

# **10 Jahre Screening auf Frühgeborenenretinopathie (2009 - 2019).**

Ergebnisanalyse zweier deutscher Level-1 Perinatalzentren, mit universitärem Vor-Ort-Screening und telemedizinischem Ansatz im nicht-universitären Zentrum

## **Inauguraldissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von **Valentina Busik**  
aus Nowojamyschewo (Kasachstan)

Gießen, 2025



Aus dem Fachbereich der Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen,  
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

1. Gutachterin: **Prof. Dr. med. Birgit Lorenz** (Betreuerin)
2. Gutachterin: **Prof. Dr. med. Birgit Aßmus**

Tag der Disputation: 09.05.2025

*Für meine größten Stützen.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	1
1.1 Frühgeburt	3
1.2 Frühgeborenenretinopathie	6
1.2.1 Epidemiologie	6
1.2.2 Physiologische Entwicklung der Netzhaut	7
1.2.3 Ätiologie und Pathogenese der ROP	9
1.2.4 Risikofaktoren	9
1.2.5 Klassifikation	10
1.2.6 Screening und deutsche Leitlinien	18
1.2.7 Screeninguntersuchung	20
1.2.8 Diagnostik	20
1.2.9 Therapiemöglichkeiten	23
1.3 Telemedizin	28
<b>2. Zielsetzung</b>	30
<b>3. Material und Methoden</b>	31
3.1 Studiendesign	31
3.2 Studienteilnehmer	32
3.3 Datenerhebung und Dokumentation	32
3.4 Statistische Auswertung	32
<b>4. Ergebnisse</b>	33
4.1 Demografische Parameter	33
4.2 Screenings	36
4.2.1 Zeitliche Entwicklung	37
4.2.2 Neonatologische Parameter gescreenter Kinder	38
4.3 ROP-Diagnosen	44
4.3.1 Demografie und ROP-Charakteristik	44
4.4 Behandlungen	53
<b>5. Diskussion</b>	61

5.1 Vergleich: Gießener Vor-Ort- und Siegener telemedizinisches Screening	62
5.2 Auswirkung der Leitlinien-Änderung	65
5.3 Nationaler und internationaler Vergleich	68
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>70</b>
<b>7. Summary</b>	<b>71</b>
<b>8. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>72</b>
<b>9. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>74</b>
<b>10. Tabellenverzeichnis</b>	<b>76</b>
<b>11. Literaturverzeichnis</b>	<b>79</b>
<b>12. Publikationsverzeichnis</b>	<b>96</b>
<b>13. Ehrenwörtliche Erklärung</b>	<b>97</b>
<b>14. Danksagung</b>	<b>98</b>

## 1. Einleitung

Die akute Frühgeborenenretinopathie ("retinopathy of prematurity" [ROP]) stellt eine seltene postnatale Reifungsstörung der retinalen Gefäße dar und zählt immer noch zu den wenigen vermeidbaren und gleichzeitig häufigsten Erblindungsursachen bei Kindern sowohl in Deutschland als auch global [73,38,39,26]. Eine vorzeitige Geburt kann erhebliche negative Auswirkungen auf die normale Gefäßentwicklung der Netzhaut haben und in schweren Fällen, aufgrund der vermehrten Gefäßproliferation, unbehandelt zu einer traktiven Netzhautablösung (= Amotio retinae) mit nachfolgender Erblindung führen. Die Zahl der extrem früh geborenen Kinder nimmt zu, und ihre Überlebenschancen steigen stetig. Dadurch erhöht sich die Inzidenz behandlungsbedürftiger ROP-Fälle, auch wenn bei nicht extrem Frühgeborenen durch verbesserte neonatologische Versorgung die Anzahl therapiebedürftiger ROP-Erkrankungen sinkt [4]. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Aufklärung sowie Früherkennung und folglich eines adäquaten ROP-Screenings, um eine zeitnahe, potentiell Visus-erhaltende Therapie einzuleiten [66].

Diese Arbeit analysiert die Ergebnisse zweier deutscher Kliniken mit unterschiedlichen Screening-Methoden über einen Zeitraum von 10 Jahren. Während die Universitätsklinik Gießen Frühgeborene durch ein Augenärzte-Team vor Ort untersuchte und diagnostizierte, erfolgte die Untersuchung in der Siegener DRK-Kinderklinik durch Pädiater mittels einer Weitwinkelfunduskamera und die Bildbefundung auf telemedizinischer Basis durch das selbe Augenärzte-Team der Universitätsklinik Gießen.

Das Ziel dieser Arbeit sind die Bewertung und der Vergleich der Effektivität und Sicherheit dieser zwei unterschiedlichen ROP-Screening-Ansätze an den beiden deutschen Level-1-Perinatalzentren. Dabei soll analysiert werden, ob die beiden Ansätze - das universitäre Vor-Ort-Screening oder der telemedizinische nicht-universitäre Ansatz - in Bezug auf die ROP-Früherkennung und -Behandlung gleich effizient und sicher sind oder welche Unterschiede bestehen. Des Weiteren erfolgt die Einordnung dieser Ergebnisse in den nationalen und internationalen Kontext, ein Vergleich zweier deutscher ROP-Leitlinien (S1 und S2k) sowie deren Einfluss auf die gescreente Studienkohorte.

In den folgenden Abschnitten dieser Einleitung werden die Grundlagen erläutert, die ein besseres Verständnis der ROP ermöglichen und sodann zum Herzstück dieser Dissertation hinführen.

## 1.1 Frühgeburt

Eine Frühgeburt wird als Geburt vor dem Abschluss der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) klassifiziert. Dabei lassen sich drei spezifische Kategorien unterscheiden: Die moderat-späten Frühgeborenen (32. bis < 37. SSW), sehr Frühgeborene (28. bis < 32. SSW) und extrem Frühgeborene (< 28. SSW). Die moderat-späte Frühgeburt stellt den überwiegenden Anteil dar [12,6,14].

Frühgeborene werden basierend auf ihrem Geburtsgewicht (GG) in die folgenden Kategorien eingeteilt: unter 2500 g (LBW – low birth weight), unter 1500 g (VLBW – V very low birth weight) und unter 1000 g (ELBW – extremely low birth weight) [112].

Die Grenze zur Lebensfähigkeit ist in den verschiedenen Ländern unterschiedlich definiert. In Deutschland und Österreich liegt sie bei 22+0 SSW [7]. Im Jahr 2019 betrug der Anteil der Frühgeburten in Deutschland 8,2 %, wie aus dem Bericht des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) hervorgeht [62]. In Österreich wird eine Frühgeburtenrate von 7,5 % verzeichnet, basierend auf Daten des Geburtenregisters, während sie in der Schweiz bei 6,7 % liegt [36,116].

Laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden weltweit jährlich etwa 14,9 Millionen Kinder vor Vollendung der 37. SSW geboren [14]. In Europa variiert die Rate der Frühgeburten zwischen 5,4 % in Litauen und 12,0 % in Zypern, wie der Europäische Perinatal-Gesundheitsbericht von 2015 zeigt [130,30]. In Deutschland hat sich die Frühgeburtenrate seit dem Jahr 2008 bei ca. 8 % eingependelt, wie aus dem Bericht des IQTIG von 2017 hervorgeht [61].

Frühgeburlichkeit ist ein signifikanter Faktor für Morbidität und Mortalität in der Perinatalzeit. Weltweit verzeichnen wir jährlich den Verlust von über 965.000 Frühgeborenen in den ersten Lebensmonaten und weitere 125.000 Kinder sterben innerhalb der ersten fünf Jahre ihres Lebens als Folge einer vorzeitigen Geburt [12].

Die perinatale Sterblichkeitsrate in Deutschland lag im Jahr 2017 bei 33,4 % für Kinder, die vor der 28. SSW geboren wurden. Dieser Wert ist nahezu 300-mal höher als bei termingeborenen Kindern, deren Sterblichkeitsrate bei 0,13 % liegt. Für Kinder, die zwischen der 28. und 31. SSW respektive zwischen der 32. und 36. SSW geboren werden, beträgt die perinatale Mortalitätsrate 8,0 % bzw. 1,6 % [61].

Dank Innovationen in der perinatalen Intensivmedizin hat sich die Überlebensrate von extrem frühgeborenen Kindern verbessert [14,54]. Eine norwegische Studie, die Frühgeborene zwischen der 22. und 26. SSW in den Jahren 2013-2014 analysierte, zeigte eine 1-Jahres-Überlebensrate von 18 % bei Geburt in der 22. SSW und bis zu 90 % bei der Geburt in der 26. SSW. Unter den Überlebenden des ersten Lebensjahres wurde bei 55 % eine schwere neonatale Morbidität festgestellt [117]. Im Vergleich dazu war die 1-Jahres-Überlebensrate für Frühgeborene in Deutschland in den Jahren 1997-1999 ähnlich hoch [100].

Eine weitere schwedische Studie aus den Jahren 2004-2007 ergab eine 1-Jahres-Überlebensrate für extrem Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 27 SSW, zwischen 9,8 % bei der 22. SSW und 85 % bei der 26. SSW [31]. Auch hier zeigte sich mit steigendem Gestationsalter eine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit. Dies bestätigen auch die Daten aus der deutschen Studie von 1997-1999, die eine Überlebensrate zwischen 30 % bei Geburt in der 23. SSW und 82,4 % in der 26. SSW berichtete [100].

Zu den prädisponierenden Faktoren für Frühgeburten gehören unter anderem genetische Dispositionen, Infektionen, psychosozialer Stress, anatomische Anomalien des Fetus, Mehrlingsschwangerschaften, Häufigkeiten und Abstände von Schwangerschaften sowie das mütterliche Alter und ihre Komorbiditäten [12,14].

Zu den häufigsten akuten Komplikationen frühgeborener Kinder gehören das Atemnotsyndrom, Apnoe-Phasen, ROP, persistierender Ductus arteriosus, arterielle Hypotonie, pulmonale Hypertonie, nekrotisierende Enterokolitis, Gehirnblutungen, periventriculäre Leukomalazie, Hydrocephalus und diverse Infektionen.

Chronische Beeinträchtigungen sind: Bronchopulmonale Dysplasie, Sehstörungen, Myopie, teilweise Erblindung, pulmonale und arterielle Hypertonie, Zerebralparese, Hörverlust und neurokognitive Entwicklungsstörungen [12,51,59,93,112].

Außerdem konnte durch mehrere Studien festgestellt werden, dass Frühgeborene eine reduzierte axiale Länge des Auges, eine flachere vordere Augenkammer, eine stärker gekrümmte Hornhaut und eine dickere Linse aufweisen [25,32,35]. Diese Abweichungen sind bei Kindern, die an einer ROP erkrankt sind, verstärkt ausgeprägt und erhöhen das Risiko für Ametropien (= Fehlsichtigkeiten) [25].

Durch den medizinischen Fortschritt in der perinatalen Intensivmedizin und der postpartalen, neonatologischen Versorgung, die erhöhten Mehrlingsschwangerschaften als Folge der Fertilitätsmedizin, sowie das höhere mütterliche Alter ist der Anteil an Frühgeborenen innerhalb der letzten Jahrzehnte gestiegen und damit auch die assoziierten Erkrankungen wie die ROP [14,54,55,79]. Die ROP tritt hauptsächlich bei extrem frühgeborenen Kindern auf, die etwa 5 % aller Frühgeburten ausmachen. Allerdings können auch Frühgeborene mit einem moderat frühen Geburtszeitpunkt betroffen sein, die 10 bis 15 % aller Frühgeburten darstellen [15,40].

Zum besseren Verständnis der folgenden Kapitel erfolgt eine Erklärung der wichtigsten Begrifflichkeiten im Rahmen der Frühgeburt:

Das **Gestationsalter (GA)** wird als die Zeit zwischen dem 1. Tag der letzten Regelblutung der Mutter und Geburt definiert (= Schwangerschaftswochen / SSW) und wird in Wochen + Tagen angegeben, zum Beispiel: 26+4 SSW.

Das **postnatale Alter (PNA)** beschreibt das Lebensalter seit der Geburt und wird in Wochen + Tagen angegeben.

Das **postmenstruelle Alter (PMA)** ist die Summe aus GA und PNA und wird ebenfalls in Wochen + Tagen angegeben.

## **1.2 Frühgeborenenretinopathie**

Die Frühgeborenenretinopathie, auch bekannt als Retinopathia praematurorum (RPM) oder im Englischen als Retinopathy of Prematurity (ROP), stellt eine signifikante Erkrankung der Netzhaut dar [73]. Diese Pathologie manifestiert sich insbesondere bei extrem unreifen Frühgeborenen. Die klinischen Auswirkungen dieser Erkrankung sind gravierend, da sie zu einer erheblichen Funktionsminderung der Sehfähigkeit führen und im fortgeschrittenen Stadium zur Erblindung [60, 64,106,2].

Historisch gesehen wurde die ROP erstmals als "retrolentale Fibroplasie" von Terry im Jahr 1942 beschrieben [118]. In dieser Erstbeschreibung wurde das Endstadium der Erkrankung charakterisiert, welches durch eine komplette Ablösung der Netzhaut und eine anschließende Verklebung hinter der Augenlinse gekennzeichnet ist. Aktuelle Forschungsanstrengungen konzentrieren sich insbesondere auf die detaillierte Erforschung der Pathogenese [114,45]. Parallel dazu wird intensiv nach potenziellen Risikofaktoren gesucht, die zur Entstehung oder Verschlechterung der ROP beitragen können [106,21,97]. Ein weiterer zentraler Forschungsbereich betrifft die Entwicklung und Optimierung von Screeningmethoden und die Einführung von Telemedizin [84,33,83,128,78].

Die ROP stellt als weitgehend vermeidbare Erblindungsursache eine ernstzunehmende ophthalmologische und pädiatrische Herausforderung dar, die kontinuierliche wissenschaftliche Aufmerksamkeit erfordert, um Diagnose, Management und letztlich die Prognose für betroffene Patienten zu verbessern.

### **1.2.1 Epidemiologie**

Die Prävalenz der ROP variiert weltweit erheblich. Während die Inzidenz von schweren ROP-Formen in entwickelten Ländern durch verbesserte neonatologische Versorgung und Screening-Programme abgenommen hat, zeigt sich in Schwellen- und Entwicklungsländern aufgrund der steigenden Überlebensrate von Frühgeborenen ohne adäquate neonatologische Versorgung ein Anstieg [43]. Schätzungen zufolge sind jährlich weltweit etwa 185.000 Frühgeborene von ROP betroffen, von denen 20.000 (10,8%) erblinden [16]. Studien haben gezeigt, dass die ROP-Inzidenz zwischen verschiedenen geografischen Regionen variiert. Beispielsweise haben in einer amerikanischen Studie schwarze Frühgeborene trotz eines relativ niedrigen

Gestationsalters und Geburtsgewichts im Vergleich zu den kaukasischen und asiatischen Frühgeborenen eine niedrigere ROP-Inzidenz aufgewiesen [128].

Mit der weiteren Verbesserung der neonatologischen Versorgung wird erwartet, dass die ROP-Inzidenz abnehmen wird. In Schwellenländern könnten jedoch ohne entsprechende Interventionen sowie Bildungs- und Aufklärungsmaßnahmen weiterhin hohe ROP-Raten auftreten [99].

### **1.2.2 Physiologische Entwicklung der Netzhaut**

Um die ROP zu verstehen, ist es zunächst entscheidend, die physiologische Entwicklung der menschlichen Retina zu kennen, um pathologische Veränderungen entsprechend beurteilen zu können.

