diodenlaser hat wegen seiner Wellenlänge gegenüber dem Argonlaser Vorteile. Bei ausgeprägter Tunica vasculosa lentis besteht aufgrund der geringeren Absorption in den Gefäßen und damit der geringeren Wärmebildung im anterioren Bereich ein geringeres Risiko einer Kataraktinduktion.

White u. Repka [121] konnten in einer prospektiven Studie einen besseren Visus für die laserkoagulierten Augen nachweisen. Aufgrund ihrer geringen Fallzahl war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant. Zwei andere Arbeitsgruppen [89, 90] zeigten in einer vergleichenden retrospektiven Studie ein besseres Visusergebnis nach Laserkoagulation im Vergleich zur Kryokoagulationsbehandlung. Die kürzlich erschienene Publikation der Laser-Studiengruppe [82] konnte eine signifikante Visusverbesserung für den Visus $\geq 0,5$ für laserkoagulierte Augen im Vergleich zu kryokoagulierten Augen nachweisen.

Eine kurzfristige Behandlung nach Erreichen der Schwellenkriterien führt zu einem besseren anatomischen Ergebnis als eine verzögerte Koagulation [53]. Deshalb wurde in der Leitlinie zur augenärztlichen Screeninguntersuchung von Frühgeborenen die Definition „innerhalb weniger Tage“ angegeben. Wegen der Möglichkeit einer erfolgreichen Therapie und des sehr engen Zeitfensters für den optimalen Therapiezeitpunkt ist es wichtig, die betroffenen Kinder rechtzeitig zu untersuchen.

Behandlungsprinzip

Bei beiden Behandlungsmethoden wird das avaskuläre Areal peripher der Leiste koaguliert. Die Leiste sollte zur Vermeidung einer Blutung nicht mitbehandelt werden. Bei der Kryokoagulation wird die gesamte avaskuläre Netzhaut konfluierend zerstört. Bei der indirekten Laserkoagulation werden die Laserherde angrenzend an die Leiste in dichtem (ca. $\frac{1}{4}$ Herdbreite) Abstand gesetzt (Abb. 10). Zur Peripherie hin kann der Abstand bis auf eine Herdgröße erweitert werden. Zur Koagulation ist eine 20-dpt- oder

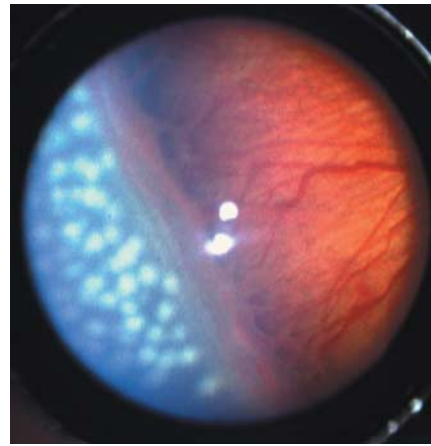


Abb. 10 Frische Laserkoagulationsherde in der avaskulären Peripherie bei Stadium 3+.

2,2-dpt-Lupe in Verbindung mit einem Kopffthalmoskop empfehlenswert. Die erforderliche Herdzahl ist abhängig von der Größe des avaskulären Areals und der verwendeten Lupe und kann zwischen 600 und 2000 Herden schwanken. Dementsprechend dauert die Behandlung eines Auges zwischen 20 und 40 Minuten.

In Augen mit einer ausgeprägten Tunica vasculosa lentis und damit reduziertem Angehen der Laserherde sollte eine transsklerale Diodenlaserkoagulation erwogen werden.

Behandlung bei Stadium 4 und 5

Die Behandlung der fortgeschrittenen RPM-Stadien ist unverändert kontrovers. In der Leitlinie wurden keine Empfehlungen zur Therapie dieser Stadien gegeben, da keine kontrollierten Studien zu diesbezüglichen netzhautchirurgischen Operationen vorliegen.

Augen mit einem aktiven Stadium 3 können eine Ablatio retinae anterior der Leiste entwickeln. Diese Netzhautablösung kann sich spontan zurückentwickeln, wenn die Gefäße weiter in das avaskuläre Areal vorwachsen. In Augen mit einem Stadium 4a kann durch eine Kryokoagulation mit peripherer Narbenbildung die Netzhaut unter Umständen wieder angelegt werden.

Durch eine Cerclage konnte eine Wiederanlegungsrate von 59 bis 75% im Stadium 4b und 5 und durch eine Vitrektomie im Stadium 4a eine Wiederanlegungsrate von 90% erzielt werden [23, 49].

