

Diplomarbeit

Frühgeborenenretinopathie
Risikofaktoren, Management
und Langzeitergebnisse

eingereicht von

Vanessa Ritt

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitäts-Augenklinik

unter der Anleitung von

Dr. Christoph Mayer
Univ. Prof. Dr. Bernhard Resch

Graz, am 09.03.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 09.03.2017

Vanessa Ritt eh

Danksagungen

Diese Diplomarbeit widme ich meinem großen Gott und Vater, der mir alles geschenkt hat, und das im Überfluss, der mich getragen hat, der bei mir ist jeden Tag meines Lebens und der mich segnet. Ich kann dir niemals dankbar genug sein. Danke Gott!

An zweiter Stelle möchte ich mich bei meinem wundervollen Ehemann bedanken.

Stefan du bist mein größtes Geschenk von Gott. Du hast mich immer ermutigt bist mir zur Seite gestanden, hast an mich geglaubt und mir in jeder Hinsicht Hoffnung, Mut und Liebe gegeben. Es ist meine größte Ehre deine Frau sein zu dürfen.

Auch meiner Familie gilt großer Dank. Meinen Eltern, ohne die ich nie hätte studieren können und die mir mein Leben geschenkt haben. Meinen Geschwistern die mich immer begleitet haben und für die ich unendlich dankbar bin.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei meinen Betreuern Dr. Christoph Mayer und Univ. Prof. Dr. Bernhard Resch bedanken. Sie haben mich sehr unterstützt und mir viel ihrer Zeit geschenkt, vielen Dank dafür!

Motivation

Durch modernste medizinische Technik ist es möglich geworden immer unreifere Frühgeborene am Leben zu erhalten. Heute überleben 90% aller Kinder die unter 30 Gestationswochen geboren werden (Lang, 2015). Die Frühgeborenenretinopathie (Retinopathy of prematurity - ROP) ist, wie ihr Name schon sagt, eine Erkrankung die Frühgeborene betrifft. Es ist sehr wichtig Risikokinder auf ROP zu screenen, sodass eine Therapie rechtzeitig eingeleitet werden kann. In der vorliegenden Arbeit sollen alle Frühgeborenen mit einer ROP erfasst werden, die im Zeitraum von Januar 1990 bis Oktober 2015 an der Kinderklinik, Kinderchirurgie und Augenklinik am LKH Graz untersucht und gegebenenfalls therapiert worden sind.

So soll vor allem quantifiziert werden, welche Risikofaktoren Frühgeborene an der Universitätsklinik Graz für die Entstehung einer ROP haben. Zusätzlich wird in dieser Diplomarbeit das Management der ROP bei den einzelnen Patienten und Patientinnen erfasst. Dies soll der Universitätsklinik Graz einen internationalen Vergleich mit anderen Kliniken ermöglichen. Weiteres verschafft die Auswertung aller ROP Patienten und Patientinnen, die von 1990 bis 2015 an der Universitätsklinik Graz untersucht und gegebenenfalls behandelt wurden, einen guten Überblick für die Universitätsklinik Graz. Diese Daten können auch in der zukünftigen Versorgung von ROP Kindern hilfreich sein. Sehen zu können ist für den Menschen sehr wichtig, da er sich vorwiegend durch die Verwendung des Sehsinnes orientiert und Sehen auch in der sozialen Interaktion eine wichtige Rolle spielt. Daher sollte es höchste Priorität haben den Jüngsten von uns mit allen uns möglichen medizinischen Maßnahmen eine Zukunft zu gewährleisten, in der sie nicht die großen Einschränkungen im alltäglichen Leben haben müssen, die es für blinde Menschen gibt. Da vor den ROP Patienten und Patientinnen noch ein langer Lebensweg liegt, sollte vor allem hier eine optimale Therapie erfolgen. Dies zu unterstützen ist meine Motivation für diese Diplomarbeit.

Zusammenfassung

Hintergrund

Die Frühgeborenenretinopathie (retinopathy of prematurity: ROP) ist eine Schädigung der unreifen Netzhaut bei Frühgeborenen durch eine gestörte Entwicklung der retinalen Gefäße. Sie ist eine der wichtigsten Ursachen für die Verminderung des Visus und der Erblindung im Kindesalter und ist eine seltene Erkrankung, die nur Frühgeborene vor 32 Gestationswochen betrifft. Die Symptome reichen von Glaskörperblutungen, Traktionen an der Netzhaut, Netzhautablösung hin bis zur vollständigen Erblindung. Die ROP wird mittels indirekter Ophthalmoskopie diagnostiziert. In diese Diplomarbeit sollen alle ROP Fälle an der Grazer Kinderchirurgie, Kinder- und Augenklinik von Januar 1990 bis Oktober 2015 erfasst werden. Daten über neonatologische Erkrankungen der Frühgeborenen, welche als Risikofaktoren für eine ROP gelten, und eventuelle Therapien sollen quantifiziert werden.

Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse aller ROP Fälle an der Grazer Kinderchirurgie, Kinder- und Augenklinik von 1990 bis 2015. Es wurden sämtliche Daten aus den Krankenakten der Patienten und Patientinnen durchgesehen und die für diese Diplomarbeit relevanten Daten in einer Microsoft Excel-Tabelle eingetragen und quantifiziert. Folgende perinatale und neonatale Parameter wurden erhoben und quantifiziert: Gestationsalter, Geburtsgewicht, Small for Date (SFD; Gewicht < 10. Perz.), Mehrlingsschwangerschaften aufgeteilt in Zwillinge und Drillinge, Apgar Score nach ein und fünf Minuten, Intubation, Sauerstoffgabe, Dauer der Sauerstoffgabe, Dauer der gesamten Beatmung, intra- und periventrikuläre Hämorrhagie (I/PVH) und deren Schweregrad, periventrikuläre Leukomalazie (PVL) und deren Schweregrad, Sepsis aufgeteilt in Early Onset Sepsis und Late Onset Sepsis, persistierender Ductus Arteriosus (PDA), nekrotisierende Enterokolitis (NEC), bronchopulmonale Dysplasie (BPD). Weiter ROP Grad, die von ROP betroffene Zone der Retina, Plus disease, Laserkoagulation, Datum der Laserkoagulation, Vitrektomie, Datum der Vitrektomie, Anti vascular endothelial growth factor Therapie (Anti-VEGF), Datum der Anti-VEGF Therapie, Cerclage, Datum der Cerclage, Kryotherapie, Datum der Kryotherapie und Datum des letzten Besuches an der Universitätsaugenklinik Graz.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 141 ROP Fälle ausgewertet. Das durchschnittliche Gestationsalter betrug 27,7 Wochen, das durchschnittliche Geburtsgewicht 868 Gramm. 44 Frühgeborene waren SFD. 41 Frühgeborene waren Zwillinge, 3 waren Drillinge. Der durchschnittliche APGAR Score betrug nach 1 Minute bei 5,5 und nach 5 Minuten bei 7,8. 108 Frühgeborene (77%) wurden intubiert und 134 erhielten Sauerstoff (95%). Die durchschnittliche Beatmungsdauer betrug 45 Tage. 40 Frühgeborene (28%) erlitten eine I/PVH, 16 eine PVL (11%). 60 Frühgeborene (43%) hatten eine Sepsis, 32 einen PDA (23%), eines eine NEC (0,7%) und 47 eine BPD (33%). 56 Frühgeborene hatten eine ROP Grad 1 (40%), 41 eine ROP Grad 2 (29%), 33 eine ROP Grad 3 (23%), 3 eine ROP Grad 4 (2 %) und 8 Frühgeborenen (6%) hatten eine ROP Grad 5 mit vollständiger Erblindung. Die Zone 1 war in 9%, Zone 2 in 33% und Zone 3 in 58% betroffen. 28 Frühgeborene (20%) hatten ein Plus disease, das vor allem ab einem Grad 3 auftrat. 80% der Frühgeborenen mit einer ROP Grad 3 wurden mit dem Laser behandelt. Die Behandlung erfolgte bei 77% schon innerhalb von 0-9 Tagen nach Diagnose. Die Vitrektomie wurde bei 2, die Cerclage bei 4, die Anti-VEGF Therapie bei 3 und die Kryotherapie bei einem Frühgeborenen eingesetzt. Die Dauer der Behandlung an der Augenklinik betrug bei 42% der Frühgeborenen 29 Tage bei 23% 30-59 Tage bei 13% 60-89 Tage bei 4% 90-119 Tage und bei 18% 120 Tage oder mehr.

Schlussfolgerungen

Hauptbetroffene mit einer ROP waren sehr unreife Frühgeborene mit einem GG unter 1000 Gramm. Mehr als 2/3 der Kinder (69%) hatten eine nicht behandlungsbedürftige ROP I bis II. Es wurden 44 Frühgeborene (31%) mit einer ROP Grad III oder mehr behandelt, davon die überwiegende Mehrzahl mittels Laserkoagulation und nur ein kleiner Anteil mit Anti-VEGF. Eine Fortschreitung der ROP mit Erblindung wurde nur bei 8 Frühgeborenen (6%) beobachtet. Knapp 2/3 der Frühgeborenen (65%) waren bis zu 2 Monate in augenärztlicher Behandlung und nur weniger als 1/5 der Frühgeborenen (18%) waren länger als 4 Monate in augenärztlicher Behandlung. Vergleiche mit anderen Kliniken können nun auf diesen Daten basieren, die vor allem zur Qualitätskontrolle, zur Verbesserung der Versorgung und dem optimalen Outcome der Frühgeborenen dienen sollen.

Abstract

Background

The retinopathy of prematurity (ROP) is a destruction of the immature retina of premature infants, caused by a dysfunctional development of the retinal vessels. It is the most common cause for vision reduction or vision loss of infants. This rare disease affects only children born before 32 weeks of gestation. The symptoms range from vitreous bleeding, traction on the retina, ablation to blindness. ROP is diagnosed by indirect ophthalmoscopy. Aim of the thesis was to quantify neonatal data for risk factor analysis and to collect treatment modalities and outcomes in the local cohort of ROP cases.

Methods

This thesis is a retrospective analysis of all ROP cases at the Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, the Department of Paediatric Surgery and the Department of Ophthalmology from January 1990 until October 2015. The following data was collected: gestational age, birthweight, small for date, multiple pregnancy, Apgar score at one and five minutes, intubation, oxygen administration, duration of ventilatory support, intra- and periventricular haemorrhage and its grades of severity, periventricular leukomalacia and its grades of severity, sepsis divided into early onset sepsis and late onset sepsis, persistent ductus arteriosus, bronchopulmonary dysplasia, ROP stage, location (zone) of ROP, presence of plus disease, laser coagulation, date of laser coagulation, vitrectomy, date of vitrectomy, anti vascular endothelial growth factor therapy (Anti-VEGF), date of Anti-VEGF therapy, cerclage, date of cerclage, cryotherapy, date of cryotherapy, and date of the last appointment at the Department of Ophthalmology.

Results

A total of 141 cases were analysed. The mean gestational age was 27,7 weeks. The mean birth weight was 867,9 grams. 44 premature infants were “small for date”, 41 premature infants were twins, 3 were triples. The mean Apgar score was 5,5 at one minute and 7,8 at five minutes. 108 premature infants (77%) were intubated and mechanically ventilated, and 134 (95%) received supplemental oxygen. The duration of mechanical ventilation was 45,4 days. 40 premature infants (28%) suffered from intra or periventricular haemorrhage, 16 (11%) suffered from periventricular leukomalacia. 60 premature infants (43%) developed sepsis, 32 (23%) had persistent ductus arteriosus, one necrotizing enterocolitis (0,7%) and 47 (33%) bronchopulmonary dysplasia. 56 premature infants had ROP stage 1 (40%), 41

ROP stage 2 (29%), 33 ROP stage 3 (23%), 3 a ROP stage 4 (2%) and 8 a ROP stage 5 (6%) with total blindness. Zone 1 was affected in 9%, zone 2 in 33% and zone 3 in 58%. 28 premature infants had diagnosis of plus disease. 80% of premature infants with ROP stage 3 underwent laser therapy. 77% of infants were treated within 0-9 days after diagnosis. Vitrectomy was used for the treatment of two premature infants, cerclage for four, anti-VEGF therapy for three and cryotherapy for the treatment of one infant. The duration of the therapy at the Department of Ophthalmology was 29 days in 42%, 30-59 days in 23%, 60-89 days in 13%, 90-119 days in 4% and 120 days or more in 18%.

Conclusion

ROP mainly affects premature infants with a birth weight below 1000 gram. More than 2/3 of the premature infants (69%) did not require treatment because of ROP stage 1 or 2. 44 premature infants (31%) got treated due to ROP stage 3, 4 or 5. The most common treatment modality was laser therapy and the anti-VEGF therapy was rarely used. “Plus disease” was mainly found at ROP stages 3 to 5. A progression to blindness was found in 8 premature infants (6%). Almost 2/3 of the premature infants (56%) were for up to 2 months in ophthalmologic treatment and less than 1/5 of the premature infants (18%) for more than 4 months. Our findings build the base for comparisons with other clinics to improve quality control and optimal care for the vulnerable premature infants.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	II
MOTIVATION	III
ZUSAMMENFASSUNG	IV
ABSTRACT	VI
INHALTSVERZEICHNIS	VIII
ABKÜRZUNGEN	X
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XI
TABELLENVERZEICHNIS	XII
1. EINLEITUNG	13
1.1 GESCHICHTE.....	13
1.2 EINFÜHRUNG IN DAS KRANKHEITSBILD.....	15
1.2.1 <i>Epidemiologie</i>	15
1.2.2 <i>Risikofaktoren</i>	15
1.2.3 <i>Pathogenese der ROP</i>	20
1.2.4 <i>Grade und Zonen Einteilung</i>	21
1.2.5 <i>Symptomatik</i>	26
1.2.6 <i>Diagnostik</i>	26
1.2.7 <i>Therapie</i>	26
1.2.8 <i>Prognose</i>	27
1.3 KERNFRAGE UND ZIELSETZUNG.....	28
2. MATERIAL UND METHODEN	29
3. ERGEBNISSE/RESULTATE	32
3.1 AUSSCHLUSS VON PATIENTEN UND PATIENTINNEN.....	32
3.2 ERGEBNISSE.....	33
3.2.1 <i>Anzahl der Patienten und Patientinnen</i>	33
3.2.2 <i>Gestationsalter</i>	33
3.2.3 <i>Geburtsgewicht</i>	34
3.2.4 <i>Small for Date</i>	36
3.2.5 <i>Mehrlinge</i>	37
3.2.6 <i>APGAR-Score</i>	37
3.2.7 <i>Intubation und Sauerstoff Gabe</i>	38
3.2.8 <i>Interventrikuläre Hämorrhagie und Periventrikuläre Hämorrhagie</i>	39
3.2.9 <i>Periventrikuläre Leukomalazie</i>	40
3.2.10 <i>Sepsis</i>	40
3.2.11 <i>Persistierender Ductus Arteriosus</i>	41
3.2.12 <i>Nekrotisierende Enterokolitis</i>	41
3.2.13 <i>Bronchopulmonale Dysplasie</i>	41
3.2.14 <i>ROP Grade</i>	42
3.2.15 <i>Zonen der ROP</i>	43
3.2.16 <i>Plus disease</i>	44

3.2.17	<i>Lasерkoagulation</i>	45
3.2.18	<i>Vitrektomie</i>	47
3.2.19	<i>Anti-VEGF</i>	47
3.2.20	<i>Cerclage</i>	48
3.2.21	<i>Kryotherapie</i>	48
3.2.22	<i>Datum der schwersten Ausprägung der ROP bis zum Datum des letzten Besuches auf der Augenklinik</i>	48
4.	DISKUSSION	50
4.1	<i>Datenbeschaffung, Dokumentation und Verbesserungsvorschläge</i>	50
4.2	<i>Interpretation der Ergebnisse, Limitationen und Vorschläge für weiterführende Untersuchungen</i>	50
4.3	<i>Folgen der Ergebnisse</i>	55
	LITERATURVERZEICHNIS	57

Abkürzungen

ROP	Retinopathy of prematurity
RPM	Retinopathia praematurorum
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor
Anti-VEGF	Anti-Vascular endothelial Growth Factor
p _a O ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
Hif-1 α	Hypoxia-inducible factor 1 alpha
DNS	Desoxyribonukleinsäure
VEGFR 2	VEGF-Rezeptor 2
SFD	„Small for Date“, Klein für das Gestationsalter
IVH	Interventrikuläre Hämorrhagie
PVH	Periventrikuläre Hämorrhagie
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
NEK	Nekrotisierende Enterokolitis

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: RPM Stadium 1 (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschland, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, 2008).....	22
Abb. 2: RPM Stadium 2 (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschland, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, 2008).....	22
Abb. 3: RPM Stadium 3 (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschland, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, 2008).....	23
Abb. 4: RPM Stadium 4 (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschland, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, 2008).....	23
Abb. 5: M Stadium 5 (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschland, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, 2008).....	24
Abb. 6: Zoneneinteilung gemäß Internationaler Klassifikation (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschland, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, 2008)	25
Abb. 7: „Plus disease“ (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschland, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, 2008).....	25
Abb. 8: Mittelwert und Median des Geburtsgewichts nach ROP Grad.....	36
Abb. 9 ROP Grad	42
Abb. 10 Zone	43
Abb. 11: Datum der schwersten Ausprägung der ROP bis zur Laserbehandlung in Tagen 47	
Abb. 12: Datum schwerste ROP Ausprägung bis Datum letzter Besuch der Augenklinik in Tagen	49

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Stadieneinteilung ROP (Lang, 2008)	21
Tab. 2: Zoneneinteilung ROP (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschland, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, 2008)	24
Tab. 3: Ausschluss von Patienten und Patientinnen	32
Tab. 4: Zusammenhang Gestationsalter mit ROP Grad	34
Tab. 5: Mittelwert und Median des Gestationsalters nach ROP Grad	34
Tab. 6: Zusammenhang Geburtsgewicht mit ROP Grad	35
Tab. 7: Mittelwert und Median des Geburtsgewichts nach ROP Grad	35
Tab. 8: ROP Grad 3-5 bei „small for date“ und „nicht small for date“ Frühgeborenen.....	36
Tab. 9: ROP Grad 3-5 bei Mehrlingen und Einlingen.....	37
Tab. 10: Apgar Score nach 1 Min bei ROP Grad 1-2 und 3-5	38
Tab. 11: Apgar Score nach 5 Min bei ROP Grad 1-2 und 3-5	38
Tab. 12: Median der Dauer der O2 Versorgung in Tagen abhängig vom ROP Grad	39
Tab. 13: Zusammenhang Dauer O2 mit ROP Grad.....	39
Tab. 14: ROP Grad 3-5 bei Frühgeborenen mit und ohne Sepsis	41
Tab. 15: Zusammenhang Plus disease und ROP Grad	44
Tab. 16: Zusammenhang der mit Laser behandelten Frühgeborenen und ihrem ROP Grad	46

1. Einleitung

1.1 Geschichte

Die Frühgeborenenretinopathie (retinopathy of prematurity: ROP; Retinopathia praematurorum: RPM) ist eine Schädigung der unreifen Netzhaut bei Frühgeborenen. Ursache für diese Schädigung ist eine gestörte Entwicklung der retinalen Gefäße. Die Frühgeborenenretinopathie ist eine der wichtigsten Ursachen für die Verminderung des Visus im Kindesalter, die bis zur Erblindung führen kann [1, 3, 7].