#### ***Zelldifferenzierung***

Die Retina als neuroektodermales Gewebe an der Rückwand des Auges spielt eine entscheidende Rolle in der visuellen Wahrnehmung. Ihre Entwicklung ist ein komplexer Prozess, der bereits im embryonalen Stadium beginnt und sich bis in die postnatale Phase fortsetzt. Zwischen der 3. und 4. SSW zeigen sich erste Anzeichen der Augenentwicklung. Das Neuroektoderm differenziert sich zum Augenbecher (optischer Becher). Der Augenbecher besteht aus zwei Schichten: dem inneren und äußeren Augenbecher. In der 6. SSW entwickelt sich der innere Augenbecher, bestehend aus neuronalen Zellen, weiter zur mehrschichtigen Netzhaut, die Photorezeptoren (Stäbchen- und Zapfenzellen) enthalten wird - die lichtempfindlichen Zellen der Netzhaut. Aus den neuronalen Zellen bilden sich auch die Bipolarzellen, Ganglienzellen, horizontalen sowie amakrinen Zellen. Diese organisieren sich in spezifischen Schichten, wodurch die lamellare Struktur der Netzhaut entsteht [53]. Die äußere Schicht des Augenbechers enthält die Pigmentgranula und wird zum retinalen Pigmentepithel [9, 28].

Die Synaptogenese, also die Bildung von Synapsen zwischen den neuronalen Zellen, beginnt im fetalen Stadium und setzt sich in den ersten Lebensmonaten fort. Dieser Prozess ist entscheidend für die korrekte Signalübertragung innerhalb der Netzhaut und von der Netzhaut zum Gehirn. Nach der Geburt setzt sich die Reifung der Netzhaut fort. Die Photorezeptoren, insbesondere die Zapfen, die für das Farbsehen verantwortlich sind, entwickeln sich in den ersten Lebensmonaten weiter. Dies erklärt, warum Neugeborene eine eingeschränkte Farbwahrnehmung haben, die sich mit der Zeit

verbessert [48]. Gleichzeitig wird die vollständige Entwicklung der Fovea, dem Punkt des schärfsten Sehens auf der Netzhaut, erst etwa sechs Monate nach der Geburt erreicht, was die geringe Sehschärfe bei Geburt erklärt [28,63].

### ***Vaskulogenese und Angiogenese***

In der 7. SSW zeichnet sich die frühe Bildung embryonaler Blutgefäße ab durch die Entstehung der Arteria (A.) und Vena (V.) hyaloidea innerhalb der Spalte des Augenbechers, welche sich zum künftigen Sehnerv entwickelt. Diese Gefäße versorgen den Glaskörper sowie die Linse mit Nährstoffen. Bis zur 21. SSW verschließen sich die im Glaskörper befindlichen Gefäßstrukturen, wobei die proximalen Segmente als A. und V. centralis retinae bestehen [28,69].

Innerhalb des fetalen Kreislaufs unterteilt sich die Entwicklung der Netzhautgefäße in zwei wesentliche Prozesse: die Vaskulogenese und die Angiogenese. Die Vaskulogenese, der Prozess der Gefäßneubildung, setzt zwischen der 14. und 15. SSW ein. Dabei entstehen aus mesenchymalen Vorläuferzellen die ersten Gefäßstrukturen, die den inneren Gefäßplexus der Netzhaut formen. Aus diesem Geflecht entwickeln sich primär die zentralen Netzhautgefäße, die jedoch nicht die peripheren Bereiche der Netzhaut oder die Fovea erreichen. Dieser Entwicklungsabschnitt ist üblicherweise mit der 21. SSW abgeschlossen. Die Entwicklung weiterführender Netzhautgefäße erfolgt anschließend durch die Angiogenese, also die Aussprossung neuer Gefäße aus bereits existierenden. Dieser Vorgang nimmt seinen Anfang in der 17. bis 18. SSW [69]. Die Ausbildung der Gefäßstrukturen erstreckt sich bis zur Ora serrata im nasalen Bereich um die 36. SSW und erreicht die temporalen Regionen zum Zeitpunkt der Geburt [56,24,114].

Ein wesentlicher Anstoß für die Angiogenese ist der relative Sauerstoffmangel (= Hypoxie), der durch eine zunehmende metabolische Aktivität und den damit verbundenen erhöhten Sauerstoffbedarf entsteht. Im Zuge einer relativen Hypoxie im fetalen Gewebe wird der Transkriptionsfaktor Hypoxie-induzierter Faktor (HIF-alpha) aktiviert, welcher wiederum die Produktion des Endothelwachstumsfaktor VEGF (Vascular endothelial growth factor IV) in Astrozyten und Müller-Zellen stimuliert. VEGF spielt eine zentrale Rolle als Wachstumsfaktor im Prozess der Angiogenese [56,114].

### **1.2.3 Ätiologie und Pathogenese der ROP**

Die ROP ist noch nicht vollständig erforscht und das Ergebnis einer komplexen Interaktion zwischen vaskulären, metabolischen und entzündlichen Prozessen. Ab der 13. SSW beginnt, ausgehend von der Papille, die Vaskularisation der Netzhaut [56,22]. Mit dem errechneten Geburtstermin ist die Vaskularisation in der 40. SSW physiologisch abgeschlossen [114,110].

Die Erkrankung zeichnet sich durch zwei Hauptphasen aus: In der ersten Phase (ca. 22. bis 30. Woche des PMA) erleben Frühgeborene einen signifikanten Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks im Vergleich zu den Bedingungen im Mutterleib [114,89,92]. Diese abrupte Veränderung führt zusammen mit der oft notwendigen externen Sauerstoffzufuhr nach der Geburt zu einer reduzierten Produktion von Wachstumsfaktoren wie VEGF, was die Angiogenese verlangsamt. Durch den Mangel an VEGF kommt es zu einer unzureichenden Vaskularisierung. Dies führt zur Schädigung und zum Absterben von Endothelzellen sowie zum Verschluss der Blutgefäße. Schließlich bewirkt die daraus resultierende relative Hypoxie die Apoptose der Endothelzellen [114,109].

Die zweite Phase beginnt etwa ab der 32. bis 34. Woche des PMA und ist durch eine verstärkte Proliferation der Blutgefäße gekennzeichnet, ausgelöst durch den gesteigerten Sauerstoffbedarf des wachsenden Gewebes. Dies führt zu einer relativen Hypoxie, die eine Kette von Reaktionen auslöst, einschließlich der Aktivierung von HIF-alpha und einer erhöhten Freisetzung von VEGF. Die resultierende übermäßige Gefäßneubildung kann unkontrolliert erfolgen und zu Komplikationen wie einer Netzhautablösung führen, da die neu gebildeten Gefäße in den Glaskörper hineinwachsen und die Netzhaut Richtung Glaskörper abheben. Gleichzeitig sind diese neugebildeten Gefäße strukturell insuffizient und instabil, wodurch sie leicht Blutungen verursachen können [114,110,92].

#### **1.2.4 Risikofaktoren**

Die ROP ist eine multifaktorielle Erkrankung, deren Entstehung durch eine Vielzahl von Risikofaktoren beeinflusst wird. Die Hauptprädiktoren sind ein niedriges Geburtsgewicht (GG) und Gestationsalter (GA) [114,47,71]. Mit abnehmender Schwangerschaftsdauer steigt die Größe der avaskulären Bereiche in der Netzhaut, wodurch das Risiko für die Entstehung einer ROP zunimmt. Sehr früh geborene Kinder sind zudem länger einer Umgebung ausgesetzt, die für sie physiologisch unangemessen ist, was das Risiko für Netzhautschäden und die Krankheitsentwicklung erhöht [47]. Denn die Dynamik der

Krankheitsentwicklung ist eng mit den Veränderungen des Sauerstoffangebots und den daraus folgenden Schwankungen des VEGF-Spiegels verbunden. Risikobehaftete Therapien oder Erkrankungen sind Bluttransfusionen, eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), Atemnotsyndrom, konsekutive Thrombozytopenien, bronchopulmonale Dysplasie (BPD) und intraventrikuläre Hirnblutungen [12,45]. Daher ist es naheliegend, dass die Gabe von Sauerstoff nach der Geburt, besonders bei variablen Konzentrationen, ein wesentlicher Risikofaktor ist [47]. Dies stellt die Pädiater vor eine Herausforderung, denn niedrigere Sauerstoffsättigungswerte erhöhen das Letalitätsrisiko sowie das Risiko für die Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis. Auch eine unzureichende Gewichtszunahme nach der Geburt, die mit niedrigen IGF-1-Werten (=Insulin-like growth factor 1) einhergeht, steht in Verbindung mit einem schweren Krankheitsverlauf. IGF-1, dessen Produktion nicht direkt von Sauerstoffkonzentrationen abhängt, spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese, indem es das Wachstum der Netzhautgefäße in der Frühphase beeinflusst und in der späteren Phase die angiogene Wirkung von VEGF moduliert [109,101].

Omega-3-Fettsäuren, die der Körper nicht selbst produzieren kann, tragen ebenfalls zur Krankheitsdynamik bei. Sie fördern einerseits die schnelle Vaskularisierung der avaskulären Netzhaut in der ersten Phase und wirken andererseits in der zweiten Phase antiangiogen. Ihr Mangel kann daher in beiden Phasen die Krankheitsentwicklung verschlechtern [114,101,44]. Tierstudien haben einen schützenden Effekt von Omega-3-Fettsäuren auf die Entwicklung von retinalen Neovaskularisationen gezeigt, was nahelegt, dass eine frühzeitige Supplementierung bei Frühgeborenen einen positiven Einfluss auf die Krankheitsentwicklung und den -verlauf haben könnte [113,24]. Es gibt auch Hinweise auf genetische Prädispositionen, wobei bestimmte Genotypen, u. a. im BDNF-Gen (brain-derived neurotrophic factor), mit einem erhöhten ROP-Risiko in Verbindung gebracht werden [14,52,81].

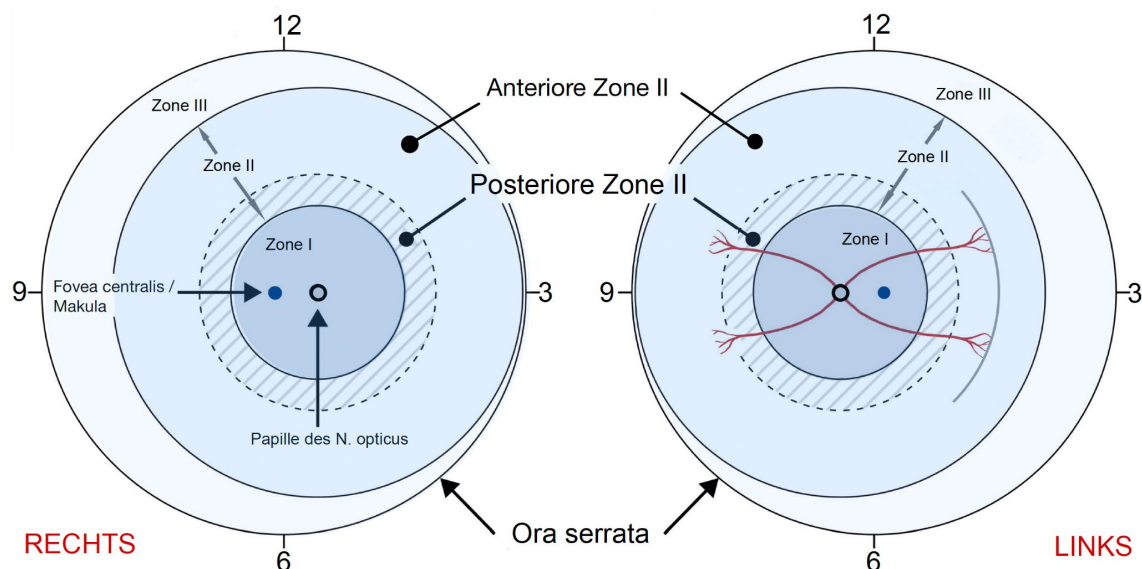
### **1.2.5 Klassifikation**

Eine präzise Klassifikation und Diagnose der ROP ist von zentraler Bedeutung, um eine adäquate Behandlung und Überwachung sicherzustellen. Über die Jahre hinweg wurden verschiedene Klassifikationssysteme entwickelt und angepasst, um den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und klinischen Beobachtungen gerecht zu werden. Die erste bedeutende Klassifikation der ROP wurde 1984 durch das "Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity" als ICROP (International Classification of Retinopathy of Prematurity) vorgestellt. Diese Klassifikation legte den Grundstein für die

systematische Kategorisierung der Erkrankung und bot eine klare Struktur, um den Schweregrad und die Ausdehnung der ROP zu beschreiben. Besonders hervorzuheben sind hier die Einführung von drei Zonen, die den Ort der Erkrankung beschreiben, die Definition von fünf Stadien, die den Schweregrad der ROP darstellen, sowie die Beschreibung der "Plus"-Krankheit, die eine Verschlechterung der ROP anzeigt [3]. Mit der Weiterentwicklung des Verständnisses der ROP wurde die Klassifikation entsprechend aktualisiert. Eine bedeutende Überarbeitung wurde 2005 durch das „International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity“ (ICROP) vorgenommen. In dieser Überarbeitung wurde die Beschreibung der "Plus"-Krankheit erweitert und der Begriff "aggressive posterior ROP (A-ROP)" für eine besonders aggressive Form der Erkrankung eingeführt [12,60,22,81]. Die aktuelle Überarbeitung der internationalen Klassifikation erfolgte im Jahr 2021 zur ICROP 3rd Edition [22].

### Zoneneinteilung

Die Netzhaut wird in drei spezifische Zonen unterteilt, basierend auf der zentralen Vaskularisationsgrenze insbesondere bei einer nicht vollständig vaskularisierten Netzhaut. Anhand von konzentrischen Kreisen um die Papille des N. opticus erfolgt die Zoneneinteilung (siehe **Abb. 1**):



**Abb. 1: ROP-Zoneneinteilung**, modifiziert gemäß der internationalen Klassifikation ICROP 3rd Edition [22].

**Zone I** umfasst den zentralen Bereich der Netzhaut, der die Papille umgibt, mit einem Radius, der das Doppelte des Abstands zwischen der Papille und der Makula beträgt.

**Zone II** erstreckt sich weiter nach außen bis zur nasalen Ora serrata, wobei der Radius durch den Abstand von der Papille bis zur nasalen Ora serrata definiert wird. Diese Zone

wird zusätzlich unterteilt in die **posteriore Zone II** (pZ II) und die **anteriore Zone II** (aZ II), wobei letztere weiter peripher liegt.

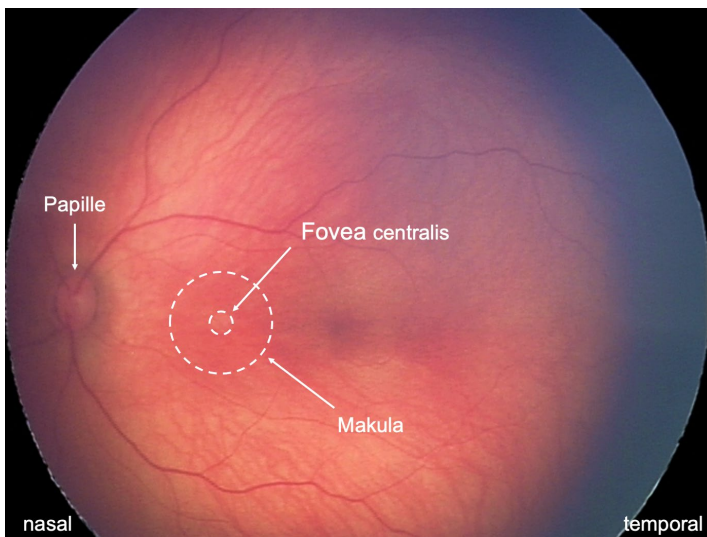
**Zone III**, auch als temporale Netzhautsichel bekannt, liegt zwischen Zone II und der temporalen Ora serrata [87,89,85,22].