Randomisierte Studien zu Behandlungsindikationen und Behandlungsformen bei einem Stadium 5 können aufgrund der Seltenheit des Befundes, bei adäquater Koagulationstherapie, nicht durchgeführt werden. Im Gegensatz zu früher, wo eine „open sky vitrectomy“ [55] erfolgte, wird jetzt eine „lens sparing vitrectomy“ über ein geschlossenes System favorisiert [26, 120]. Mit dieser Technik konnte in 35% von 988 Augen die Netzhaut wieder angelegt werden [26], 15% von diesen Augen mit anliegender Netzhaut hatten einen orientierenden Visus ($\leq 0,01$). Andere Studien erreichten durch diese Technik eine partielle oder komplette posteriore Wiederanlegung in 31% [124] bzw. 76% [120]. Folgebewegungen wurden in 11% [124] bzw. 30% [120] wahrgenommen. Harnett et al. [50] kamen zu dem Ergebnis, dass eine chirurgische Intervention die Visusergebnisse (Lichtwahrnehmung, Preferential looking) der Patienten verbessern kann. Bei Augen mit einer

Netzhautablösung zum Zeitpunkt der kritischen Phase der Sehentwicklung ist bisher nur wenig über das visuelle System und die Möglichkeit der Erholung nach operativer Wiederanlage der Netzhaut bekannt. Jedoch erscheint auch ein geringes Sehvermögen (welches evtl. durch unsere speziellen Tests nicht validierbar ist) erstrebenswert. Aufgrund der deutlichen Diskrepanz zwischen anatomischem und funktionellem Erfolg muss jedoch bei Stadium 4 oder 5 eine Therapieentscheidung individuell getroffen werden.

Konservative Therapieverfahren

Verschiedene konservative Therapieverfahren zur Behandlung bzw. Prophylaxe höherer RPM-Stadien wurden untersucht, bislang hat jedoch kein Verfahren eine eindeutige Wirkung gezeigt.

Vitamin E

Die Vitamin-E-Gabe (Tocopherol) für die Prophylaxe einer RPM-Entstehung wird kontrovers diskutiert. In einer prospektiven, randomisierten, doppelt maskierten Studie, die Vitamin E mit Placebo verglichen hat, konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der RPM-Inzidenz zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe gefunden werden [2]. Andere Studien [102] konnten zeigen, dass durch eine Vitamin-E-Gabe eine Verzögerung in der Entwicklung eines Stadiums 3 auftrat und damit ein geringeres Risiko für eine Erblindung bestand.

STOP-ROP-Studie

In der multizentrischen STOP-ROP-(Supplemental therapeutic oxygen for threshold ROP-)Studie wurden Säuglinge mit Netzhautveränderungen bei Erreichen von „prethreshold“ randomisiert auf zwei Gruppen verteilt, wobei die Studiengruppe ab dem Randomisierungszeitpunkt zusätzlich Sauerstoff erhielt, damit eine Sauerstoffsättigung von 96–99% erreicht wurde. In der konventionellen Gruppe schritt der Befund von „prethreshold“ zu „threshold“ in 48,5% fort. In der Gruppe mit zusätzlicher Sauerstoffgabe erfolgte eine Reduktion des Fortschreitens auf 40,9%. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Die Zeitdauer bis zum Erreichen der Schwellenkriterien konnte durch zusätzliche Sauerstoffgabe verlängert werden. Für eine Untergruppe von „prethreshold“ ohne zusätzliche „plus disease“ konnte eine signifikante Reduktion des Fortschreitens zu „threshold“ durch die zusätzliche Sauerstoffgabe gezeigt werden (von 46% konventionelle Gruppe auf 32% Studiengruppe). Die negativen Effekte einer zusätzlichen Sauerstoffgabe stellten jedoch die Verschlechterung der chronischen Lungenerkrankung und ein verlängerter und damit kostenintensiverer Krankenhausaufenthalt dar [114].

In früheren Studien von Gaynon et al. [44] und Seiberth et al. [110] wurde eine deutliche Reduktion der Inzidenz für das Erreichen der Schwellenkriterien durch zusätzliche Sauerstoffgabe erzielt. Derzeit kann keine generelle Empfehlung für eine zusätzliche Sauerstoffgabe gegeben werden.

LIGHT-ROP-Studie

Eine ältere Theorie zur Entstehung der RPM besteht in einer Schädigung der Zellen durch freie Radikale. Durch eine Lichtexposition werden vermehrt freie Radikale freigesetzt. Zur Über-

prüfung der unter Umständen durch die unnatürliche Lichtexposition auf den neonatologischen Intensivstationen erhöhten RPM-Inzidenz wurde die multizentrische randomisierte Studie „Light Reduction in Retinopathy of prematurity (LIGHT-ROP)“ durchgeführt [104]. In dieser Studie wurden den Frühgeborenen maximal 24 Stunden nach der Geburt Lichtschutzbrillen (Reduktion des sichtbaren Lichts von 97% und UV-Licht von 100%) aufgesetzt. Sie wurden bis zur ersten Fundusuntersuchung (mit 4 postnatalen Wochen oder 31 postmenstruellen Wochen) getragen. Diese mit 410 Patienten größte randomisierte Studie hat gezeigt, dass eine Lichtreduzierung die Inzidenz einer Retinopathie bei Hochrisikokindern nicht vermindern kann.