Bei der Frühgeborenenretinopathie handelt es sich um eine Erkrankung, die vermehrt auftritt seit moderne medizinische Technologien es möglich gemacht haben, dass auch unreife Frühgeborene überleben können [4].

Terry beschrieb die Erkrankung erstmals 1942 im American Journal of Ophthalmology als retrolentale Fibroplasie [17]. Bei seinen Beobachtungen handelte es sich um eine ROP im Stadium 5 wo es bereits zu einer totalen Netzhautablösung gekommen war.

Schon sehr früh, wurde ein Zusammenhang hergestellt zwischen der ROP und einer erhöhten Sauerstoffgabe nach Frühgeburtlichkeit. 1951 beschrieb Campbell dann die hohe Sauerstoffgabe an die Frühgeborenen als Ursache für die ROP. In den Anfangsjahren gab es jedoch noch keine Therapie für diese neu beschriebene Erkrankung, da sie trotz genauer Regulation der notwendigen Sauerstoffgabe an Frühgeborene weiterhin auftrat [5, 7].

Erst 1988 zeigte die Cryo-ROP-Studie, dass bei Kryokoagulation der avaskulären Netzhaut das Risiko einer Erblindung signifikant gesenkt werden kann. Es wurden danach alle Frühgeborene mit einer behandlungsbedürftigen ROP, kryokoaguliert [14, 7].

Nachdem anfangs der 1990er-Jahre die indirekte Laserkoagulation entwickelt wurde, hat man sie auch in der Therapie der ROP eingesetzt. Es hat sich gezeigt, dass die Laserkoagulation der Kryotherapie anatomisch und funktionell überlegen ist. Trotz dieses Fortschrittes, handelt es sich noch immer um eine destruktive Therapieform. Durch die Zerstörung der peripheren Netzhaut können sekundär Netzhautveränderungen entstehen wie

z.B. Narbenbildungen die zu Traktionen an der Netzhaut führen, Gesichtsfeldausfälle oder eine vermehrte Myopieentwicklung [7, 36].

Derzeit wird eine neue Therapieform in Studien getestet und teils auch schon angewendet welche keine Destruktionen an der Netzhaut verursacht. Es handelt sich um eine Therapie mit intraokulärer Injektion des Anti-vascular endothelial Growth Factors (anti-VEGF). Der monoklonale Antikörper verhindert die Bindung des Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF), welcher zu dem überschießenden Gefäßwachstum in der Netzhaut führt, an seinem Rezeptor und kann so überschießende Vaskularisationen verhindern. Es hat sich gezeigt, dass bei einer behandlungsbedürftigen ROP im Vergleich zu Laserkoagulation, vor allem für Zone 1 Patienten ein besserer Outcome erzielt werden kann, wenn mit anti-VEGF therapiert wird [2, 4, 24, 25, 26, 39, 40].

Weitere Studien werden zeigen, ob auch Patienten mit einer ROP in Zone 2 ein besseres Outcome mit einer Anti-VEGF Therapie im Vergleich zu Laserkoagulation haben und bei welchen Patienten, zu welchem Zeitpunkt eine Kombinationstherapie oder Monotherapie sinnvoll ist. Es gibt derzeit jedoch noch keine Studien zu Langzeitergebnissen bezüglich systemischer Nebenwirkungen des monoklonalen Antikörpers [24].

1.2 Einführung in das Krankheitsbild

1.2.1 Epidemiologie

Die Frühgeborenenretinopathie tritt nur bei Frühgeborenen auf. Als Frühgeborene bezeichnet man alle Lebendgeborenen, die vor der vollendeten 37 Schwangerschaftswoche geboren worden sind. In Österreich waren das im Jahr 2014, 7.9% aller Geburten. Somit wurde ca. jedes 13 Kind zu früh zur Welt gebracht. 71% der Frühgeborenen werden zwischen der 34 und 36 Schwangerschaftswoche geboren. 11% werden in der 28 bis 31 Schwangerschaftswoche geboren und gelten als mäßig bis sehr frühe Geburt. Den kleinsten Anteil der Frühgeborenen, mit 5%, machen die extremen Frühgeborenen aus, welche vor der vollendeten 28 Schwangerschaftswoche geboren werden. Die Rate an Frühgeborenen nimmt in Österreich zu. Mögliche Ursachen sind immer ältere Mütter und vermehrte Mehrlingsschwangerschaften im Zuge von künstlichen Befruchtungen. [16].

Die Frühgeborenenretinopathie betrifft vor allem Frühgeborene, die vor 32 Gestationswochen geboren werden, beziehungsweise Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1250g [4, 7]. Generell kann gesagt werden, je unreifer das Frühgeborene ist desto höher ist das Risiko für eine ROP.

Die ROP gilt als eine seltene Erkrankung. Die Inzidenz liegt derzeit bei etwa 27 bis 40% bei Frühgeborenen unter 1500g Geburtsgewicht. Nur ca. 3-9% aller Kinder mit einem Gestationsalter von unter 32 Wochen sind behandlungsbedürftig. Durch die verbesserte Neonatalmedizin kann beobachtet werden, dass sich das Auftreten einer ROP zu immer unreiferen Kindern hin verschiebt [7].

1.2.2 Risikofaktoren

Der wohl wichtigste Risikofaktor für die Entstehung einer ROP ist, neben der generellen Unreife und dem Geburtsgewicht, die postnatale Sauerstoffgabe an die Frühgeborenen. Es ist von hoher Wichtigkeit eine Balance zu finden zwischen der benötigten Sauerstoffzufuhr für eine ausreichende Oxigenierung des Blutes und möglichst keiner überschüssigen Sauerstoffgabe, welche die Entstehung der Frühgeborenenretinopathie fördern würde. Weitere wichtige Risikofaktoren stellen ein geringes Gestationsalter sowie ein niedriges

Geburtsgewicht dar. Zusätzlich konnte man beobachten, dass auch andere Faktoren wie z.B. Sepsis, chronische Lungenerkrankungen und intraventrikuläre Blutungen die Entstehung einer ROP fördern können [5, 7, 54, 59, 60, 61].

In dieser Diplomarbeit werden folgende Risikofaktoren bezüglich der Frühgeborenenretinopathie ausgewertet:

- Gestationsalter
- Geburtsgewicht
- Small for Date
- Mehrlingsschwangerschaften aufgeteilt in Zwillinge und Drillinge
- Apgar Score nach einer und fünf Minuten
- Intubation
- Sauerstoffgabe
- Dauer der Sauerstoffgabe
- Dauer der gesamten Beatmung
- Interventrikuläre Hämorrhagie (IVH) und Periventrikuläre Hämorrhagie (PVH) und deren Schweregrad
- Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) und deren Schweregrad
- Sepsis aufgeteilt in early onset Sepsis und late onset Sepsis
- Persistierender Ductus Arteriosus
- Bronchopulmonale Dysplasie

Das Gestationsalter ist definiert als Dauer der Schwangerschaft ab dem ersten Tag der letzten Menstruation [11]. Um das Gestationsalter zu berechnen wird die Schwangerschaftsdauer, die morphologischen Reifezeichen, der neurologische Entwicklungsgrad sowie das Gewicht, die Länge und der Kopfumfang miteinbezogen. Ein frühes Gestationsalter bzw. Frühgeburtlichkeit ist die Voraussetzung für die Entstehung einer ROP, da es sich bei der ROP um eine Erkrankung handelt, die durch Unreife der Netzhaut bedingt ist. Generell kann gesagt werden, dass je geringer das Gestationsalter ist, umso unreifer ist die Netzhaut und umso eher kommt es zur Ausbildung einer Frühgeborenenretinopathie.

Mit dem Geburtsgewicht der Kinder welches mit dem Gestationsalter korreliert verhält es sich ähnlich. Ein niedriges Geburtsgewicht ist ebenfalls ein Zeichen für Unreife und hebt damit das Risiko für die Entstehung einer ROP. Liegt das Geburtsgewicht unter der zehnten

Perzentile wird das Kind Definitionsgemäß als „Small for Date“ (SFD) oder klein für das Gestationsalter bezeichnet [8].

Ein weiterer Risikofaktor sind Mehrlingsschwangerschaften. Da die Zahl der in Vitro Fertilisationen in den Industrienationen am Zunehmen ist, werden auch Mehrlingsschwangerschaften häufiger. Bei Mehrlingen kommt es öfter zu Komplikationen während der Schwangerschaft wie z.B. dem fetofetalem Transfusionssyndrom, zusätzlich sind Mehrlinge häufig kleiner und leichter als Einlinge und müssen früher entbunden werden. Im Jahr 2014 wurden in Österreich 6,2% der Einlinge zu früh auf die Welt gebracht und 60,9% der Mehrlinge [16].

Der APGAR Score dient zur Beurteilung der Adaptation des Neugeborenen in den ersten 10 Lebensminuten. Das Neugeborene wird untersucht um eventuelle Störungen und Hindernisse in der Adaptation rechtzeitig zu erkennen [10].

Nach einer, fünf und zehn Minuten wird jeweils der Score bestimmt. Er setzt sich zusammen aus den Parametern: Hautfarbe (Appearance), Herzaktion (Pulse), Absaugreflexe (Grimace), Muskeltonus (Activity), Atmung (Respiration) und beträgt maximal 10 Punkte. Kinder mit einem Apgar von 8-10 werden als lebensfrisch bezeichnet. Sie werden abgetrocknet, eventuell wird die Nase abgesaugt, dann werden sie gemessen und gewogen und dürfen dann zu ihrer Mutter. Kinder mit einem Apgar Score von 4-7 haben eine mittelgradige Depression. Das Neugeborene wird abgesaugt und bekommt Sauerstoff oder eine Maskenbeatmung wenn es selbst nicht genügend atmet. Wird das Neugeborene nicht nach ca 1 Minute rosig und ist die Atmung weiterhin nicht ausreichend wird es intubiert, beatmet und überwacht. Bei einem Apgar von 0-3 spricht man von einer hochgradigen Adaptationsstörung bzw. schweren Asphyxie. Sie werden sofort intubiert und beatmet. Ist die Herzfrequenz unter 60 Schlägen pro Minute ist eine Herzmassage indiziert [10].

Es gibt einige neonatologische Erkrankungen, die speziell Frühgeborene betreffen. Daher gelten diese Erkrankungen als Risikofaktoren für ein ROP. Zu diesen Erkrankungen zählen die interventrikuläre und periventrikuläre Hämorrhagie, die periventrikuläre Leukomalazie, die Sepsis, ein persistierender Ductus Arteriosus, sowie die nekrotisierende Enterokolitis und die bronchopulmonale Dysplasie [22].

Hirnblutungen betreffen vor allem sehr unreife Frühgeborene zwischen der 23. und 28. Schwangerschaftswoche. Die kindlichen Gefäße sind sehr empfindlich auf Blutdruckschwankungen, Volumensubstitution, Azidose, Asphyxie, Hypoxie, und weitere Veränderungen, welche dann zu Hirnblutungen führen können. Je nach Lokalisation der Blutung wird sie als interventrikuläre Hämorrhagie (IVH) bzw. periventrikuläre Hämorrhagie (PVH) bezeichnet. Die interventrikulären Hämorrhagien bluten in das Ventrikelsystem ein und führen häufig zu einem Hydrocephalus [8].

Unter der periventrikulären Leukomalazie (PVL) versteht man eine Schädigung der weißen Substanz des Gehirns, die durch Sauerstoffmangel hervorgerufen wird. Es kommt zu einer Nekrose der weißen Substanz und zur Zystenbildung, von der vor allem Zellen im lateralen und dorsalen Bereich der Seitenventrikel betroffen sind. Die PVL wird in 4 Schweregrade eingeteilt. Folgen sind motorische Ausfälle, Spastiken, sowie kognitive Ausfälle und epileptische Anfälle [8].

Ein weiterer Risikofaktor der ROP sind systemische Infektionen des Frühgeborenen, die in early onset Sepsis- mit Beginn innerhalb der ersten 3 Lebenstage und late onset Sepsis- mit Beginn nach dem dritten Lebenstag eingeteilt werden. Erreger, die zu einer early onset Sepsis führen, kommen meist aus der mütterlichen rektovaginalen Flora. Die häufigsten Erreger sind β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe B, gefolgt von *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus*, Klebsiellen, Enterokokken, Streptokokken anderer Gruppen und *Listeria monocytogenes*. Wenn die Infektion erst nach dem dritten Lebenstag beginnt, gilt sie als nosokomial erworbene late onset Sepsis. Diese Erreger kommen aus der Umgebung bzw. Kindsflora und sind häufig antibiotikaresistent. Zu den häufigsten Erregern zählen grampositive Kokken sowie koagulase negative Staphylokokken wie *S. epidermidis* und *S. haemolyticus*. Infektionen mit Pilzen wie *Candida albicans* sind zwar selten, kommen aber vor allem bei sehr kleinen beatmeten Frühgeborenen vor [8]. Risikofaktoren für eine Sepsis sind geburtshilfliche bzw. mütterliche Komplikationen wie das Amnioninfektionssyndrom, ein vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Wehen, mütterliche Infektionen und Harnwegsinfektionen. Kindliche Risikofaktoren sind vor allem Unreife, Atemnotsyndrom, Beatmung, parenterale Ernährung und intravasale Katheter. Als Symptom zeigen die Kinder Störungen der Hautperfusion, sind hypoton und wenig reaktiv und zeigen ein pathologisches Atemmuster [10]. Die Frühgeborenenensepsis wird mittels intravenös verabreichten Antibiotika behandelt [8].

Eine weitere Erkrankung, die im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit steht, ist der persistierende Ductus Arteriosus Botalli der 10% aller angeborenen Herzfehler ausmacht [11]. Dies ist eine nach der Geburt bestehende Gefäßverbindung zwischen der Aorta und der Pulmonalarterie. Es handelt sich um einen links-rechts Shunt, der in Folge zu einer Volumsbelastung der Pulmonalarterien sowie des linken Herzens führt [10]. Es kommt dadurch zu einer Minderperfusion des peripheren Kreislaufes. Die Hände und Füße sind kalt, die körperliche Belastbarkeit nimmt ab und es kann zu Gedeihstörungen kommen. Normalerweise verschließt sich diese Gefäßverbindung in den ersten zwei Tagen nach der Geburt. Ein verzögerter Verschluss kommt häufig bei unreifen Frühgeborenen vor. Ursachen dafür sind erhöhte Prostaglandinspiegel und erniedrigte Sauerstoffpartialdrücke. Der Ductus kann mit einem Prostaglandin-Synthese-hemmer oder mit einer Metallspirale verschlossen werden [10].

Die nekrotisierende Enterokolitis (NEK) ist eine weitere Erkrankung die mit Frühgeburtlichkeit auftreten kann. Sie ist die häufigste Ursache für ein akutes Abdomen beim Frühgeborenen und betrifft vor allem sehr unreife Frühgeborene in der zweiten bis vierten Lebenswoche. Es kommt zu einer transmuralen nekrotisierenden Entzündung der Darmwand. Der ganze Darm kann betroffen sein, häufig ist das terminale Ileum und Colon ascendes betroffen. Symptome sind ein aufgeblähtes Abdomen, fehlende Peristaltik und erweiterte Darmschlingen. Es wird kein Stuhl entleert, es kommt zum Erbrechen und sekundär entsteht eine Sepsis [10].

Die Pathogenese der NEK ist noch nicht vollständig bekannt. Risikofaktoren sind Perfusionstörungen der Darmwand auf Grund eines hypovolämischen Schocks, eines offenen Ductus Arteriosus, Herzvitien oder Hypotension. Protektiv wirkt eine frühe enterale Ernährung vor allem mit Muttermilch [10].