### **Stadieneinteilung**

Die ROP wird in verschiedene Stadien unterteilt, die jeweils spezifische morphologische Charakteristika aufweisen. **Tabelle 1** dient als Übersicht der Stadien. Wenn ein Netzhautbefund mehrere ROP-Stadien aufzeigt, erfolgt die Klassifikation stets nach dem höheren, fortgeschritteneren Stadium.

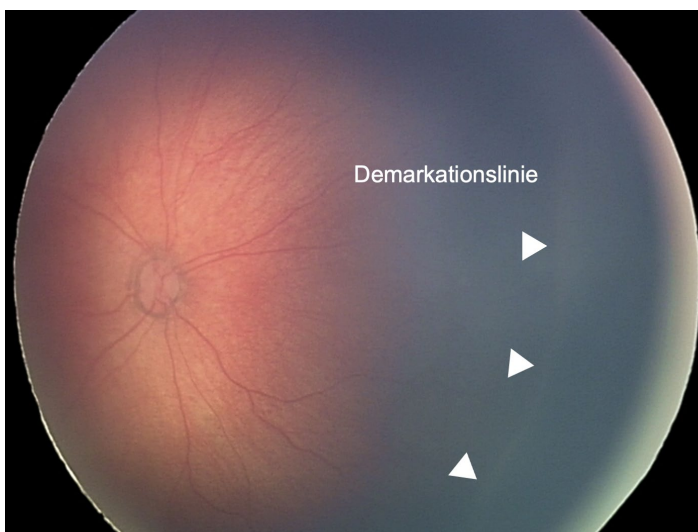
<b>Tabelle 1: Stadieneinteilung gemäß ICROP 3rd Edition</b>	
<b>Stadium 1</b>	Dünne weiße Demarkationslinie in Netzhautniveau
<b>Stadium 2</b>	Prominente Leiste über dem Netzhautniveau
<b>Stadium 3</b>	Prominente Leiste und extraretinale fibrovaskuläre Proliferation
<b>Stadium 4a</b>	Partielle Netzhautablösung ohne Makulabeteiligung
<b>Stadium 4b</b>	Partielle Netzhautablösung <u>mit</u> Makulabeteiligung
<b>Stadium 5a</b>	Vollständige Netzhautablösung mit offenem Trichter (funduskopisch sichtbarer Papille)
<b>Stadium 5b</b>	Vollständige Netzhautablösung mit geschlossenem Trichter (funduskopisch <u>nicht</u> sichtbarer Papille)
<b>Stadium 5c</b>	Vollständige Netzhautablösung mit Veränderungen vorderer Augenabschnitte (Verlagerung der Linse, deutliche Abflachung der Vorderkammer, iridokapsuläre Adhäsionen)

Die **Abb. 2** zeigt den **Normalbefund** der Netzhaut am Beispiel eines Siegener Frühgeborenen.



**Abb. 2: RetCam Fundusbild, linkes Auge: Normalbefund.** Darstellung einer gesunden, peripheren Netzhaut. Mit freundlicher Genehmigung der Siegener DRK-Kinderklinik mit augenärztlicher Befundung durch Dr. M. Andrassi-Darida.

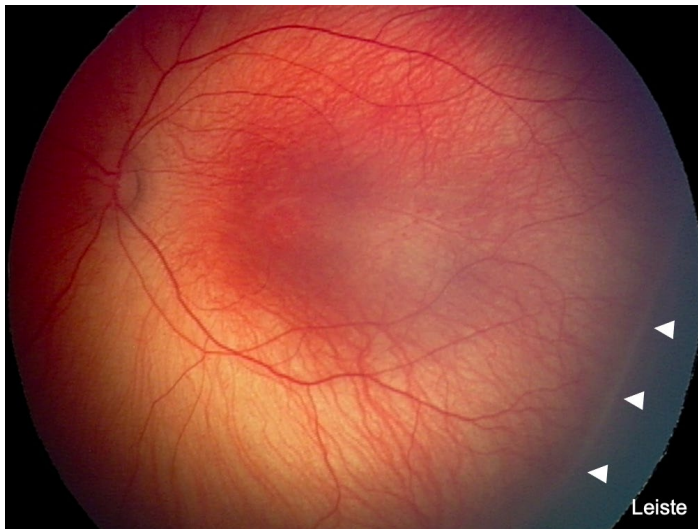
**Stadium 1** (siehe **Abb. 3**) zeigt eine dünne, flache, weiße Demarkationslinie auf Netzhautniveau, die den vaskulären vom avaskulären Bereich trennt. Die Linie wird



**Abb. 3: RetCam Fundusbild, linkes Auge: ROP Stadium 1 in Zone III.** Papille regelrecht, Makula ohne Wallreflex, temporal in Zone III Demarkationslinie, keine Plus-Disease. Mit freundlicher Genehmigung der Siegener DRK-Kinderklinik mit augenärztlicher Befundung durch Dr. M. Andrassi-Darida.

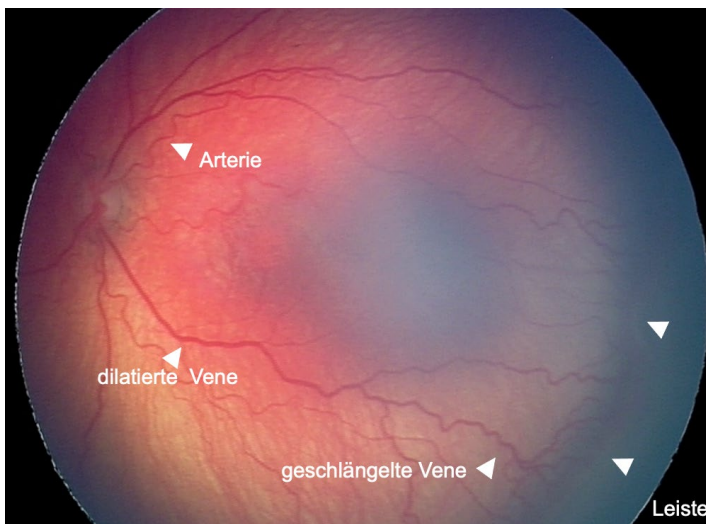
durch Spindelzellen gebildet [60,3,87,22].

In **Stadium 2** (siehe **Abb. 4**) entwickelt sich eine prominente, weißlich bis rosa gefärbte, erhabene Leiste im Bereich der Demarkationslinie, zwischen dem zentralen vaskulären und peripheren nicht-vaskulären Bereich. Die rosa bis leicht rötliche Färbung entsteht durch arteriovenöse Shunts und die resultierende Hyperämie in der Leiste. Die Leiste ragt leicht über das Netzhautniveau hinaus [60,3,87,22].

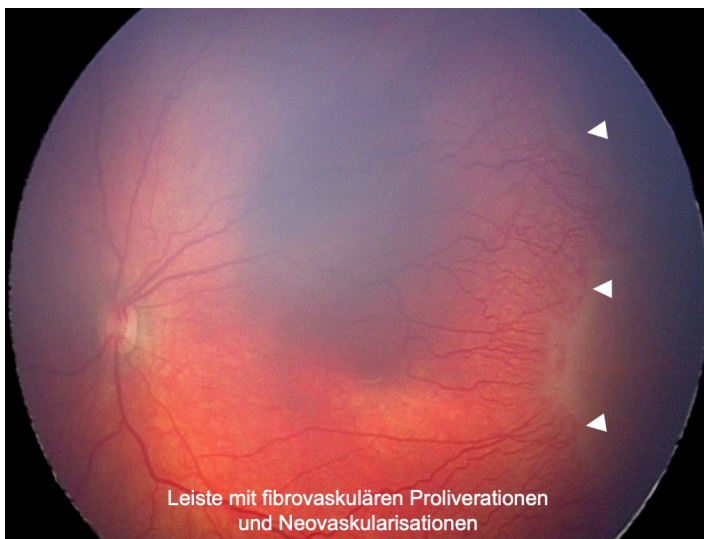


**Abb. 4: RetCam Fundusbild, linkes Auge: ROP Stadium 2 in anteriorer Zone II.** Papille regelrecht, Makula ohne Wallreflex, zirkulär Leiste in mittelperipherer Zone II, keine Plus-Disease. Mit freundlicher Genehmigung der Siegener DRK-Kinderklinik mit augenärztlicher Befundung durch Dr. M. Andrassi-Darida.

Das **Stadium 3** (siehe **Abb. 5** und **Abb. 6**) zeichnet sich durch eine noch prominentere Leiste und extraretinale Proliferationen/Neovaskularisationen aus, die von der Leiste ausgehen und sich in den Glaskörper hinein erstrecken. Abhängig von ihrer Ausdehnung werden sie in Bezug auf ihre Lage in Uhrzeiten beschrieben und nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) klassifiziert [60,3,87,22].



**Abb. 5: RetCam Fundusbild, linkes Auge: ROP Stadium 3, mittelperiphere Zone II mit Prä-Plus.** Papille randscharf, vital, zirkulär Leiste in mittelperipherer Zone II, temporal mit extraretinalen Proliferationen, Prä-Plus: Arterien geschlängelt (=Tortuositas vasorum), Venen leicht dilatiert mehr peripher als papillennah. Mit freundlicher Genehmigung der Siegener DRK-Kinderklinik mit augenärztlicher Befundung durch Dr. M. Andrassi-Darida.



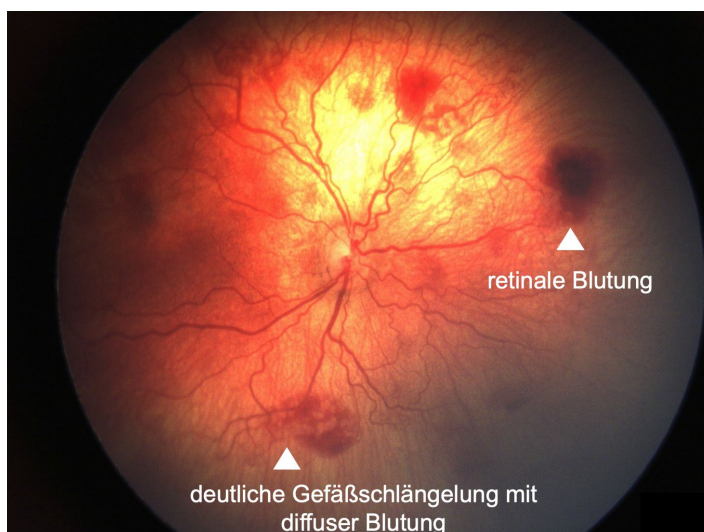
**Abb. 6: RetCam Fundusbild, linkes Auge: ROP Stadium 3, Zone II mit Plus-Disease.** Papille klein, zirkulär in zentraler Zone II: Leiste, mit Proliferationen temporal, Gefäßdilatation und -schlängelung in allen Quadranten. Mit freundlicher Genehmigung der Siegener DRK-Kinderklinik mit augenärztlicher Befundung durch Dr. M. Andrassi-Darida.

Neben den grundlegenden Stadien gibt es zusätzliche Klassifikationen, die spezifische morphologische und pathophysiologische Aspekte der Erkrankung beschreiben. Die **Plus-Disease** (siehe **Abb. 6**) ist durch eine vermehrte arterielle Gefäßschlängelung, bekannt als Tortuositas vasorum am hinteren Augenpol (Zone I), sowie venöse Dilatation gekennzeichnet. Die Plus-Disease ist ein Zeichen für einen hohen Spiegel angiogener Wachstumsfaktoren mit einem hohen Progressionsrisiko der Erkrankung. Bei der **Prä-Plus-Disease** (siehe **Abb. 5**) handelt es sich um eine Abstufung der Plus-Disease und eine abnorme Erscheinung der peripapillären Gefäße. Es zeigen sich eine leicht vermehrte arterielle Gefäßschlängelung und venöse Dilatation. Diese Symptome erreichen jedoch nicht die volle Ausprägung der Plus-Disease. Die Prä-Plus-Disease wird als Zeichen einer geringer erhöhten ROP-Aktivität interpretiert, gibt Auskunft über den Schweregrad und wird diagnostiziert, wenn mindestens zwei Quadranten betroffen sind [60,125,86,94].

**Stadium 4a und 4b** sind ausgehend von den fibrovaskulären Proliferationen durch partielle Netzhautablösungen gekennzeichnet, wobei die Makula nur im Stadium 4b betroffen ist. **Stadium 5** ist die maximale Ausprägung der ROP und stellt eine vollständige Netzhautablösung dar (= komplette Ablatio retinae) [60,3,87,22].

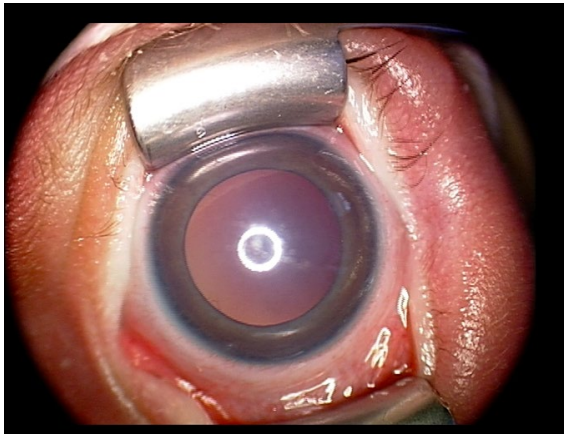
Die aggressive ROP (**A-ROP**) (siehe **Abb. 7**) ist eine seltene Sonderform, die sich durch einen rasch progredienten und aggressiven Verlauf auszeichnet, der hauptsächlich im Bereich des hinteren Augenpols auftritt. Unbehandelt kann ein Stadium 5 eintreten. Überwiegend betrifft die A-ROP die Zone 1 oder die posteriore Zone II und geht mit einer

ausgeprägten **Plus-Disease** und Neovaskularisationen einher. Dabei bilden sich Shuntgefäße (= abnormale Gefäßverbindungen zwischen Arterien und Venen) und es können Blutungen im Bereich der Vaskularisationsgrenze auftreten. Die genaue Definition dieser Sonderform wurde vom International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity im Jahr 2005 jedoch als herausfordernd beschrieben. Folgen der A-ROP können eine Irishyperämie, Pupillenrigidität und/oder Glaskörpertrübung sein. Die **Pupillenrigidität** tritt auf, wenn sich die Pupille trotz medikamentöser Mydriasis schlecht dilatiert. Die **Glaskörpertrübung** kann die Sichtbarkeit der Netzhaut beeinträchtigen. Außerdem kann sowohl eine **retinale** als

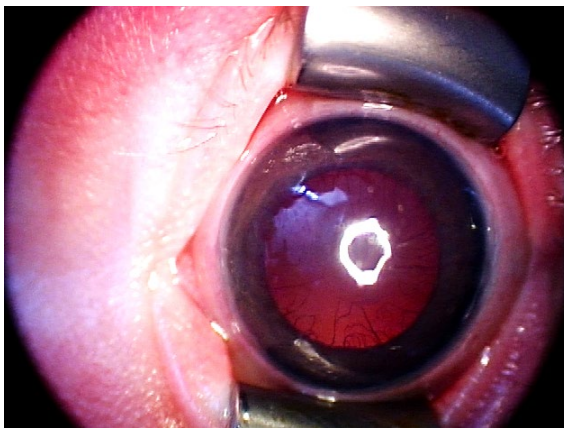


**Abb. 7: RetCam Fundusbild, rechtes Auge: A-ROP.** Die Vaskularisationsgrenze liegt in Zone I bis post. Zone II. Deutliche Gefäßschlängelung mit diffuser Blutung und Neovaskularisationen in allen 4 Quadranten. Mit freundlicher Genehmigung der Siegener DRK-Kinderklinik mit augenärztlicher Befundung durch Dr. M. Andrassi-Darida.

auch **vitreale Blutung** in verschiedenen Stadien der ROP auftreten [60,64,3,87,22]. Die **Threshold-Disease** ist essentiell für die Einschätzung der Behandlungsbedürftigkeit der ROP. Diese tritt ein, wenn in der Zone II eine Plus-Disease und eine extraretinale Proliferation über mindestens 5 zusammenhängende oder 8 nicht zusammenhängende Uhrzeiten vorliegen [2,86,20]. Folgend werden die zusätzlichen Befunde erläutert, die auf dem ROP-Dokumentationsbogen zur genaueren Erfassung hinterlegt sind: Die **Rubeosis iridis** beschreibt das Vorhandensein von Neovaskularisationen und Gefäßproliferationen in der Iris. Bei der **Tunica vasculosa lentis** handelt es sich um ein embryonales Gefäßhäutchen, das sich auf der Linsenvorderfläche (= Membrana pupillaris) befindet (siehe **Abb. 8**). Eine persistierende Tunica vasculosa ist ein Zeichen für eine vermehrte Füllung der Iris-Gefäße [22].