Spätveränderungen

Die RPM ist eine lebenslange Erkrankung. Auch nach Abschluss der akuten Phase einer RPM können bei allen Frühgeborenen weitere okuläre Probleme auftreten. Dazu gehören z.B. Refraktionsfehler, die nicht nur nach einer Koagulationsbehandlung, sondern auch bei Frühgeborenen mit schweren Netzhautveränderungen entstehen können. Weitere okuläre Veränderungen sind eine erhöhte Strabismus- und Nystagmusinzidenz, wie auch retinale Pigmentveränderungen, Netzhautverziehung, vitreoretinale Degenerationen, Netzhautfalten, Netzhautforamina und Sekundärglaukom.

Cats u. Tan [25] fanden über einen Beobachtungszeitraum von 6–10 Jahren, dass 55% der Kinder mit regressiver RPM okuläre Veränderungen entwickelten. Andere Studien fanden in 59 [21] bzw. 25% [43] Veränderungen, auch ohne eine RPM während der akuten Phase, die eine ophthalmologische Untersuchung erforderten.

Die Leitlinie [28] sieht vor, alle Frühgeborenen < 32 Schwangerschaftswochen und Frühgeborene zwischen 32 und 36 Wochen mit RPM und/oder neurologischen Störungen regelmäßig zu untersuchen. Die Untersuchungen sollten mindestens halbjährlich im ersten und zweiten Lebensjahr und jährlich ab dem 3. Lebensjahr erfolgen.

Im Folgenden sind die einzelnen möglichen Spätveränderungen genauer beschrieben.

Risiko der Myopieentwicklung

Termingeborene Kinder haben eine Myopieinzidenz zwischen 6 und 9% [36]. Die Literaturangaben bezüglich der Myopieentwicklung bei Frühgeborenen sind inhomogen. Bei Kindern mit einer RPM wird eine Myopieinzidenz von 16–50% beschrieben [84, 87]. Die Cryo-ROP-Studie [6] ergab, dass die Myopiehäufigkeit mit Zunahme des RPM-Stadiums steigt. Frühgeborene mit einem RPM-Stadium 3 unterhalb der Schwellenkriterien zur Koagulation hatten ein Risiko von 40–62%, eine Myopie zu entwickeln [6, 100].

Einige Autoren stellten bei ehemaligen Frühgeborenen unterhalb der Schwellenkriterien zur Behandlung einen Unterschied in der Myopieinzidenz abhängig vom Auftreten einer RPM fest. In zwei Studien [25, 84] trat eine Myopie bei 50 bzw. 29% der Frühgeborenen mit einer RPM und bei 16 bzw. 10% ohne RPM auf. Andere

Autoren fanden nur einen geringen [100] oder gar keinen Unterschied [22].

Neuere Studien ergaben, dass vorwiegend Kinder mit einer RPM \geq Stadium 3 ein erhöhtes Risiko für eine Myopie haben [93, 106]. Die Inzidenz der Refraktionsfehler bei Kindern mit einer Retinopathie $<$ Stadium 3 war gegenüber Termingeborenen nicht erhöht [93].

Die Ursachen für die Myopieentstehung bei Frühgeborenen werden kontrovers diskutiert. Eine Myopie wird auf Veränderungen der Achsenlänge des Auges oder der vorderen Augenabschnitte zurückgeführt. In Augen mit einer regressiven Retinopathie wurde die Achsenlänge als verlängert [27], normal [117] oder verkürzt [37, 75] beschrieben. Veränderungen des anterioren Segments schließen eine verdickte Linse [48], flachere Vorderkammer [56] oder eine Zunahme der Hornhautkrümmung [37] ein.

Visus

Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass der Visus bei Frühgeborenen mindestens bis zum 12. Lebensjahr in allen Altersstufen gegenüber Termingeborenen reduziert ist [38, 58]. Einige Studien fanden einen funktionellen Unterschied zwischen Augen mit und ohne RPM [31, 76], andere Studien dagegen nicht [30].

Frühgeborene erreichten einen Visus $\geq 0,7$ (im Alter von 3,5 Jahren) nur in 53% im Gegensatz zu 93% der termingeborenen Kinder (im Alter von 4 Jahren). 34% der Frühgeborenen ohne eine frühere RPM hatten einen Visus von $< 0,7$ im Gegensatz zu 61% ehemaligen Frühgeborenen mit einer RPM [59]. Eine Ursache für den verminderten Visus scheint eine unvollständig ausgebildete Fovea zu sein [61].