Eine nekrotisierende Enterokolitis wird chirurgisch, mittels Antibiotika Gabe und durch künstliche Ernährung therapiert [8].

Der letzte Risikofaktor, der in dieser Diplomarbeit untersucht wurde, war die bronchopulmonale Dysplasie. Die betrifft 10% der Frühgeborenen unter 1500 Gramm und 20 bis 30 % der Frühgeborenen unter 1000 Gramm. Sie ist eine chronische Lungenerkrankung die vor allem Frühgeborene betrifft und zeichnet sich durch charakteristische Radiologische Veränderungen aus, die einen Umbau der Lunge, als

Anpassung des Körpers an die Überdruckbeatmung bei Frühgeborenen darstellt [8]. Die Entstehung begünstigen eine unreife Lungenstruktur und Entzündungsprozesse. Die Alveolen und Bronchien verdicken, es bilden sich überblähte Bezirke und der Atemwegswiderstand nimmt zu. Symptome sind ein Atemnotsyndrom mit erhöhtem Sauerstoffbedarf und rezidivierende pulmonale Infekte sowie eine Rechtsherzbelastung. Die Therapie erfolgt durch Kortikosteroide, hochkalorische Ernährung, Antibiotikatherapie und Diuretika sowie Bronchodilatoren [10].

1.2.3 Pathogenese der ROP

Die Pathogenese der ROP wird in 2 Phasen eingeteilt:

1. Phase 1: Vermindertes Gefäßwachstum
2. Phase 2: Aktive Angiogenese

In der Ersten Phase kommt es durch die zu frühe Geburt und die damit verbundenen veränderten Sauerstoffpartialdrücke zu einer Hyperoxie der Netzhaut. Im dritten Trimenon beträgt der arterielle Sauerstoffpartialdruck (p_{aO_2}) ca. 30mmHg, nach der Geburt bei normaler Lungenatmung steigt der Wert auf ca. 60 bis 100mmHg an. Durch diese Druckveränderung verlangsamt sich das retinale Gefäßwachstum, welches von der Papille ausgeht und in Richtung periphere Retina verläuft. Durch diesen Gefäßwachstumsstop bildet sich eine Linie, zwischen der bereits vaskularisierten Netzhaut und der avaskulären Netzhaut. Diese Linie, welche auch als Demarkationslinie bezeichnet wird, ist funduskopisch sichtbar und markiert das erste Stadium der ROP. Je früher das Kind geboren wird, umso größer ist die Zone der avaskulären Netzhaut. Die Größe dieser Zone ist entscheidend für das in Phase 2 eintretende pathologische Gefäßwachstum [5, 7].

Die zweite Phase beginnt um die 32te postmenstruelle Woche. Die weiter ausreifende Netzhaut entwickelt durch ihre Reifung einen erhöhten metabolischen Sauerstoffbedarf, der nicht gedeckt werden kann, da nicht genügend mit Sauerstoff versorgende Gefäße vorhanden sind. Das Wachstum der Gefäße wurde in Phase 1 durch den veränderten Sauerstoffpartialdruck angehalten. Die natürliche Reaktion des Organismus ist es, bei einer Gewebshypoxie neue Blutgefäße für eine bessere Sauerstoffversorgung zu bilden. Induziert wird diese Neoangiogenese, durch verschiedene Transkriptionsfaktoren wie beispielsweise Hypoxia-inducible factor 1 alpha ($Hif-1\alpha$). Vom Zytoplasma der Zelle diffundiert $Hif-1\alpha$ in

den Zellkern und bindet sich dort an die Desoxyribonukleinsäure (DNS). Durch diese Bindung kommt es zur Transkription vieler hypoxieinduzierender Faktoren. Der für die Pathogenese der ROP wichtigste Faktor ist der Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGFA). Diese Transkriptionsfaktoren verlassen die Zelle und binden an ihre Rezeptoren auf Endothelzellen. VEGF A bindet an den für Angiogenese verantwortlichen Rezeptor VEGF-Rezeptor 2 (VEGFR 2). Dies führt zu einer Aktivierung der Endothelzelle, Bildung von Filopodien, erhöhter Permeabilität, Migration, Proliferation und Gefäßneubildung. Diese pathologischen Gefäße bilden sich entlang der Demarkationslinie und die Erkrankung geht in das Stadium 2 über. Im weiteren Verlauf wachsen die Gefäße nicht wie es physiologisch vorgesehen wäre nach peripher, sondern sprossen in den Glaskörper ein. Ist dies der Fall liegt ein Stadium 3 vor. Die in den Glaskörper eingewachsenen Gefäße führen zu Traktionen an der Netzhaut die schließlich zu einer inkompletten (Stadium 4) oder kompletten (Stadium 5) Amotio retinae führen können [5, 7].

1.2.4 Grade und Zonen Einteilung

Die Stadieneinteilung oder Grade der ROP werden in Tab. 1 beschrieben, sie spielen vor allem im Screening von Frühgeborenen eine wichtige Rolle. Je nach Krankheitsstadium und Lage der Veränderung relativ zur Papille wird entschieden, ob die ROP behandlungsbedürftig ist oder nicht. Ab dem 3ten Grad kann eine Therapie indiziert sein (Nr. 12, 13). Die Nachfolgenden Abbildungen Abb. 1-5 zeigen die Grade bzw. Stadien der ROP mittels indirekter Ophthalmoskopie.

Tab. 1: Stadieneinteilung ROP (Lang, 2008)

Stadium:	Kennzeichen:
Stadium 1	Demarkationslinie
Stadium 2	Leistenbildung
Stadium 3	Leiste mit extraretinalen Proliferationen
Stadium 4	Subtotale Netzhautablösung
Stadium 5	Totale Netzhautablösung

Abb. 1: RPM Stadium 1 (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschland, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, 2008)

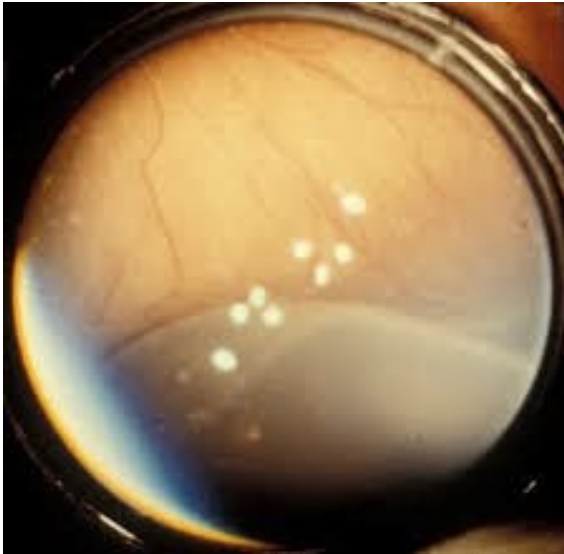


Abb. 2: RPM Stadium 2 (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschland, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, 2008)



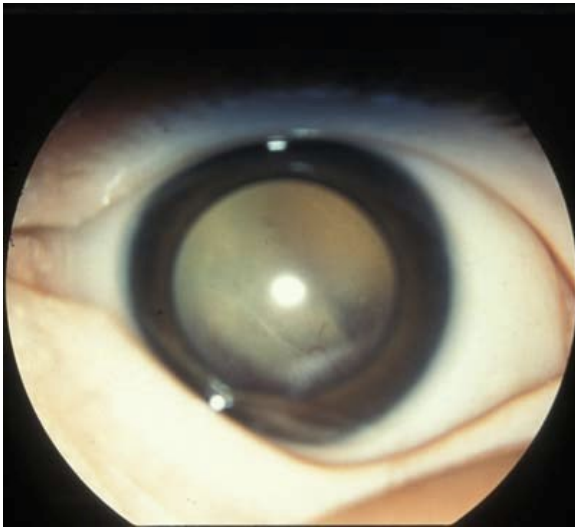
Abb. 3: RPM Stadium 3 (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschland, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, 2008)



Abb. 4: RPM Stadium 4 (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschland, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, 2008)



Abb. 5: M Stadium 5 (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschland, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, 2008)

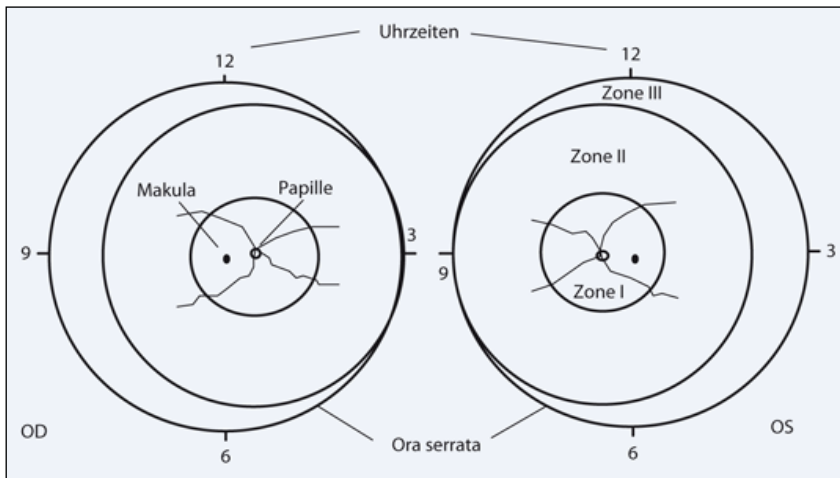


Zusätzlich zum Stadium wird die ROP in Zonen gemäß der internationalen Klassifikation eingeteilt. Wie in Abb. 6 ersichtlich, werden die Zonen durch den Abstand vom Sehnerv definiert, von dem aus die physiologische Vaskularisation der Netzhaut erfolgt. Wie in Tab. 2 beschrieben bezeichnet man als Zone 1 die zentrale Netzhaut inklusive der Fovea. Die Zone 2 betrifft die mittelperiphere Netzhaut und wird wie Zone 1 kreisrund dargestellt. Im Gegenzug stellt die Zone 3 die sichelförmige temporale äußere Zone der Netzhaut dar. Die Zoneneinteilung spielt eine wichtige Rolle in der Therapieentscheidung. In einer Studie von Mintz-Hittner et al [4] konnte vor allem bei Zone 1 Patienten und Patientinnen ein signifikant besseres Outcome gezeigt wenn mit Anti-VEGF therapiert wurde im Gegensatz zu einer Laserkoagulation. Trotzdem ist diese Art der Therapie derzeit noch kein Standard.

Tab. 2: Zoneneinteilung ROP (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschland, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, 2008)

Zone:	Kennzeichen:
Zone I	Bildet einen Kreis um die Papille und betrifft die zentrale Netzhaut, Radius: Doppelter Abstand von der Papille bis zur Fovea
Zone II	Betrifft die mittelperiphere Netzhaut, bildet einen Kreis, Radius: Von der Papille bis zur Ora serrata
Zone III	Betrifft die Periphere Netzhaut, sichelförmig, ab der Zone II Außengrenze, vor allem temporal

Abb. 6: Zoneneinteilung gemäß Internationaler Klassifikation (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschland, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, 2008)



Neben Stadien und Zonen wird im ROP-Screening auch noch beurteilt ob ein sogenanntes Plus disease vorliegt. Wie in Abb. 7 zu sehen handelt es sich beim Plus disease um eine Gefäßerweiterung mit vermehrter Schlingelung der Gefäße (Tortuositas). (Abb. 7) Ein Plus disease stellt einen prognostisch ungünstigen Faktor dar [12].

Abb. 7: „Plus disease“ (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschland, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, 2008)



1.2.5 Symptomatik

Anfangs verläuft die Frühgeborenenretinopathie symptomlos. Wenn Gefäße in den Glaskörper eindringen, kann es zu Glaskörperblutungen kommen. Durch das vermehrte Einwachsen von Gefäßen in den Glaskörper kommt es zu hohen Traktionskräften auf die Netzhaut, welche schließlich zu einer Amotio retinae führen können. Diese Netzhautablösung ist als Leukokorie erkennbar. Im späten Narbenstadium welches als retrolentale Fibroplasie bezeichnet wird, kommt es zu einer Festigung der abgelösten Netzhaut mit Gefäßen und Bindegewebe. Zusätzlich kann es zur Myopieentstehung, zum Strabismus, und Nystagmus sowie zur vollständigen Erblindung kommen [6, 28].

1.2.6 Diagnostik

Das Screening auf ein ROP ist indiziert bei allen

- Frühgeborenen die vor 32 Gestationswochen zur Welt kommen oder ein Geburtsgewicht von 1500g unterschreiten, unabhängig davon ob sie Sauerstoff bekommen haben,
- Frühgeborene die zwischen 32 und 36 Gestationswochen zur Welt kommen, wenn sie nach ihrer Geburt mehr als 3 Tage Sauerstoff bekommen haben [12].

Die Retina wird augenärztlich mittels indirekter Ophthalmoskopie beurteilt. Wie häufig Verlaufskontrollen stattfinden, wird nach dem Grad der Vaskularisation der Netzhaut bzw. der ROP entschieden [6, 12, 13, 23, 35, 49, 54].

1.2.7 Therapie

Die Entscheidung, ob eine Therapie erforderlich ist, richtet sich primär nach der Zone und dem Stadium der ROP. In Zone III ist es meistens nicht notwendig zu therapieren. Ab der zweiten Zone ist eine Therapie indiziert, wenn sich der Patient mindestens im dritten Stadium befindet und extraretinale Proliferationen über mindestens fünf zusammenhängende oder mindestens acht nicht zusammenhängende Stunden vorhanden sind. Weiters muss eine Plus disease vorliegen, die sich über mindestens zwei Quadranten erstreckt. Eine frühere Therapie kann indiziert sein, wenn die Erkrankung eine besonders schnelle Progression zeigt oder es bereits zu einer Netzhautverziehung gekommen ist. In der Zone I wird, ab einem Stadium 3 ohne Plus disease oder unabhängig vom Stadium, wenn eine Plus disease in mindestens 2 Quadranten vorliegt, behandelt [7, 12, 32].

Die Kryotherapie war die erste Möglichkeit der Behandlung der ROP. Doch nachdem die Laserkoagulationstherapie anatomisch und vor allem funktionell bessere Ergebnisse zeigte, wurde die Kryotherapie von der Lasertherapie abgelöst. Die Laserkoagulation zeigte sich hinsichtlich eines besseren Visus, weniger starker Myopisierung und weniger häufig auftretender Makulaverziehung der Kryokoagulation überlegen. Die Laserkoagulation gilt derzeit als Goldstandard in der Behandlung der ROP [13, 14].

Die Standardtherapie ist eine transpupilläre Laserkoagulation der peripheren Netzhaut mittels Diodenlaser. Eine transsklerale Laserkoagulation findet nur in Ausnahmefällen, wie bei getrübter Linse Verwendung. Nach Diagnose einer behandlungsbedürftigen ROP sollte die Therapie, spätestens nach 3 Tagen erfolgen. Generell werden beide Augen therapiert. Das Lasermuster sollte fast konfluent sein, mit Abständen von maximal einer Herdbreite. Bei starken Traktionen kann zusätzlich zu Lasertherapie eine Vitrektomie erfolgen, welche den Zug vom Glaskörper an der Netzhaut verhindert. [13].

Sollte es bereits zu Ablösungen der Netzhaut gekommen sein, ist eine weitere Therapieoption die operative Fixation der Netzhaut mittels Cerclage. Die Cerclage ist die Therapie der Wahl bei ausgedehnteren oder multiplen Löchern der Netzhaut. Hierbei wird der Augapfel von außen mit einem Silikonband umschnürt. Dadurch wird die Augapfelwand nach innen eingedrückt und die Netzhaut soll sich dadurch wieder dem retinalen Pigmentepithel anlegen [6].

Die medikamentöse Therapie der ROP mittels Anti-VEGF findet vor allem bei Zone I Patienten und Patientinnen Anwendung. Der monoklonare Antikörper Bevacizumab (Avastin) oder ein Antikörperfragment Ranibizumab (Lucentis) wird intravitreal injiziert. Bereits eine einmalige Injektion ist in den meisten Fällen ausreichend, damit sich die Erkrankungszeichen zurückbilden und sich sogar eine physiologische Vaskularisation der avaskulären Netzhaut ausbildet [4, 13].

1.2.8 Prognose

Die Prognose der Frühgeborenenretinopathie ist stark abhängig von der Reife des Frühgeborenen. Stadium eins und zwei haben eine sehr gute Prognose während bei höheren Stadien die Prognose schlechter wird. Auch im Jugend und Erwachsenenalter können Spätfolgen der Erkrankung auftreten. Narben an der Retina führen zur Myopie, die auch die

häufigste Spätfolge ist. Weiter kann es zu sekundären Netzhautablösungen, Strabismus, Nystagmus, Netzhautfalten, Netzhautlöchern und zu einem Glaukom kommen. Daher wird auch besonderen Wert auf die Nachsorge der ROP Patienten und Patientinnen gelegt. Die Nachsorge ist so lange nötig bis die Netzhautgefäße vollständig ausgereift sind, beziehungsweise bis die Erkrankung durch eine Therapie zum Stillstand gekommen ist. Danach sollten die Kinder regelmäßig beim niedergelassen Augenarzt kontrolliert werden [15].

