

Die Beiträge der Rubrik „Weiterbildung“ sollen dem Stand des zur Facharztprüfung für den Ophthalmologen ohne Schwerpunktbezeichnung notwendigen Wissens entsprechen und zugleich dem Facharzt in Klinik und Praxis als Repetitorium dienen. Die Rubrik beschränkt sich auf klinisch gesicherte Aussagen zum Thema.

# Okuläre Veränderungen bei Frühgeborenen

Die Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia prätermorum, RPM) bleibt unverändert ein wichtiges Thema. Trotz verbesserter neonatologischer Intensivmedizin tritt sie bei Kindern unter 1500 g Geburtsgewicht weiterhin in 11–56% der Fälle auf [37, 42, 52]. Da diese Kinder ausschließlich in Neugeborenen-Intensiv-Stationen betreut werden, besteht im Gegensatz zu anderen Krankheiten der Vorteil, bei guter Kooperation zwischen Ophthalmologen und Neonatologen alle betroffenen Frühgeborenen zeitgerecht zu untersuchen und bei Erreichen eines therapiebedürftigen Stadiums die Therapie zum optimalen Zeitpunkt durchzuführen. In Deutschland werden jährlich ca. 800.000 Kinder geboren. Der Anteil der Frühgeborenen unter 1000 g Geburtsgewicht liegt bei ca. 0,5% (4.000) aller lebendgeborenen Säuglinge.

## Historische Entwicklung

Die Frühgeborenenretinopathie wurde erstmals 1942 von Terry [110] beschrieben. Aufgrund der von ihm beobachteten retrolentalen Membranbildung nannte er dieses Krankheitsbild ▶ **retrolentale Fibroplasie** (RLF). Innerhalb der nächsten Dekade wurde diese Erkrankung die häufigste Ursache kindlicher Erblindung in den USA und den anderen Industrienationen. Heute sind die Folgen der RPM nur noch die dritthäufigste Erblindungsursache bei Kindern [97].

In mehreren zwischen 1951 und 1956 publizierten Studien wurde die Hyperoxie im Inkubator als wesentliche Ursache für die RPM vermutet [62, 71]. Daraufhin erfolgte eine Umstellung der neonatologischen Betreuung mit deutlicher Reduzierung der ▶ **Sauerstoffzufuhr**, gefolgt von einem dramatischen Rückgang der Inzidenz einer RPM.

Spätere kontrollierte Studien wiesen eine signifikante Reduktion der RPM bei reduziertem inspiratorischen Sauerstoff nach [62, 71]. Damit verbunden war jedoch ein deutlicher Anstieg der Mortalität aufgrund eines Atemnotsyndroms [10] und eine Zunahme neurologischer Veränderungen [75]. Cross [25] kalkulierte für die USA, dass ca. 16 Säuglinge starben, um bei einem Kind eine Erblindung durch eine RPM mit Hilfe der Sauerstoffreduktion zu verhindern. Aus diesen Gründen wurde die Sauerstoffzufuhr wieder weniger restriktiv gehalten. Seitdem stieg die RPM-Inzidenz wieder an. Dieses ist jedoch auch begründet durch das Überleben immer jüngerer und leichterer Frühgeborener aufgrund der verbesserten Therapie- und Überwachungsmöglichkeiten, da unter anderem ab ca. 1970 arterielles Blutgasmonitoring allgemein eingesetzt wurde.

▶ **Retrolentale Fibroplasie**  
Folgen der RPM heute dritthäufigste  
Erblindungsursache bei Kindern.

▶ **Sauerstoffzufuhr**

## ► Überlebensrate der Frühgeborenen

## ► Gestationswochen

## ► Leitlinie

### Augenärztliche Screening-Untersuchung von Frühgeborenen



Abb. 1 ◀ **Frühgeborenes im Inkubator**

Die ► **Überlebensrate der Frühgeborenen** hat sich im Laufe der Jahrzehnte durch die neueren neonatologischen Technologien 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 [88]. Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von 700–799 g hatten 1983/1984 eine 57% [54] und 1986/1987 eine 68% Überlebenschance [89]. Die Überlebensrate für Kinder mit 24 Gestationswochen betrug 1986/1987 36,5% und für Säuglinge mit 29 Gestationswochen 89,9% [89].

Im Gegensatz zu den USA wird in Deutschland die Reife eines Säuglings nach ► **Gestationswochen** und nicht nach Geburtsgewicht beurteilt. Der Unterschied begründet sich dadurch, dass in Deutschland routinemäßig während der Gravidität Echographien mit Bestimmung der Kindesgröße durchgeführt werden. Diese wird auf die Gestationswoche umgerechnet. Deshalb liegen für Deutschland bezüglich der Überlebenschance nur Zahlen in Abhängigkeit von den Gestationswochen vor. Die Überlebensrate von Frühgeborenen  $\geq 24$  Gestationswochen betrug in 21 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% [91]. Das Geburtsgewicht dieser Säuglinge betrug 400–500 g (Abb. 1).

Eine RPM tritt in den USA 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% der Kinder jedes Jahr „legally blind“ ( $\text{Visus} \leq 0,1$ ) [80].

In der Schweiz und den Niederlanden erblinden aufgrund einer RPM 3–5% der Frühgeborenen [11, 100]. Es gibt nur wenige Daten für die Erblindungsrate für Kinder in Deutschland. In Bayern erblinden jährlich ca. 2,5% aller Kinder und 17,2% davon aufgrund einer RPM [67].

## RPM-Klassifikation und Erklärung wichtiger Begriffe

Für das Verständnis der Beschreibung der RPM und die Beurteilung von neueren Publikationen ist die Kenntnis einiger grundlegender Definitionen erforderlich. Diese stammen einerseits aus der aktuellen Klassifikation und aus der multizentrischen Studie für Kryotherapie bei RPM (Cryo-ROP Study) sowie aus der im letzten Jahr für Deutschland erschienenen ► **Leitlinie** zur „Augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen“.

### Leitlinie

Die Leitlinie „Augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen“ erschien 1999 [91]. Sie wurde in Anlehnung an die Screening-Kriterien anderer westlicher Industrieländer [5, 113] und den Erfahrungen der Autoren von einer Arbeitsgruppe aus Ophthalmologen und Neonatologen entwickelt und nach Zustimmung der ophthalmologischen und neonatologischen Fachgesellschaften publiziert.

Die in der vorliegenden Übersichtsarbeit genannten Kriterien zur Screening-Untersuchung, zu den Kontrolluntersuchungen, den Indikationen zur Behandlung und den Nachuntersuchungen entsprechen dieser Leitlinie.

Neue internationale Klassifikation der RPM.

- ▶ **Lokalisation der Netzhautveränderungen**
- Unterteilung in Zonen I–III
- ▶ **Ausdehnung in Stunden 1-12**
- ▶ **Stadien**
- Ausprägung der Veränderungen.
- ▶ **RPM Stadieneinteilung**

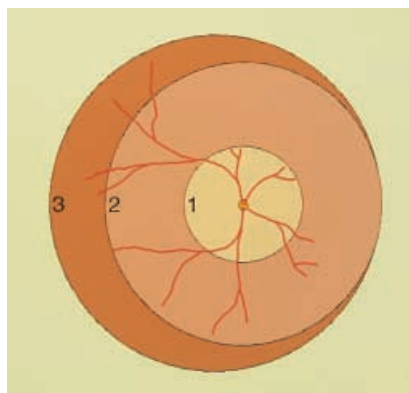


Abb. 2 ◀ **Internationale Klassifikation – Einteilung der Zonen I–III.** Die Gefäße bleiben nasal oben innerhalb der Zone I, reichen unten bis in die Zone II und temporal oben in die Zone III

### Internationale Klassifikation

Eine neue internationale Klassifikation der Frühgeborenenretinopathie wurde 1984 von einer Kommission aus 23 Ophthalmologen aus 11 Ländern festgelegt [111]. Diese neue Klassifikation löste alle zuvor erschienen Einteilungen ab. 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–III. Die ▶ **Ausdehnung** wird in Stunden 1–12 beschrieben (=30 Grad Sektoren) (Abb. 2). Die ▶ **Stadien 1–4** (1984) beschreiben die Ausprägung der Veränderungen. Eine Ergänzung der Klassifikation für Veränderungen mit einer Netzhautablösung, die Stadien 4a, 4b und 5, erfolgte 1987 [112].

Im folgenden werden die für die Dokumentation und Therapieindikation entscheidenden Begriffe und ▶ **Stadien** nach der internationalen Klassifikation erläutert:

#### Stadium 1 – Demarkationslinie

Eine dünne, weiße im Netzhautniveau liegende Linie zwischen vaskulärer und avaskulärer Netzhaut. Abnorme Gefäßverzweigungen oder Besenreiser können dorthin ziehen (Abb. 3).

#### Stadium 2 – Leistenbildung

Prominente leistenförmige Netzhautverdickung, die sich im Bereich der Demarkationslinie gebildet hat und die 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. 4).