**Abb. 8: RetCam Übersichtsaufnahme des Auges ohne Tunica vasculosa lentis (Normalbefund, oben) und deutlich sichtbaren Resten der Tunica vasculosa lentis und (unten). Mit freundlicher Genehmigung der Siegener DRK-Kinderklinik mit augenärztlicher Befundung durch Dr. M. Andrassi-Darida.**



Diese zusätzlichen Klassifikationen ermöglichen es Klinikern, die ROP in ihrer Gesamtheit zu erfassen und gezielte therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Die vereinfachte Aufteilung der ROP-Erkrankung durch die "Early Treatment of Retinopathy of Prematurity" Gruppe (**ETROP**) soll die Entscheidungsfindung zur Therapie erleichtern und einen möglichst frühen Therapiebeginn ermöglichen. Nach dieser Klassifikation wird die ROP in 2 Typen unterteilt, diese werden in **Tabelle 2** verdeutlicht [75,27]. Demnach liegt bei der Typ-1 ROP ein hohes Risiko für eine Sehverschlechterung vor und es ist eine dringende Behandlung erforderlich. Die Typ-2 ROP weist ein geringeres Risiko auf und erfordert eine engmaschige Beobachtung. Eine Behandlung wird nur notwendig, wenn sich die Erkrankung verschlechtert.

<b>Tabelle 2: ROP- Einteilung gemäß der ETROP-Klassifikation</b>	
<b>Typ 1</b>	Zone I, Plus-Disease, ROP Stadium unabhängig Zone I, ROP Stadium 3 ohne Plus-Disease Zone II, ROP Stadium 2 oder 3 und Plus-Disease
<b>Typ 2</b>	Zone I, ROP Stadium 1 oder 2 ohne Plus-Disease Zone II, ROP Stadium 3 ohne Plus-Disease

## 1.2.6 Screening und deutsche Leitlinien

Neben den Klassifikationen wurden auch Leitlinien entwickelt, um die Diagnose, Behandlung und Überwachung der ROP zu standardisieren. Die "American Academy of Pediatrics" veröffentlichte 2013 eine umfassende Leitlinie [33]. In Deutschland wurde 1999 durch die Retinologische Gesellschaft eine spezifische Leitlinie eingeführt, die 2008 und 2020 überarbeitet wurden [23]: Die deutschen S1- und S2k-Leitlinien sind durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) entwickelt worden, um den aktuellen wissenschaftlichen und klinischen Erkenntnissen gerecht zu werden [66].

Ein genauer Vergleich dieser Leitlinien zeigt wesentliche Unterschiede in der Therapieindikation und den Screeningvoraussetzungen:

In der **S1-Leitlinie** war die Therapieindikation hauptsächlich auf den Schweregrad der ROP und die Anwesenheit bestimmter klinischer Merkmale ausgerichtet. Die Entscheidung zur Behandlung basierte auf der Identifizierung von "Schwellen-ROP", die durch eine bestimmte Anzahl von Uhrzeiten mit Plus-Krankheit und Stadien definiert wurde [66].

Die **S2k-Leitlinie** (konsensbasierte Leitlinie) ersetzt 2020 die S1-Leitlinie und greift den Begriff "Typ-1-ROP" auf, der eine präzisere Definition für die Therapieindikation bietet. Dies berücksichtigt sowohl den Schweregrad der ROP als auch die Zone der Erkrankung sowie die Anwesenheit einer Plus-Krankheit [87]. Dieser Ansatz ermöglicht eine präzisere individuelle und gezielte Behandlungsentscheidung.

Die S1-Leitlinie legte allgemeine Kriterien für das ROP-Screening fest. Die Empfehlungen basieren hauptsächlich auf dem Geburtsgewicht und dem Gestationsalter [66]. Die S2k-Leitlinie berücksichtigt zusätzlich Risikofaktoren wie den Verlauf der postnatalen Sauerstofftherapie, das Vorhandensein von systemischen Erkrankungen und den allgemeinen Gesundheitszustand des Frühgeborenen [87]. Dies ermöglicht Kinder mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer schweren ROP früher zu identifizieren werden können.

Diese Arbeit orientiert sich an der zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchungen geltenden S1-Leitlinie. Die Indikationen für die Teilnahme der Frühgeborenen am

Screening-Programm waren (1) ein GA unter 32+0 Wochen, unabhängig vom GG und einer zusätzlichen Sauerstoffgabe, oder (2) ein GG  $\leq$  1500 g bei nicht sicher bekannten GA oder (3) eine kumulierte 72-stündige postnatale Gabe von Sauerstoff zwischen einem GA von 32+0 und 36+0 Wochen. Die Screening-Untersuchungen wurden bis zum Erreichen einer stabilen Netzhaut-Situation oder des errechneten Entbindungstermins fortgeführt.

Nach S1-Leitlinie sollte das erste Screening in der 6. postnatalen Woche (PNA) erfolgen, allerdings nicht vor Erreichen eines PMA von 31+0 Wochen, da zu diesem Zeitpunkt die zweite, proliferative Phase einsetzt. Abhängig von der Vaskularisationsgrenze fanden nachfolgende Kontrollen im Abstand von einer bis zwei Wochen statt. Die Kontrollen mussten wöchentlich erfolgen, wenn unabhängig vom ROP-Stadium die Vaskularisationsgrenze in Zone I oder posteriorer Zone II lag oder bei Vorliegen einer Plus-Disease. Lag die Vaskularisationsgrenze in der Zone III, konnten die Kontrollen alle 3 Wochen erfolgen. Sollten sich die Befunde verbessern oder der berechnete Geburtstermin eintreten, kann der Zeitraum zwischen den Untersuchungen angepasst und verlängert werden. Gleichzeitig müssen bei rasch progredienten Befunden häufiger Kontrollen erfolgen. Die Überwachung kann abgeschlossen werden, sobald eine komplette Vaskularisation der Netzhaut bis zur Ora serrata vorliegt oder eine signifikante Besserung der Befunde nach dem kalkulierten Geburtstermin festgestellt wird.

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden auch im Hinblick auf die neue S2k-Leitlinie analysiert [87]. Die S2k-Leitlinie hat für den Einschluss in das Screening-Programm (1) die GA-Grenze auf 31+0 Wochen herabgesetzt (bei nicht sicher bekanntem GA ein GG unter 1500 g) unabhängig von einer zusätzlichen Sauerstoffgabe. Darüber hinaus ist ein Screening bei Frühgeborenen (2) bis zu 37+0 Wochen möglich, wenn ein zusätzliches Risiko für die Entwicklung einer ROP besteht: (2a) Eine postnatale > 120-stündige Sauerstoffgabe oder ECMO-Therapie; (2b) relevante Begleiterkrankungen, z.B. eine schwere nekrotisierende Enterokolitis, bronchopulmonale Dysplasie, Sepsis oder transfusionsbedürftige Anämie. Die erste Screening-Untersuchung erfolgt ebenfalls in der 6. postnatalen Woche, aber nicht vor dem Erreichen eines PMA von 31+0 Wochen. Zusammenfassend haben sowohl die S1- als auch die S2k-Leitlinie das Ziel, die Diagnose, das Screening und die Behandlung der ROP zu optimieren. Die S2k-Leitlinie bietet jedoch eine präzise Herangehensweise, die auf den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen und klinischen Erfahrungen basiert.

### **1.2.7 Screeninguntersuchung**

Das ROP-Screening ist ein sorgfältig durchzuführender Prozess, der spezialisierte Techniken und Vorbereitungen erfordert. Die Einhaltung dieses standardisierten Verfahrens stellt sicher, dass Frühgeborene, die ein ROP-Risiko haben, rechtzeitig identifiziert und behandelt werden können.

Die Befunderhebung bei einem ROP-Screening sollte immer nach einem festen Schema erfolgen und von erfahrenen Augenärzten durchgeführt werden. Dies stellt sicher, dass alle relevanten Aspekte der Netzhaut gründlich untersucht und keine Bereiche übersehen werden. Für eine optimale Untersuchung sollte der Raum abgedunkelt sein, dies erleichtert die Beurteilung der Netzhaut. Zudem sollte die Pupille der Frühgeborenen medikamentös vollständig erweitert werden, z.B. mit Tropicamid 0,5 % und Phenylephrin 2 % im Wechsel, alternativ mit Atropin 0,1 %. Damit wird ein uneingeschränkter Blick auf die peripheren Netzhautbereiche ermöglicht. Vor der Untersuchung werden lokalanästhetische Augentropfen verabreicht, um Beschwerden für das Frühgeborene zu minimieren und die Untersuchung zu erleichtern. Da Frühgeborene ihre Augen nicht konstant offen halten können und unwillkürliche Bewegungen machen, ist die Fixierung des Kopfes durch eine zweite Person notwendig. Zusätzlich wird ein Lidsperrerr nach vorheriger topischer Anästhesie eingesetzt, um das Auge offen zu halten [66,22]. Die Augenspiegelung erfolgt in der Regel durch indirekte binokuläre Ophthalmoskopie ohne direkten Kontakt mit der Hornhaut. Ergänzend oder anstelle dessen wird auch eine speziell entwickelte Weitwinkelkamera mit direktem Kontakt mit der Hornhaut verwendet, die einen breiteren Blick von bis zu 200 Grad auf die Netzhaut ermöglicht und insbesondere in der Forschung, Dokumentation und in der telemedizinischen Begutachtung von Vorteil ist [84,23].

Nach der Untersuchung wird der Befund gemäß der aktuellen ROP-Klassifikation dokumentiert. Dies beinhaltet die genaue Beschreibung des Zustands der Netzhaut, das Vorhandensein pathologischer Veränderungen und den ROP-Schweregrad. Durch die internationale Vereinheitlichung der Zonen- und Stadieneinteilung ist eine Vergleichbarkeit der Befunde zwischen den Perinatalzentren und eine Nutzung in wissenschaftlichen Studien möglich.

### **1.2.8 Diagnostik**

#### **Digitale Weitwinkelfotografie**

Die digitale Weitwinkelfotografie hat in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gemacht und ist zu einem unverzichtbaren Instrument in der ophthalmologischen Bildgebung geworden. Die Anwendung von Weitwinkelbildgebungssystemen, wie der RetCam mit direktem Hornhautkontakt, spielt eine zunehmend wichtige Rolle in der Diagnose und Behandlung von Frühgeborenen. Diese handgeführte Kamera ermöglicht eine umfassende Visualisierung der peripheren Netzhautbereiche bis zu 200 Grad [68].

Die berührungsfreie Weitwinkelbildgebung beispielsweise mit der Clarus Kamera (Zeiss, Oberkochen, Deutschland oder der Ultraweitwinkelkamera der Fa. OPTOS (optos.com) wird auch häufig in der Diagnose und Überwachung von chronischen Netzhauterkrankungen wie der diabetischen Retinopathie und anderen vaskulären oder degenerativen Zuständen eingesetzt, wie der familiär exsudativen Vitreoretinopathie. Aber auch vaskuläre Anomalien und kavernöse Hämangiome sowie Tumore können hiermit erkannt und verfolgt werden [68]. Einer der Vorteile der digitalen Weitwinkelfotografie ist das digitale Format der Bilder und folglich die einfache Speicherung, Übertragung und Analyse, was besonders in telemedizinischen Anwendungen essentiell ist.

Trotz der vielen Vorteile hat die digitale Weitwinkelfotografie auch einige Einschränkungen. Die Bildqualität kann durch Trübungen der Linse, wie Katarakte beeinträchtigt werden. Außerdem kann es in einigen Fällen schwierig sein, den äußersten peripheren Bereich der Netzhaut vollständig abzubilden. Aus Kostengründen ist die digitale Weitwinkeluntersuchung von Säuglingen bedauerlicherweise noch kein Standard in Deutschland und auch weltweit. Die Anwendung ist auf spezialisierte Zentren begrenzt.

Mit der Weiterentwicklung der Technologie und der Integration von künstlicher Intelligenz (KI) und maschinellem Lernen könnten zukünftige Weitwinkelsysteme in der Lage sein, Pathologien automatisch zu erkennen und zu klassifizieren. Dies könnte die Effizienz der Diagnose erhöhen und eine frühzeitige Intervention bei erkannten Anomalien ermöglichen. Eine amerikanische Studie aus dem Jahr 2018 konnte bereits zeigen, dass KI bei der Erkennung einer Plus-Disease bei der ROP den ärztlichen Experten gegenüber gleichwertig und sogar besser ist [18].

## **Floureszenzangiografie**

Die Fluoreszenzangiografie (FA) ist eine bildgebende Technik, um den Blutfluss in den retinalen Gefäßen zu visualisieren. Sie bietet detaillierte Einblicke in die vaskulären Strukturen und Pathologien des Auges und ist daher ein unverzichtbares Instrument für die Diagnose und Überwachung verschiedener Netzhauterkrankungen.

Die FA basiert auf der Verwendung eines fluoreszierenden Farbstoffs, in der Regel 10 % Fluorescein mit 0,1 ml/kg KG (Körpergewicht), der intravenös (iv.) injiziert wird [85,11]. Wenn dieser Farbstoff durch die Blutgefäße des Auges zirkuliert, wird er durch eine spezielle Kamera, die Licht einer bestimmten Wellenlänge aussendet, angeregt. Der Farbstoff emittiert daraufhin Licht einer anderen Wellenlänge, die von der Kamera erfasst und als Bild dargestellt wird. Nach der Injektion des Farbstoffs werden in schneller Abfolge Bilder oder auch kontinuierlich ein Video aufgenommen, um die Füllung der retinalen und choroidalen Gefäße zu verfolgen. Dies ermöglicht es, den Blutfluss, Leckagen, Blockaden und andere vaskuläre Anomalien zu visualisieren. Die Fotografien und Videoaufzeichnungen, die während des Durchflusses des Farbstoffs durch das Augennere erstellt werden, erlauben die Identifizierung von Unregelmäßigkeiten in Bereichen wie der neurosensorischen Netzhaut, dem Pigmentepithel, der Sklera, der Aderhaut und dem Sehnerv [11,72,74].