Strabismus

Die Inzidenz eines Strabismus ist bei Frühgeborenen im Vergleich zu Termingeborenen erhöht [34]. Bei Termingeborenen beträgt die Strabismusinzidenz 5–7%. Die Strabismusinzidenz schwankt zwischen 14 und 47% für Frühgeborene mit einer RPM und 10 und 20% für Frühgeborene ohne eine RPM [25, 86, 113]. In einigen vergleichenden Studien bestand ein erhöhtes Strabismusrisiko nach Auftreten einer RPM [113], andere Studien hingegen fanden keinen Unterschied [63, 106].

Glaukom

Eine häufige (25–30%) Spätkomplikation des Stadiums 5 ist das erstmals von Blodi (1955) beschriebene Sekundärglaukom [15]. Dieses entsteht durch fibrovaskuläre Proliferationen, die durch anteriore Verlagerung der Linse die Vorderkammer abflachen. Eine medikamentöse Therapie mit Miotika [15] sollte einer Lentektomie oder Iridektomie vorangestellt werden.

Ein Engwinkelglaukom wird auch bei nicht erblindeten, älteren ehemaligen Frühgeborenen vermehrt beobachtet. Die Ursache ist ein Pupillarblock durch die vergrößerte Linse. Diese Glaukomform ist in der Regel mit einer Iridektomie oder Trabekulektomie gut behandelbar, manchmal ist jedoch eine Linsenentfernung erforderlich [98].

Regressive Spätveränderungen der Netzhaut

In den meisten Augen, in denen die Frühgeborenenretinopathie die Schwellenkriterien zur Behandlung nicht erreicht, bilden sich diese Veränderungen spontan und ohne Restveränderungen wieder zurück. Es können jedoch regressive vitreoretinale Veränderungen verbleiben, wie z. B. eine Gefäßverziehung mit Makulaverlagerung, Netzhautfalten und chorioretinale Narben, periphere Gefäßveränderungen, periphere avaskuläre Areale, diffuse retinale Pigmentepithelverklumpungen und selten Netzhautforamina [3]. Die Häufigkeit der ausgeprägten regressiven Veränderungen variiert zwischen 2,9 und 12,3% [92, 101]. Auch im späteren Leben können durch Veränderungen des Glaskörpers vitreoretinale Traktionen mit nachfolgenden Netzhautforamina und Netzhautablösungen entstehen [78, 116]. Diese Art der Netzhautablösung entsteht typischerweise in der Pubertät. Zur Behandlung dieser Netzhautablösung ist die Pars-plana-Vitrektomie eine erfolgreiche Behandlungsmethode [64]. Aufgrund der selten auftretenden späten Netzhautablösungen ist keine regelmäßige jährliche Kontrolle erforderlich. Die Risikopatienten sollten jedoch über die Möglichkeit einer Netzhautablösung und deren Symptome aufgeklärt werden.

Differenzialdiagnosen

Die Differenzialdiagnosen zu einer RPM sind abhängig vom jeweiligen RPM-Stadium. In den früheren Stadien sind es Veränderungen mit peripher avaskulärer Netzhaut, wie die familiäre exsudative Vitreoretinopathie, die Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger-Erkrankung) oder das Norrie-Syndrom. In den Spätstadien sind es Erkrankungen die mit einer Leukokorie einhergehen, wie kongenitale Katarakt, persistierender hyperplastischer primärer Vitreous (PHPV), Retinoblastom, okuläre Toxocarainfektion, Morbus Coats, Uveitiden und Glaskörperblutungen.

Ausblick

Durch die verbesserte Neonatalmedizin überleben immer mehr unreifere Kinder. Diese unreiferen Kinder haben ein erhöhtes Risiko für retinale Veränderungen.

Die Cryo-ROP-Studie hat eindeutig gezeigt, dass durch ein optimales Screening der Frühgeborenen mit Koagulationsbehandlung in bestimmten Stadien eine Verbesserung des Sehvermögens erreicht und die Erblindungsrate gesenkt wird.

Da diese Erkrankung insgesamt sehr selten ist, ist eine Versorgung der Frühgeborenen durch spezialisierte Zentren sinnvoll. In einigen Bereichen Deutschlands wird versuchsweise eine Art der Telemedizin getestet (Regensburg). Diese hat jedoch aufgrund des hohen Kostenfaktors der Spezialkamera von ca. 45 000 Euro, der Größe des Kamerakopfes im Verhältnis zum Auge, des relativ hohen Gewichts der Kamera (650 g) im Verhältnis zum Kind [112, 123] und der geringen Sensitivität einen fraglichen Wert. Nur in 46% konnte eine RPM mit der RetCam 120 im postmenstruellen Alter von 32–34 Wochen entdeckt werden [123]. In den USA wird derzeit eine Multizenterstudie durchgeführt, um den Wert der Telemedizin mit der herkömmlichen funduskopischen Untersuchung zu vergleichen.