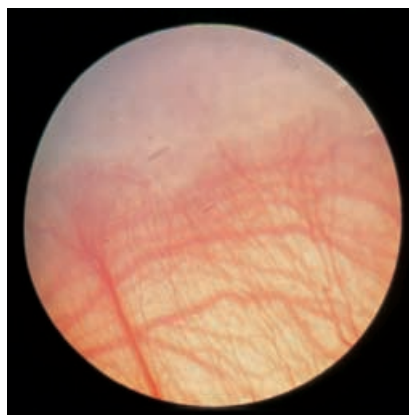


Abb. 3 ◀ **Stadium 1 – Demarkationslinie.** Dünne weißliche Linie zwischen vaskulärer und avaskulärer (grauer) Netzhaut

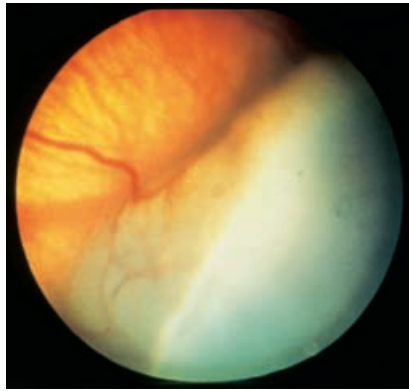


Abb. 4 ▲ Stadium 2 – Leiste. Verdickte weißliche Linie zwischen vaskulärer und avaskulärer Netzhaut. Die grünlich erscheinende vaskuläre Netzhaut (mit dunkler zentraler Kante) ist durch die Indentation bedingt

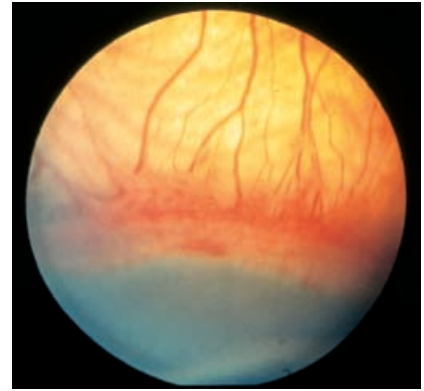


Abb. 5 ▲ Stadium 3 – Leiste mit extraretinalen Proliferationen. Deutliche extraretinale, fibrovaskuläre Proliferationen an der Leiste zwischen vaskulärer und avaskulärer Netzhaut, fächerförmige Aufzweigung der Gefäße zentral der Leiste

### Stadium 3 – Leistenbildung mit extraretinalen fibrovaskulären Proliferationen

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. 5).

### Stadium 4 – Inkomplette Netzhautablösung

siehe Abb. 6

- a Partielle Netzhautablösung, welche die Makula nicht mit einbezieht
- b Partielle Netzhautablösung unter Einbeziehung der Makula

### Stadium 5 – Komplette Netzhautablösung

Komplette Netzhautablösung mit offenem oder geschlossenem Trichter. Durch anteriore Verlagerung des retinalen und extraretinalen Gewebes kann es zu einer retro-lentalen Membranbildung kommen (Abb. 7).

### Plus disease

Vermehrte arterielle Gefäßschlingelung und venöse Dilatation im Bereich des hinteren Pols (Abb. 8).

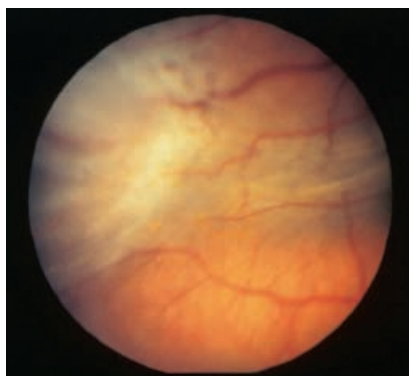


Abb. 6 ◀ Stadium 4 – Inkomplette Netzhautablösung. Oben besteht eine Ablatio retinae, unten eine anliegende Netzhaut

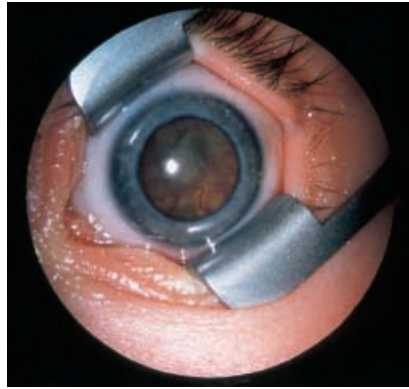


Abb. 7 ◀ **Stadium 5 – Komplette Netzhautablösung.** Die helle Netzhaut ist mit vereinzelt Gefäßen direkt hinter der Linse sichtbar, zentral findet sich fibrovaskuläres Gewebe

#### Zone I–III (Abb. 2)

Zone I: Die zentrale Netzhaut innerhalb eines Kreises um die Papille mit dem Radius des doppelten Papillen-Fovea Abstandes.

Zone II: Die mittelperiphere Netzhaut peripher der Zone I mit einem Radius des Abstandes von Papille zu nasaler Ora serrata.

Zone III: Die periphere Netzhaut außerhalb von Zone II.

#### Cryo-ROP-Studie

Die multizentrische Cryo-ROP Studie wurde vom National Institute of Health (NIH) initiiert [26]. Die folgenden Begriffe sind für die Beurteilung von Therapieindikationen und -ergebnis unabdingbar:

#### ▶ Threshold

##### ▶ Threshold (Schwellenkriterien: behandlungsbedürftiges Stadium)

Indikation zur Behandlung in der Cryo-ROP Studie: Stadium 3 mit extraretinalen Proliferationen über mindestens 5 zusammenhängende oder 8 unzusammenhängende Stunden in Verbindung mit einer „plus disease“

#### ▶ Prethreshold

##### ▶ Prethreshold (Grenzbefund)

In Zone 2: jedes Stadium 3 unterhalb von „threshold“ und Stadium 2 mit einer „plus disease“ in mindestens 2 Quadranten.

In Zone 1: jedes RPM Stadium unterhalb „threshold“

#### ▶ Unfavorable outcome

##### ▶ Unfavorable outcome (für die anatomische Netzhautsituation)

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



Abb. 8 ◀ **Plus disease.** Vermehrte venöse Gefäßfüllung und ausgeprägte arterielle Gefäßschlängelung

## Unfavorable outcome (für den Visus)

Fern-Visus:  $\leq 0,1$

## Altersbegriffe

In den Publikationen werden außerdem verschiedene Altersbegriffe verwendet:

### Gestationsalter

Schwangerschaftsdauer ab dem 1. Tag der letzten Regelblutung

### Postnatales Alter

Lebensalter seit der Geburt

### Postmenstruelles Alter

Summe aus Gestationsalter und postnatalem Alter (wird häufig synonym mit postkonzeptionellem Alter verwandt)

## Pathogenese

Während der normalen Netzhautentwicklung wachsen die Gefäße konzentrisch von der Papille in einer sich zentrifugal zur Ora serrata fortbewegenden angioblastischen Zone. Dieser **Wachstumsprozess** beginnt in der 16. Embryonalwoche. Die angioblastische Zone weist zwei unterschiedliche Zellkolonien auf [20, 40]:

- ▶ Angioblasten an der Front der sich entwickelnden Kapillaren (rearguard)
- ▶ Spindelzellen, die sich peripher davon anschließen und in der Nervenfaserschicht der noch avaskulären Netzhaut liegen (vanguard).

Die Pathogenese der RPM wird kontrovers diskutiert und ist noch nicht abschließend geklärt. Eine Theorie basiert auf einem biphasischen Modell, mit anfänglicher sauerstofftoxischer Vasokonstriktion und Vasoobliteration und nachfolgender sekundärer Neovaskularisation [6]. Ein zweites Modell postuliert einen toxischen Schaden im Bereich der Spindelzellen, sodass eine Vaskularisation der Netzhautperipherie verhindert wird [66].

Die erste Theorie beruht auf der **Angiogeneseinduktion durch Hypoxie**. Hypoxisches retinales Gewebe produziert vermehrt VEGF (vascular endothelial growth factor), welches in vitro das Endothelzellwachstum stimuliert [90, 104]. Im Mausmodell führt eine hohe Sauerstoffkonzentration zu einer Vasokonstriktion der Kapillaren und zu einer verminderten VEGF-Produktion. Werden diese Mäuse dann in normale Raumluft gesetzt, entsteht eine relative Ischämie. Durch die sekundär vermehrte VEGF-Ausschüttung entwickelt sich eine abnormale Angiogenese [4]. Im Tierversuch war die Schwankung zwischen Hyperoxie und Hypoxie ein größerer Schädigungsfaktor als eine insgesamt erhöhte Sauerstoffsättigung. Bei Kindern ist die RPM jedoch auch mit der Zeitdauer assoziiert, in der  $>80\%$  Sauerstoff zugeführt wird [42, 43, 86].

Die zweite Theorie zur Entstehung der RPM ist die **Spindelzell-Hypothese**. Es wird angenommen, dass es durch freie Sauerstoffradikale zu einer Schädigung der mesenchymalen Spindelzellen kommt. Dadurch wird die Vaskularisation der peripheren Netzhaut verhindert und sekundär über eine vermehrte Ausschüttung von angiogenetischen Faktoren eine vermehrte Angiogenese induziert [65]. Diese Theorie konnte klinisch bisher nicht bestätigt werden. Für antioxidative Behandlungsversuche wie Vitamin-E-Gabe oder Lichtreduktion wurde bisher keine Reduzierung der RPM-Inzidenz nachgewiesen.

Die beiden Theorien unterscheiden sich durch die vermutete Schädigungsart. Die Noxe in der ersten Theorie ist die schwankende Sauerstoffsättigung, in der zweiten Theorie sind es die freien Sauerstoffradikale.

### ▶ Wachstumsprozess

Zwei unterschiedliche Zellkolonien.

### ▶ Angiogeneseinduktion durch Hypoxie

Durch die vermehrte VEGF-Ausschüttung entwickelt sich eine abnormale Angiogenese.

### ▶ Spindelzell-Hypothese

Theorie bislang nicht bestätigt.

▶ **Sauerstoffsättigung**

Cave: Schwankungen sollten vermieden werden!

▶ **Klinische Risikofaktoren**▶ **Entwicklung der RPM als multifaktorielles Geschehen**▶ **Inzidenz**

Meist spontane Regression der retinalen Veränderung.

▶ **Erstuntersuchung**

Eine Erstuntersuchung in der 6. Lebenswoche ist ausreichend.