Die FA wird häufig zur Diagnose und Überwachung von Erkrankungen wie der diabetischen Retinopathie, Makuladegeneration, Gefäßverschlüssen und anderen vaskulären Pathologien eingesetzt. Sie ermöglicht es, Pathologien zu identifizieren, die mit anderen bildgebenden Verfahren möglicherweise nicht sichtbar sind. Darüber hinaus kann sie auch bei der ROP zur Überwachung des Therapieerfolgs und zur Planung chirurgischer Eingriffe verwendet werden [85]. Trotz ihrer vielen Vorteile hat die FA auch einige Einschränkungen: Es handelt sich um eine invasive Untersuchung, die mit potenziellen Nebenwirkungen der Fluorescein-Injektion verbunden ist, darunter allergische Reaktionen [29,46]. Gleichzeitig wird Fluorescein aufgrund seiner chemischen Stabilität und geringen Toxizität weitgehend als sicher betrachtet, da unerwünschte Reaktionen nur selten und meist ohne ernsthafte Folgen auftreten. Die Bewertung von FA bei Frühgeborenen bezüglich der Feststellung von Gefäßleckagen an der Vaskularisationsgrenze ist bisher nicht umfassend standardisiert. Es ist wichtig zu beachten, dass Leckagen, die an einer Leiste auftreten, nicht notwendigerweise von Proliferationen herrühren müssen, sondern auch durch die Unreife der Endothelzellen verursacht werden. Eine inkorrekte Einordnung solcher Leckagen könnte daher zu einer medizinisch nicht notwendigen intensiven Behandlung der ROP führen [22].

### 1.2.9 Therapiemöglichkeiten

Die deutsche S2k-Leitlinie und die internationale Klassifikation ICROP 3rd Edition sowie Ergebnisse multizentrischer Studien bieten detaillierte Richtlinien zur Diagnose, Überwachung und Behandlung. Sie betonen die Bedeutung einer rechtzeitigen Intervention, um das Risiko von Sehverlust und einer Netzhautablösung zu minimieren [41]. Die meisten frühen Stadien der ROP können sich spontan zurückbilden und benötigen eine regelmäßige Kontrolle. Bei rascher Progression der Erkrankung, wie bei der A-ROP, ist eine Behandlung innerhalb von 24 Stunden erforderlich.

Die Behandlungen erfolgen stadiengerecht und sind in **Tabelle 3** zusammengefasst [66,87].

Die Behandlung findet üblicherweise in der zweiten, proliferativen Phase statt, in der vor allem die relative Hypoxie und ein Überschuss an VEGF eine zentrale Rolle spielen. Angesichts der Bedeutung von VEGF in der ROP-Entwicklung ist die Verringerung dieses Wachstumsfaktors ein sinnvoller therapeutischer Ansatz [60,2,86].

Die Behandlung der fortgeschrittenen Stadien 4 und 5 ist nicht in den Leitlinien festgelegt, sollte aber schnellstmöglich eingeleitet werden, solange die Netzhautmitte, wie in Stadium 4a, nicht betroffen ist. Bei einer partiellen Netzhautablösung können eine Vitrektomie, eine Cerclage-Operation oder bei Stadium 5 nur eine Vitrektomie in Erwägung gezogen werden [102].

Bei einer **Vitrektomie** wird der Glaskörper, der traktive Kräfte auf die Netzhaut ausüben kann, chirurgisch entfernt. Dies ist notwendig, wenn sich fibrovaskuläre Gefäße gebildet haben, die in den Glaskörper eingewachsen sind und zu einer Netzhautablösung führen. Durch die Entfernung des Glaskörpers kann die Netzhaut wieder an ihre ursprüngliche Position gebracht werden. Eine **Cerclage-Operation** hingegen beinhaltet das Anlegen eines elastischen Bandes um den Augapfel, um die Netzhaut anzulegen und eine weitere Ablösung zu verhindern. Trotz dieser chirurgischen Maßnahmen bleibt das Sehvermögen aufgrund der schweren Netzhautveränderungen stark eingeschränkt, bis hin zur Erblindung. Daher sind die Stadien 4 und 5 unbedingt zu vermeiden.

**Tabelle 3:** Therapieindikation in Abhängigkeit von Stadium und Zone

	Zone I	Zone II		Zone III
		posterior	anterior	
<b>Stadium 1</b>	-	-	-	-
<b>+</b>	1. IVOM 2. Laser	-	-	-
<b>Stadium 2</b>	-	-	-	-
<b>+</b>	1. IVOM 2. Laser	1. IVOM oder Laser	1. Laser	-
<b>Stadium 3</b>	1. IVOM 2. Laser	-	-	-
<b>+</b>	1. IVOM 2. Laser	1. IVOM oder Laser	1. Laser	-
<b>A-ROP / +</b>	<b>umgehende Behandlung</b> 1. IVOM und/oder Laser		-	-
<b>Stadium 4</b>	1. operative Intervention notwendig (Bsp.: Vitrektomie, Cerclage-Operation)			
<b>Stadium 5</b>				
<b>IVOM</b> intravitreale operative Medikamentenapplikation <b>Laser</b> transpupilläre Dioden-Laserkoagulation <b>“+”</b> Plus-Disease <b>“-”</b> keine Therapie notwendig <b>“1.”</b> first-line Therapie <b>“2.”</b> second-line Therapie				

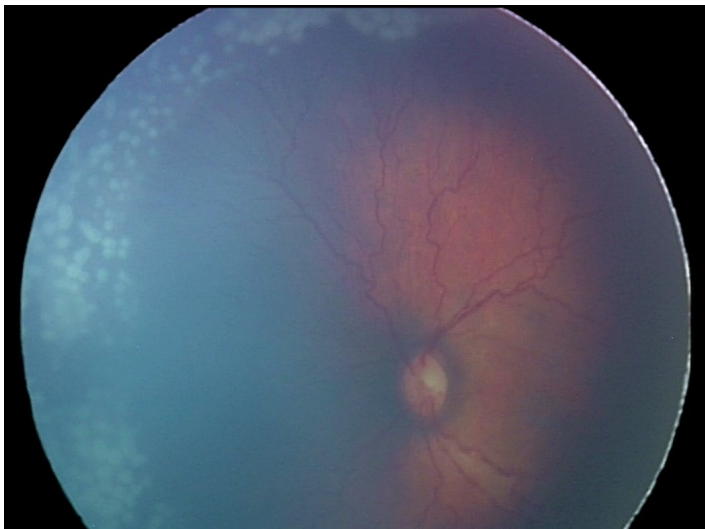
### **Kryokoagulation**

Die Anwendung der transsklerale Kryokoagulation zur ROP-Behandlung wurde erstmals im Jahr 1960 erfolgreich durchgeführt [47]f. Hierbei wird ein Kryosonde verwendet, um die avaskulären (= nicht durchbluteten) Bereiche der Netzhaut durch Kälte zu zerstören. Dies führt zu einer Reduktion von Wachstumsfaktoren in diesen Bereichen und verhindert die Bildung abnormaler Gefäße. Die Ergebnisse der amerikanischen CRYO-ROP-Studie (1990) waren vielversprechend, dennoch zeigte sich im Verlauf die Laserkoagulation deutlich überlegen [65, 96]. So beschreibt auch eine deutsche Studie (1999), die Kinder 2 Jahre nach ihrer Kryokoagulation untersuchte, dass die Therapie

insbesondere in Zone I nicht ausreichend ist, um sowohl morphologisch als auch funktionell ein langfristig günstiges Ergebnis zu erreichen [123]. Gleichzeitig bewirkt die Laserkoagulation eine geringere Entzündungsreaktion und zeigt in Langzeitergebnissen ein besseres Risiko-Nutzen-Verhältnis auf [75,47].

### **Laserkoagulation**

Die transpupilläre Laserkoagulation, insbesondere mit einem Diodenlaser, war bis zur Einführung der intravitreale operative Medikamentenapplikation, Therapie der Wahl und zeigte eine signifikante Visusverbesserung. Bei der Laserkoagulation wird ein Laserstrahl verwendet, um gezielt die peripheren avaskulären Bereiche der Netzhaut zu behandeln (siehe **Abb. 9**). Hierbei werden Wachstumsfaktor produzierende Netzhautbereiche verödet und es entsteht funktionsloses Narbengewebe [114]. Dies verhindert die Neubildung pathologischer Gefäße und die damit verbundenen Komplikationen.



**Abb. 9: RetCam Fundusbild, linkes Auge: Zustand nach Bevacizumab und Dioden-Laserkoagulation bei ursprünglich A-ROP.** Zirkulär frische Laserherde, deutliche Gefäßschlingelung und venöse Dilatation. Mit freundlicher Genehmigung der Siegener DRK-Kinderklinik mit augenärztlicher Befundung durch Dr. M. Andrassi-Darida.

Es können aber narbenbedingte Verzerrungen der Netzhaut entstehen, besonders wenn zentrale Bereiche betroffen sind und mehr Gewebe bis zum Erreichen der Peripherie behandelt werden müssen. Dadurch zählt eine hochgradige Myopie (= Kurzsichtigkeit) zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen [41], die aber auch im Spontanverlauf ohne Therapie entstehen können.

### **Anti-VEGF-Therapie (IVOM)**

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ist ein Protein, das das Wachstum von Blutgefäßen stimuliert. Bei ROP führt ein Übermaß an VEGF zur Bildung abnormaler

Blutgefäße. VEGF-Inhibitoren wie Bevacizumab (Avastin®) oder Ranibizumab (Lucentis®) binden an VEGF und neutralisieren dessen Wirkung, wodurch das Wachstum pathologischer Gefäße gehemmt wird [80, 89,85]. Eine gute Wirkung wird auch bei der Behandlung von diabetischer Retinopathie, altersbedingter Makuladegeneration und Zentralvenenverschluss erzielt [42,111]. Die Wirksamkeit der VEGF-Inhibitoren zur ROP-Behandlung wurde erstmals 2007 in mehreren Studien nachgewiesen [8,103,120,107]. Besonders effektiv zeigte sich die Anwendung im Vergleich zur Laserkoagulation in Zone I und posteriorer Zone II [89,85,132]. Mittlerweile erfolgen 53 % aller ROP-Behandlungen in Deutschland als Anti-VEGF-Therapie [76]. Die Behandlung mittels Bevacizumab erfolgte bisher off-label, das einzige aktuell zugelassene Medikament ist Ranibizumab in der Dosierung von 0,2 mg in 0,02 ml; die Wirksamkeit wurde in der internationalen RAINBOW-Studie bewiesen [115].

Die Kombination aus Laserkoagulation und intravitrealen VEGF-Inhibitoren zielt darauf ab, sowohl die avaskulären Bereiche der Netzhaut zu behandeln als auch die Wachstumsfaktoren zu neutralisieren, die zur Bildung abnormaler Gefäße beitragen. Dieser Ansatz kann besonders bei schweren ROP-Formen vorteilhaft sein. In der amerikanischen BEAT-ROP Studie wurde die Wirkung von Bevacizumab mit der Laserkoagulation verglichen, wo die Bevacizumab-Gruppe eine signifikant niedrigere Rezidivrate der Zone-I-Erkrankungen zeigte. Bei posteriorer Zone-II-Erkrankung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zur Laserkoagulation [70]. Die hohe Myopierate von ROP-Kindern wird durch eine Bevacizumab-Therapie positiv beeinflusst [37]. Besonders wichtigen Stellenwert nimmt Bevacizumab bei zentralen Befunden und der A-ROP ein. Ein weiterer Vorteil gegenüber der Laserkoagulation ist, dass die peripheren Netzhautareale nicht verödet werden müssen und somit eine physiologische Vaskularisierung der Peripherie möglich bleibt, woraus ein größeres Gesichtsfeld verglichen mit laserbehandelten Augen resultieren kann [22,88]. Außerdem ist eine Vollnarkose seltener nötig. Zu beachten ist die längere Nachkontrollperiode, da mögliche Rezidive im Sinne einer Reaktivierung relativ spät im Vergleich zur Lasertherapie auftreten können. Reaktivierung umfasst die Neubildung von ROP-Läsionen und vaskulären Veränderungen nach der Behandlung. Bei der Laserkoagulation ist dagegen nicht von einem Rezidiv auszugehen [85,22].

Ein Risiko der intravitrealen operative Medikamentenapplikation ist die Endophthalmitis, eine schwere Entzündung des Augeninneren, die aufgrund der intraokularen Applikation auftreten kann. ROP-Behandlung können die Sehfunktion sowie die Struktur des Auges

beeinträchtigen. Zu diesen möglichen Spätfolgen gehören eine beeinträchtigte Funktion der Makula (aufgrund einer Verzerrung oder anomalen Entwicklung der Fovea), Augenbewegungsstörungen wie Strabismus und Nystagmus, Refraktionsanomalien wie Kurzsichtigkeit und/oder Astigmatismus. Vitreoretinale Traktionen, Netzhautlöcher und Ablösungen sind ernsthafte Komplikationen, die die Netzhautintegrität gefährden können. Sekundärglaukom und eine beschleunigte Entwicklung von Katarakten, insbesondere nach intravitrealen Medikamenten-Injektionen, stellen weitere potenzielle Risiken dar.

### 1.3 Telemedizin

ROP kann zu schweren Sehstörungen oder sogar Blindheit führen. Die rechtzeitige Diagnose und Behandlung sind entscheidend für den Erhalt des Sehvermögens. Telemedizin ermöglicht eine größere Reichweite, sodass ROP-Untersuchungen in Gebieten durchgeführt werden können, die zuvor aufgrund fehlender Fachärzte unzugänglich waren. Durch die Möglichkeit, digitale Bilder der Netzhaut an Spezialisten in entfernten Orten zu senden, können Diagnosen schneller gestellt und Behandlungen eingeleitet werden. Die Harvard-Studie SUNDROP verglich die diagnostische Genauigkeit von Ophthalmoskopie und Telemedizin bei ROP-Untersuchungen und zeigte, dass Telemedizin eine vergleichbare Genauigkeit bei der Diagnose bietet, was ihre Anwendbarkeit und Relevanz in diesem Bereich legitimiert. Die RetCam-Funduskamera zeigte dabei eine Diagnose-Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 99,8 % [108].

Die sechsjährige, von Prof. B. Lorenz in Regensburg durchgeführte Studie präsentierte als erste deutsche und internationale Studie ein telemedizinisches Netz, das 2001 an fünf Perinatalzentren etabliert wurde. Durch die Einführung der digitalen Weitwinkeluntersuchung mittels RetCam ermöglichte diese Studie nicht nur die Durchführung von multizentrischen Studien, sondern auch ein großflächiges, effektives und sicheres ROP-Screening, durch das alle behandlungsbedürftigen Kinder erkannt wurden [84].

Telemedizin bietet vielversprechende Lösungen, insbesondere in Bezug auf Zugang zu Fachwissen und Geschwindigkeit der Diagnose. Diese kann die Notwendigkeit von Reisen für Patienten und Ärzte reduzieren, was zu erheblichen Kosteneinsparungen und der Schonung der Frühgeborenen führt. Eine aktuelle indische Studie aus dem Jahr 2024 zeigt, dass ein telemedizinisches Screening mittels Live-Videokonferenz signifikante Reisezeit und Kosten für ROP-Spezialisten und Eltern spart [95]. Das Screening wies eine hohe Sensitivität von 97,2 % auf, einen hohen negativen prädiktiven Wert bei der Erkennung behandlungsbedürftiger ROP und zeigte eine erhebliche Übereinstimmung mit der indirekten Ophthalmoskopie am Krankenbett.