1.3 Kernfrage und Zielsetzung

Diese Diplomarbeit erfasst alle ROP Fälle an der Grazer Kinderchirurgie, Kinder- und Augenklinik von Januar 1990 bis Oktober 2015. Daten über neonatologische Erkrankungen der Frühgeborenen, welche als Risikofaktoren für ein ROP gelten, sollen quantifiziert werden. Etwaige Behandlungen an der Grazer Universitätsaugenklinik der Frühgeborenen sollen ebenfalls erfasst werden. Das vorliegende Projekt stellt eine erstmalige Erfassung aller ROP Fälle an der Grazer Kinderchirurgie, Kinder- und Augenklinik dar und erlaubt einen Gesamtüberblick über die Frühgeborenenretinopathie an der Universitätsklinik Graz. Dadurch ist ein Vergleich mit anderen Zentren und internationalen Studien möglich.

2. Material und Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse aller ROP Fälle an der Grazer Kinderchirurgie, Kinder- und Augenklinik von 1990 bis 2015. Es wurden sämtliche Daten aus den Krankenakten der Patienten und Patientinnen durchgesehen und die für diese Diplomarbeit relevanten Daten in einer Microsoft Excel-Tabelle eingetragen und ausgewertet. Insgesamt wurden 220 ROP Fälle eingeschlossen, 129 weibliche Patientinnen und 91 männliche Patienten welche alle an der Grazer Kinderchirurgie, Kinderklinik oder Augenklinik untersucht und gegebenenfalls therapiert wurden. Hierfür gab es kein Mindest- oder Höchstalter. Die Patienten und Patientinnen mit den passenden Einschlusskriterien, das heißt einer ROP Diagnose, wurden mittels Medocs mit den Suchbegriffen „ROP“, „Frühgeborenenretinopathie“ und „retrolentale Fibroplasie“ gesucht. Die Daten für die Analyse und Präsentation wurden pseudoanonymisiert. Die Hauptzielgröße ist Anzahl der ROP Fälle an der Grazer Kinderchirurgie, Kinder- und Augenklinik. Nebenzielparameter sind Geburtsgewicht, Gestationsalter, Stadium der ROP, Behandlungsart und neonatologische Erkrankungen.

Folgende Parameter wurden erhoben und quantifiziert:

- Gestationsalter: in Wochen und Tagen
- Geburtsgewicht: in Gramm
- Small for Date: Geburtsgewicht < 10. Perzentile
- Mehrlingsschwangerschaften aufgeteilt in Zwillinge und Drillinge
- Apgar Score nach einer und fünf Minuten: von 1 bis 10
- Intubation
- Sauerstoffgabe
- Dauer der Sauerstoffgabe: in Tagen
- Dauer der gesamten Beatmung: in Tagen
- Intra- und Periventrikuläre Hämorrhagie und deren Schweregrad: Grad 1 bis 4
- Periventrikuläre Leukomalazie und deren Schweregrad: Grad 1 bis 4
- Sepsis aufgeteilt in Early Onset Sepsis und Late Onset Sepsis
- Persistierender Ductus Arteriosus
- Bronchopulmonale Dysplasie
- ROP Grad:

- 1: Demarkationslinie
- 2: Leistenbildung
- 3: Leiste mit extraretinalen Proliferationen
- 4a: Subtotale Netzhaut Ablösung ohne Makula Beteiligung
- 4b: Subtotale Netzhaut Ablösung mit Makula Beteiligung
- 5: Totale Netzhaut Ablösung
- Die von ROP betroffene Zone der Retina: Zone 1-3
- Plus disease
- Laserkoagulation
- Datum der Laserkoagulation
- Vitrektomie
- Datum der Vitrektomie
- Anti-vessel-growth-factor Therapie (Anti-VEGF)
- Datum der Anti-VEGF
- Cerclage
- Datum der Cerclage
- Kryotherapie
- Datum der Kryotherapie
- Datum des letzten Besuches an der Universitäts-Augenklinik Graz

Die Auswahl der relevanten Parameter erfolgte nach Literaturrecherche der im Literaturverzeichnis angeführten Literatur. Auswahlkriterien waren die Risikofaktoren der ROP und Behandlungsmöglichkeiten. Als Leit- und Orientierungsstudie für die Auswahl der auszuwertenden Parameter diente hier die Studie von Mintz-Hittner et al. publiziert im „The New England Journal of Medicine“ (Nr. 4).

Die Daten wurden mittels des Krankenhausinformationssystems openMEDOCS, des Augenklinik spezifischen Krankenhausinformationssystems Eyemed und gegebenenfalls mittels bereits archivierten Krankenakten erhoben. Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgt mittels der in Microsoft Excel erstellten Tabelle.

Bei 104 (73,75%) Frühgeborenen hatten beide Augen den selben ROP Grad. Gab es aber Differenzen bei den beiden Augen wie es bei 37 (26,25%) Frühgeborenen der Fall war, so wurde bei der Zuteilung der Grade das Auge gewählt mit dem schwereren ROP Grad. Das

bedeutet wäre beispielsweise bei dem linken Auge ein ROP Grad 1 diagnostiziert worden und bei dem selben Patienten oder der selben Patientin auf dem rechten Auge ein ROP Grad 3 so würde in die Auswertung für diesen Patienten oder diese Patientin ein ROP Grad 3 eingehen. Das selbe vorgehen erfolgte auch bei der Zone, beim Plus disease. Bei der Therapie

Bei den Behandlungsmethoden wurden vor allem beim Laser zumeist beide Augen behandelt. Sollte nur ein Auge behandelt worden sein wurde der Patient oder die Patientin bei allen Behandlungsmethoden ebenfalls miteingerechnet.

Das Ziel der Arbeit ist es, der Grazer Universitäts-Augenklinik einen Überblick über die Kinder mit Frühgeborenenretinopathie zu verschaffen, über ihre Risikofaktoren für ein ROP und die Therapie der Erkrankung, im ausgewählten Zeitraum, sodass ein nationaler und internationaler Vergleich mit anderen Kliniken erfolgen kann.

3. Ergebnisse/Resultate

3.1 Ausschluss von Patienten und Patientinnen

Wie bereits in den Methoden erwähnt wurden die Patienten und Patientinnen mit den passenden Einschlusskriterien, das heißt ein ROP Diagnose, mittels Medocs mit den Suchbegriffen „ROP“, „Frühgeborenenretinopathie“ und „retrolentale Fibroplasie“ gesucht. Diese Suche ergab zu Beginn: 220 Patienten und Patientinnen.

34 Personen mussten ausgeschlossen werden, weil sie doppelt in die Liste eingetragen waren oder aber gar keine ROP Diagnose hatten. Dies kam vor allem deswegen zustande, da die Patienten mit dem Suchkriterium: „ROP“ in der Diagnose gesucht wurden. Bei einigen dieser Personen war aber in der Diagnose ein: „keine ROP“ eingetragen.

Es mussten noch weitere 37 Patienten und Patientinnen ausgeschlossen werden, da ihre Daten sehr unvollständig im Medocs bzw. Eyemed zu finden waren und eine Auswertung daher nicht möglich war. Dies waren allesamt Patienten und Patientinnen die wie in Tab. 3 gezeigt von anderen Kliniken an die Universitätsklinik Graz überwiesen wurden.

Tab. 3: Ausschluss von Patienten und Patientinnen

Überweisende Klinik:	Patientenanzahl:
Universitätsklinik Zagreb	25
LKH Klagenfurt	4
LKH Villach	2
SMZOST Wien	1
LKH Leoben	1
LKH Salzburg	1
Landeskrankenhaus Zwettl	1
Universitätskrankenhaus Maribor	1
Klinik in Rumänien (keine genaueren Angaben vorhanden)	1

Die Mehrzahl dieser Patienten wurde von der Universitätsklinik Zagreb an die Universitätsklinik Graz überwiesen um eine Laserung des Augenhintergrundes, als Therapie der ROP, durchzuführen zu lassen. Diese Patienten waren im Durchschnitt nur 3 Tage an der Univ. Augenklinik in Graz und eine ausführliche Vorgeschichte, inklusive neonatologischer Erkrankungen sowie bereits erfolgter Therapien war oft nur sehr mangelhaft vorhanden und konnte daher nicht mit in die Auswertung einfließen.

Weitere 8 Patienten mussten ausgeschlossen werden da wichtige Daten (ROP Grad, oder Zone) im Eyemed nicht dokumentiert waren.

Am Ende wurden 141 Patienten, bei denen alle benötigten Daten vollständig vorhanden waren, in die Quantifizierung der Daten eingeschlossen.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Anzahl der Patienten und Patientinnen

Die Gesamtanzahl der Frühgeborenen an der Grazer Universitäts-Kinderchirurgie, Kinderklinik und Augenklinik mit einer ROP im Zeitraum von Januar 1990 bis Oktober 2015 betrug 186 Frühgeborene. Bei 45 Kindern waren die dokumentierten Parameter nicht ausreichend erfasst (siehe Absatz 3.1). Somit konnten 141 Kinder in diese Auswertung eingeschlossen werden. Davon waren 78 männlich und 63 weiblich.

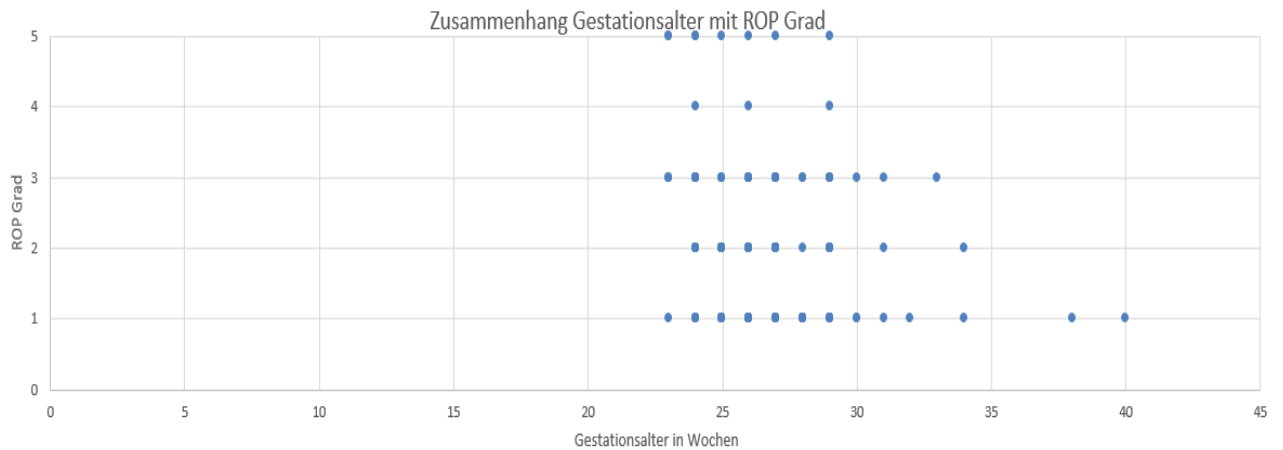
3.2.2 Gestationsalter

Das jüngste Frühgeborene wurde in der 23ten Schwangerschaftswoche geboren, das älteste in der 40 Schwangerschaftswoche und ist daher definitionsgemäß reif geboren. Das durchschnittliche Gestationsalter betrug 27,7 Wochen.

In Tab. 4 ist der Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und dem ROP Grad der untersuchten Frühgeborenen zu sehen. Alle untersuchten Frühgeborenen sind in der Tabelle eingetragen, da es natürlich mehrere Frühgeborene mit gleichem Gestationsalter gab überlappen sich einige Punkte. Das Diagramm zeigt, dass sowohl bei sehr früh geborenen Kindern als auch etwas später geborenen sowohl ein ROP Grad 1 als auch ein ROP Grad 5 vorkommt. Man kann eine geringe Tendenz dahingehend erkennen, dass ab 30 Gestationswochen keine ROP Grad 4 und 5 mehr aufgetreten waren. Da es aber in dieser Untersuchung und auch generell sehr wenige Patienten mit einem ROP Grad 4 und 5 gibt, ist es schwierig Aussagen darüber zu treffen. Trotzdem gilt je reifer ein

Frühgeborenes ist umso reifer ist auch seine Netzhaut und damit sinkt das Risiko für dieses Frühgeborene ein ROP zu entwickeln.

Tab. 4: Zusammenhang Gestationsalter mit ROP Grad



Dies zeigt auch die folgende Tabelle (Tab. 5 in der der Mittelwert und der Median des Gestationsalters vom ROP Grad 1,2,3 und 4+5 eingetragen sind. Man erkennt, dass der Mittelwert sowie der Median bei höheren ROP Grad geringer sind als bei ROP Grad 1 und 2. Dies bestätigt weiter die Annahme, dass vor allem sehr früh geborene Kinder eine höhergradige ROP entwickeln und dass, somit ein geringes Gestationalalter ein entscheidender Risikofaktor bei der Entstehung einer ROP ist.

Tab. 5: Mittelwert und Median des Gestationsalters nach ROP Grad

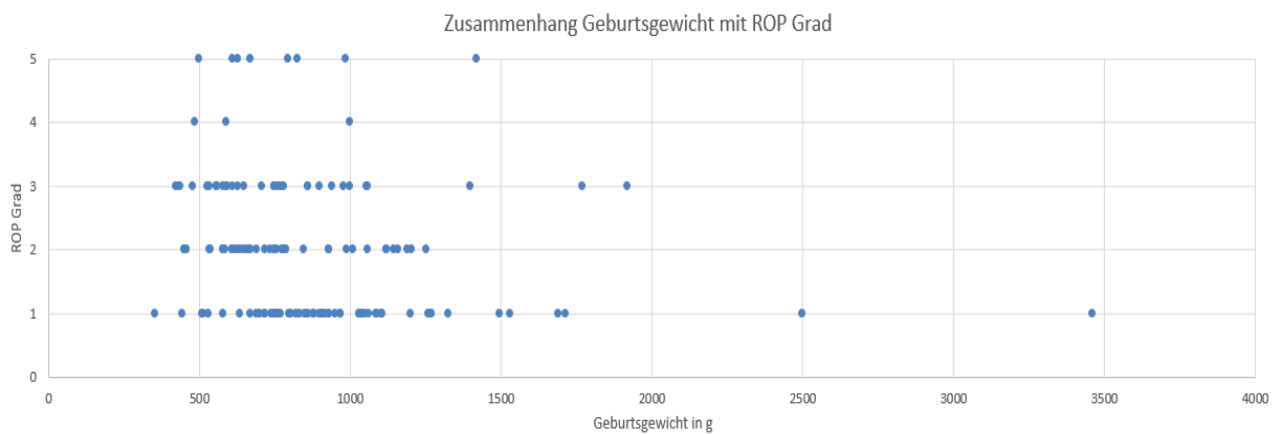
	ROP Grad 1	ROP Grad 2	ROP Grad 3	ROP Grad 4+5
Mittelwert des Gestationsalters in Wochen	27,3	26,6	26,4	25.5
Median des Gestationsalters in Wochen	27	26	26	25

3.2.3 Geburtsgewicht

Das kleinste Geburtsgewicht betrug 355 Gramm, das höchste Geburtsgewicht lag bei 3460 gramm. Das durchschnittliche Geburtsgewicht betrug 867,9 Gramm.

In der folgenden Grafik (Tab. 6) ist ersichtlich, dass es bei jedem Grad der ROP Häufungen gibt mit Kindern ähnlichen Geburtsgewichts. Bei einem ROP Grad 1 hatten die meisten Frühgeborenen ein Geburtsgewicht zwischen 700 und 1000 Gramm. Bei einem ROP Grad 2 ist eine Häufung bei einem Geburtsgewicht von 600 bis 750 Gramm zu erkennen und bei einem ROP Grad 3 liegt die Häufung bei 500 bis 650 Gramm. Da sehr wenige Kinder mit einem ROP Grad 4 und 5 untersucht wurden sind hier keine Häufungen zu erkennen. Aus den Häufungen des Geburtsgewichts in gewissen Bereichen, mit Frühgeborenen einem ROP Grad 1 bis 3, kann man erkennen, dass mit steigenden Grad der ROP das Geburtsgewicht abnimmt.

Tab. 6: Zusammenhang Geburtsgewicht mit ROP Grad



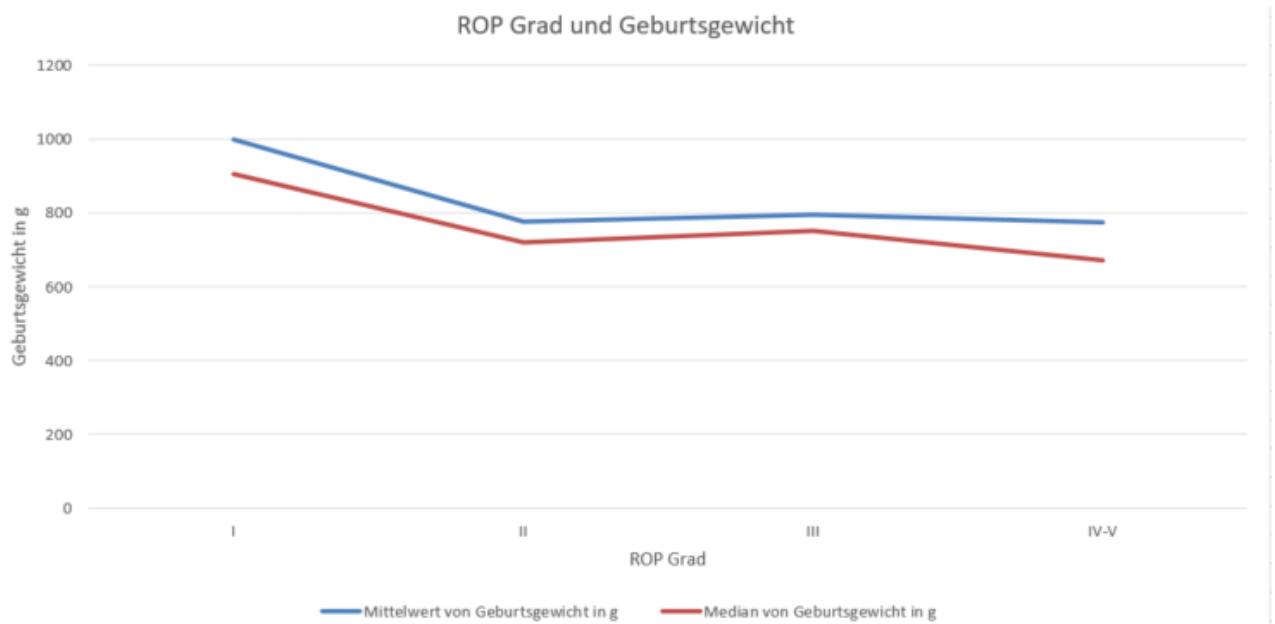
Wie schon beim Gestationsalter wurde auch beim Geburtsgewicht jeweils der Mittelwert sowie der Median des Geburtsgewichts aufgeteilt nach ROP Grad berechnet.