▶ **Folgeuntersuchungen**

Eine wichtige klinische Schlussfolgerung aus den Studien zur Untermauerung dieser Theorien ist, die ▶ **Sauerstoffsättigung** möglichst auf einem konstanten Niveau zu halten und große Schwankungen zu vermeiden. Darüber hinaus wurden verschiedene Studien zur Vermeidung der Freisetzung freier Radikaler durchgeführt, deren Ergebnisse unten detailliert diskutiert werden. ▶ **Klinische Risikofaktoren** für eine RPM sind ein geringes Gestationsalter, eine verlängerte parenterale Ernährung, vermehrte Bluttransfusionen, längere Sauerstofftherapie, Apnoe, Hypoxieepisodes, Kohlendioxidschwankungen und Sepsis [7, 36]. 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, sodass nur eine Screening-Untersuchung aller Risikokinder entsprechend der Leitlinie die Entdeckung aller Problemsituationen erlaubt.

### Natürlicher Verlauf

Die ▶ **Inzidenz** der Frühgeborenenretinopathie beträgt für die Kinder unter 1500 g Geburtsgewicht oder 30 Gestationswochen zwischen 11–56% [37, 52, 115]. Für Kinder unter 1000 g (1250 g) beträgt die Inzidenz 81,6% (65,8%) [84]. Zahlen aus größeren Studien aus Deutschland bezüglich der RPM Inzidenz liegen nicht vor. Die RPM Inzidenz betrug im Klinikum Benjamin Franklin für Frühgeborene  $\leq 32$  Gestationswochen 29,5%.

Bei den meisten Kindern tritt eine spontane Regression der retinalen Veränderung auf. Flynn et al. [42] und Schaffer et al. [99] stellten die klinischen Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf einer Retinopathie dar. Dieser tritt gehäuft bei einer Veränderung in der Zone I sowie einem kurzen Zeitintervall zwischen RPM-Beginn und Erreichen der Schwellenkriterien auf. Zusätzlich steigt das Risiko für einen ungünstigen Verlauf um 26% pro zusätzlich betroffener Stunde nach Erreichen der Schwellenkriterien.

### RPM-Screening

#### Einschlusskriterien

- ▶ Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen (bei nicht sicher bekanntem Gestationsalter  $\leq 1500$  g Geburtsgewicht) unabhängig von einer zusätzlichen Sauerstoffgabe
- ▶ Frühgeborene zwischen 32 und 36 Wochen Gestationsalter, wenn postnatal mehr als 3 Tage Sauerstoff gegeben wurde

Die ▶ **Erstuntersuchung** sollte in der 6. postnatalen Woche (Lebenstag 36–42), aber nicht vor einem postmenstruellen Alter von 31 Wochen erfolgen.

Der Zeitpunkt der ▶ **Folgeuntersuchungen** richtet sich nach dem jeweiligem 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 bei:

- ▶ 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.

### ► Rush types

Spätest beschriebenes Auftreten eines behandlungsbedürftigen Stadiums waren 48 postmenstruelle Wochen.

Untersuchung erfolgt in abgedunkeltem Raum bei medikamentöser Mydriasis.



Abb. 9 ◀ **Untersuchungstechnik.** Fixieren des Frühgeborenen in einem Tuch, Halten des Kopfes durch eine Pflegekraft, Lidsperrer, binokulare Ophthalmoskopie mit Indentation des Bulbus mit einem Schielhaken

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.

Mehrere Studien zeigten, dass eine Erstuntersuchung in der 6. Lebenswoche ausreichend ist [37, 61, 84, 93, 99]. Behandlungsbedürftige Retinopathien vor der 6. Lebenswoche, sog. ► **Rush types**, sind in der Weltliteratur Raritäten [82]. In verschiedenen Studien [37, 52, 58, 93] konnte gezeigt werden, dass bei sehr früh geborenen Kindern (z. B. 23–25 Gestationswochen) der Zeitraum bis zur Entwicklung eines Stadium 3 länger ist als bei später geborenen Kindern (28–30 Gestationswochen).

Ein Stadium 3 trat frühestens mit 31 Wochen auf [84]. Die spätesten Beobachtungen des Auftretens eines Stadium 3 war mit 44–47 postmenstruellen Wochen [37, 52, 58]. Die Zeitspanne des Auftretens für ein behandlungsbedürftiges Stadium liegt in der Literatur meistens zwischen 32–42 postmenstruellen Wochen, wobei das Maximum bei 37 postmenstruellen Wochen liegt. Palmer et al. [84] 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 [26, 27, 28, 29, 30, 37, 58, 61, 84, 93, 99]. Das späteste beschriebene Auftreten eines behandlungsbedürftigen Stadiums war mit 48 postmenstruellen Wochen [84].

Wird ein Stadium 3 unterhalb der Schwellenkriterien als maximales RPM Stadium erreicht, so kann der Zeitverlauf der retinalen Vaskularisierung deutlich verzögert sein [58]. Es gibt nur wenige Untersuchungen zum natürlichen Verlauf der Netzhautentwicklung bei Frühgeborenen [37, 42, 58, 84, 96]. Zum Zeitpunkt des errechneten Geburtstermins war in 35,4% die Netzhaut vollständig vaskularisiert [58]. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich bei 80% der Kinder mit einer peripher avaskulären Netzhaut die Gefäße in der Zone 3 [84]. Erst mit ca. 54 postmenstruellen Wochen war bei allen Kindern die Netzhaut komplett vaskularisiert [42]. Bei 90% der Kinder mit RPM begann sich die Retinopathie vor 44 postmenstruellen Wochen zurückzuentwickeln [96].

### Untersuchungstechnik

Die Untersuchung der Frühgeborenen sollte in einem abgedunkelten Raum in medikamentöser Mydriasis (z. B. 2,5% Phenylephrin + 0,5% Tropicamid 2–3 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. 9).

Bei der Untersuchung sollte zuerst der vordere Augenabschnitt beurteilt werden. Insbesondere ist auf die Pupillenweite, eine Tunica vasculosa lentis (Abb. 10), sowie eine Rubeosis iridis zu achten. Bei der Beurteilung der Netzhaut ist die Vaskularisationsgrenze festzulegen und die Beurteilung der Gefäße bezüglich einer „Plus disease“ erforderlich.





Abb. 10 ◀ Deutliche Reste der Tunica vasculosa lentis

Eine eindeutige Dokumentation des erhobenen Befundes mit Festlegung des Zeitpunktes der Kontrolluntersuchung oder ggf. des Datums der Behandlung oder des Screening-Abschlusses 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 Ausbildung von pathologischen retinalen Gefäßproliferationen und/oder bei „plus disease“ (Abb. 11).

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

### 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 [116] erstmals die ▶ **Kryokoagulation** einsetzte. Arbeitsgruppen aus Israel [8] und Europa [60] gelangen gute Erfolge durch eine Kryokoagulation. Die 1986 begonnene amerikanische multizentrische Cryo-ROP Studie ergab einen so eindeutigen Nachweis eines Therapieerfolges,

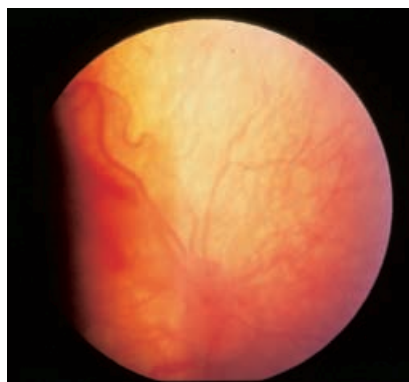


Abb. 11 ◀ Veränderung in der Zone I mit Abbruch der retinalen Gefäße oben und atypischen temporalen Gefäßen

Bei Indikationsstellung zur Behandlung sollte diese innerhalb weniger Tage erfolgen.

▶ **Xenonkoagulator**

▶ **Kryokoagulation**

Durch Kryokoagulation der avaskulären peripheren Netzhaut Reduktion der Inzidenz eines „unfavorable outcome“ von 43% auf 21,8%.

► Indirekte Laserkoagulation

Tabelle 1  
Cryo-ROP-Studie: „unfavorable outcome“ für Netzhautveränderungen nach unterschiedlicher Zeit

	Unbehandelte Augen	Behandelte Augen
3 Monate [27]	51%	31%
1 Jahr [28]	47%	26%
3,5 Jahre [29]	45%	26%
5,5 Jahre [31]	45%	27%
10 Jahre [49]	47%	27%

dass bereits vor dem geplanten Studienende die ersten Ergebnisse veröffentlicht wurden [26]. Durch Kryokoagulation der avaskulären peripheren Netzhaut konnte eine Reduktion der Inzidenz eines „unfavorable outcome“ von 43% auf 21,8% erreicht werden.

Ergebnisse der Cryo-ROP-Studie

Die 10 Jahres Ergebnisse [49] der Cryo-ROP Studie (Tabelle 1) zeigen unverändert den positiven Effekt der Koagulationsbehandlung. Behandelte Augen hatten in 27,2% und unbehandelte Augen in 47,9% einen „unfavorable outcome“ bezüglich der anatomischen Netzhautsituation.

Für den monokularen Visus (ETDRS Tafeln) wurde ein „unfavorable outcome“ als  $\text{Visus} \leq 0,1$  definiert. Die behandelten Augen hatten nur in 44,4% einen  $\text{Visus} \leq 0,1$  im Gegensatz zu den unbehandelten Augen, die in 62,1% einen  $\text{Visus} \leq 0,1$  hatten. Der Anteil der Augen, die einen Visus von 0,5 oder besser erreichten, war in beiden Gruppen gleich groß (25,2% behandelte Augen, 23,7% unbehandelte Augen). Für das Kontrastsehen [34] ließ sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zugunsten der behandelten Augen nachweisen. Das Gesichtsfeld war nach Kryokoagulation nur um 7% gegenüber unbehandelten Augen 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 [94].

Indirekte Laserkoagulation

Als weitere Therapiemöglichkeit steht die ► indirekte Laserkoagulation (Diodenlaser, Argonlaser) zur Verfügung. In den letzten Jahren wurde diese Koagulationsmethode als Behandlungsart bei einer RPM etabliert [12, 55, 77].