Zukünftige Therapieansätze

Zurzeit gibt es noch keine klinisch etablierte medikamentöse Therapie mit gezielt antiangiogener Wirkung zur Verhinderung einer RPM. Das Hauptinteresse der Forschung liegt derzeit bei der Blockade von VEGF (vascular endothelial growth factor), den Angiopoetinen oder PEDF (Pigment Epithelial Derived Factor) [12].

Anti-VEGF

VEGF ist ein auslösender Faktor für die Entstehung einer RPM [52, 95]. Durch eine mögliche Blockade dieses Rezeptors kann eine vermehrte Gefäßbildung verhindert werden. Eine generelle Blockade von VEGF führt jedoch zur abnormalen Organogenese. Daher muss ein lokales Ziel in den Netzhautgefäßen gefunden und durch eine evtl. intravitreale Applikation von Anti-VEGF gehemmt werden. In Affenaugen konnte durch eine intravitreale Injektion von rekombiniertem humanen monoklonalen Antikörpern gegen VEGF die chorioidale Neovaskularisation verhindert werden [70]. Ein weiteres antiangiogen wirkendes Agens (rekombiniertes Angiostatin) konnte die retinale Neovaskularisation im Mausmodell verhindern. Im Hinblick auf die Beeinflussung von chorioidaler Neovaskularisation werden derzeit 2 Medikamente „Anti-VEGF rhuFab“ und „Anti-VEGF aptamer“ [24] getestet.

In den Industrienationen ist die RPM immer noch in 6–20% die Ursache der Erblindung bei Kindern [46, 115]. Derzeit ist es möglich, im Gegensatz zu anderen Erkrankungen, durch ein effektives Screeningprotokoll alle Kinder zum optimalen Zeitpunkt zu erfassen und damit die schweren Stadien der Netzhautveränderung früh genug für eine angemessene Therapie zu entdecken. Dieser Zeitpunkt ist jedoch für die Gesundheitssysteme verschiedener Länder unterschiedlich und abhängig von dem jeweiligen Entwicklungsstand der Neonatologie und den sozioökonomischen Bedingungen des Landes. Durch die optimale Betreuung der Frühgeborenen kann eine Erblindung weitestgehend verhindert werden. Die möglichen Spätfolgen der regressiven Netzhautveränderungen erfordern jedoch eine intensive weitere Betreuung. Leider entsteht trotz einer Behandlung zum optimalen Zeitpunkt in wenigen Augen eine Netzhautablösung im akuten Stadium. Hier ist es wichtig, nach weiteren möglichen Ursachen, wie z. B. Bluttransfusionen, erhöhte Sauerstoffschwankungen, Anämie oder fetofetales Transfusionsyndrom zu suchen.

Um die RPM zu einer vermeidbaren Erkrankung zu machen, ist weitere Forschung erforderlich, damit ihre Entstehungsmechanismen besser verstanden werden. Evtl. können dann in der Zukunft ursächliche Faktoren ausgeschlossen oder medikamentös beeinflusst werden.

Literatur

- 1 The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1130–1134
- 2 Committee on Fetus and Newborn. Vitamin E and the prevention of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1985; 76: 315–316
- 3 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: 906–912
- 4 Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 471–479
- 5 Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 195–204
- 6 Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The natural ocular outcome of premature birth and retinopathy. Status at 1 year. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 903–912
- 7 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: 251–252; discussion 3–4
- 8 Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1110–1118
- 9 Contrast sensitivity at age 10 years in children who had threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1129–1133
- 10 Effect of retinal ablative therapy for threshold retinopathy of prematurity: results of Goldmann perimetry at the age of 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1120–1125
- 11 Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2001; 108: 809–811
- 12 Agostini HT, Hansen LL. Angioproliferative Netzhauterkrankungen bei Ischämie. *Ophthalmologie* 2003; 100: 371–377
- 13 Arnold RW, Kesler K, Avila E. Susceptibility to retinopathy of prematurity in Alaskan Natives. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994; 31: 192–194
- 14 Sira I Ben, Nissenkorn I, Kremer I. Retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol* 1988; 33: 1–16
- 15 Blodi FC. Symposium: Retrolental fibroplasia (retinopathy of prematurity). Management. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1995; 59: 35
- 16 Bolton DP, Cross KW. Further observations on cost of preventing retrolental fibroplasia. *Lancet* 1974; 1 (7855): 445–448
- 17 Bossi E, Koerner F. Retinopathy of prematurity. *Intensive Care Med* 1995; 21: 241–246
- 18 Brennan R, Gnanaraj L, Cottrell DG. Retinopathy of prematurity in practice. I: Screening for threshold disease. *Eye* 2003; 17: 183–188
- 19 Brooks SE, Johnson M, Wallace DK et al. Treatment outcome in fellow eyes after laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 56–61
- 20 Bullard SR, Donahue SP, Feman SS et al. The decreasing incidence and severity of retinopathy of prematurity. *J Aapos* 1999; 3: 46–52
- 21 Burgess P, Johnson A. Ocular defects in infants of extremely low birth weight and low gestational age. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 84–87
- 22 Cafilisch SR, Bucher HU, Santo B et al. Ophthalmologische Störungen ehemals extrem kleiner Frühgeborener im Alter von 10 Jahren. *Monatsschr Kinderheilkd* 1998; 146: 230–234
- 23 Capone AJr, Trese MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. *Ophthalmology* 2001; 108: 2068–2070
- 24 Carrasquillo KG, Ricker JA, Rigas IK et al. Controlled delivery of the anti-VEGF aptamer EYE001 with poly(lactic-co-glycolic)acid microspheres. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 290–299
- 25 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: 271–275
- 26 Charles S. Vitreoretinal surgery for retinopathy of prematurity. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1988; 24: 287–293
- 27 Clark DI, Laws F, Wood ICJ et al. Axial growth of the eye and refractive error following retinopathy of prematurity (ROP) – a longitudinal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 370
- 28 Clemens S, Eckardt C, Gerding H et al. Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen. *Ophthalmologie* 1999; 96: 257–263
- 29 Cunningham S, Fleck BW, Elton RA et al. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. *Lancet* 1995; 346 (8988): 1464–1465
- 30 Dobson V, Quinn GE, Summers CG 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: 4236–4244