Die folgende Tabelle (Tab. 7) sowie die folgende Grafik (Abb. 8) zeigen noch deutlicher als beim Gestationsalter wie der Mittelwert sowie der Median des Geburtsgewichtes mit steigendem ROP Grad stark abnehmen. Hier wird ersichtlich wie wichtig der Risikofaktor geringes Geburtsgewicht in der Entstehung der ROP ist.

Tab. 7: Mittelwert und Median des Geburtsgewichts nach ROP Grad

	ROP Grad 1	ROP Grad 2	ROP Grad 3	ROP Grad 4+5
Mittelwert des Geburtsgewichts in Gramm	998,4	774,8	794	773,8
Median des Geburtsgewichts in Gramm	905	718	750	670

Abb. 8: Mittelwert und Median des Geburtsgewichts nach ROP Grad



3.2.4 Small for Date

44 Frühgeborene „Small for Date“. Von den 44 SFD Frühgeborenen wurden 13 mittels Laserkoagulation behandelt. Eine Patientin wurde bei einem ROP Grad 4a an beiden Augen in Zone 2 rechts und links und einer Plus Disease an beiden Augen mit Laser, Anti-VEGF und Cerclage versorgt. Eine weitere Patientin wurde mit einem ROP Grad 3 in Zone 1 beidseits mittels Laser und Anti-VEGF therapiert.

Es stellte sich die Frage ob Frühgeborene die „small for date“ sind mit einem höheren Prozentsatz an einer höhergradigen ROP erkranken, hier definiert als ROP Grad 3, 4 oder 5, als Kinder die nicht SFD sind. Die folgende Tabelle (Tab. 8) zeigt das Ergebnis.

Tab. 8: ROP Grad 3-5 bei „small for date“ und „nicht small for date“ Frühgeborenen

	ROP Grad 3-5	%
Small for Date Frühgeborene	14 von 44	31,8
Nicht Small for Date Frühgeborene	30 von 97	30,9

Von den 44 SFD Kindern, erkrankten 14 an einem ROP 3, 4 oder 5. Das sind 31,8%. Von den 97 nicht SFD Kindern erkrankten 30 an einem ROP 3,4 oder 5. Das entspricht 30,9%. Bei den untersuchten Kindern ist also nur eine sehr gering höhere Tendenz dahingehend zu erkennen, dass SFD Kinder eher einem höhergradigen ROP entwickeln als nicht SFD Kinder.

3.2.5 Mehrlinge

41 Frühgeborene mit einem ROP von insgesamt 141 Frühgeborenen waren Zwillinge und 3 Frühgeborene waren Drillinge. Von den 41 Zwillingen wurden 8 Frühgeborene gelasert. 1 Zwilling wurde wie schon oben beschrieben noch zusätzlich zur Lasertherapie mit einer Anti-VEGF und einer Cerclage therapiert. Von den 3 Drillingen wurde nur eine Patientin mittels Lasertherapie therapiert, bei einer ROP Grad 4a in Zone 3 beidseits, bei zusätzlich beidäugiger Plus Disease. Wie bereits bei den Small for Date Frühgeborenen stellte sich auch bei den Mehrlingen die Frage ob diese eher an einer höhergradigen ROP erkranken als Einlinge. Das Ergebnis zeigt, dass dies zumindest bei den hier untersuchten Frühgeborenen nicht der Fall ist. Die Tabelle zeigt, dass von den 44 Mehrlingen 10 einen ROP Grad 3,4 oder 5 hatten. Das entspricht 22,7 %. Von den 97 Einlingen hatten 35 eine höhergradige ROP was 36% entspricht.

Tab. 9: ROP Grad 3-5 bei Mehrlingen und Einlingen

	ROP Grad 3-5	%
Mehrlinge	10 von 44	22,7
Einlinge	35 von 97	36

3.2.6 APGAR-Score

Der APGAR-Score beschreibt die Anpassung des Säuglings an seine neue Umwelt nach der Geburt mittels der Parameter: Hautfarbe, Herzaktion, Absaugreflexe, Muskeltonus und Atmung. Es werden maximal 10 und minimal 0 Punkte vergeben. Der APGAR-Score nach 1 Minute und nach 5 Minuten wurde ausgewertet. Der geringste APGAR-Score nach 1 Minute betrug 1, der höchste betrug 9. Nach 5 Minuten betrug der geringste

APGAR-Score 4 und der höchste 10. Im Durchschnitt betrug der APGAR-Score nach 1 Minute 5,5 und nach 5 Minuten 7,8.

Es stellte sich die Frage ob der Apgar Score geringer ist bei den Kindern mit einer höhergradigen ROP (Grad 3,4 und 5) als bei den Kindern mit einer geringgradigen ROP (Grad 1 und 2).

Die folgenden Tabellen (Tab. 10, Tab. 11) zeigen den durchschnittlichen Apgarscore nach einer und nach fünf Minuten bei Kindern mit einem ROP Grad 1-2 und einem ROP Grad 3-5. Beim APGAR Score nach einer Minute können noch dahingehend leichte Unterschiede erkannt werden, dass die Frühgeborenen die eine höhergradigen ROP entwickelt haben einen gering niedrigeren APGAR Score aufwiesen. Nach 5 Minuten glich sich der APGAR Score aber nahezu dem der Kinder mit einer geringgradigen ROP an.

Tab. 10: Apgar Score nach 1 Min bei ROP Grad 1-2 und 3-5

Durchschnittlicher APGAR Score nach 1 Minute:

<i>von Kindern mit einer ROP Grad 1-2</i>	5,8
<i>von Kindern mit einer ROP Grad 3-5</i>	4,8

Tab. 11: Apgar Score nach 5 Min bei ROP Grad 1-2 und 3-5

Durchschnittlicher APGAR Score nach 5 Minute:

<i>von Kindern mit einer ROP Grad 1-2</i>	7,9
<i>von Kindern mit einer ROP Grad 3-5</i>	7,7

3.2.7 Intubation und Sauerstoff Gabe

Von den insgesamt 141 Frühgeborenen wurden 108 nach der Geburt intubiert. Von den 108 intubierten Patienten und Patientinnen wurden alle 108 direkt nach der Geburt mit Sauerstoff versorgt. Von den 141 Frühgeborenen haben insgesamt 134 während ihres Aufenthaltes an der Kinderklinik Sauerstoff bekommen. Im Durchschnitt wurden sie 43

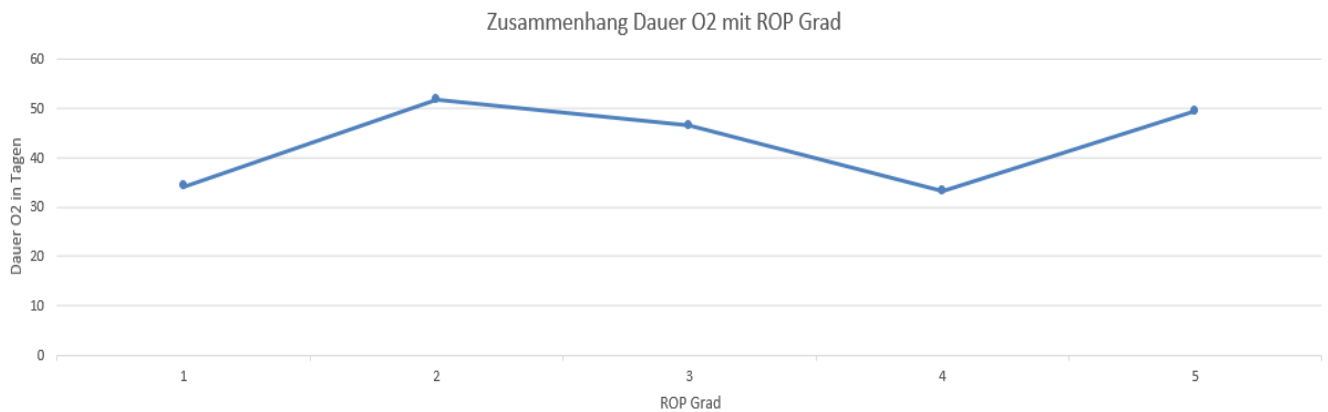
Tage mit Sauerstoff versorgt. Der Durchschnitt der Beatmungsdauer mittels eines Tubus oder einer CPAP Maske betrug 45,4 Tage.

In der nachfolgenden Tabelle und Grafik (Tab. 12, Tab. 13) sind die Mediane der Sauerstoffversorgung in Tagen abhängig vom ROP Grad ersichtlich. Bei den untersuchten Frühgeborenen ist keine Tendenz dahingehend zu erkennen, dass Frühgeborene die länger mit Sauerstoff versorgt wurden, eine höhergradige ROP entwickeln.

Tab. 12: Median der Dauer der O2 Versorgung in Tagen abhängig vom ROP Grad

	ROP Grad 1	ROP Grad 2	ROP Grad 3	ROP Grad 4	ROP Grad 5
Median der Dauer der O2 Versorgung in Tagen	34,2	51,7	46,6	33,4	49,5

Tab. 13: Zusammenhang Dauer O2 mit ROP Grad



3.2.8 Interventrikuläre Hämorrhagie und Periventrikuläre Hämorrhagie

Insgesamt erlitten 40 Frühgeborene eine Inter-, oder Periventrikuläre Hämorrhagie. 10 davon waren eine I/PVH ersten Grades, 8 zweiten Grades, 22 dritten Grades und keines der untersuchten Frühgeborenen erlitt eine I/PVH vierten Grades. Von den 40 I/PVH Patienten und Patientinnen wurden 10 mit einer Laserkoagulation behandelt, 2 Frühgeborene wurden mit einer Cerclage versorgt und davon wurde eine Patientin mit

einem ROP Grad 4a rechts und 5 links in Zone 1 beidseits, zusätzlich zur Cerclage noch kryotherapiert im Jahre 1998.

3.2.9 Periventrikuläre Leukomalazie

Von allen untersuchten Frühgeborenen kam es bei 16 zu der Komplikation einer periventrikulären Leukomalazie. Alle 16 erlitten eine PVL ersten Grades. Von dieser Gruppe wurden 5 Frühgeborene gelasert, und eine Patientin, die unter Punkt 3.2.8 schon erwähnt wurde, erhielt eine Cerclage und Kryotherapie.

3.2.10 Sepsis

60 Patienten und Patientinnen erlitten während ihres Aufenthaltes an der Kinderklinik eine Sepsis. Davon waren 21 Frühgeborene von einer „early onset“ Sepsis betroffen mit Beginn innerhalb der ersten 3 Lebenstage und 39 Frühgeborene waren von einer „late onset“ Sepsis, mit Beginn nach dem dritten Lebenstag, betroffen. Von den 62 Frühgeborenen mit einer Sepsis wurden 19 gelasert und eine Patientin, die schon in Punkt 3.2.8 und 3.2.9 erwähnt wird, erhielt eine Cerclage und Kryotherapie.

Wie schon bei den SFD Frühgeborenen und Mehrlingen wurde untersucht, ob Frühgeborene, die an einer Sepsis erkrankten eher eine höhergradige ROP entwickeln als Frühgeborene ohne Sepsis. Die Tabelle zeigt, dass von den 60 Frühgeborenen mit einer Sepsis 23 (30%) eine höhergradige entwickelten. Von den 81 Frühgeborenen ohne Sepsis erkrankten 21 (26%) an einer höhergradigen ROP. Bei den hier untersuchten Frühgeborenen scheint es, als könnte eine Sepsis eventuell mit einem leicht erhöhten Risiko einhergehen, eine höhergradigen ROP zu entwickeln aber auf Grund der sehr geringen Fallzahl sind genaue Aussagen hier nicht möglich. Um genauere Aussagen dazu machen zu können, müssten mehr Frühgeborene mit höhergradigen ROP und einer Sepsis untersucht werden.

Tab. 14: ROP Grad 3-5 bei Frühgeborenen mit und ohne Sepsis

	ROP Grad 3-5	%
Frühgeborene mit einer Sepsis	23 von 60	30
Frühgeborene ohne eine Sepsis	21 von 60	26

3.2.11 Persistierender Ductus Arteriosus

Die Diagnose eines Persistierenden Ductus Arteriosus wurde bei 32 Frühgeborenen gestellt. Von diesen Frühgeborenen wurden 9 mittels Lasertherapie behandelt. Eine Patientin wie oben erwähnt wurde mittels Cerclage und Kryotherapie therapiert und Eine Patientin mit einem ROP Grad 3 in Zone 1 beidseits, ohne Plus disease auf beiden Augen, wurde zusätzlich zum Laser mittels einer Anti-VEGF Therapie therapiert.

3.2.12 Nekrotisierende Enterokolitis

Eines der untersuchten Frühgeborenen erlitt die schwere Komplikation einer nekrotisierenden Enterokolitis. Der ROP Grad der Patientin war Grad 1 beidseits, rechts in Zone 2 und links in Zone 3. Ihre ROP wurde nicht therapiert.

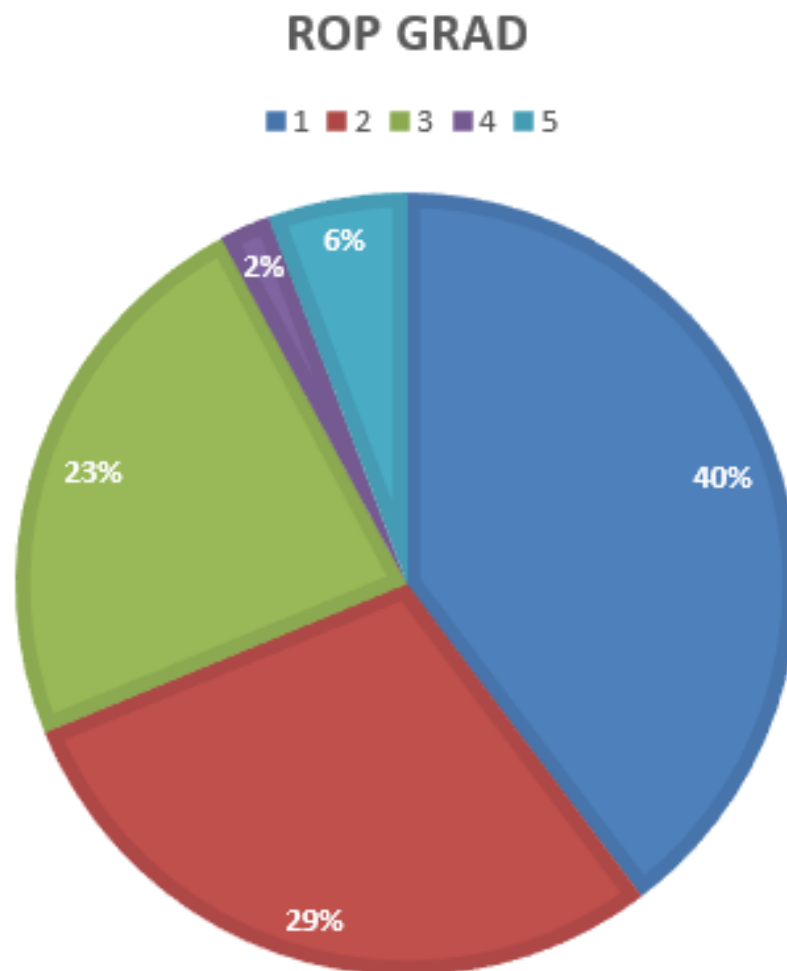
3.2.13 Bronchopulmonale Dysplasie

Bei 47 Frühgeborenen kam es nach langer Beatmungsdauer zur Komplikation einer bronchopulmonalen Dysplasie. Von den 47 Frühgeborenen mit einer bronchopulmonalen Dysplasie wurden 17 mittels Laser therapiert. Eine Patientin mit ROP Grad 4a in Zone 2 beidseits mit beidäugiger Plus disease, bekam zusätzlich zum Laser eine Vitrektomie und eine Anti-VEGF Therapie. Ein Patient mit einem ROP Grad 4a rechts und 5 links in Zone 2 rechts und 1 links erhielt zusätzlich zur Lasertherapie eine Cerclage rechts.

3.2.14 ROP Grade

Es wurde bei 56 Frühgeborenen ein ROP Grad 1 diagnostiziert. Das sind 40% der untersuchten Frühgeborenen. Bei 41 Frühgeborenen wurde ein ROP Grad 2 diagnostiziert, das sind 29% der Frühgeborenen, bei 33 Frühgeborenen wurde ein ROP Grad 3 festgestellt was 23% entspricht, bei 3 Frühgeborenen ein ROP Grad 4 (2%) und bei 8 Frühgeborenen ein ROP Grad 5 (6%). 44 Frühgeborene hatten ein ROP Grad 3 oder mehr (31%). In Abb. 9 werden diese Zahlen grafisch dargestellt.