Abb. 12 ▲ Laserkoagulation bei RPM. Links: Frische Laserherde nach gerade durchgeführter indirekter Laserkoagulation. Rechts: Zwei Wochen nach Koagulation finden sich vernarbte Laserherde und eine komplette Rückbildung von „plus disease“ und Proliferationen

### ► Transklерale Diodenlaserkoagulation

Nur in Ausnahmefällen sinnvoll.

Laser und Kryokoagulation mit gleichwertigem Erfolg in der RPM-Therapie.

Laserkoagulation gegenüber Kryokoagulation zeitintensiver.

Komplikationen der Laserkoagulationsbehandlung selten.

### ► Diodenlaser

Behandlung der fortgeschrittenen RPM Stadien wird kontrovers diskutiert.

### ► Vitrektomie

Open sky vitrectomy als OP-Technik bei fortgeschrittenem Stadium 5.

## Behandlungsprinzip

Bei beiden Behandlungsmethoden wird das avaskuläre Areal peripher der Leiste koaguliert. Die Leiste wird nicht mitbehandelt, da sonst möglicherweise eine Blutung auftritt. Bei der Kryokoagulation wird die gesamte avaskuläre Netzhaut konfluierend zerstört. Bei der indirekten Laserkoagulation werden die Laserherde angrenzend an die Leiste in dichtem (ca. 1/4 Herdbreite) Abstand gesetzt. Zur Peripherie hin kann der Abstand bis auf eine Herdgröße erweitert werden (Abb. 12). Zur Koagulation kann eine 20 dpt oder 2,2 dpt Lupe in Verbindung mit einem Kopffthalmoskop verwendet werden. Die erforderliche Herdzahl ist abhängig von der Größe des avaskulären Areals und der verwendeten Lupe und schwankt zwischen 600–2000 Herden. Dementsprechend dauert die Behandlung eines Auges zwischen 20–40 Min. Durch eine ► **transklерale Diodenlaserkoagulation** kann bei ausgeprägter Tunica vasculosa lentis eine schlechte Visualisierung des Zielstrahls und ein erhöhtes Risiko für eine Kataraktentwicklung umgangen werden. Wegen der notwendigen Bindehautoffnung bei zentralen Veränderungen ist dieses Verfahren jedoch nur in Ausnahmefällen sinnvoll [101].

## Laser versus Kryokoagulation

Für beide Koagulationsmethoden konnte ein mindestens gleichwertiger anatomischer Erfolg in der Behandlung der RPM gezeigt werden.

Die Laserkoagulation ist der Kryokoagulation bei einer Behandlung in der Zone I überlegen, da hierbei die Bindehaut nicht eröffnet werden muss. Durch die nicht konfluierenden Herde verbleibt in der Peripherie ein Restgesichtsfeld. Die Laserkoagulation ist gegenüber der Kryokoagulation zeitintensiver. Bei ausgeprägter Tunica vasculosa lentis ist eine Behandlung aufgrund des reduzierten Einblicks sehr mühsam. Bei einer peripher abgehobenen Netzhaut (bereits Stadium 4a) ist eine Laserkoagulation nicht mehr möglich.

Im Vergleich zur Kryokoagulation ist das Trauma durch die Behandlung und die damit verbundenen Schmerzen bei der Laserkoagulation deutlich reduziert. Die Ausprägung der Myopie (siehe Spätveränderungen) ist nach einer Laserkoagulation geringer.

## Komplikationen der Koagulation

Komplikationen der Laserkoagulationsbehandlung sind selten. Beschrieben werden nach Argonlaserbehandlung Hornhauttrübungen, Koagulation der Tunica vasculosa lentis, Iristreffer mit nachfolgender Miosis und eine Katarakt [56, 70, 77]. Mit dem ► **Diodenlaser** (der zudem den Vorteil hat, handlicher zu sein) wurden Hornhautveränderungen oder eine Koagulation der Tunica vasculosa lentis extrem selten beobachtet.

## Behandlung RPM-Stadium 4 und 5

Die Behandlung der fortgeschrittenen RPM Stadien ist unverändert kontrovers. In der Leitlinie wurden keine Empfehlungen zur Therapie 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 u. U. wieder angelegt werden.

Durch eine Cerclage konnte in einigen Studien [48, 78] eine Wiederanlegungsrate von 59% bis 75% im Stadium 4b und 5 erreicht werden.

In einem fortgeschrittenem Stadium 5 ist ein anatomischer Erfolg mit einer ► **Vitrektomie** möglich [50, 109, 114]. Schepens und Hirose haben die „open sky vitrectomy“ als Operationstechnik eingeführt. Hirose konnte von 446 Augen die Netzhaut in 37,7% mit dieser Technik wieder anlegen. In 44% konnte ein orientierender Visus ( $\leq 0,01$ ) erreicht werden. Charles, de Juan und Trese [16, 32, 114] favorisierten den Zugang über ein geschlossenes System. Mit dieser Technik konnte in 35% von 988 Au-

Zwischen dem anatomischen und funktionellen Erfolg muss unterschieden werden.

Erfolge von Vitamin E in der RPM Prophylaxe nicht bewiesen.

#### ► Zusätzliche Sauerstoffgabe

Kein signifikanter Unterschied bzgl. des Fortschreitens der Netzhautveränderungen.

gen die Netzhaut wieder anlegt werden [16]. 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% [117] bzw. 76% [114]. Folgebewegungen wurden in 11% [117] bzw. 30% [114] wahrgenommen.

Insofern besteht eine deutliche Diskrepanz zwischen dem anatomischen und funktionellen Erfolg, so dass bei Stadium 4 oder 5 eine Therapieentscheidung individuell getroffen werden muss. Die Frage des optimalen Operationszeitpunktes ist ungeklärt.

### Konservative Therapieverfahren

Verschiedene konservative Therapieverfahren zur Behandlung bzw. Vermeidung 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. Vitamin E wirkt als Antioxidans. Durch die Gabe sollen die freien Radikale reduziert und damit eine Schädigung der Spindelzellen verhindert werden. 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 [22]. Aus diesen und anderen Studien schloss das Institute of Medicine of the National Academy of Science 1986, dass Vitamin E als RPM Prophylaxe weder hilft noch schadet [21].

### Surfactant

Die exogene Zuführung von Surfactant führte zu einer Reduktion der Mortalität extrem kleiner Frühgeborener. In einer randomisierten Studie [95] wurde die Wirkung von Surfactant auf die RPM-Inzidenz analysiert. Diese war gegenüber der Kontrollgruppe nicht reduziert.

### STOP-ROP-Studie

Im Februar 2000 wurden die Ergebnisse der multizentrischen Studie STOP-ROP (Supplemental therapeutic oxygen for threshold ROP) publiziert [107]. Die arterielle Sauerstoffsättigung bei termingeborenen Kindern schwankt wie bei Erwachsenen zwischen 95–100 mm Hg. Die arterielle Sauerstoffsättigung bei beatmeten Frühgeborenen wird zwischen 50–80 mm Hg gehalten [1]. Diese relative Hypoxie (mit vermehrter Ausschüttung von VEGF und damit vermehrter Anregung der Angiogenese – siehe oben) führte zu der Überlegung, bei Beginn einer RPM durch vermehrte Sauerstoffgabe die retinale Oxygenierung zu erhöhen und damit die überschießende Angiogenese zu reduzieren.

In der STOP-ROP Studie wurden Säuglinge mit Netzhautveränderungen bei Erreichen von „prethreshold“ randomisiert auf 2 Gruppen verteilt. Die konventionelle Gruppe hatte eine Zielvorgabe für die Sauerstoff Blutgas-Sättigung (gemessen mit dem Pulsoxymeter) von 89–94%. Die Studien-Gruppe erhielt ab dem Randomisierungszeitpunkt zusätzlich Sauerstoff damit eine Sauerstoffsättigung von 96–99% erreicht wurde. 649 Kinder wurden in die Studie eingeschlossen. Für die Gruppe mit zusätzlicher Sauerstoffgabe konnte eine Reduktion des Fortschreitens des Befundes von „prethreshold“ zu „threshold“ von 48,5% in der Gruppe ohne ►zusätzliche Sauerstoffgabe auf 40,9% mit zusätzlicher Sauerstoffgabe erreicht werden. 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 nega-

## ► Lungenerkrankung

tiven Effekte einer zusätzlichen Sauerstoffgabe waren jedoch eine Verschlechterung der chronischen ► **Lungenerkrankung** und ein verlängerter und damit kostenintensiverer Krankenhausaufenthalt.

In früheren Studien von Gaynon [46] und Seiberth [102] wurde eine deutliche Reduktion der Inzidenz für das Erreichen der Schwellenkriterien durch zusätzliche Sauerstoffgabe erzielt. Jedoch sind die beschriebenen Gruppen nicht mit der STOP-ROP Gruppe direkt vergleichbar, da in der STOP-ROP Gruppe aufgrund der harten Ausschlusskriterien nur 1/3 der Kinder mit „prethreshold“ und dabei vorwiegend die schwerstkranken Kinder eingeschlossen wurden. Zusätzlich wurde in den beiden früheren Studien eine höhere Sauerstoffsättigung angestrebt ( $\geq 99\%$  Gaynon,  $\geq 98\%$  Seiberth). Derzeit kann keine generelle Empfehlung für eine zusätzliche Sauerstoffgabe gegeben werden.