Trotz der Vorteile gibt es auch Herausforderungen bei der Implementierung von Telemedizin. Die Bildqualität kann je nach Untersucher variieren, was die Diagnosestellung erschweren kann. Technische Herausforderungen und hohe Kosten, insbesondere für Weitwinkelkameras, die für kleinere Versionen bereits zwischen 90.000

und 140.000 € liegen, stellen eine erhebliche Barriere dar [119]. Der Anteil an nicht auswertbaren Bildern liegt laut Studien bei ca. 8-21 %. Zudem ist die erfolgreiche Implementierung der Telemedizin in Regionen mit technischen Einschränkungen oder einer fehlenden Infrastruktur schwieriger. Darüber hinaus erfordert der Einsatz dieser Technologien eine spezielle Schulung des medizinischen Personals, was zusätzliche Ressourcen für Ausbildung und Weiterbildung notwendig macht.

In der indischen Studie KIDROP (Karnataka Internet Assisted Diagnosis of Retinopathy of Prematurity), dem größten telemedizinischen ROP-Screening-Programm, wurden geschulte Nicht-Ärzte eingesetzt für die Durchführung der Bildgebung. Die Befundung erfolgte digital durch ROP-Experten über ein Smartphone. Dadurch konnten deutlich mehr Kinder gescreent werden, und es wurde eine höhere ROP-Inzidenz mit 7,1 % im Vergleich zu den staatlich betriebenen Zentren mit 1,7 % festgestellt [124].

Die Bewertung der ROP am Krankenbett mittels indirekter binokularer Ophthalmoskopie kann durch subjektive Einschätzungen der Untersuchenden, schlecht dilatierte Pupillen, Hornhauttrübungen und Herausforderungen wie konsistenter und einheitlicher Dokumentation erschwert werden. Es besteht eine Diskrepanz zwischen der steigenden Anzahl an Frühgeborenen, die ein Screening benötigen, und der verfügbaren Anzahl an Fachärzten, was ein ressourceneffizientes Screening notwendig macht. Die Verwendung digitaler Netzhautbildgebung und der Einsatz von Computer Vision sowie Künstlicher Intelligenz (KI) zur Bildanalyse haben die Wirksamkeit der Telemedizin im Screening und in der Diagnose von ROP weiter verbessert [17,129,133]. Computer Vision bezieht sich auf die automatisierte Verarbeitung und Analyse von visuellen Informationen, wie Bildern oder Videos, durch Computer. Diese Technologie ermöglicht es, für das menschliche Auge nicht erkennbare, komplexe Muster und Anomalien zu registrieren und so eine präzise und konsistente Diagnosestellung zu unterstützen.

Diese Arbeit soll das Potenzial und die Wichtigkeit der Telemedizin in der Augenheilkunde, besonders in der Erkennung und Behandlung der ROP, hervorheben.

## 2. Zielsetzung

ROP zählt zu den häufigsten Erblindungsursachen bei Kindern in Deutschland und weltweit [73]. Die steigende Zahl und Überlebensfähigkeit extrem Frühgeborener erhöhen die Inzidenz der behandlungsbedürftigen ROP [4]. Dies unterstreicht die Wichtigkeit eines adäquaten und Screenings [67]. Das ROP-Screening kann auch telemedizinisch erfolgen und ermöglicht neben der Speicherung der Netzhautbilder eine rechtzeitige Diagnostik und Intervention unter Vermeidung von anstrengenden Untersuchungen und aufwendigen Transporten der fragilen Frühgeborenen [84,13].

Die vorliegende Arbeit analysiert die Ergebnisse des ROP-Screenings von 2009-2019 an den Level 1-Perinatalzentren des Universitätsklinikums Gießen (UKGM, im Folgenden "Gießen") und der nicht-universitären DRK-Kinderklinik in Siegen ("Siegen"). An den Perinatalzentren der Universitätskliniken Bonn und Freiburg wurde zuvor eine Zunahme der ROP-Inzidenz zwischen 2012 und 2016 beobachtet [77]. Ziel ist deshalb die Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit im nationalen und internationalen Kontext. Darüber hinaus wird analysiert, ob sich die Ergebnisse beim telemedizinischen Vorgehen mit der Untersuchung durch Kinderärzte von den Ergebnissen des augenärztlichen Vor-Ort-Screenings unterscheiden, wenn Bildbefundung und Therapie immer durch dasselbe augenärztliche Team erfolgen.

Für diese wissenschaftliche Arbeit ergeben sich somit folgende Hypothesen:

***“Das telemedizinische Vorgehen durch Kinderärzte ist in der Diagnosegenauigkeit im Vergleich zum augenärztlichen Vor-Ort-Screening genauso sicher und erfasst alle behandlungsbedürftigen Kinder.”***

***“Durch die Änderungen der S1- zur S2k-Leitlinie müssen weniger Frühgeborene gescreent werden und es werden trotzdem alle ROP-Fälle rechtzeitig erkannt.”***

***“Die ROP-Inzidenz und Behandlungsbedürftigkeit in den Perinatalzentren der Universitäts-Augenklinik Gießen und der DRK-Kinderklinik Siegen zeigen einen ähnlichen Trend zu den nationalen und internationalen Daten.“***

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Für diese Arbeit liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen vor (AZ 251/19). Die retrospektive Analyse der Ergebnisse des ROP-Screening-Programms zweier Standorte umfasst einen 10-jährigen Zeitraum (01.04.2009 - 31.03.2019). Der Studienbeginn wurde durch den Start des telemedizinischen Screenings in Siegen bestimmt. Anhand des Geburtsjahres wurden Kinder dem Untersuchungsjahr des ersten Screenings zugeordnet. Untersuchungsjahre wurden für die Auswertung jeweils als 12-Monats-Abschnitte vom 01.04 bis zum 31.03 des Folgejahres definiert, entsprechend 120 Monaten, also einem Zeitraum von insgesamt 10 Jahren.

In Siegen erfolgte die Netzhautuntersuchung in medikamentöser Mydriasis ausschließlich durch trainierte Pädiater. Die Befundung erfolgte telemedizinisch durch Gießener Fachärzte für Augenheilkunde mit besonderer Erfahrung in der Untersuchung von Netzhautveränderungen Frühgeborener. In Gießen wurden alle Kinder vor Ort von denselben Augenärzten untersucht und befundet.

Die retinale Untersuchung erfolgte bis 2014 mittels indirekter binokularer Funduskopie, seit 2014 mittels der digitalen Weitwinkelkamera (RetCam, Clarity, Pleasanton, Kalifornien, USA). Abhängig vom diagnostizierten ROP-Stadium wurde die Therapie leitliniengerecht vor-Ort durch dasselbe Gießener Augenärzte-Team durchgeführt [66]. In Einzelfällen wurden Siegener Kinder mit höhergradiger ROP für weitere Spezialuntersuchungen und die anschließende Behandlung nach Gießen verlegt. Diese Fälle, in denen die initiale ROP-Diagnose auswärts erfolgte und die Kinder ausschließlich für die Therapie nach Gießen verlegt wurden (= externe Kinder), werden bei den statistischen Auswertungen nicht berücksichtigt. Für statistische Zwecke wurden Kinder, die sowohl in Siegen als auch in Gießen untersucht und/oder therapiert wurden, dem Standort ihrer Erstuntersuchung zugerechnet. Gießener Kinder wurden stets nur in Gießen untersucht und therapiert.

### **3.2 Studienteilnehmer**

Das Patientenkollektiv besteht aus Frühgeborenen, die innerhalb eines Zeitraums von 10 Jahren an den Standorten Gießen und Siegen im Rahmen der stationären Versorgung augenärztlich auf ROP gescreent wurden. Einschlusskriterien für diese Studie waren die pädiatrischen Basisdaten, augenärztliche Befunde und Bildmaterial. Die Screening-Untersuchungen erfolgten entsprechend der im Untersuchungszeitraum geltenden S1-Leitlinie [66].

### **3.3 Datenerhebung und Dokumentation**

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv auf Basis bereits vorliegender pädiatrischer Daten, digitaler Weitwinkelaufnahmen der Netzhaut und augenärztlicher Befunde. Zusätzliche Untersuchungen oder Behandlungen waren zur Erstellung dieser Studie nicht notwendig. Die Patientendaten wurden den klinikinternen, verschlüsselten Systemen KAOS und MEONA sowie Papier-Archivakten der Augenklinik Gießen entnommen und pseudonymisiert ausgewertet. Für die Pseudonymisierung wurde allen Patienten eine Zahl zugeordnet, zusammen mit dem Buchstaben G für Gießen, S für Siegen und GE für externe Kinder in Gießen, sodass aus der Studie keine Rückschlüsse auf die einzelnen Patienten möglich sind. Das ROP-Screening erfolgte immer aus rein medizinisch notwendigem Anlass, orientiert an der zum Untersuchungszeitpunkt aktuellen deutschen Leitlinie, und nicht zur Erstellung dieser Studie. Hauptzielkriterien waren die Anzahl der Untersuchungen und Behandlungen (je Standort, Methode, Jahr). Die Nebenzielkriterien waren pädiatrische Basisdaten (je Standort): Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, Mehrlingsgeburt, Ausfall wegen vorzeitigen Versterbens, Alter bei Screeningbeginn, Beatmungsart- und -dauer sowie augenärztliche Untersuchungen und Behandlungen (je Auge, je Standort), somit ROP-Stadium und -Zone, Alter bei Diagnose und Alter bei Behandlung.

### **3.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Analyse erfolgte mittels Excel 365 (Microsoft, Redmond, WA, USA) und GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA), die Signifikanztestung mittels Student-T-Test. Als signifikant wurden p-Werte  $<0,05$  bewertet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Demografische Parameter

Im Untersuchungszeitraum von 10 Jahren (April 2009 bis April 2019) wurden insgesamt 1191 Kinder in den Perinatalzentren Gießen und Siegen auf eine akute Retinopathie der Frühgeborenen (ROP) gescreent. Dabei wurden insgesamt 3923 Netzhautuntersuchungen durchgeführt. Von diesen 1191 Kindern wurden 1162 Kinder direkt in Gießen oder Siegen im Rahmen des regulären ROP-Screening-Programms untersucht. Zusätzlich wurden 29 Kinder, die bereits eine bestehende ROP-Diagnose hatten, von anderen Krankenhäusern nach Gießen verlegt. Diese verlegten Kinder, die in der Studie als "Externe" bezeichnet wurden, erhielten ihr erstes Weitwinkel-ROP-Screening bereits vor der Verlegung nach Gießen. Im Untersuchungszeitraum verstarben in Gießen drei Kinder und in Siegen ein Kind an Begleiterkrankungen, die das Alter für ein Erstscreening erreicht hatten, unabhängig von dem Screening-Programm und den augenärztlichen Behandlungen. Diese Kinder flossen weiterhin in die statistische Auswertung mit ein. Es wurden, unter Abzug der Externen, 1162 Kinder in die Auswertung aufgenommen, die insgesamt 3713 Netzhautuntersuchungen erhielten, also durchschnittlich 3,2 Untersuchungen pro Kind ( $\pm 3,3$ ; min 1; max 26). Bei 357 (30,7 %) Kindern handelte es sich um Mehrlingsgeburten (330 Zwillinge, 23 Drillinge, 4 Vierlinge).

Die demografischen Daten der vor-Ort gescreenten Kinder in Gießen und Siegen sind in **Tabelle 4** vergleichend zusammengefasst. Die Studienkohorte verteilte sich zu fast gleichen Teilen auf die beiden untersuchten Kliniken: In Gießen wurden 591 (50,9 %) gescreent, bei 204 (34,5 %) wurde eine ROP-Diagnose gestellt, wobei 22 (3,7 %) Kinder behandelt werden mussten. In Siegen erhielten 571 (49,1 %) Kinder ein Screening, bei 190 (33,2 %) wurde eine ROP diagnostiziert und bei 41 (7,2 %) behandelt. Das mittlere GA für alle gescreenten Kinder betrug 28,9 Wochen ( $\pm 2,5$ ; min 22,0 ; max 36,1), das mittlere Geburtsgewicht GG betrug 1170 g ( $\pm 416,4$ ; min 291 ; max 2816). Das durchschnittliche PMA bei der ersten Screening-Untersuchung betrug in Gießen 34,7 Wochen ( $\pm 3,6$ ), in Siegen 35,2 Wochen ( $\pm 4,0$ ). Im Folgenden wurden an ROP erkrankte Kinder als "ROP-Kinder" bezeichnet. **Tabelle 5** zeigt die demografischen Parameter und schwankende Verteilung der 29 externen Kinder über den Studienzeitraum: Das mittlere GA betrug 25,9 Wochen ( $\pm 2,2$ ; min 22,7 ; max 32,9), das mittlere GG betrug 719,6 g ( $\pm 226,1$ ; min 360 ; max 1400).

<b>Tabelle 4: Demografie Vor-Ort gescreenter Frühgeborener</b>				
		<b>Gießen</b>	<b>Siegen</b>	<b>Gesamtzahl</b>
<b>Verteilung im Screening-Zeitraum<sup>a</sup></b>	<b>2009</b>	20	32	52
	<b>2010</b>	53	60	113
	<b>2011</b>	42	61	103
	<b>2012</b>	50	66	116
	<b>2013</b>	56	63	119
	<b>2014</b>	80	63	143
	<b>2015</b>	61	54	115
	<b>2016</b>	78	46	124
	<b>2017</b>	71	68	139
	<b>2018</b>	80	58	138
<b>Gesamtzahl (gescreente Frühgeborene)</b>		<b>591</b>	<b>571</b>	<b>1162</b>
<b>Gesamtzahl (gescreente Augen)</b>		<b>1182</b>	<b>1142</b>	<b>2324</b>
<b>Demografie bei Geburt (n=1162)</b>	<b>GA [MW in SSW] (SA)</b>	28,8 (2,5)	29,1 (2,6)	28,9 (2,5)
	< 27 Wochen (%)	136 (23,0)	119 (20,8)	255 (22,0)
	27 - 31 Wochen (%)	333 (56,3)	333 (58,3)	666 (57,3)
	> 31 Wochen (%)	122 (20,6)	119 (20,8)	241 (20,7)
	<b>GG [MW in g] (SA)</b>	1144,5(425,7)	1196,7(404,9)	1170 (416,4)
	< 750 g (%)	117 (19,8)	86 (15,1)	203 (17,5)
	750 - 999 g (%)	158 (26,7)	113 (19,8)	271 (23,3)
	1000 -1249 g (%)	86 (14,6)	127 (22,2)	213 (18,3)
	1250 - 1500 g (%)	127 (21,5)	136 (23,8)	263 (22,6)
	> 1500 g (%) <sup>b</sup>	103 (17,4)	109 (19,1)	212 (18,2)
	Weiblich [n, Kinder] (%)	278 (47,0)	262 (45,9)	540 (46,5)
	Mehrlinge [n, Kinder] (%)	187 (31,6)	170 (29,8)	357 (30,7)
	Von extern verlegt [n Kinder] (%)	29 (4,7)	-	29 (2,4)
<b>Gesamtzahl (ROP-Kinder)</b>		<b>204</b>	<b>190</b>	<b>394</b>
<b>Demografie ROP-Kinder (n=394)</b>	<b>GA [MW in SSW] (SA)</b>	26,6 (2,1)	26,9 (2,4)	26,8 (2,2)
	< 27 Wochen (%)	111 (54,4)	99 (52,1)	210 (53,3)
	27 - 31 Wochen (%)	87 (42,6)	80 (42,1)	167 (42,4)