- ³¹ Dogru M, Shirabe H, Nakamura M et al. Development of grating acuity in infants with Retinopathy of Prematurity. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 72–75
- ³² Fielder AR, Levene MI. Screening for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child* 1992; 67: 860–867
- ³³ Fielder AR, Shaw DE, Robinson J et al. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Eye* 1992; 6: 233–242
- ³⁴ Fledelius HC. Prematurity and the eye. *Acta Ophthalmol* 1976; 54: Suppl. 128
- ³⁵ Fledelius HC. Retinopathy of prematurity in Denmark. Epidemiological considerations and screening limits. *Eur J Ophthalmol* 1996; 6: 183–186
- ³⁶ 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
- ³⁷ Fledelius HC. Pre-term delivery and subsequent ocular development. A 7–10 year follow-up of children screened 1982–84 for ROP. 4) Oculometric – and other metric considerations. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 301–305
- ³⁸ 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: 288–293
- ³⁹ 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: 359–361
- ⁴⁰ Flynn JT, Bancalari E, Bachynski BN et al. Retinopathy of prematurity. Diagnosis, severity, and natural history. *Ophthalmology* 1987; 94: 620–629
- ⁴¹ Flynn JT. The premature retina: a model for the in vivo study of molecular genetics? *Eye* 1992; 6: 161–165
- ⁴² Foroozan R, Connolly BP, Tasman WS. Outcomes after laser therapy for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2001; 108: 1644–1646
- ⁴³ Gallo JE, Lennerstrand G. A population-based study of ocular abnormalities in premature children aged 5 to 10 years. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 539–547
- ⁴⁴ Gaynon MW, Stevenson DK, Sunshine P et al. Supplemental oxygen may decrease progression of prethreshold disease to threshold retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 1997; 17: 434–438
- ⁴⁵ Gibson DL, Sheps SB, Uh SH et al. Retinopathy of prematurity-induced blindness: birth weight-specific survival and the new epidemic. *Pediatrics* 1990; 86: 405–412
- ⁴⁶ Gilbert C, Rahi J, Eckstein M et al. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet* 1997; 350 (9070): 12–14
- ⁴⁷ Goggin M, O'Keefe M. Diode laser for retinopathy of prematurity – early outcome. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 559–562
- ⁴⁸ Gordon RA, Donzis PB. Myopia associated with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1986; 93: 1593–1598
- ⁴⁹ Greven C, Tasman W. Scleral buckling in stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1990; 97: 817–820
- ⁵⁰ Hartnett ME. Features associated with surgical outcome in patients with stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Retina* 2003; 23: 322–329
- ⁵¹ Hatfield EM. Blindness in infants and young children. *Sight Sav Rev* 1972; 42: 69–89
- ⁵² Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 5804–5808
- ⁵³ Hindle NW. Cryotherapy for retinopathy of prematurity: timing of intervention. *Br J Ophthalmol* 1986; 70: 269–276
- ⁵⁴ Hiraoka M, Berinstein DM, Trese MT et al. Insertion and deletion mutations in the dinucleotide repeat region of the Norrie disease gene in patients with advanced retinopathy of prematurity. *J Hum Genet* 2001; 46: 178–181
- ⁵⁵ Hirose T, Schepens CL. Open sky vitrectomy in stage 5 ROP-anatomical and visual results. Presented at the annual meeting of the American Academy of Ophthalmology. New Orleans, 1989
- ⁵⁶ Hittner HM, Rhodes LM, McPherson AR. Anterior segment abnormalities in cicatricial retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1979; 86: 803–816