### LIGHT-ROP-Studie

Hohe Sauerstoffkonzentrationen führen zu vermehrter Freisetzung von Radikalen in der Netzhaut, welche möglicherweise die Inzidenz der RPM erhöhen. Durch eine Lichtexposition werden vermehrt Radikale freigesetzt. Zur Überprüfung der u. U. durch Lichtexposition erhöhten RPM-Inzidenz wurde die multizentrische randomisierte Studie „Light Reduction in Retinopathy of prematurity (LIGHT-ROP)“ durchgeführt [74]. In dieser Studie wurde den Frühgeborenen maximal 24 Stunden nach der Geburt Lichtschutzbrillen (Reduktion des sichtbaren Lichtes von 97% und UV-Licht von 100%) aufgesetzt. Diese wurden bis zur ersten Fundusuntersuchung (mit 4 postnatalen Wochen oder 31 postmenstruellen Wochen, je nachdem welches der spätere Zeitpunkt war) getragen. Diese mit 410 Patienten größte randomisierte Studie hat gezeigt, dass eine ► **Lichtreduzierung** die Inzidenz einer Retinopathie bei Hochrisikokindern nicht vermindern kann [74].

## ► Lichtreduzierung

Inzidenz einer Retinopathie bei Hochrisikokindern kann durch Lichtreduktion nicht vermindert werden.

### Spätveränderungen

Selbst wenn die Gefahren einer akuten Phase einer RPM überwunden sind, können bei allen Frühgeborenen weitere okuläre Probleme auftreten.

Dazu gehören: Refraktionsfehler, Strabismus, Nystagmus, Pigmentveränderungen, Netzhautverziehung, vitreoretinale Degenerationen, Netzhautfalten, Netzhautforamina, Netzhautablösungen und Sekundärglaukom.

Cats und Tan [15] fanden über einen Beobachtungszeitraum von 6–10 Jahren, dass 55% der Kinder mit regressiver RPM okuläre Veränderungen entwickelten. Andere Studien fanden in 59% [13] bzw. 25% [45] Veränderungen, die eine ophthalmologische Untersuchung erforderten.

Es ist daher wichtig, alle Frühgeborenen  $< 32$  Schwangerschaftswochen und Frühgeborene zwischen 32 und 36 Wochen mit RPM und/oder neurologischen Störungen regelmäßig nachzuuntersuchen. Die Untersuchungen sollten entsprechend der Leitlinie mindestens erfolgen:

- Halbjährlich im ersten und zweiten Lebensjahr
- Jährlich ab dem 3. Lebensjahr

### Myopie

Bei termingeborenen Kindern besteht eine Myopieinzidenz zwischen 6–9% [36].

Die Literaturangaben bezüglich der Myopieentwicklung bei Frühgeborenen sind inhomogen. Bei Kindern mit einer RPM wird eine Myopieinzidenz von 16–50% beschrieben [81, 83]. Ein Zusammenhang zwischen Myopie und RPM wurde schon über mehrere Jahrzehnte beobachtet [39, 81]. Die Cryo-ROP Studie (1994) 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 [30, 93].

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 [81, 89] trat eine Myopie bei 50% bzw. 29%

Risikopatienten regelmäßig nachuntersuchen.

Myopiehäufigkeit mit Zunahme des RPM-Stadiums ansteigend.

## ► Refraktionsentwicklung nach Laser- oder Kryokoagulation

Ursachen für Myopieentstehung bei Frühgeborenen kontrovers diskutiert.

Visus bei Frühgeborenen mindestens bis zum 12. Lebensjahr reduziert.

Vorteil der Laserkoagulation: höhere anatomische Erfolgsrate und besserer Visus.

Strabismusrisiko bei Frühgeborenen erhöht.

## ► Risikofaktoren

der Frühgeborenen mit einer RPM und bei 16% bzw. 10% ohne RPM auf. Andere Autoren fanden nur einen geringen [93] oder gar keinen Unterschied [14].

Neuere Studien ergaben, dass nur Kinder mit einer  $RPM \geq \text{Stadium 3}$  ein erhöhtes Risiko für eine Myopie haben [87, 98]. Die Inzidenz der Refraktionsfehler bei Kindern mit einer Retinopathie  $< \text{Stadium 3}$  war gegenüber Termingeborenen nicht erhöht [87].

In den letzten Jahren sind mehrere Publikationen bezüglich der ► **Refraktionsentwicklung nach Laser- oder Kryokoagulation** erschienen. Die Ergebnisse mehrerer Studien implizieren, dass die Laserkoagulation eine geringere Myopieinzidenz und Myopiehöhe induziert, verglichen mit der Kryokoagulation [3, 59, 64, 73]. Dies ist ein wesentlicher Vorteil der Laserkoagulation, da die Refraktion mitentscheidend ist für den letztendlichen Visus [23, 40]. Connolly et al. [23] konnten zeigen, dass nach Laserkoagulation in 43% der Augen nach durchschnittlich 3,7 Jahren ein Visus von mindestens 0,4 erreicht wird. In der Cryo-ROP Studie wird ein Visus von  $\geq 0,5$  nach 5,5 Jahren [31] in 13% und nach 10 Jahren [49] in 25,2% der behandelten Augen angegeben.

Die Ursachen für die Myopieentstehung bei Frühgeborenen werden kontrovers diskutiert. Eine Myopie wurde auf Veränderungen der Achsenlänge des Auges oder der vorderen Augenabschnitte zurückgeführt. In Augen mit einer regredienten Retinopathie wurde die Achsenlänge als verlängert [18] normal [108] oder verkürzt [38, 72] beschrieben. Veränderungen des anterioren Segmentes schließen eine verdickte Linse [47], flachere Vorderkammer [51] oder eine Zunahme der Hornhautkrümmung [41] ein.

Während der Koagulation wird die avaskuläre Retina zerstört. Die Kryotherapie beeinträchtigt dabei die Sklera und Aderhaut deutlich mehr als die Laserbehandlung. Die Zerstörung der Aderhaut durch die Koagulation unterbricht wahrscheinlich die okuläre Wachstumskontrolle. Die verstärkte Beeinträchtigung durch die Kryokoagulation induziert möglicherweise vermehrte okuläre Wachstumsveränderungen.

## Visus

Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass der Visus bei Frühgeborenen mindestens bis zum 12. Lebensjahr in allen Alterstufen gegenüber Termingeborenen reduziert ist [40, 52]. Einige Studien fanden einen funktionellen Unterschied zwischen Augen, die eine RPM entwickelt hatten, und Augen ohne eine RPM [35, 72] andere dagegen nicht [33, 36].

Bei Frühgeborenen wurde ein  $Visus \geq 0,7$  (im Alter von 3,5 Jahren) nur in 53% im Gegensatz zu 93% (im Alter von 4 Jahren) bei Termingeborenen erreicht [53].

Bei Kindern ohne eine frühere RPM betrug der Visus in 34%  $< 0,7$  im Gegensatz zu ehemaligen Frühgeborenen mit einer RPM, wo in 61% der Visus unter 0,7 lag [53]. Eine Ursache für die Visusreduktion scheint eine funktionell unvollständig ausgebildete Fovea zu sein [57].

Ein weiterer Vorteil der Laserkoagulation ist eine höhere anatomische Erfolgsrate und der bessere Visus. In einer Kryo versus Laser Studie wurde für die laserkoagulierten Augen ein besserer anatomischer Erfolg von 93% zu 69% erreicht. Nach 3 Jahren war der Visus bei 59,5% der erfolgreich laserkoagulierten Augen und bei 33,3% der erfolgreich kryokoagulierten Augen in dem altersentsprechenden normalen Bereich [85].

## Strabismus

Die Inzidenz einen Strabismus zu entwickeln ist bei Frühgeborenen im Vergleich zu Termingeborenen erhöht [38]. Bei Termingeborenen beträgt die Strabismusinzidenz 5–7%. Sie schwankt zwischen 14–47% für Frühgeborene mit einer RPM verglichen zu 10–20% für Frühgeborene ohne eine RPM [15, 81, 83, 106]. Die Amblyopieinzidenz bei Frühgeborenen wird mit 6–33% beschrieben [81, 83, 106]. Einige Studien konnten ein erhöhtes Strabismus-Risiko nach Auftreten einer RPM zeigen, [106] andere dagegen nicht [59, 98].

Die ► **Risikofaktoren** für die Entwicklung eines Strabismus sind narbenartige Restveränderungen einer RPM, Refraktionsfehler, neurologische Defizite und eine positive Familienanamnese. Ein Pseudostrabismus kann durch eine Makulaektomie

Pseudostrabismus durch Makulaektomie möglich.

Engwinkelglaukom vermehrt auch bei älteren ehemaligen Frühgeborenen.

► **Verengter temporaler Gefäßwinkel oder Netzhautfalte**

Netzhautablösung entsteht meist in der Pubertät.

► **Ablatio retinae**

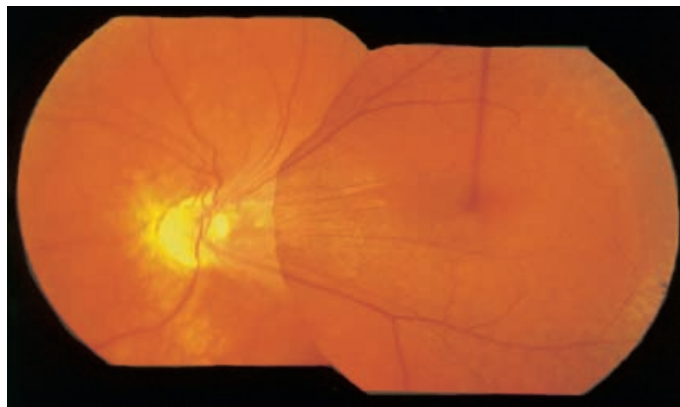


Abb. 13 ▲ **Netzhautverziehung nach temporal bei regredienter RPM mit verengtem Gefäßwinkel, ektopischer Makula und entsprechend exzentrischer Fixation**

aufgrund einer peripheren Verziehung der Netzhaut auftreten (Annette von Droste-Hülshoff Syndrom) [2].

### Glaukom

Eine häufige (25–30%) Spätkomplikation des Stadium 5 ist das erstmals von Blodi (1955) beschriebene Sekundärglaukom [9, 105]. Dieses entsteht durch fibrovaskuläre Proliferationen, die durch anteriore Verlagerung der Linse die Vorderkammer abflachen. Eine medikamentöse Therapie mit Miotika [9] oder Kortikoiden [69] sollte einer Lentektomie oder Iridektomie vorangestellt werden.