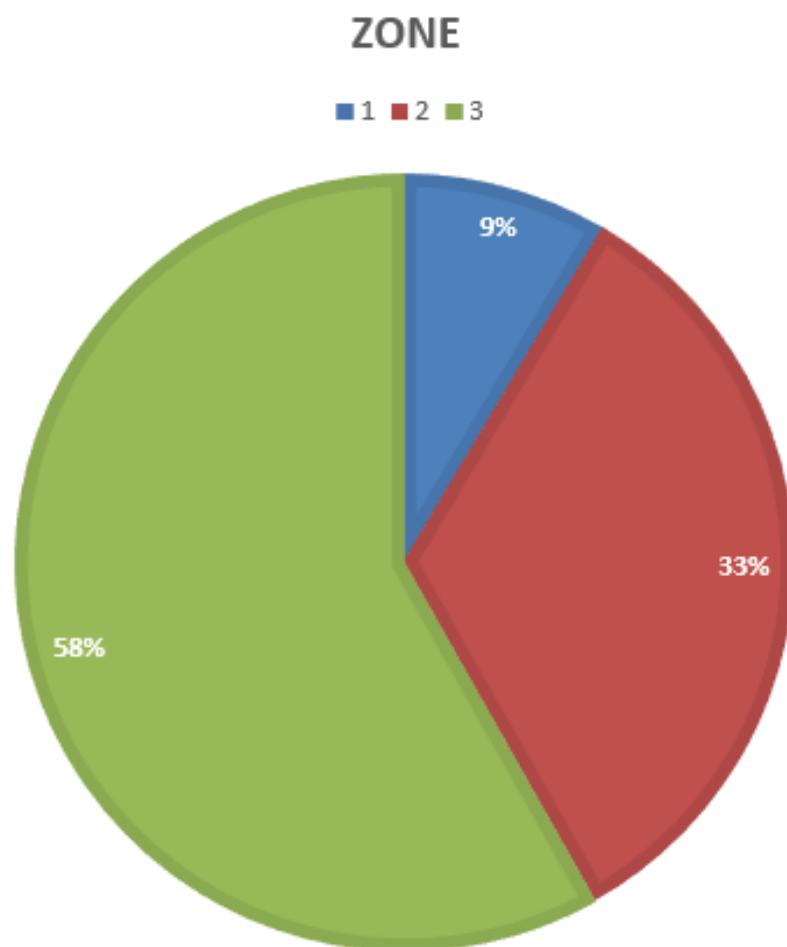
Abb. 9 ROP Grad



3.2.15 Zonen der ROP

Die Netzhaut des Auges wird in 3 Zonen aufgeteilt. Abb. 10 zeigt, dass bei den untersuchten Frühgeborenen bei 12 (9%) die Zone 1 betroffen war. Bei 47 (33%) war die Zone 2 betroffen und bei 82 (58%) Frühgeborenen war die Zone 3 betroffen. Wie bei der ROP Zuteilung waren meistens beide Augen in der selben Zone betroffen, war dies bei einem Patienten oder einer Patientin nicht der Fall, wurde für die Auswertung die schwerere Zone eines Auges genommen.

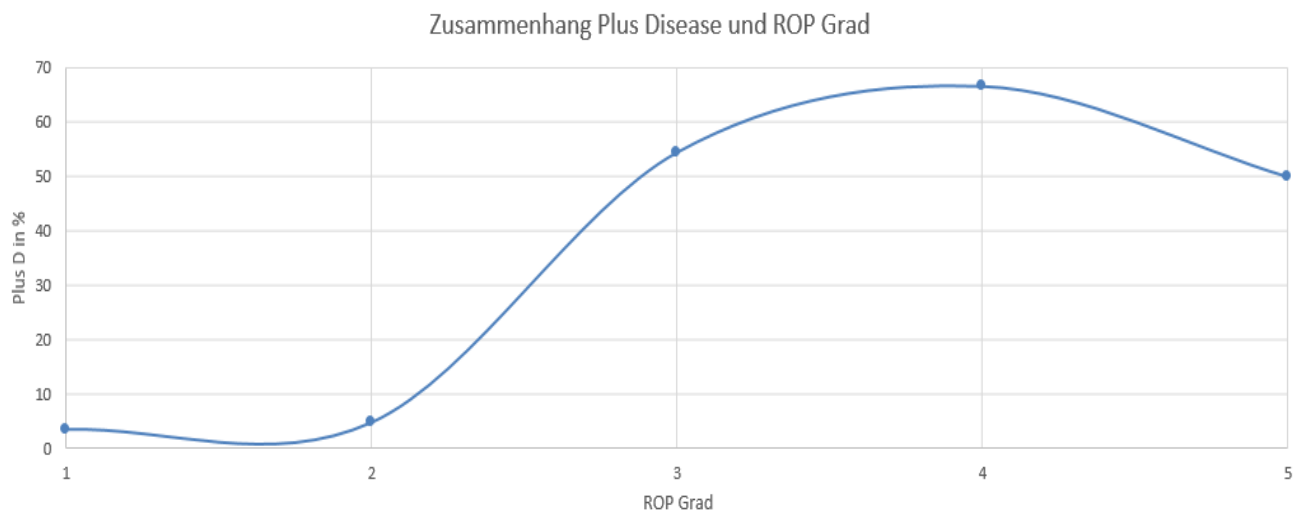
Abb. 10 Zone



3.2.16 Plus disease

28 Frühgeborene entwickelten zu ihrem ROP zusätzlich ein Plus disease. In der Grafik ist zu erkennen bei wie viel Prozent der Frühgeborenen, abhängig von ihrem ROP Grad, eine Plus disease auftritt. Es ist sehr deutlich zu erkennen, dass ein Plus disease bei einem ROP Grad 1 und 2 selten ist, aber vorkommen kann. Von den 141 untersuchten Frühgeborenen hatte nur eine Patientin eine Plus Disease bei einem ROP Grad 1 in Zone 3. Sie wurde nicht therapiert. Es hatten nur 2 Patienten eine Plus disease bei einem ROP Grad 2. Nur ein Patient davon wurde mittels Laser behandelt. Ab einem ROP Grad 3 aber haben schon mehr als 50% aller Frühgeborenen eine Plus disease. Auch bei Grad 4 und 5 ist trotz der geringen Fallzahl ein hoher Prozentsatz mit Patienten und Patientinnen mit einer Plus disease zu erkennen. Bei Grad 4 waren 66% und bei Grad 5 waren 50% betroffen. Tab. 15 zeigt dies in einer Kurve.

Tab. 15: Zusammenhang Plus disease und ROP Grad



Man erkennt also, dass die Plus disease eindeutig ein Zeichen einer höhergradigen ROP ist. Von den insgesamt 28 Plus disease erkrankten Frühgeborenen hatten 24 ein ROP Grad 3, 4 oder 5. Von diesen 24 Frühgeborenen wurden 21 (83%) auch therapiert. Zwei der drei nicht an der Augenklinik im LKH Graz behandelten Frühgeborenen wurden in andere Krankenhäuser verlegt und ein Patient wurde auf Grund eines ROP Grad 5 mit vollständiger Netzhautablösung nicht mehr therapiert.

3.2.17 Laserkoagulation

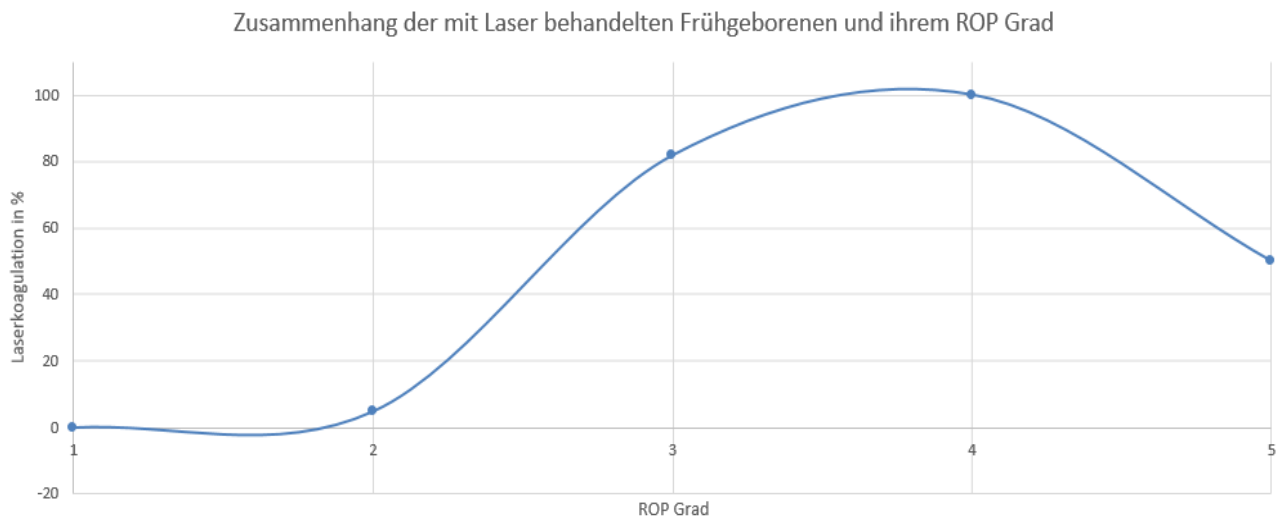
Bei 36 der Frühgeborenen wurde die ROP mittels einer Augenhintergrundlaserung behandelt. Bei 5 Patienten reichte die erste Sitzung nicht aus und es musste ein zweites Mal gelasert werden. Diesen Patienten ist allen ein sehr geringes Gestationsalter mit 26 +2 Wochen, 29, 24, 24 +3, 24 +4 Wochen, sowie ein geringes Geburtsgewicht mit 434g, 1000g, 500g, 590g, 630g gemein. 3 der 5 Frühgeborenen hatten zusätzlich ein Plus disease.

Bei 4 von allen untersuchter Frühgeborenen, allesamt männlich, wurde nur ein Auge gelasert. Diese werden im Folgenden vorgestellt:

- Das erste Frühgeborene hatte auf beiden Augen ein ROP Grad 3 mit Plus Disease. Er wurde nur links gelasert, da links die Zone 2 betroffen war. Am rechten Auge war nur die periphere Zone 3 betroffen.
- Das zweite Frühgeborene wurde nur am rechten Auge gelasert bei einem ROP Grad 4a in Zone 2 und erhielt zusätzlich eine Cerclage. Das linke Auge wurde nicht mehr gelasert oder anderwärtig therapiert, da schon eine vollständige Netzhautablösung vorhanden war.
- Das dritte Frühgeborene erlitt am rechten Auge ein ROP Grad 3 in Zone 3 und wurde an diesem Auge gelasert. Am linken Auge hatte er ein ROP Grad 2 in Zone 3 und wurde nicht therapiert.
- Der vierte Frühgeborene hatte am rechten Auge ein ROP Grad 5 mit vollständiger Netzhautablösung und wurde an diesem Auge nicht mehr therapiert. Am rechten Auge mit einem ROP Grad 3 in Zone 2 und Plus Disease wurden alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft. Er erhielt eine Lasertherapie, Vitrektomie sowie Anti-VEGF Therapie.

Aus dem folgenden Diagramm (Tab. 16) ist zu entnehmen, wie viele Prozent der Frühgeborenen abhängig von ihrem ROP Grad gelasert worden sind. Es wurde kein Frühgeborenes mit Grad 1 gelasert. Mit Grad 2 wurden nur 4 (2%) mittels Laser behandelt. Ab Grad 3 steigt die Anzahl der behandelten Frühgeborenen auf 113 (80%) an. Das liegt daran, dass eine ROP ab Grad 3 eine Indikation für eine Lasertherapie ist. Mit Grad 4 wurden alle Frühgeborenen gelasert. Ab Grad 5 fällt die Kurve wieder auf ca. 50% da eine Therapie bei so hochgradigen ROP teilweise keine Besserung mehr erzielen kann.

Tab. 16: Zusammenhang der mit Laser behandelten Frühgeborenen und ihrem ROP Grad



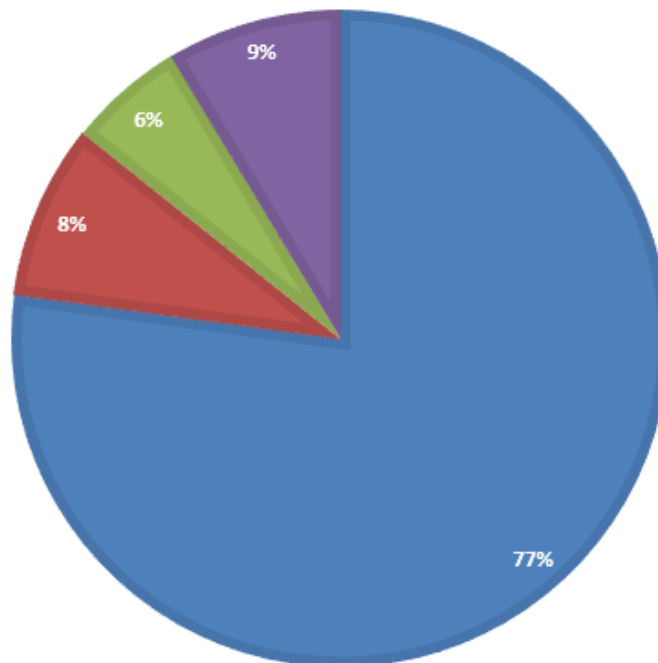
Ebenso wurde in dieser Diplomarbeit untersucht wie viele Tage es an der Augenklinik des LKH Graz durchschnittlich von der Diagnose der ROP, in ihrer höchsten Ausprägung, bis zur Lasertherapie dauert. Die Laserung des Augenhintergrundes sollte, nach Diagnosestellung der Notwendigkeit dieser Therapie, möglichst rasch erfolgen um weiteren Schäden vorzubeugen.

In der Abb. 11 ist zu sehen, dass 77% der Frühgeborenen in ≤ 9 Tagen nach Diagnosestellung gelasert worden sind. 8% wurden 10-19 Tagen nach Diagnose therapiert, 6% nach 20-29 Tagen und 9% nach 30 Tagen oder mehr. Die späte Therapie ergibt sich bei den untersuchten Frühgeborenen daraus, dass einige von anderen Österreichischen Kliniken an die Augenklinik am LKH Graz überwiesen wurden und es dadurch zu einer Verzögerung der Therapie kam. Laut Therapie Richtlinien wäre es optimal die Frühgeborenen spätestens 3 Tage nach der Diagnosestellung ROP Grad 3 oder mehr zu lasern. Dies war bei 49% der Frühgeborenen der Fall. Somit wurde nur jeder zweite innerhalb der vorgegebenen Zeit therapiert.

Abb. 11: Datum der schwersten Ausprägung der ROP bis zur Laserbehandlung in Tagen

DATUM DER SCHWERSTEN AUSPRÄGUNG DER ROP BIS ZUR LASERBEHANDLUNG IN TAGEN

■ 0-9 Tage: ■ 10-19 Tage: ■ 20-29 Tage: ■ 30 Tage und mehr:



3.2.18 Vitrektomie

Bei 2 Patienten war die ROP so ausgeprägt, dass eine Vitrektomie notwendig war. Ein Patient hatte eine besonders schwere Ausprägung der ROP mit Plus disease. Am rechten Auge war eine Therapie bei Grad 5 leider schon zu spät, am linken Auge wurde eine ROP Grad 3 in Zone 2 diagnostiziert und der Patient wurde zusätzlich zur Vitrektomie noch mit einer Lasertherapie und der Injektion eines Anti-VEGF behandelt. Die zweite betroffene Patientin hatte ebenfalls eine höhergradige Frühgeborenenretinopathie, ROP Grad 4a in Zone 2. Sie wurde nur am rechten Auge vitrektomiert und zusätzlich an beiden Augen mit ANTI-VEGF und einer Laserkoagulation behandelt.

3.2.19 Anti-VEGF

Nur 3 von 141 Frühgeborene wurden mit einer intraokulären Injektion eines Anti-VEGF therapiert. Zwei Patientinnen hatten ein ROP Grad 3 und Grad 4, und wurden zusätzlich noch mittels der Standardtherapie der Laserkoagulation behandelt. Eine Therapie wurde im Jahre 2012, die andere im Jahre 2014 durchgeführt. Betroffen war bei einer Patientin Zone 1-3 und bei der anderen Zone 2-3. Bei einer Patientin war noch zusätzlich eine

einseitige Vitrektomie notwendig. Der dritte Patient hatte wie bereits im Absatz Vitrektomie beschrieben ein ROP Grad 5 in Zone 1 rechts und am linken Auge ein ROP Grad 3 in Zone 2. Beide Augen wurden mittels Anti- VEGF und Laser sowie das linke Auge mit einer Vitrektomie behandelt.