<b>Tabelle 4: Demografie Vor-Ort gescreener Frühgeborener</b>				
		<b>Gießen</b>	<b>Siegen</b>	<b>Gesamtzahl</b>
	> 31 Wochen (%)	6 (2,9)	11 (5,8)	17 (4,3)
	<b>GG [MW in g] (SA)</b>	836 (317,1)	905 (311,5)	869 (316,3)
	< 750 g (%)	90 (44,1)	67 (35,3)	157 (39,8)
	750 - 999 g (%)	79 (38,7)	65 (34,2)	144 (36,5)
	1000 - 1249 g (%)	14 (6,9)	34 (17,9)	48 (12,2)
	1250 - 1500 g (%)	18 (8,8)	17 (8,9)	35 (9,0)
	> 1500 g (%) <sup>b</sup>	3 (1,5)	7 (3,7)	10 (2,5)
	Weiblich [n, Kinder] (%)	103 (50,5)	86 (45,3)	189 (48,0)
	Mehrlinge [n, Kinder] (%)	64 (31,4)	51 (26,8)	115 (29,2)
	Alter bei Erstdiagnose [PMA; MW in W] (SA)	35,3 (4,3)	33,9 (1,8)	34,1 (2,4)
<b>Gesamtzahl (behandelte Kinder)</b>		<b>22</b>	<b>41</b>	<b>63</b>
<b>Demografie Behandelter (n=63)</b>	GA [MW in SSW] (SA)	24,9 (1,2)	24,9 (1,6)	24,9 (1,5)
	GG [MW in g] (SA)	569 (164,2)	682 (195,0)	643 (192,4)
	Weiblich [n, Kinder] (%)	7 (31,8)	16 (39,0)	23 (36,5)
	Mehrlinge [n, Kinder] (%)	6 (27,3)	4 (9,8)	10 (15,9)
	Alter bei Erstdiagnose [PMA; MW in W] (SA)	35,0 (4,1)	33,7 (2,6)	34,2 (3,2)
	Alter bei Behandlung [PMA; MW in W] (SA)	37,1 (2,7)	36,4 (2,5)	36,7 (2,6)
<p><b>MW</b> Mittelwert, <b>PMA</b> postmenstruelles Alter, <b>SA</b> Standardabweichung, <b>GA</b> Gestationsalter, <b>GG</b> Geburtsgewicht, <b>SSW</b> Schwangerschaftswoche, <b>W</b> Woche</p> <p><sup>a</sup>Untersuchungsjahr = 12 Monate = 01.04 - 31.03</p> <p><sup>b</sup>Diese Frühgeborenen hatten ein oder mehrere Risikofaktoren und erfüllten somit die Screening-Kriterien</p> <p>Modifiziert und in Teilen publiziert, Die Ophthalmologie, V. Busik, B. Lorenz et al. [19].</p>				

<b>Tabelle 5: Demografie extern gescreener Frühgeborener, die nach Gießen zur weiteren Therapie verlegt wurden.</b>		
		<b>Gesamtzahl</b>
<b>Verteilung im Screening-</b>	2009	2

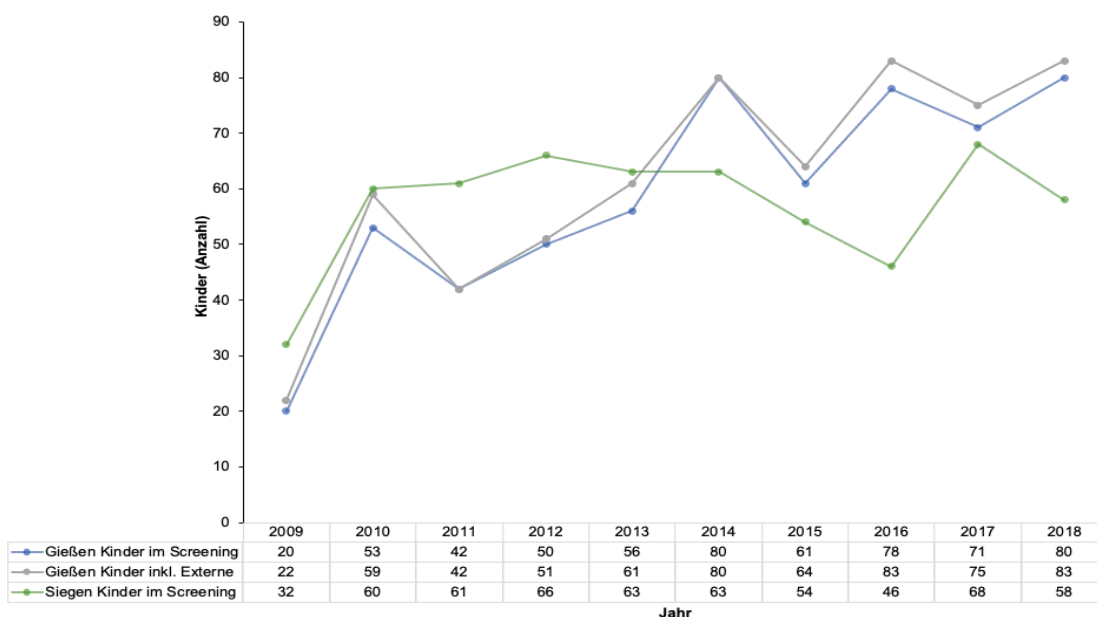
**Tabelle 5:** Demografie **extern** gescreenter Frühgeborener, die nach Gießen zur weiteren Therapie verlegt wurden.

		<b>Gesamtzahl</b>
<b>Zeitraum</b>	2010	6
	2011	0
	2012	1
	2013	5
	2014	0
	2015	3
	2016	5
	2017	4
	2018	3
<b>Gesamtzahl (gescreente Frühgeborene)</b>		<b>29</b>
<b>Demografie bei Geburt</b> (n=29)	Gestationsalter [MW in SSW] (SA)	25,9 (2,2)
	< 27 Wochen (%)	22 (75,9)
	27 - 31 Wochen (%)	5 (17,2)
	> 31 Wochen (%)	2 (6,9)
	Geburtsgewicht [MW in g] (SA)	719,6 (226,1)
	< 750 g (%)	20 (69,0)
	750 - 999 g (%)	6 (20,7)
	1000 - 1249 g (%)	2 (6,9)
	1250 - 1500 g (%)	1 (3,4)
	> 1500 g (%)	0
	Weiblich [n, Kinder] (%)	12 (41,4)
	Mehrlinge [n, Kinder] (%)	11 (38,9)
<p><b>MW</b> Mittelwert, <b>PMA</b> postmenstruelles Alter, <b>SA</b> Standardabweichung, <b>GA</b> Gestationsalter, <b>GG</b> Geburtsgewicht, <b>SSW</b> Schwangerschaftswoche, <b>W</b> Woche            Modifiziert und in Teilen publiziert, Die Ophthalmologie, V. Busik, B. Lorenz et al. [19].</p>		

## 4.2 Screenings

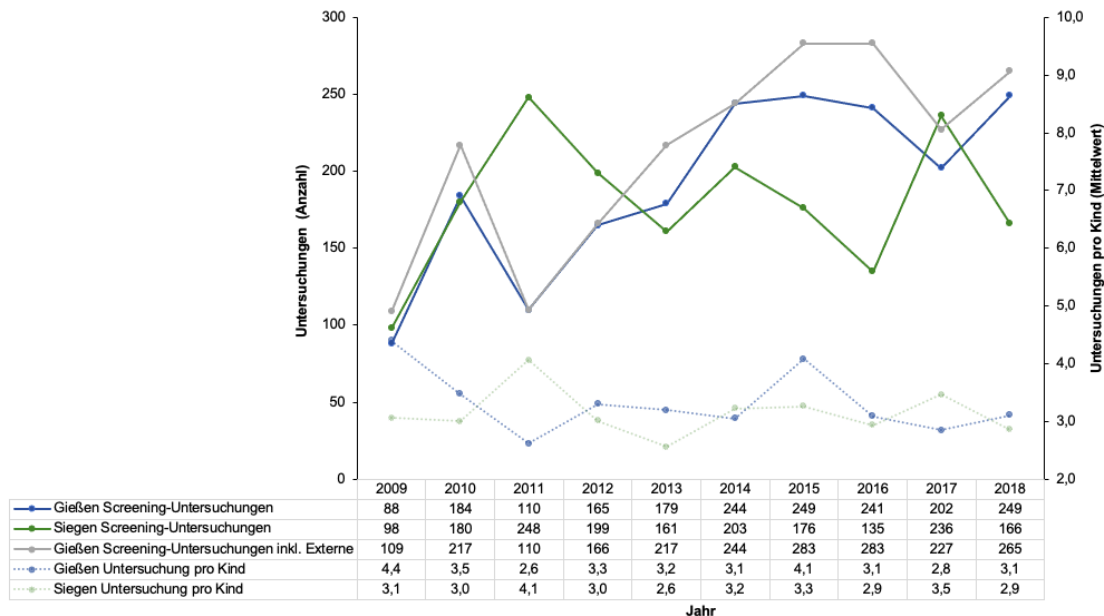
#### 4.2.1 Zeitliche Entwicklung

Die Anzahl der teilnehmenden Kinder am Screening-Programm stieg in Gießen, trotz Jahresschwankungen, insgesamt an. Die anfänglich 20 gescreenten Kinder im Jahr 2009 in Gießen vervierfachten sich auf 80 im Jahr 2018, was einem Anstieg von 300 % entsprach (**Abb. 10a**). Auch in Siegen stieg die Anzahl der gescreenten Kinder trotz einiger Schwankungen an, jedoch in wesentlich geringerem Umfang, von 38 gescreenten Kindern im Jahr 2009 auf 58 im Jahr 2018, was einem Anstieg von 52,6 % entsprach.



**Abb. 10a: Kinder im Screening-Programm in Gießen und Siegen, pro Jahr von 2009-2019.** Ausgewertet: 1162 Kinder (1191 inkl. Externe). Modifiziert und in Teilen publiziert, Die Ophthalmologie, V. Busik, B. Lorenz et al. [19].

Zu Beginn der telemedizinischen Kooperation erfolgten deutlich mehr Screening-Untersuchungen in Siegen im Vergleich zu Gießen. In den folgenden Jahren stieg die Zahl der Screening-Untersuchungen in Gießen kontinuierlich an (**Abb. 10b**). Bei anfänglich 88 Screening-Untersuchungen in Gießen im Jahr 2009 kam es zu einem Anstieg auf 249 im Jahr 2018, was einem Plus von 183 % entsprach. Unter Berücksichtigung der externen Kinder lag ein Anstieg von 143,1 % vor, von 109 Screening-Untersuchungen im Jahr 2009 auf 265 im Jahr 2018. In Siegen zeigte sich zuerst ein deutlicher Anstieg von 98 Screening-Untersuchungen im Jahr 2009 auf 203 im Jahr 2014, was einem Plus von 107,1 % entsprach. Daraufhin folgte ein Abfall, sodass im Vergleich zu 2009 mit 98 Untersuchungen in Siegen ein Anstieg von insgesamt 69,4 % auf 166 Untersuchungen im Jahr 2018 zu beobachten war.

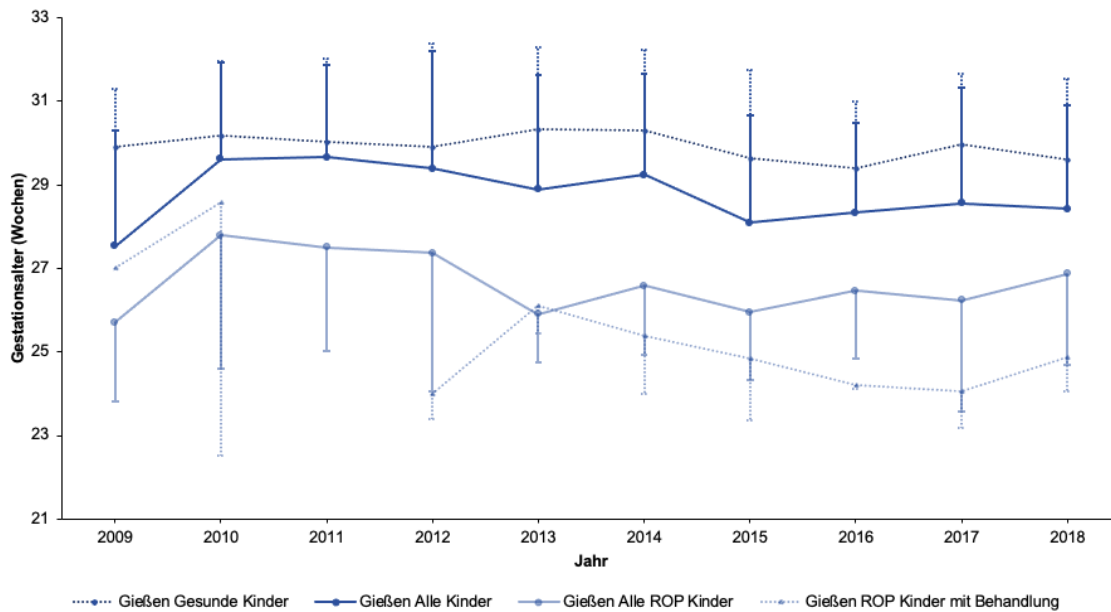


**Abb. 10b: Screening-Untersuchungen in Gießen und Siegen pro Jahr von 2009-2019.** Ausgewertet: 3713 Screening-Untersuchungen (3923 inkl. Externe). Sekundärachse mit mittleren Untersuchungen pro Kind. Modifiziert und in Teilen publiziert, Die Ophthalmologie, V. Busik, B. Lorenz et al. [19].

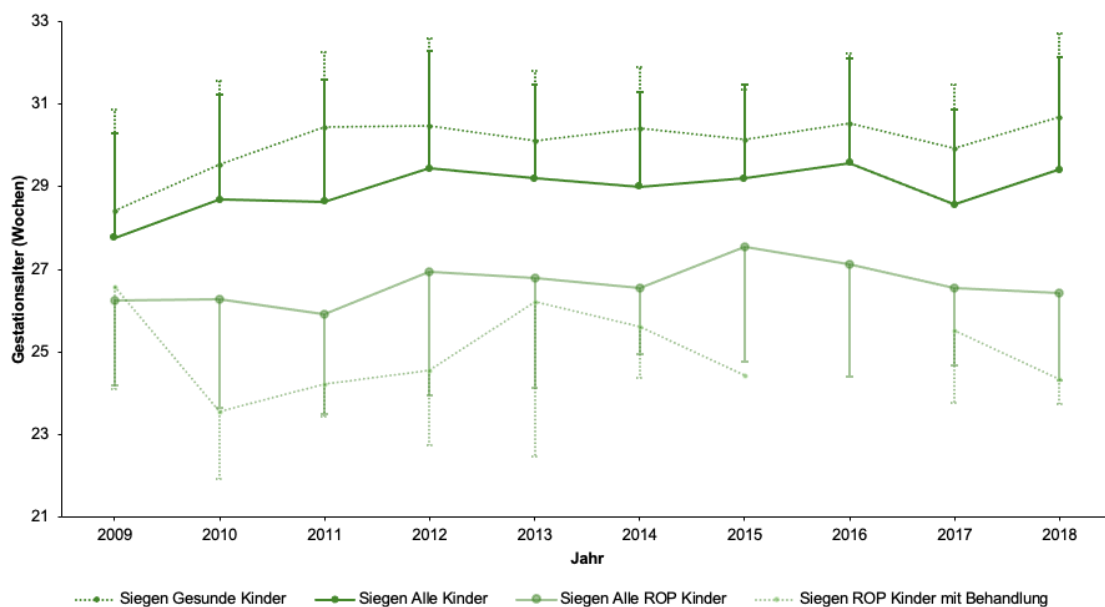
Im Durchschnitt erhielten die Gießener Kinder  $3,2 (\pm 3,2)$  Untersuchungen, die externen Kinder  $7,2 (\pm 4,6)$  und die Siegener Kinder  $3,4 (\pm 3,2)$  Untersuchungen (**Abb. 10b Sekundärachse**). 59 von 571 (10,3 %) Siegener Kindern hatten mindestens eine zusätzliche Untersuchung in Gießen vor Ort benötigt. Im Jahr 2014 benötigten Gießener Kinder im Durchschnitt  $3,1 (\pm 3,5)$  und auch 2018  $3,1 (\pm 2,5)$  Untersuchungen. Siegener Kinder bekamen 2014  $3,3 (\pm 0,8)$  und 2018  $2,9 (\pm 9,1)$  Untersuchungen. Externe Kinder erhielten 2013  $7,6 (\pm 2,2)$  und 2018  $5,3 (\pm 5,4)$  Untersuchungen.