Ein Engwinkelglaukom wurde 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 behandelbar, manchmal ist jedoch eine Linsenentfernung erforderlich [92, 105].

### Netzhautveränderungen

Durch periphere Traktionen als Restveränderung einer akuten RPM kann ein ► **verengter temporaler Gefäßwinkel** (Abb. 13) oder eine ► **Netzhautfalte** (Abb. 14) mit exzentrischer Fixation entstehen. Die spät auftretende Netzhautablösung ist rhegmatogen oder traktiv bedingt. Sie entsteht typischerweise in der Pubertät. Ursache ist eine vitreoretinale Traktion in den meist myopen Augen (Abb. 15), wodurch Netzhautforamen im anterioren, ehemals avaskulären Anteil der Netzhaut entstehen (Abb. 16) [48, 75].

In Augen, deren avaskuläre Netzhaut im Säuglingsalter aufgrund einer akuten RPM koagulierte wurde, kann ein Foramen an der Grenze zwischen unbehandelter und behandelter Netzhaut auftreten und eine ► **Ablatio retinae** verursachen [48].

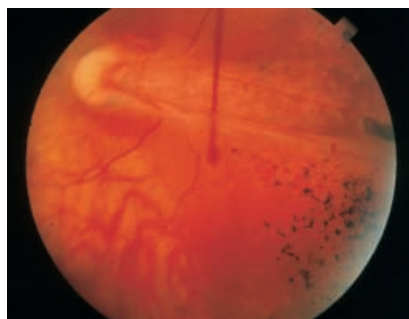


Abb. 14 ◀ **Netzhautfalte unter Einbeziehung der Makula bei ausgeprägter Netzhautverziehung nach temporal**

Differenzialdiagnose abhängig vom RPM Stadium.

► **Familiäre exsudative Vitreoretinopathie**

Traktive Netzhautverziehung mögliche Folge.

► **Incontinentia pigmenti**  
X-chromosomaler Erbgang.

Erfolgreiche Koagulation der avaskulären Areale zur Verhinderung einer Ablatio retinae.

► **Differenzialdiagnosen Stadium 5**

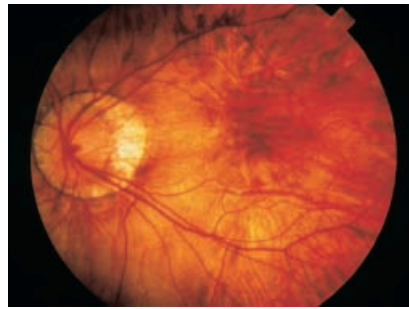


Abb. 15 ◀ **Hohe Myopie bei abgeheilter, nicht behandelter RPM vor Entwicklung einer beidseitigen Netzhautablösung im Alter von 14 Jahren**

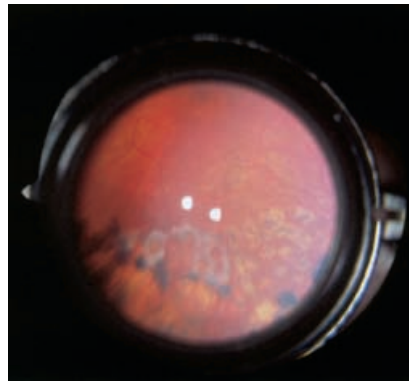


Abb. 16 ◀ **Frisch koagulierte Netzhautforamina am Rande eines Areals mit Koagulationsnarben im Bereich des Übergangs zwischen ehemals vaskularisierter und avaskulärer Netzhaut**

### Differenzialdiagnosen

Die Differenzialdiagnosen zu einer RPM sind abhängig vom jeweiligen RPM Stadium. In den früheren Stadien sind es Veränderungen mit peripher avaskulärer Netzhaut. In den Spätstadien sind es Erkrankungen die mit einer Leukokorie einhergehen.

Die ► **familiäre exsudative Vitreoretinopathie**, die 1969 [24] zum erstenmal beschrieben wurde, ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung mit peripheren Fundusveränderungen, die in 80% asymptomatisch sind. In der Peripherie besteht eine avaskuläre Netzhaut mit Shuntgefäßen an der Grenze zur vaskulären Netzhaut. Eine traktive Netzhautverziehung kann daraus resultieren. Selten treten Exsudate auf. Eine Regression wie bei einer RPM tritt nicht ein und die Peripherie bleibt avaskulär. Eine Progression mit einer Traktionsablatio oder einem Neovaskularisationsglaukom kann entstehen. Eine Fundusuntersuchung weiterer Familienmitglieder bestätigt oft die Verdachtsdiagnose.

Selten ist eine hereditäre exsudative Retinopathie mit einem x-chromosomalen Erbgang. Diese ist mit einer Mutation im Norrie Gen assoziiert [17].

Eine weitere Differenzialdiagnose ist die ► **Incontinentia pigmenti** (Bloch-Sulzberger Erkrankung). Diese wird in der familiären Form x-chromosomal vererbt und ist bis auf wenige Ausnahmen für männliche Nachkommen letal. Zentral besteht eine vermehrte Gefäßfüllung und Gefäßschlängelung. In der Peripherie bestehen avaskuläre Areale, die in der Ausprägung häufig seitenungleich sind. Ein Fortschreiten der Veränderungen führt zu einer kompletten Ablatio retinae, teilweise mit einem geschlossenen Trichter direkt hinter der Linse. Bei dieser Erkrankung ist wie bei der RPM eine erfolgreiche Koagulation der avaskulären Areale zur Verhinderung einer Ablatio retinae beschrieben worden [103]. Die typischen Hautveränderungen (geplatze Bläschen mit späterer Depigmentierung) direkt nach der Geburt weisen auf die Erkrankung hin.

Die ► **Differenzialdiagnosen eines Stadium 5** mit einer Leukokorie sind kongenitaler Katarakt, persistierender hyperplastischer primärer Vitreous (PHPV), Retinoblastom, okuläre Toxokarainfektion, Morbus Coats, x-chromosomale Retinoschisis, Uveitiden und Glaskörperblutungen.



## Fragen und Antworten zur Erfolgskontrolle

### 1. Wann sollte ein Frühgeborenes zum ersten Mal untersucht werden, wenn es mit 24 Gestationswochen geboren wurde?

- I. mit 32 postmenstruellen Wochen
- II. mit 31 postmenstruellen Wochen
- III. mit 30 postmenstruellen Wochen
- IV. mit 6 postnatalen Wochen
- V. mit 7 postnatalen Wochen

- a. Antwort II. ist richtig
- b. Antwort III. ist richtig
- c. Antworten II. und V. sind richtig
- d. Antwort V. ist richtig
- e. Antworten I. und IV. sind richtig

### 2. Welches sind die Einschlusskriterien für ein RPM Screening?

- I. Frühgeborene mit einem Gestationsalter <32 Wochen
- II. Frühgeborene mit einem Gestationsalter <30 Wochen
- III. Frühgeborene mit einem Gestationsalter <31 Wochen
- IV. Frühgeborene mit einem Gestationsalter <33 Wochen
- V. Frühgeborene mit einem Gestationsalter <29 Wochen

- a. Antworten II. und V. sind richtig
- b. Antwort II. ist richtig
- c. Antwort IV. ist richtig
- d. Antwort I. ist richtig
- e. Antwort III. ist richtig

### 3. Wann sollte ein Kind mit einem Stadium 2 in der Zone 2 bei der Erstuntersuchung wieder kontrolliert werden?

- I. nach 3 Tagen
- II. nach 5 Tagen
- III. nach 1 Woche
- IV. nach 2 Wochen
- V. nach 3 Wochen

- a. Antwort III. ist richtig
- b. Antworten I. und V. sind richtig
- c. Antwort IV. ist richtig
- d. Antworten II. und IV. sind richtig
- e. Antwort II. ist richtig

### 4. Wie sind die Indikationen für die Behandlung der RPM?

- I. Stadium 3+ mit Proliferationen in bis zu 4 Stunden
- II. Stadium 3+ mit Proliferationen in bis zu 5 Stunden
- III. Stadium 3+ mit Proliferationen in bis zu 6 Stunden
- IV. Stadium 2 über 12 Stunden
- V. Stadium 2 über 8 Stunden

- a. Antworten I. und II. sind richtig
- b. Antwort IV. ist richtig
- c. Antwort III. ist richtig
- d. Antworten II. und III. sind richtig
- e. Antworten I. und V. sind richtig

### 5. Wie sollte ein behandlungsbedürftiges Stadium therapiert werden?

- I. mit dem indirekten Diodenlaser zentral der Leiste
- II. durch eine Kryokoagulation mit großen Herdabständen
- III. mit dem indirekten Laser im Bereich des avaskulären Areals
- IV. durch eine Kryokoagulation im Bereich des avaskulären Areals
- V. mit wechselnden Laser- und Kryotherapien

- a. Antwort II. ist richtig
- b. Antworten II. und V. sind richtig
- c. Antwort III. ist richtig
- d. Antwort I. ist richtig
- e. Antworten III. und IV. sind richtig

### 6. Bei den späteren Kontrolluntersuchungen sollte besonders geachtet werden auf:

- I. die Refraktion
- II. die Augenstellung
- III. die Netzhaut
- IV. die Lider
- V. die Hornhaut

- a. Antworten I., II. und III. sind richtig
- b. Alle Antworten sind richtig
- c. Antworten III. und V. sind richtig
- d. Antworten II., III. und IV. sind richtig
- e. Antwort III. ist richtig