- ⁵⁷ Holmstrom G, el Azazi M, Jacobson L et al. A population based, prospective study of the development of ROP in prematurely born children in the Stockholm area of Sweden. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 417–423
- ⁵⁸ 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: 143–150
- ⁵⁹ Horbar JD, McAuliffe TL, Adler SM et al. Variability in 28-day outcomes for very low birth weight infants: an analysis of 11 neonatal intensive care units. *Pediatrics* 1988; 82: 554–559
- ⁶⁰ Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1217–1228
- ⁶¹ Isenberg SJ. Macular development in the premature infant. *Am J Ophthalmol* 1986; 101: 74–80
- ⁶² Jandek C, Kellner U, Helbig H et al. Natural course of retinal development in preterm infants without threshold retinopathy. *Ger J Ophthalmol* 1995; 4: 131–136
- ⁶³ Jandek C. Refraktionsfehler bei Frühgeborenen mit und ohne Koagulationsbehandlung. *Orthoptik-Pleoptik* 1999; 23: 25–32
- ⁶⁴ Jandek C, Kellner U, Foerster MH. Späte retinale Komplikationen bei Frühgeborenen mit regressiven Veränderungen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2004; 221: 96–100
- ⁶⁵ Keith CG. Visual outcome and effect of treatment in stage III developing retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol* 1982; 66: 446–449
- ⁶⁶ Kellner U, Jandek C, Helbig H et al. Überprüfung publizierter Empfehlungen für Screening-Untersuchungen bei Retinopathia praematurorum. *Ophthalmologie* 1995; 92: 681–684
- ⁶⁷ Kinsey VE. Retrolental fibroplasia; cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *Ama Arch Ophthalmol* 1956; 56: 481–543
- ⁶⁸ Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE et al. PaO₂ levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. *Pediatrics* 1977; 60: 655–668
- ⁶⁹ Krumpaszky HG, Klaus V. [Cause of blindness in Bavaria. Evaluation of a representative sample from blindness compensation records of Upper Bavaria]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992; 200: 142–146
- ⁷⁰ Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 338–346
- ⁷¹ Kumar H, Nainiwal S, Singha U et al. Stress induced by screening for retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002; 39: 349–350
- ⁷² Kushner BJ, Essner D, Cohen IJ et al. Retrolental fibroplasia. II. Pathologic correlation. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 29–38
- ⁷³ Lanman JT, Guy LP, Dancis J. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *J Am Med Assoc* 1954; 155: 223–226
- ⁷⁴ Larsson E, Carle-Petrelis B, Cernerud G et al. Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1122–1126
- ⁷⁵ Laws DE, Haslett R, Ashby D et al. Axial length biometry in infants with retinopathy of prematurity. *Eye* 1994; 8 (Pt 4): 427–430
- ⁷⁶ Laws F, Laws D, Clark D. Cryotherapy and laser treatment for acute retinopathy of prematurity: refractive outcomes, a longitudinal study. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 12–15
- ⁷⁷ Lemons JA, Bauer CR, Oh W et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics* 2001; 107: E1
- ⁷⁸ Macherer R. Late traction detachment in retinopathy of prematurity or ROP-like cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 231: 389–394
- ⁷⁹ McDonald AD. Cerebral palsy in children of very low birth weight. *Arch Dis Child* 1963; 38: 579–588
- ⁸⁰ McNamara JA, Tasman W, Brown GC et al. Laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98: 576–580
- ⁸¹ Nagata M, Takishima R. [One side of the coin of functions of public health nursing with the establishment of home care helpers]. *Kango* 1968; 20: 130–134
- ⁸² Ng EY, Connolly BP, McNamara JA et al. 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: 928–934; discussion 35