3.2.20 Cerclage

Bei 4 von 141 Patienten wurde eine Cerclage durchgeführt. Der erste Patient hatte am rechten Auge ein ROP Grad 5 in Zone 1 und am linken Auge ein ROP Grad 4a in Zone 2. Bei beiden Augen war ein Plus disease vorhanden. Links wurde die Cerclage durchgeführt. Der zweite Patient hatte am linken Auge ein ROP Grad 5 in Zone 1, bei ihm wurde am rechten Auge eine Cerclage durchgeführt bei einem ROP Grad 4a in Zone 2. Zusätzlich wurde am rechten Auge noch eine Lasertherapie durchgeführt. Die dritte Patientin hatte am rechten Auge eine Grad 5 ROP in Zone 1 und hat am linken Auge eine Cerclage bekommen bei einer ROP Grad 3 in Zone 1 mit Plus disease. Zusätzlich wurden beide Augen gelasert. Die vierte Patientin bekam an beiden Augen eine Cerclage bei ROP Grad 4b links in Zone 1 und Grad 5 in Zone 1 rechts. Beide Augen wurden zusätzlich kryotherapiert.

3.2.21 Kryotherapie

Diese bereits veraltete Therapieform wurde im Juni 1998 bei einer Patientin angewendet. Sie wurde bereits im vorherigen Absatz beschrieben und litt an einem ROP Grad 4b links in Zone 1 und Grad 5 in Zone 1 rechts. Beide Augen wurden zuerst kryotherapiert und kurz danach mit einer Cerclage versorgt.

3.2.22 Datum der schwersten Ausprägung der ROP bis zum Datum des letzten Besuches auf der Augenklinik

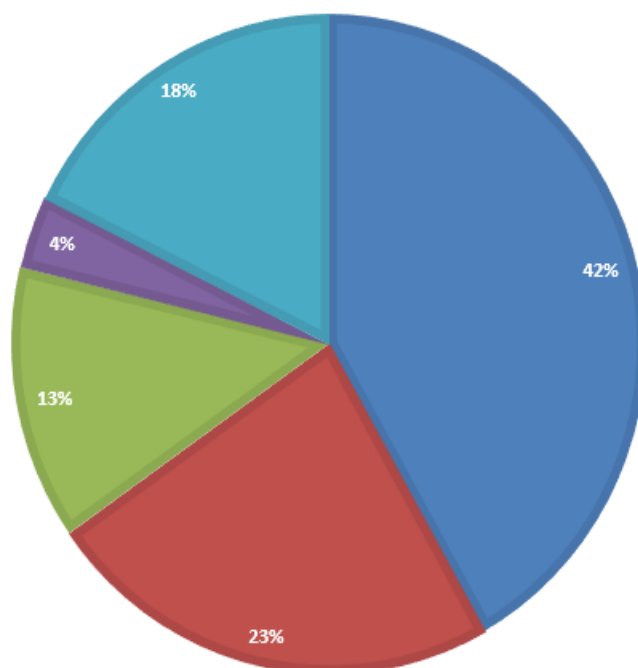
Zuletzt wurde in dieser Diplomarbeit untersucht wie viele Tage die Patienten durchschnittlich auf der Augenklinik behandelt wurden. Hierbei wurde das Datum der schwersten ROP Ausprägung als Anfangsdatum der Therapie genommen und als Enddatum der letzte Besuch an der Augenklinik. 42% der Frühgeborenen wurden bis zu 29 Tage betreut, 23% wurden 30-59 Tage betreut, 13% 60-89 Tage, 4% 90-119 Tage und 18% wurden 120 oder mehr Tage an der Augenklinik LKH Graz betreut (Abb. 12).

Kurz betreut wurden vor allem Frühgeborene die nur zur Lasertherapie auf die Augenklinik kamen. Länger betreut wurden vor allem jene mit Spätfolgen der ROP wie zum Beispiel Strabismus.

Abb. 12: Datum schwerste ROP Ausprägung bis Datum letzter Besuch der Augenklinik in Tagen

DATUM SCHWERSTE ROP AUSPRÄGUNG BIS DATUM LETZTER BESUCH DER AUGENKLINIK IN TAGEN

■ 0-29 Tage: ■ 30-59 Tage: ■ 60-89 Tage: ■ 90-119 Tage: ■ 120 Tage und mehr:



4. Diskussion

4.1 Datenbeschaffung, Dokumentation und Verbesserungsvorschläge

In dieser Diplomarbeit wurden alle Frühgeborenen mit einer Frühgeborenenretinopathie erfasst die im Zeitraum von Januar 1990 bis Oktober 2015 an der Kinderklinik, Kinderchirurgie und Augenklinik am LKH Graz untersucht und therapiert worden sind.

Dies waren 186 Frühgeborene (Ursprünglich 220 minus den 34 Frühgeborenen die keine ROP Diagnose hatten bzw. doppelt eingetragen waren. Siehe Kapitel 3.1 Ausschluss von Patienten und Patientinnen) wobei nur 141 Frühgeborene ausgewertet werden konnten auf Grund der fehlenden Daten. Man erkennt also, dass mehr Patienten an der Augenklinik behandelt wurden als hier in dieser Diplomarbeit ausgewertet werden konnte. Oftmals war es schwierig an alle erforderlichen Daten zu kommen.

Die Dokumentation der Kinderklinik hinsichtlich der Kinderkrankheiten die als Risikofaktoren für ein ROP gelten war sehr gut. Es wurde genau dokumentiert an welchen Krankheiten die Frühgeborenen litten, sowie ihre Entwicklung und Besserung bzw. Verschlechterung.

Die Dokumentation der Augenklinik war meist in Form von handschriftlichen Konsiliarblättern, da Frühgeborene auf der Kinderklinik von Augenärzten oft konsiliarisch untersucht werden. Hier war die Dokumentation oft nicht sehr ausführlich und oftmals unvollständig. Wobei man erwähnen muss, dass bei Patienten die erst vor einigen Jahren untersucht wurden die Dokumentation viel genauer war als bei Kindern vor 2000. Die Konsiliarblätter wurden in früheren Jahren oft handschriftlich und teils sehr schwer leserlich bzw. inkomplett hinterlegt. Für zukünftige Konsile könnte man ein neues elektronisches System einführen, welches eine genauere standardisierte Dokumentation der ROP Konsile ermöglicht und es so auch einfacher und übersichtlicher für die Augenärzte macht zu erkennen wie sich der ROP der untersuchten Kinder im Verlauf verhält.

4.2 Interpretation der Ergebnisse, Limitationen und Vorschläge für weiterführende Untersuchungen

Hauptzielgrößen waren das Gestationsalter und das Geburtsgewicht. Beim Gestationsalter war wie zu erwarten zu sehen, dass die Kinder die an einem ROP erkranken sehr früh zur

Welt kommen. Das zeigt das durchschnittliche Gestationsalter von 27,7 Wochen. Auch beim Geburtsgewicht zeigte sich die Unreife. Durchschnittlich betrug es 867,9 Gramm und ist daher wie erwartet sehr gering. Eine neue Studie aus dem Jahre 2016 [18], die sich unter anderem auch mit Risikofaktoren und dem Screening der ROP auseinandergesetzt hat, sowie die Leitlinien zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft [12], empfehlen alle Kinder mit einem Gestationsalter unter der 34 Woche und mit einem Geburtsgewicht unter 1750 g zu screenen. Sollten die Kinder einen Risikofaktor für eine ROP haben sollten Neugeborene sogar bis zur 36 Woche und bis zu einem Geburtsgewicht von 2000 Gramm gescreent werden. Die untersuchten Frühgeborenen dieser Diplomarbeit am LKH Graz befanden sich alle mit ihrem Gestationsalter und Geburtsgewicht in dem empfohlenen Screenings-Spektrum einige gingen sogar darüber hinaus wie z.B. das älteste untersuchte Neugeborene in der 40 Gestationswoche oder das schwerste untersuchte Neugeborene mit 3460 Gramm. Somit bestätigt diese Studie ein erfolgreiches Screening an der Univ. Kinderklinik und Augenklinik LKH Graz bei dem alle gefährdeten Frühgeborenen erfasst und gescreent werden.

Zahlreiche Studien, wie die Studie von Chye J. K. et al. aus 1999 [29], oder die Studie von Shah V. A. et al. aus dem Jahre 2005 [30] kommen zu dem Ergebnis, dass das Geburtsgewicht ein entscheidender und ausschlaggebender Risikofaktor für die Entstehung aber auch die Schwere der ROP ist. Eine Studie von Yanovitch T. L. et al. aus dem Jahre 2006 [31] kommt zu demselben Ergebnis und empfiehlt ein besonders genaues Screening aller Frühgeborenen unter 1500g. Wie auch bei den angeführten Studien, zeigte sich das Geburtsgewicht auch bei den hier untersuchten Frühgeborenen als wichtiger Risikofaktor für ein ROP.

Die Quantifizierung der Kinderkrankheiten zeigte, dass Kinder mit einem ROP zusätzlich häufig noch andere neonatologische Erkrankungen haben, die manchmal so schwer sind, dass die Frühgeborene oft lange auf Intensivstationen verbringen müssen, um stabilisiert und beatmet zu werden. [38] Bei der Untersuchung ob es einen Zusammenhang zwischen Beatmungsdauer und dem ROP Grad gibt, zeigten sich in dieser Studie keine eindeutigen Ergebnisse. Einige Studien haben sich mit den Risikofaktoren, auch der Sauerstoffgabe, der ROP befasst. Die Studie von Huang et al. aus dem Jahr 2006 [23] mit 108 Frühgeborenen kommt zu dem Ergebnis, dass als Risikofaktoren vor allem ein geringes Gestationsalter, geringes Geburtsgewicht und die Sauerstoff Beatmung ausschlaggebend sind. Die Studie von Hakeem, Mohamed und Othmann aus dem Jahre 2012 [22] mit 172 Frühgeborenen

nennt als signifikante Risikofaktoren ein geringes Gestationsalter, eine Sepsis, Sauerstoff Therapie und regelmäßige Bluttransfusionen. Kein signifikantes Ergebnis lieferten die Risikofaktoren: Geschlecht, Geburtsmodus, Geburtsgewicht, Atemnotsyndrom des Frühgeborenen, ein offener Ductus Arteriosus, intraventrikuläre Hämorrhagie, Hypotension, Dauer der Sauerstofftherapie. Interessant ist, dass beide Studien das Gestationsalter als wichtigen Risikofaktor für ein ROP nennen, sich aber beim Geburtsgewicht uneins sind. Interessant ist auch das die Studie von Hakeem, Mohamed und Othman auch zu dem Ergebnis kommt, dass zwar die Gabe von Sauerstoff ein Risikofaktor ist aber, die Dauer der Sauerstoff Gabe nicht als Risikofaktor gilt. Dasselbe Ergebnis konnte auch in dieser Arbeit gefunden werden. Auch in den Leitlinien zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft [12] wird erwähnt, dass im Angloamerikanischen Raum die Sauerstoffgabe nicht mehr als Risikofaktor gilt. Im deutschsprachigen Raum jedoch schon.

Somit kann gesagt werden, dass das Gestationsalter wie vermutet sicher eine große Rolle spielt bei der Entstehung der ROP. Alle anderen untersuchten Parameter sind möglicherweise noch nicht so eindeutig untersucht, können aber in ihrer Gesamtheit ausschlaggebend sein. Weitere Studien werden zukünftig mehr Klarheit bringen.

Bei der Auswertung wie häufig welcher Grad der ROP bei den untersuchten Frühgeborenen ist war zu erkennen, dass Grad 1 bis 3 einen Großteil der Patienten und Patientinnen ausmachen und zwar 92%. Von den Untersuchten 141 Patienten hatten insgesamt nur 11 Patienten ein ROP Grad 4 und 5. 44 Frühgeborene hatten ein ROP Grad 3 oder mehr (31%). Die Patienten mit einem ROP Grad 5 kamen fast ausschließlich aus dem Ausland oder sehr spät auf die Augenklinik. Bei den früh diagnostizierten Patienten konnte immer eine Erblindung verhindert werden. Dies zeigt die Wichtigkeit des ROP Screenings und den Erfolg der Augenklinik die schlimmste Folge der Erkrankung, eine Erblindung des Frühgeborenen, zu verhindern.

Bei der Untersuchung des Plus disease fällt in Tab. 15 eine starke Häufung ab Grad 3 einem ROP auf. Wenn bei einem Grad 2 nur 2% der Patienten ein Plus disease haben, kann schon ab Grad 3 bei über 50% der Patienten ein Plus disease gefunden werden.

Generell kann ab einem ROP Grad 2 mit Plus Disease behandelt werden, aber wie zu sehen ist, kommt diese Konstellation bei den hier untersuchten Frühgeborenen nur selten vor und nur ein Patient, der drei Patienten die ein Plus Disease hatten bei einem ROP Grad unter 3,

wurde auch behandelt. Es gibt derzeit auch noch keine Evidenz, dass eine Behandlung des Plus Disease bei einem ROP Grad unter 3 in Zone 2 unbedingt notwendig ist.

Die Erkenntnis darüber ab welchem ROP Grad eine Plus disease mit einer schon 50% Wahrscheinlichkeit auftritt ist sehr hilfreich, da man als Augenarzt damit bei einem ROP ab Grad 3 besonders auf ein Plus Disease achten kann.

Die Standardtherapie der ROP ist nach wie vor die Laserkoagulation der Netzhaut [51, 57, 63]. In Tab. 16 ist zu sehen, dass die Augenklinik LHK Graz ab einem ROP Grad 3 über 80% der Frühgeborenen und ab Grad 4 100% der Frühgeborenen mittels Laserkoagulation der Netzhaut therapiert hat. Eine neue Studie aus Deutschland von Walz, J. M. et al., die 2016 veröffentlicht wurde [33], mit 90 Frühgeborenen zeigte, dass die Laserkoagulation auch 2016 in Deutschland die häufigste Therapie bei ROP ist, vor allem ab einem Grad 3 - 5 in Zone 2. Sie zeigte aber auch eine immer häufiger werdende Anti-VEGF Therapie. Diese wurde 2011 nur bei 7% der Frühgeborenen eingesetzt und 2014 schon bei 32%. Vor allem bei Hochrisikopatienten mit einem ROP in Zone 1.

Es konnte weiter erkannt werden, dass andere Therapieformen an der Augenklinik LKH Graz bei der Behandlung der ROP derzeit keine so große Rolle spielen. Nur bei 2 Patienten wurde eine Vitrektomie durchgeführt - bei einer Patientin mit einem ROP Grad 4a und bei einem Patienten mit einem ROP Grad 3. Eine neue Studie von Karacorlu M. et al. aus dem Jahr 2016 untersuchte die Erfolgsraten der Vitrektomie bei höhergradigen ROP. Diese war nur bei einem ROP Grad 4a erfolgreich und bei ROP 4b und 5 nur noch mäßig bis kaum erfolgreich. Nur 4 Patienten erhielten eine Cerclage mit einem ROP Grad 5, 4a, 3, und eine Patientin erhielt an beide Augen eine Cerclage bei einem ROP Grad 4b am linken Auge und Grad 5 am rechten Auge. Die Kryotherapie wurde im untersuchten Zeitraum nur 1 mal 1998 angewendet und ist heute obsolet. Dies zeigt, dass die anderen Therapieformen derzeit nur bei höhergradigen ROP verwendet werden, was bei der Vitrektomie, Cerclage und Kryotherapie sehr nachvollziehbar und nur dann indiziert ist. Nur bei der neuesten Therapieform, der Injektion von Anti-VEGF ins Auge, welche nur bei 3 Frühgeborenen im untersuchten Zeitraum durchgeführt wurde, ist zu überlegen, ob diese an der Augenklinik LKH Graz nicht bei weit mehr Patienten eingesetzt werden sollte. Bisher wurde der monoklonale Antikörper Bevacizumab, wie auch diese Arbeit bestätigt, nur sehr wenig und vorwiegend bei ROP Patienten und Patientinnen die ein ROP in Zone 1 hatten eingesetzt. Zahlreiche Studien haben sich mit der intravitrealen Injektion des monoklonalen Antikörpers Bevacizumab (Avastin) beschäftigt [39, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 53, 56, 57]. Die

Studie von Helen et al. [19] beschäftigte sich mit einer höhergradigen ROP in Stadium 3 in Zone 1 und der posterioren Zone 2. Hier wurden 11 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 23 bis 28 Wochen und einem Geburtsgewicht von 515 bis 1015 Gramm ausschließlich mit Avastin behandelt. Das Ergebnis war, dass alle 22 Augen mit nur einer Injektion erfolgreich therapiert wurden, ohne okulären Folgeschäden wie zum Beispiel einer hohen Myopie. Es gab auch keine lokalen oder systemischen Nebenwirkungen des Avastins. Eine weitere Studie aus dem Jahr 2010 von Dorta und Kychenthal [20] beschäftigte sich ebenfalls mit der intraokulären Injektion von Avastin bei ROP in Zone 1. Hier wurden 7 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 23 bis 28 Wochen und einem Geburtsgewicht von 600 bis 1100 Gramm einmalig mit Avastin behandelt. Alle Augen zeigten eine Rückbildung der Erkrankung und es war keine weitere Therapie notwendig. Eine weitere Studie aus dem Jahre 2011 untersuchte den Unterschied zwischen der Laserkoagulation und der intravitrealen Verabreichung von Bevacizumab bei 150 Frühgeborenen bei einem ROP Grad 3 bis 5. In Zone 1 zeigte sich ein signifikant besseres Outcome der Frühgeborenen nicht aber in Zone 2 [4]. Im Jahre 2016 untersuchte eine Studie [24] ob das Anti-VEGF auch in Zone 2 im Vergleich zur Lasertherapie Vorteile bringt. Es wurde die Therapie mittels Laser mit einer Therapie mit dem Anti-VEGF Ranibizumab bei 50 Frühgeborenen verglichen, die eine ROP in Zone 2 hatten. Es wurde ein signifikant besseres Ergebnis in der Ranibizumab Gruppe gefunden. Die Autoren empfehlen aber in Zone 2 Ranibizumab nicht als Monotherapie sondern in Kombination mit einer Lasertherapie einzusetzen. Der Erfolg all dieser Studien zeigt wie effektiv Avastin bei einem ROP in Zone 1 wirken kann, ohne, dass wie bei der Laserkoagulation bleibende Netzhautnarben entstehen und wo es zu einer normalen Vaskularisierung der peripheren Netzhaut kommen kann. Auch in Zone 2 können durch Ranibizumab zusammen mit der Laserkoagulation bessere Ergebnisse erzielt werden als mit der Lasertherapie alleine.