### Die Antworten folgen in Heft 1/2001

#### Antworten aus Heft 10/2000

1c	5b
2b	6a
3d	7e
4 Korrekte Zuordnung	8b
A4 - B3 - C5 - O2 - E1	

## Literatur

1. AAP FaNCot (1992) Clinical considerations in the use of oxygen. In: Freeman RKP, Hauth RL, Merenstein JC, GB (eds) Guidelines for perinatal care. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetrician and Gynecologists, Elk Grove Village, pp 197–203
2. Alfieri MC, Magli A, Chiosi E, De CG (1988) The Annette von Droste-Hulshoff syndrome. Pseudostrabismus due to macular ectopia in retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Paediatr Genet* 9:13–16
3. Algawi K, Goggin M, O'Keefe M (1994) Refractive outcome following diode laser versus cryotherapy for eyes with retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 78:612–614
4. Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E (1995) Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med* 1:1024–1028
5. American Academy of Pediatric (1997) Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. A joint statement of the American Academy of Pediatric, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 104:888–889
6. Ashton N (1966) Oxygen and the growth and development of retinal vessels: in vivo and in vitro studies. *Am J Ophthalmol* 62:412–435
7. Ben Sira I, Nissenkorn I, Kremer I (1988) Retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol* 33:1–16
8. Ben-Sira I, Nissenkorn I, Grunwald E, Yassur Y (1980) Treatment of acute retrolental fibroplasia by cryopexy. *Br J Ophthalmol* 64:758–762
9. Blodi FC (1955) Symposium: retrolental fibroplasia (retinopathy of prematurity). Management. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 59:35
10. Bolton DP, Cross KW (1974) Further observations on cost of preventing retrolental fibroplasia. *Lancet* 1:445–448
11. Bossi E, Koerner F (1995) Retinopathy of prematurity. *Intensive Care Med* 21:241–246
12. Brooks SE, Johnson M, Wallace DK, Paysse EA, Coats DK, Marcus DM (1999) Treatment outcome in fellow eyes after laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 127:56–61
13. Burgess P, Johnson A (1991) Ocular defects in infants of extremely low birth weight and low gestational age. *Br J Ophthalmol* 75:84–87
14. Caffisch SR, Bucher HU, Santo B, Fawer CL, von Siebenthal K, Largo RH (1998) Ophthalmologische Störungen ehemals extrem kleiner Frühgeborener im Alter von 10 Jahren. *Monatsschr Kinderheilkd* 146:230–234
15. Cats BP, Tan KE (1989) Prematures with and without regressed retinopathy of prematurity: comparison of long-term (6–10 years) ophthalmological morbidity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 26:271–275
16. Charles S (1988) Vitreoretinal surgery for retinopathy of prematurity. *Birth Defects* 24:287–293
17. Chen ZH, Battinelli EM, Fielder A, Bunday S, Sims K, Breakefield XO, Craig JW (1993) A mutation in the Norrie disease gene (NDP) associated with X-linked familial exudative vitreoretinopathy. *Nat Genet* 5:180–183
18. Clark DI, Laws F, Wood IJ, Laws D (1996) Axial growth of the eye and refractive error following retinopathy of prematurity (ROP) – a longitudinal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37:370
19. Clemens S, Eckardt C, Gerding H et al. (1999) Augenärztliche Screening-Untersuchung von Frühgeborenen. *Ophthalmologie* 96:257–263
20. Cogan DG, Kuwabara T (1986) Accessory cells in vessels of the paranatal human retina. *Arch Ophthalmol* 104:747–752
21. Committee of the Institute of Medicine (1986) Report of a study-Vitamin E and retinopathy of prematurity. Washington DC, National Academy Press IOM 86-02
22. Committee on Fetus and Newborn (1985) Vitamin E and the prevention of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 76:315–316
23. Connolly BP, McNamara JA, Regillo CD, Tasman W, Sharma S (1999) Visual outcomes after laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 106:1734–1737; discussion 1737–1738
24. Criswick VG, Schepens CL (1969) Familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 68:578–794
25. Cross KW (1973) Cost of preventing retrolental fibroplasia. *Lancet* 2:954–956
26. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (1988) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Pediatrics* 81:697–706
27. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (1990) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. *Arch Ophthalmol* 108:195–204
28. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (1990) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity; 1-year outcome-structure and function. *Arch Ophthalmol* 108:1408–1416
29. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (1993) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. 3 1/2-year outcome-structure and function. *Arch Ophthalmol* 111:339–344
30. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (1994) The natural ocular outcome of premature birth and retinopathy. Status at 1 year. *Arch Ophthalmol* 112:903–912
31. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (1996) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Snellen visual acuity and structural outcome at 5 1/2 years after randomization. *Arch Ophthalmol* 114:417–424
32. de Juan EJ, Machemer R (1987) Retinopathy of prematurity. Surgical technique. *Retina* 7:63–69
33. Dobson V, Quinn GE, Summers CG, Saunders RA, Phelps DL, Tung B, Palmer EA (1994) 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* 35:4236–4244
34. Dobson V (2000) Contrast sensitivity at age 10 years in children who had threshold retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:S929
35. Dogru M, Shirabe H, Nakamura M et al. (1999) Development of grating acuity in infants with retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol Scand* 77:72–75
36. Dowdeswell HJ, Slater AM, Broomhall J, Tripp J (1995) Visual deficits in children born at less than 32 weeks' gestation with and without major ocular pathology and cerebral damage. *Br J Ophthalmol* 79:447–452
37. Fielder AR, Shaw DE, Robinson J, Ng YK (1992) Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Eye* 6:233–242
38. Fledelius HC (1976) Prematurity and the eye. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 54 [Suppl]:128
39. Fledelius HC (1995) Myopia of prematurity, clinical patterns. *Acta Ophthalmol Scand* 73:402–406
40. Fledelius HC (1996) Pre-term delivery and subsequent ocular development. 3) Refraction. Myopia of prematurity. *Acta Ophthalmol Scand* 74:297–300
41. Fledelius HC (1996) Pre-term delivery and subsequent ocular development. 4) Oculometric – and other metric considerations. *Acta Ophthalmol Scand* 74:301–305
42. Flynn JT, Bancalari E, Bachynski BN et al. (1987) Retinopathy of prematurity. Diagnosis, severity, and natural history. *Ophthalmology* 94:620–629
43. Flynn JT (1992) The premature retina: a model for the in vivo study of molecular genetics? *Eye* 6:161–165
44. Foos RY (1975) Acute retrolental fibroplasia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 195:87–100
45. Gallo JE, Lennerstrand G (1991) A population-based study of ocular abnormalities in premature children aged 5 to 10 years. *Am J Ophthalmol* 111:539–547
46. Gaynon MW, Stevenson DK, Sunshine P, Fleisher BE, Landers MB (1997) Supplemental oxygen may decrease progression of prethreshold disease to threshold retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 17:434–438
47. Gordon RA, Donzis PB (1986) Myopia associated with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 93:1593–1598
48. Greven C, Tasman W (1990) Scleral buckling in stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 97:817–820
49. Hardy RJ (2000) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: snellen visual acuity and structural outcome at 10 years. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:S739
50. Hirose T, Schepens CL, OK (1989) Open sky vitrectomy in stage 5 ROP-anatomical and visual results, presented at the annual meeting of the American Academy of Ophthalmology, New Orleans