- ⁸³ NIH News Release. Oxygen restriction can be eased for premature infants with blinding eye disease Press release, 2000
- ⁸⁴ Nissenkorn I, Yassur Y, Mashkowsky D et al. Myopia in premature babies with and without retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1983; 67: 170–173
- ⁸⁵ Nissenkorn I, Kremer I, Gilad E et al. 'Rush' type retinopathy of prematurity: report of three cases. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 559–562
- ⁸⁶ Onofrey CB, Feuer WJ, Flynn JT. The outcome of retinopathy of prematurity: screening for retinopathy of prematurity using an outcome predictive program. *Ophthalmology* 2001; 108: 27–34; discussion 5
- ⁸⁷ Page JM, Schneeweiss S, Whyte HE et al. Ocular sequelae in premature infants. *Pediatrics* 1993; 92: 787–790
- ⁸⁸ Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991; 98: 1628–1640
- ⁸⁹ Paysse EA, Lindsey JL, Coats DK et al. Therapeutic outcomes of cryotherapy versus transpupillary diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *J Aapos* 1999; 3: 234–240
- ⁹⁰ Pearce IA, Pennie FC, Gannon LM et al. Three year visual outcome for treated stage 3 retinopathy of prematurity: cryotherapy versus laser. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 1254–1259
- ⁹¹ Penn JS, Tolman BL, Lowery LA. Variable oxygen exposure causes pre-retinal neovascularization in the newborn rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 576–585
- ⁹² Pennefather PM, Clarke MP, Strong NP et al. Ocular outcome in children born before 32 weeks gestation. *Eye* 1995; 9 (Pt 6 Supp): 26–30
- ⁹³ Pennefather PM, Tin W, Strong NP et al. Refractive errors in children born before 32 weeks gestation. *Eye* 1997; 11 (Pt 5): 736–743
- ⁹⁴ Phelps DL. Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States – 1979. *Pediatrics* 1981; 67: 924–925
- ⁹⁵ Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1219–1228
- ⁹⁶ Plate KH, Breier G, Weich HA et al. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature* 1992; 359: 845–848
- ⁹⁷ Pohlandt F. Frühgeburt an der Grenze zur Lebensfähigkeit des Kindes. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1998; 202: 261–263
- ⁹⁸ Pollard ZF. Lensectomy for secondary angle-closure glaucoma in advanced cicatricial retrolental fibroplasia. *Ophthalmology* 1984; 91: 395–398
- ⁹⁹ Quinn GE, Johnson L, Abbasi S. Onset of retinopathy of prematurity as related to postnatal and postconceptional age. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 284–288
- ¹⁰⁰ Quinn GE, Dobson V, Repka MX 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: 329–340
- ¹⁰¹ Quinn GE, Dobson V, Biglan A et al. Correlation of retinopathy of prematurity in fellow eyes in the cryotherapy for retinopathy of prematurity study. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 469–473
- ¹⁰² Raju TN, Langenberg P, Bhutani V et al. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: a reappraisal of published trials. *J Pediatr* 1997; 131: 844–850
- ¹⁰³ Rettwitz-Volk W. [Mortality and morbidity of preterm infants – a synopsis of the German neonatal census 2001]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2003; 207: 143–147
- ¹⁰⁴ Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA et al. 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: 1572–1576
- ¹⁰⁵ Riise R. Nordic registers of visually impaired children. *Scand J Soc Med* 1993; 21: 66–68
- ¹⁰⁶ Robinson R, O'Keefe M. Follow-up study on premature infants with and without retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 91–94
- ¹⁰⁷ Saunders RA, Donahue ML, Christmann LM et al. Racial variation in retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 604–608
- ¹⁰⁸ Schalij-Delfos NE, Zijlmans BL, Wittebol-Post D et al. Screening for retinopathy of prematurity: do former guidelines still apply? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996; 33: 35–38
- ¹⁰⁹ Schalij-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: 72–75
- ¹¹⁰ Seiberth V, Linderkamp O, Akkoyun-Vardarli I et al. Oxygen therapy in acute retinopathy of prematurity stage 3. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: S820
- ¹¹¹ Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000; 214: 131–135
- ¹¹² Seiberth V, Woldt C. Weitwinkelfundusdokumentation bei Retinopathia praematurorum. *Ophthalmologie* 2001; 98: 960–963
- ¹¹³ Snir M, Nissenkorn I, Sherf I et al. Visual acuity, strabismus, and amblyopia in premature babies with and without retinopathy of prematurity. *Ann Ophthalmol* 1988; 20: 256–258
- ¹¹⁴ STOP-ROP. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity, a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 295–310
- ¹¹⁵ Steinkuller PG, Du L, Gilbert C et al. Childhood blindness. *J Aapos* 1999; 3: 26–32
- ¹¹⁶ Tasman W. Retinal detachment in retrolental fibroplasia (RLF). *Bibl Ophthalmol* 1969; 79: 371–376
- ¹¹⁷ Tasman W. Late complications of retrolental fibroplasia. *Ophthalmology* 1979; 86: 1724–1740
- ¹¹⁸ Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1942; 25: 203–204
- ¹¹⁹ 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: 239–258
- ¹²⁰ Trese MT, Droste PJ. Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998; 105: 992–997
- ¹²¹ White JE, Repka MX. Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: 3-year outcome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997; 34: 83–87
- ¹²² Yamashita Y. Studies on retinopathy of prematurity. III. Cryocautery for retinopathy of prematurity. *Rinsho Ganka* 1972; 26: 385–393
- ¹²³ Yen KG, Hess D, Burke B et al. 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
- ¹²⁴ Zilis JD, deJuan E, Machemer R. Advanced retinopathy of prematurity. The anatomic and visual results of vitreous surgery. *Ophthalmology* 1990; 97: 821–826