Derzeit fehlen noch große prospektive randomisierte Studien, die eine Überlegenheit oder zumindest Gleichwertigkeit der Anti-VEGF Therapie zur Laserkoagulation beweisen. Bis dahin bleibt die Therapie von Frühgeborenen Kindern mittels dieser Medikamente „off label“. Die Rainbow Studie von Novartis, an der auch die Neonatologie Graz gemeinsam mit der Augenklinik Graz teilnehmen, dürfte diesbezüglich in näherer Zukunft zu einer Antwort führen, ob die Laserkoagulation als Standardtherapie der ROP durch die Anti-VEGF Therapie abgelöst wird.

Zuletzt wurde noch untersucht wie lange durchschnittlich die Frühgeborenen an der Augenklinik therapiert und kontrolliert wurden. In Abb. 11 erkennt man, dass die Frühgeborenen sehr unterschiedlich lange an der Augenklinik in Therapie waren. Dies hängt stark mit dem Schweregrad der ROP zusammen und den Folgen der Erkrankung wie beispielsweise Strabismus oder höhergradige Myopien die über eine längere Zeit therapiert werden müssen.

4.3 Folgen der Ergebnisse

Diese Diplomarbeit ermöglicht der Universitätsklinik Graz einen internationalen Vergleich mit anderen Kliniken. Vor allem bei den Zahlen zu den mit Lasertherapie behandelten Frühgeborenen ist ein sehr guter Vergleich mit anderen Zentren möglich. Verglichen werden können z.B. ab welchem Grad werden wie viele Frühgeborene gelasert, oder wie häufig werden neue Therapieverfahren wie die Injektion des Anti-VEGF in anderen Kliniken verwendet und ab welchem Grad der ROP bzw. in welcher Zone. Studien haben den Erfolg der Anti-VEGF Therapie gezeigt und derzeit laufen weitere große randomisierte Studien die die Lasertherapie mit der Anti-VEGF Therapie vergleichen. Die Erkenntnisse daraus werden zeigen, ob die neue Therapie mit Anti-VEGF an Bedeutung gewinnen wird.

Wie in Abb. 12 gezeigt, wurde auch die Zeit von der Diagnose der ROP bis zur Lasertherapie untersucht. Wie bereits oben erwähnt wurden die empfohlenen 3 Tage von der Diagnosestellung bis zu Therapie bei nur 49% der Frühgeborenen eingehalten. Hier kann gut ein Vergleich mit anderen Kliniken stattfinden, um zu sehen wie schnell hier nach Diagnosestellung eine Therapie erfolgt und wie das Outcome bei den Patienten und Patientinnen ist. Mit diesem Vergleich kann eventuell die Versorgung der Frühgeborenen verbessert werden.

Es kann verglichen werden wie die Verteilung der Grade der ROP in anderen Ländern ist und welche Zonen hier vorwiegend betroffen sind. Dies gibt auch Aufschluss über den Erfolg der Therapie, da die Krankheit immer mit einem ROP Grad 1 beginnt. Weiter wäre es interessant zu sehen, ob in anderen Ländern die Frühgeborenen die gleichen oder eventuell noch andere Risikofaktoren haben damit „Risiko-Frühgeborenen“ noch besser erkannt werden können. Bei den Risikofaktoren ist meiner Meinung nach das Geburtsgewicht besonders interessant, da sich in dieser Untersuchung wie bereits oben erwähnt eine Häufung gezeigt hat von Frühgeborenen mit ähnlichen Geburtsgewicht bei

gleichen ROP Grad. In Zukunft wäre es möglich die Frühgeborenen gleich nach der Geburt anhand ihres Geburtsgewichtes in bestimmte Risikogruppen für ein ROP eines Grades einteilen zu können. So kann die Früherkennung und schnelle Behandlung von Frühgeborenen mit ROP noch verbessert werden. Im Angloamerikanischen Raum ist das Geburtsgewicht bereits der entscheidende Risikofaktor bei der Entstehung der ROP und in ihrem Verlauf. Die Dauer der postpartalen Sauerstoffgabe die hierzulande noch als wichtiger Risikofaktor gilt, hat möglicherweise nicht so viel Einfluss auf die Entstehung und Entwicklung der ROP wie die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft behauptet [12].

Weiter verschafft die Auswertung aller ROP Patienten und Patientinnen die von 1990 bis 2015 an der Universitätsklinik Graz untersucht und behandelt wurden, einen guten Überblick wie häufig ein ROP in dem Zuständigkeitsgebiet des Krankenhauses vorkommt. Dies kann helfen Abläufe genauer zu planen, genügend Ärzte auszubilden und bereit zu stellen, um die Versorgung für die Patienten und Patientinnen zu optimieren. Zu diskutieren wäre hier vor allem ein elektronisches System mit dem die Augenärzte auf der Kinderklinik einheitlich dokumentieren können. Wie bereits erwähnt, wurde die Auswertung erschwert durch fehlende Daten seitens der Augenklinik. Als Empfehlung könnte man über ein mobiles Tablet nachdenken das ein vorgefertigtes Konsiliarblatt enthält in dem alle erforderlichen Daten eingetragen werden können. Durch die elektronische Form der Konsile hat man zusätzlich nicht mehr das Problem der Leserlichkeit handschriftlicher Konsile und es ist einfacher bei zukünftigen Studien die erforderlichen Daten zu bekommen. Ein Konsiliarblatt in dieser Form ist derzeit schon in Planung.

Literaturverzeichnis

1. Phelps, D.L. (1981). Retinopathy of prematurity: an estimate of vision loss in the United States – 1979. *Pediatrics*, Vol. 67, No. 6, pp. 924-926.
2. Maldonado, R.S. et al. (2012). Spectral-domain optical coherence tomographic assessment of severity of cystoid macular edema in retinopathy of prematurity. *Archives of Ophthalmology*, Vol.130, No. 5, pp. 569-578.
3. Hellstrom, A. et al. (2001). Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: Direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 98, No. 10, pp. 5804-5808.
4. Mintz-Hittner, H.A. et al. (2011). Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+, Retinopathy of Prematurity. *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, Vol. 364, No. 7, pp. 603-615.
5. Reynolds, J.D & Olitsky, S. E. (2011). *Pediatric Retina*, Heidelberg/Berlin: Springer-Verlag.
6. Lang, G. K. (2008). *Augenheilkunde*, 4. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
7. Lang, G. K.; Lang, G. E.; Esser, J. (2015). *Schlaglicht Augenheilkunde: Kinderophthalmologie*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
8. Lentze, M. J. (2007). *Pädiatrie*, 3. Auflage, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
9. Gortner, L.; Meyer, S.; Sitzmann, F. C. (2012). *Pädiatrie*, 4. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

10. Sitzmann, F. C. (2002). Pädiatrie, 2. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
11. Öffentliches Gesundheitsportal Österreichs (2015). Frühgeburt. Unter: https://www.gesundheit.gv.at/Portal.Node/ghp/public/content/Fruehgeburt_HK.html [Stand: 19.11.2015]
12. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschland, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (2008). Leitlinien zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen. *Der Ophthalmologe*, Vol.105, pp. 81-90.
13. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (2012). Frühgeborenenretinopathie: Update zu Pathogenese, Screening und neuen Therapieoptionen. *Der Ophthalmologe*, Vol. 109, No. 12, pp. 1173-1197.
14. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (1988). Multicenter trial of cryotherapy of prematurity: Preliminary results. *Arch Ophthalmol*, Vol. 106, No. 4, pp. 471-479.
15. Onmeda.de (2015). Frühgeborenen-Retinopathie (Retinopathia praematurorum, RPM): Verlauf. Unter: http://www.onmeda.de/krankheiten/fruehgeborenen_retinopathie-verlauf-3033-7.html [Stand: 21.11.15]
16. Statistik Austria (2015). Frühgeborene. Unter: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/fruehgeborene/index.html [Stand: 21.11.15]

17. Terry, T.L. (1942). Extreme Prematurity and Fibroblastic Overgrowth of Persistent Vascular Sheath behind Each Crystalline Lens. *American Journal of Ophthalmology*, Vol. 25, No. 2, pp. 203-204.
18. Shah, P.K. et al. (2016). Retinopathy of Prematurity: Clinical Features, Classification, Natural History, Management and Outcome. *Indian Pediatrics*, Vol. 53, No. 2, pp. 118-122.
19. Helen, A. et al. (2008). Intravitreal injektion of Bevacizumab (Avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone 1 or posterior zone 2. *Retina*, Vol. 28, No. 6, pp. 831-838.
20. Dorta, P.; Kychenthal, A. (2010). Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal Bevacizumab (Avastin). *Retina*, Vol. 30, No. 4, pp. 24-31
21. Mansouri, M. et al. (2016). Factors Associated with Retinopathy of Prematurity in Hospitalized Preterm Infants in Sanandaj, Iran. *Electron Physician*, Vol. 8, No. 9, pp. 2931-2934
22. Hakeem, A.H.; Mohamed, G. B.; Othman, M. F. (2012). Retinopathy of prematurity: a study of prevalence and risk factors. *Middle East African Journal of Ophthalmology*, Vol.19, No. 3, pp. 289-294
23. Huang, Z.N. et al. (2006). Screening analysis of retinopathy of prematurity and treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, Vol. 42, No. 6, pp. 496-500
24. Zhang, G. et al. (2016). Comparison of intravitreal injection of ranibizumab versus laser therapy for zone 2 threatment-requiring retinopathy of prematurity. *Retina*, (Epub ahead of print)

25. Fernandez, M.P. et al. (2016). Histopathologic Characterization of the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in a Case of Retinopathy of Prematurity treated with Ranibizumab. *American Journal of Ophthalmology*, (Epub ahead of print)
26. Chawla, D.; Darlow, B.A. (2016). Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Preparations in the Treatment of Retinopathy of Prematurity: Balancing Risks and Benefits. *Indian Pediatrics*, Vol. 53, No. 2, pp.129-136
27. Zin, A.; Gole, G.A. (2013). Retinopathy of prematurity-incidence today. *Clinics in Perinatology*, Vol. 40, No. 2, pp. 185-200
28. Blencowe, H.; Moxon, S.; Gilbert, C. (2016). Update on Blindness Due to Retinopathy of Prematurity Globally and in India. *Indian Pediatrics*, Vol. 53, No. 2, pp. 89-92
29. Chye, J.K. et al. (1999). Retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, Vol. 28, No. 2, pp. 193-198
30. Shah, V.A. et al. (2005). Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. Vol. 34, No. 2, pp. 169-178
31. Yanovitch, T.L. et al. (2006). Retinopathy of prematurity in infants with birth weight $> \text{ or } = 125$ grams-incidence, severity, and screening guideline cost-analysis. *Journal of AAPOS: the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. Vol. 10, No. 2, pp. 128-134
32. Karacorlu, M. et al. (2016) Long-term functional results following vitrectomy for advanced retinopathy of prematurity. *The British journal of ophthalmology*, (Epub ahead of print)

33. Walz, J. M. et al. (2016) The German ROP Registry: data from 90 infants treated for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmologica*, Vol. 94, No. 8, pp. 744-752
34. Padhi, T. R. et al. (2016) Retinopathy of Prematurity Profile and Trend Over the Years: Experience From a Two tier City in Eastern India. *Indian Pediatrics*. Vol. 53, No. 2, pp. 76-79
35. Azad, R. et al. (2016) Lack of Screening Underlies Most Stage-5 Retinopathy of Prematurity among Cases Presenting to a Tertiary Eye Center in India. *Indian Pediatrics*, Vol. 53, No. 2, pp. 103-106
36. Chandra, P. et al. (2016) Bilateral Total Cataract after Laser Treatment of Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity. *Indian Pediatrics*, Vol. 53, No. 2 pp. 157-158
37. Vijayalakshmi, P. et al. (2016) Ocular Morbidity Associated With Retinopathy of Prematurity in Treated and Untreated Eyes: A Review of Literature and Data From a Tertiary Eye-care Center in Southern India. *Indian Pediatrics*, Vol. 53, No. 2, pp. 137-142
38. Keraan, Q. et al. (2016) Retinopathy of prematurity in a cohort of neonates at Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa. *South African Medical Journal*, Vol.107, No. 1, pp. 64-69
39. Day, S. et al. (2017) Incomplete Retinal Vascularization After Ranibizumab Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina*, Vol. 48, No. 1, pp. 75-78
40. Chuluunbat, T. et al. (2016) Nonresponse and recurrence of Retinopathy of Prematurity After Intravitreal Ranibizumab Treatment. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina*, Vol. 47, No. 12, pp. 1095-1105

41. Grover, S. et al. (2016) Programs for Detecting and Treating Retinopathy of Prematurity: Role of the Neonatal Team. *Indian Pediatrics*, Vol. 53, No. 2, pp. 93-99
42. Khodabande, A. et al. (2016) A lower dose of intravitreal bevacizumab effectively treats retinopathy of prematurity. *Journal of AAPOS: the official publication of the American Assotiation for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, Vol. 20, No. 6, pp. 490-492
43. Abri Aghdam, K. et al. (2016) Refractive outcomes following the treatment of retinopathy of prematurity in the anti-VEGF era: a literature review. *Journal of AAPOS: the official publication of the American Assotiation for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, Vol. 20, No. 6, pp. 539-540
44. Hwang, C. K. et al. (2015) Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: A 5-Year Retrospective Analysis. *Ophthalmology*, Vol. 122, No. 5, pp. 1005-1015
45. Geloneck, M. M. et al. (2014) Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmology*, Vol. 132, No. 11, pp. 1327-1333
46. Kuniyoshi, K. et al. (2014) Intravitreal injection of bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Japanese Journal of Ophthalmology*, Vol. 58, No. 3, pp. 237-243
47. Darlow, B. A. et al. (2013) Are we there yet? Bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, Vol. 98, No. 2, pp. 170-174
48. Jefferies, A. L. et al. (2016) Retinopathy of prematurity: An update on screening and management. *Paediatrics & Child Healt*, Vol. 21, No. 2, pp. 101-108

49. Jefferies, A. (2010) Retinopathy of prematurity: Recommendations for screening. *Paediatrics & Child Health*, Vol. 15, No. 10, pp. 667-674
50. Shah, P. K. et al. (2016) Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World Journal of Clinical Pediatrics*, Vol. 5, No. 1, pp. 35-46
51. Cayabyab, R.; Ramanathan, R. (2016) Retinopathy of Prematurity: Therapeutic Strategies Based on Pathophysiology. *Neonatology*, Vol. 109, No. 4, pp. 369-376
52. Reynolds, J. D. (2001) The management of retinopathy of prematurity. *Pediatric Drugs*, Vol. 3, No. 4, pp. 263-272
53. O’Keeffe, N. et al. (2016) Bevacizumab compared with diode laser in stage 2 posterior retinopathy of prematurity: A 5 year follow up. *Irish Medical Journal*, Vol. 109, No. 2, pp. 355
54. Gebesce, A. et al (2016) Retinopathy of prematurity: incidence, risk factors, and evaluation of screening criteria. *Turkish journal of Medical Sciences*, Vol. 46, No. 2, pp. 315-320
55. Hondur, A. M. et al. (2016) Intravitreal Bevacizumab for retinopathy of prematurity in infants ineligible for laser therapy. *Turkish journal of Medical Sciences*, Vol. 46, No. 3, pp. 764-768
56. Mintz-Hittner, H. A. et al. (2016) Clinical Management of Recurrent Retinopathy of Prematurity after Intravitreal Bevacizumab Monotherapy. *Ophthalmology*, Vol. 123, No. 9, pp. 1845-1855
57. Tawse, K. L. et al. (2016) Current Practice Patterns for Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic surgery, laser & imaging retina*, Vol. 47, No. 5, pp. 491-495

58. Brown, K. A. et al (2016) Sight-Threatening retinopathy of Prematurity: Changing Trends in Treatment. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, Vol. 53, No. 2, pp. 90-95
59. Rasoulinejad, S. A.; Montazeri, M. (2016) Retinopathy of Prematurity in Neonates and its Risk Factors: A Seven Year Study in Northern Iran. *The open Ophthalmology Journal*, Vol. 29, No. 10, pp. 17-21
60. Slidsborg, C. et al. (2016) Neonatal Risk Factors for Treatment-Demanding retinopathy of Prematurity: A Danish National Study. *Ophthalmology*, Vol. 123, No. 4, pp. 796-803
61. Alajbegovic-Halimic, J. et al. (2015) Risk Factors for retinopathy of Prematurity in Premature Born Children. *Medical archives*, No. 69, No. 6, pp. 409-413
62. Beharry, K. D. et al. (2016) Pharmacologic interventions for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity. *Seminars in perinatology*, No. 40, Vol. 3, pp.189-202
63. Hutchinson, A. K. et al. (2016) Clinical Models and Algorithms for the Prediction of Retinopathy of Prematurity: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, Vol. 123, No. 4, pp. 804-816