51. Hittner HM, Rhodes LM, McPherson AR (1979) Anterior segment abnormalities in cicatricial retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 86:803–816
52. Holmstrom G, el Azazi M, Jacobson L, Sachs D, Sule J, Lennerstrand G (1993) Epidemiology of ROP in the Stockholm area of Sweden. *Acta Ophthalmol Suppl* 210:44–47
53. Holmstrom G, el Azazi M, Kugelberg U (1999) Ophthalmological follow up of preterm infants: a population based, prospective study of visual acuity and strabismus. *Br J Ophthalmol* 83:143–150
54. Horbar JD, McAuliffe TL, Adler SM et al. (1988) Variability in 28-day outcome for very low birth weight infants: an analysis of 11 neonatal intensive care units. *Pediatrics* 82:554–559
55. Hunter DG, Repka MX (1993) Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. A randomized study. *Ophthalmology* 100:238–244
56. Irvine WD, Smiddy WE, Nicholson DH (1990) Corneal and iris burns with the laser indirect ophthalmoscope. *Am J Ophthalmol* 110:311–313
57. Isenberg SJ (1986) Macular development in the premature infant. *Am J Ophthalmol* 101:74–80
58. Jandeck C, Kellner U, Helbig H, Versmold H, Foerster MH (1995) Natural course of retinal development in preterm infants without threshold retinopathy. *Ger J Ophthalmol* 4:131–136
59. Jandeck C (1999) Refraktionsfehler bei Frühgeborenen mit und ohne Koagulationsbehandlung. *Orthoptik Pleoptik* 23:25–32
60. Keith CG (1982) Visual outcome and effect of treatment in stage III developing retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol* 66:446–449
61. Kellner U, Jandeck C, Helbig H, Versmold H, Bossi E, Korner F, Foerster MH (1995) Überprüfung publizierter Empfehlungen für Screening-Untersuchungen bei Retinopathia praematurorum. *Ophthalmologie* 92:681–684
62. Kinsey VE, Arnold HJ, Hemphill F (1956) Retrolental fibroplasia: cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *Arch Ophthalmol* 56:481–547
63. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE et al. (1977) PaO<sub>2</sub> levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. *Pediatrics* 60:655–668
64. Knight-Nanan DM, O'Keefe M (1996) Refractive outcome in eyes with retinopathy of prematurity treated with cryotherapy or diode laser: 3 year follow up. *Br J Ophthalmol* 80:998–1001
65. Kretzer FL, Mehta RS, Johnson AT, Hunter DG, Brown ES, Hittner HM (1984) Vitamin E protects against retinopathy of prematurity through action on spindle cells. *Nature* 309:793–795
66. Kretzer FL, McPherson AR, Hittner HM (1986) An interpretation of retinopathy of prematurity in terms of spindle cells: relationship to vitamin E prophylaxis and cryotherapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 224:205–214
67. Krumpaszky HG, Klaus V (1992) Cause of blindness in Bavaria. Evaluation of a representative sample from blindness compensation records of Upper Bavaria. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 200:142–146
68. Kushner BJ (1982) Strabismus and amblyopia associated with regressed retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 100:256–261
69. Kushner BJ (1982) Ciliary block glaucoma in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 100:1078–1079
70. Landers MD, Toth CA, Semple HC, Morse LS (1992) Treatment of retinopathy of prematurity with argon laser photocoagulation [published erratum appears in *Arch Ophthalmol* 1992 Aug;110:1118]. *Arch Ophthalmol* 110:44–47
71. Lanman JT, Guy LP, Dancis J (1954) Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *JAMA* 115:223–226
72. Laws DE, Haslett R, Ashby D, O'Brien C, Clark D (1994) Axial length biometry in infants with retinopathy of prematurity. *Eye* 8:427–430
73. Laws F, Laws D, Clark D (1997) Cryotherapy and laser treatment for acute retinopathy of prematurity: refractive outcomes, a longitudinal study [see comments]. *Br J Ophthalmol* 81:12–15
74. LIGHT-ROP (1999) The design of the multicenter study of light reduction in retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 36:257–263
75. Machemer R (1993) Late traction detachment in retinopathy of prematurity or ROP-like cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 231:389–394
76. McDonald AD (1963) Cerebral palsy in children of very low birth weight. *Arch Dis Child* 38:579–588
77. McNamara JA, Tasman W, Brown GC, Federman JL (1991) Laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 98:576–580
78. McPherson AR, Hittner HM, Lemos R (1982) Retinal detachment in young premature infants with acute retrolental fibroplasia. Thirty-two new cases. *Ophthalmology* 89:1160–1169
79. Nagata M (1968) Therapeutic possibility in retrolental fibroplasia in the premature infant with light coagulation. *Ganka* 10:719–727
80. NIH News Release (2000) Oxygen restriction can be eased for premature infants with blinding eye disease. Press release
81. Nissenkorn I, Yassur Y, Mashkowsky D, Sherf I, Ben-Sira I (1983) Myopia in premature babies with and without retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 67:170–173
82. Nissenkorn I, Kremer I, Gilad E, Cohen S, Ben-Sira I (1987) 'Rush' type retinopathy of prematurity: report of three cases. *Br J Ophthalmol* 71:559–562
83. Page JM, Schneeweiss S, Whyte HE, Harvey P (1993) Ocular sequelae in premature infants. *Pediatrics* 92:787–790
84. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, Tung B (1991) Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 98:1628–1640
85. Pearce IA, Pennie FC, Gannon LM, Weindling AM, Clark DI (1998) Three year visual outcome for treated stage 3 retinopathy of prematurity: cryotherapy versus laser. *Br J Ophthalmol* 82:1254–1259
86. Penn JS, Tolman BL, Lowery LA (1993) Variable oxygen exposure causes preretinal neovascularization in the newborn rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34:576–585
87. Pennefather PM, Tin W, Strong NP, Clarke MP, Dutton J, Cottrell DG (1997) Refractive errors in children born before 32 weeks gestation [see comments]. *Eye* 11:736–743
88. Phelps DL (1981) Vision loss due to retinopathy of prematurity [letter]. *Lancet*:606
89. Phelps DL, Brown DR, Tung B, Cassady G, McLead RE, Purohit DM, Palmer EA (1991) 28-day survival rates of 6676 neonates with birth weights of 1250 grams or less. *Pediatrics* 87:7–17
90. Plate KH, Brier G, Weich HA, Risau W (1992) Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 359:843–845
91. Pohlandt F (1998) Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes. *Z Geburtsh Neonatol* 202:261–263
92. Pollard ZF (1984) Lensectomy for secondary angle-closure glaucoma in advanced cicatricial retrolental fibroplasia. *Ophthalmology* 91:395–398
93. Quinn GE, Johnson L, Abbasi S (1992) Onset of retinopathy of prematurity as related to postnatal and postconceptional age. *Br J Ophthalmol* 76:284–288
94. Quinn GE (2000) Effect of ablative cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: results of goldmann perimetry at age 10 years. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:5739
95. Repka MX, Hardy RJ, Phelps DL, Summers CG (1993) Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 111:618–620
96. Repka MX, Palmer EA, Tung B (2000) Involution of retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 118:645–649
97. Riise R, Flage T, Hansen E, Rosenber T, Rudanko SL, Viggoosson G (1993) Visual impairment due to retinopathy of prematurity in Nordic children. *Acta Ophthalmol Suppl* 210:9–11
98. Robinson R, O'Keefe M (1993) Follow-up study on premature infants with and without retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 77:91–94
99. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B, Hardy RJ (1993) Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 100:230–237

100. Schalij-Delfos NE, Cats BP (1997) Retinopathy of prematurity: the continuing threat to vision in preterm infants. Dutch survey from 1986 to 1994. *Acta Ophthalmol Scand* 75:72–75
101. Seiberth V, Linderkamp O, Vardarli I (1997) Transscleral vs transpupillary diode laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 115:1270–1275
102. Seiberth V, Linderkamp O, Akkoyun-Vardarli I, Jendritza W, Liesenhoff H (1998) Oxygen therapy in acute retinopathy of prematurity stage 3. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39:S820
103. Shah GK, Summers CG, Walsh AW, Neely KA (1997) Optic nerve neovascularization in incontinentia pigmenti. *Am J Ophthalmol* 124:410–412
104. Shewki D, Itin A, Soffer D, Keshet E (1992) Vascular endothel growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 359:843–845
105. Smith J, Shivitz I (1984) Angle-closure glaucoma in adults with cicatricial retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 102:371–372
106. Snir M, Nissenkorn I, Sherf I, Cohen S, Ben Sira I (1988) Visual acuity, strabismus, and amblyopia in premature babies with and without retinopathy of prematurity. *Ann Ophthalmol* 20:256–258
107. STOP-ROP (2000) Supplemental Therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity, a randomized, controlled trial. I: primary outcomes [see comments]. *Pediatrics* 105:295–310
108. Tasman W (1979) Late complications of retrolental fibroplasia. *Ophthalmology* 86:1724–1740
109. Tasman W, Borrone RN, Bolling J (1987) Open sky vitrectomy for total retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 94:449–452
110. Terry TL (1942) Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens I. Preliminary report. *Am J Ophthalmol* 25:203–204
111. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (1984) The international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 102:1130–1134
112. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity (1987) An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 105:906–912
113. The Royal College of Ophthalmologists and the British Association of Perinatal Medicine (1996) 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* 46:239–258
114. Trese MT, Droste PJ (1998) Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 105:992–997
115. Vyas J, Field D, Draper ES et al. (2000) Severe retinopathy of prematurity and its association with different rates of survival in infants of less than 1251 g birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 82:F145–149
116. Yamashita Y (1972) Studies on retinopathy of prematurity. III. Cryocautery for retinopathy of prematurity. *Rinsho Ganka* 26:385–393
117. Zilis JD, de Juan E, Machemer R (1990) Advanced retinopathy of prematurity. The anatomic and visual results of vitreous surgery. *Ophthalmology* 97:821–826



Ihre Abonentennummer

								/		
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

Wenn Ihre Abonentennummer vor dem Schrägstrich weniger als sieben Ziffern aufweist, füllen Sie die verbliebenen Felder bitte mit Nullen auf.

Druckschrift erforderlich

Name:

Straße:

Plz./Ort:

Fax:  -

⇓ Faxanschlag ⇓

Dieser Antwortbogen bezieht sich auf die Fragen des vorausgehenden Weiter- und Fortbildungsbeitrag.

Aus Gründen der korrekten Identifizierung können an dieser Aktion nur Abonnenten von DER OPHTHALMOLOGE teilnehmen; deswegen ist die Angabe Ihrer Abonentennummer obligatorisch. Ihre Abonentennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift zu Beginn der dritten Zeile bzw. auf Ihrer Rechnung neben dem Wort „Auftragsnummer“. Ihre Abonentennummer besteht aus bis zu sieben Ziffern, einem Schrägstrich und zwei darauffolgende Ziffern (siehe rechts).

(In Ausnahmefällen fragen Sie nach Ihrer Abonentennummer unter 06221/3450.)

Die richtigen Antworten erscheinen in der übernächsten Ausgabe von DER OPHTHALMOLOGE am Ende der Rubrik „Weiter- und Fortbildung“.



Abonentennummer

### Im Juni und Dezember 2001 faxen wir Ihnen die Auswertung Ihrer eingesandten Antwortbögen zu. Darum benötigen wir zwingend Ihre Faxnummer.

Noch einfacher ist die Teilnahme online unter [www.medizinonline.de](http://www.medizinonline.de). Wenn Sie Ihren Fragebogen online ausfüllen, erhalten Sie die Auswertung per E-Mail. Zusätzlich können Online-Nutzer Ihren aktuellen Ergebnisstand jederzeit abrufen; das aktuelle Ergebnis natürlich erst nach dem Einsendeschluss.

Bei der Hessischen Ärztekammer gemeldete Ärzte können die vom Springer-Verlag zugesandten Auswertungsbögen zur Zertifizierung bei der Landesärztekammer einreichen. Ärzten anderer Ärztekammern wird empfohlen, die Auswertungsbögen bis auf weiteres zu sammeln, bis auch ihre Ärztekammer diese Fortbildungsinitiative zertifiziert. Der Springer-Verlag wird Sie regelmäßig informieren.

Einsendeschluss (Eingang im Verlag) ist der 25.01.2001

Senden Sie den Fragebogen bitte nicht auf dem Postweg zurück, sondern an: **Fax-Nummer: 06221/616477**

Antwortfeld: (nur eine Antwort pro Frage ankreuzen)

	a	b	c	d	e
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

⇓ Faxanschlag ⇓

-----  
Ort, Datum Unterschrift

s003470000308