#### 4.2.2 Neonatologische Parameter gescreenter Kinder

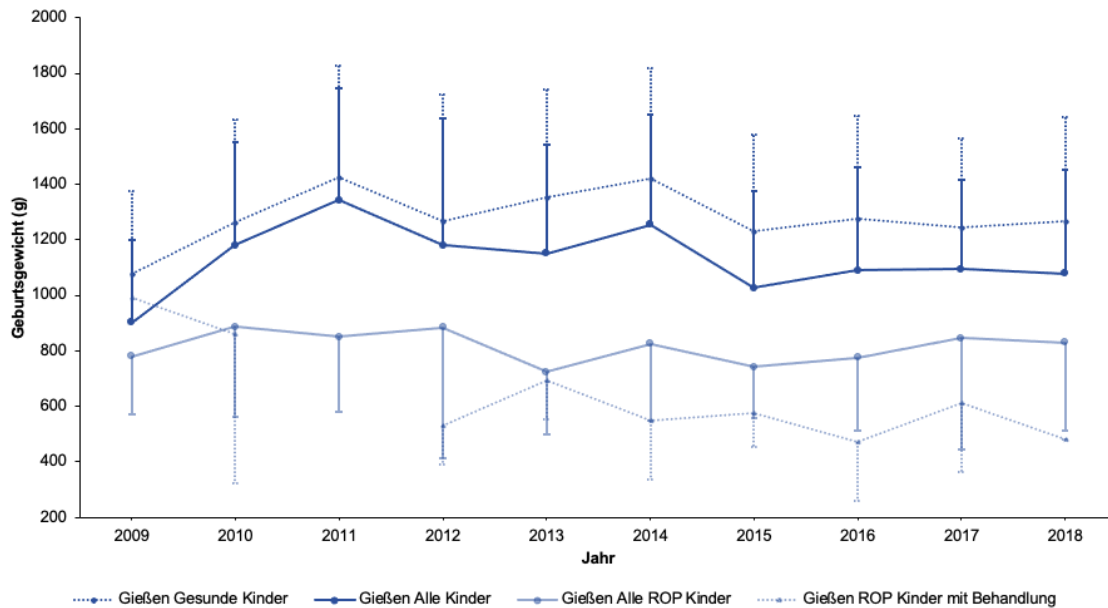
In Gießen betrug das mittlere GA  $28,8 \text{ SSW} (\pm 2,5)$  und das mittlere GG  $1144,5 \text{ g} (\pm 425,7)$ ; in Siegen war das mittlere GA  $29,1 \text{ SSW} (\pm 2,6)$  und das mittlere GG  $1196,7 \text{ g} (\pm 404,9)$ . Die Mittelwerte der Studienpopulationen beider Kliniken blieben im Studienverlauf weitgehend gleichbleibend (**Abb. 11a-d**).



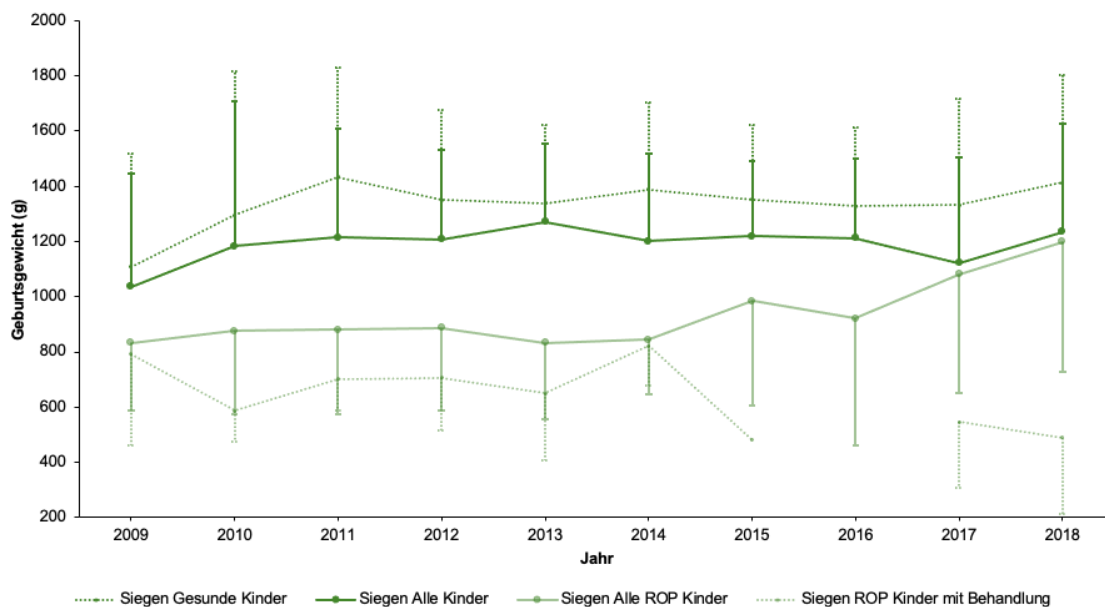
**Abb. 11a: Durchschnittliches Gestationsalter der gescreenten und an ROP erkrankten Kinder in Gießen pro Jahr, 2009-2019. Ohne Externe. Ohne Behandlungen im Jahr 2011.** Zur besseren Übersicht wurde die einfache Standardabweichung in Form von Fehlerbalken nur in eine Richtung aufgetragen. Modifiziert und in Teilen publiziert, Die Ophthalmologie, V. Busik, B. Lorenz et al. [19].



**Abb. 11b: Durchschnittliches Gestationsalter gescreenter und erkrankter Kinder in Siegen pro Jahr, 2009-2019. Ohne Externe. Ohne Behandlungen im Jahr 2016.** Zur besseren Übersicht wurde die einfache Standardabweichung in Form von Fehlerbalken nur in eine Richtung aufgetragen. Modifiziert und in Teilen publiziert, Die Ophthalmologie, V. Busik, B. Lorenz et al. [19].



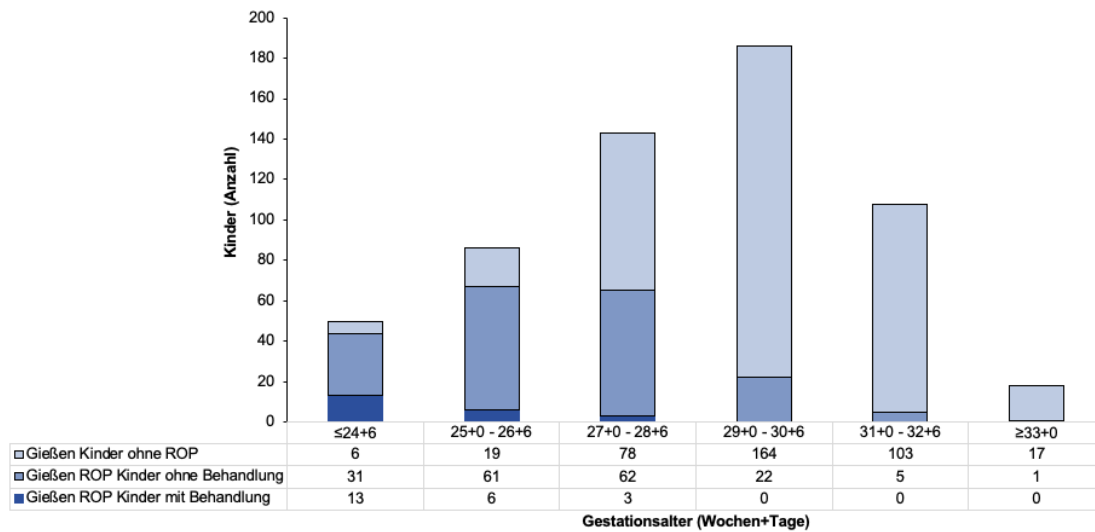
**Abb. 11c: Durchschnittliches Geburtsgewicht gescreenter und erkrankter Kinder in Gießen pro Jahr, 2009-2019. Ohne Externe. Ohne Behandlungen im Jahr 2011.** Zur besseren Übersicht wurde die einfache Standardabweichung in Form von Fehlerbalken nur in eine Richtung aufgetragen. Modifiziert und in Teilen publiziert, Die Ophthalmologie, V. Busik, B. Lorenz et al. [19].



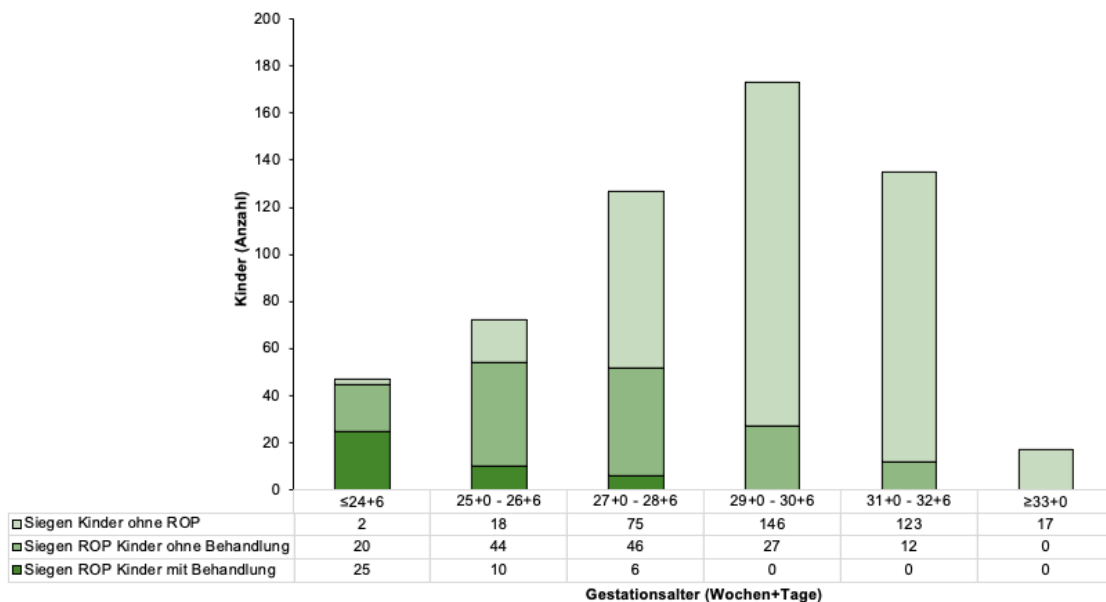
**Abb. 11d: Durchschnittliches Geburtsgewicht gescreenter und erkrankter Kinder in Siegen pro Jahr, 2009-2019. Ohne Externe. Ohne Behandlungen im Jahr 2016.** Zur besseren Übersicht wurde die einfache Standardabweichung in Form von Fehlerbalken nur in eine Richtung aufgetragen. Modifiziert und in Teilen publiziert, Die Ophthalmologie, V. Busik, B. Lorenz et al. [19].

Sowohl GA als auch GG der Kinder mit ROP waren gegenüber der gesamten Studienpopulation signifikant niedriger (GA und GG Gießen  $p < 0,0001$ , GA Siegen  $p < 0,0001$ ; GG Siegen  $p = 0,0002$ ). Die Mittelwerte der Behandlungsbedürftigen lagen in beiden Kliniken nahezu durchgehend nochmals niedriger.

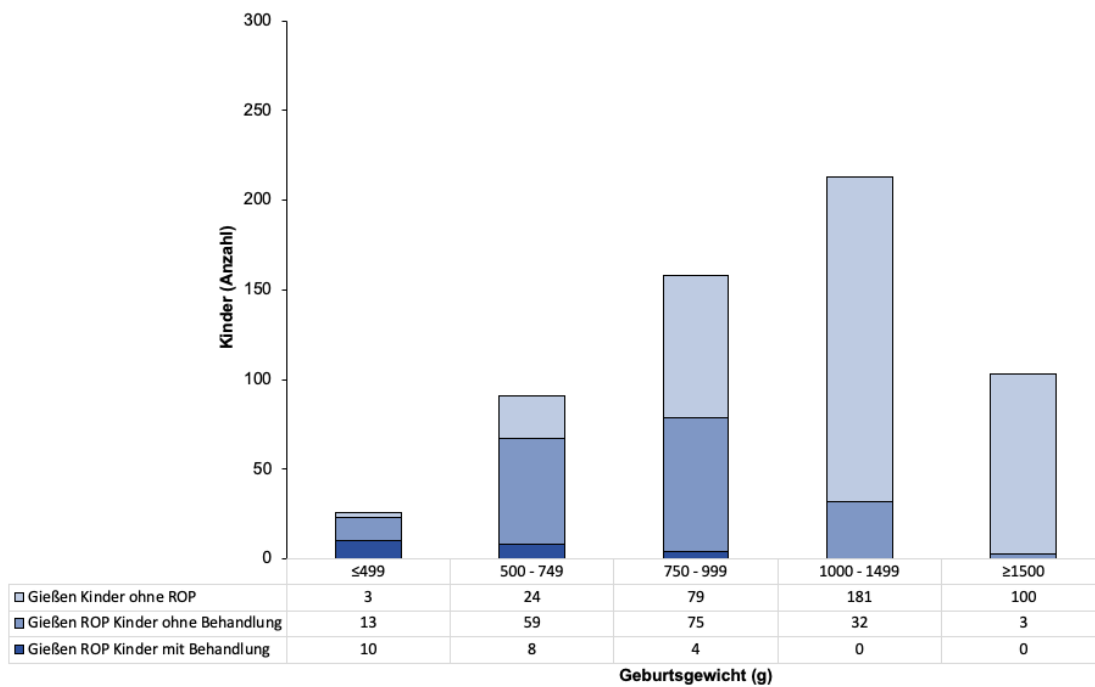
An beiden Standorten war erwartungsgemäß eine inverse Korrelation zwischen niedrigem Gestationsalter (GA) bzw. niedrigem Geburtsgewicht (GG) und dem Auftreten einer behandlungsbedürftigen ROP zu erkennen (**Abb. 12a-d**). Diese Beobachtung entsprach den bekannten Risikokategorien gemäß der offiziellen Leitlinien. In Gießen hatten 59,1 % der behandlungsbedürftigen Kinder ein GA von weniger als 25+0 Wochen und 45,5 % ein GG von unter 500 g. In Siegen lag das GA bei 63,4 % der behandlungsbedürftigen Kinder unter 25+0 Wochen, während 22,0 % ein GG von unter 500 g aufwiesen. Diese niedrigen Alters- und Gewichtskategorien stellten somit den größten Anteil der behandlungsbedürftigen Fälle dar. In beiden Zentren wurde keine Behandlung bei Kindern mit einem GA über 29+0 Wochen oder einem GG über 1000 g erforderlich.



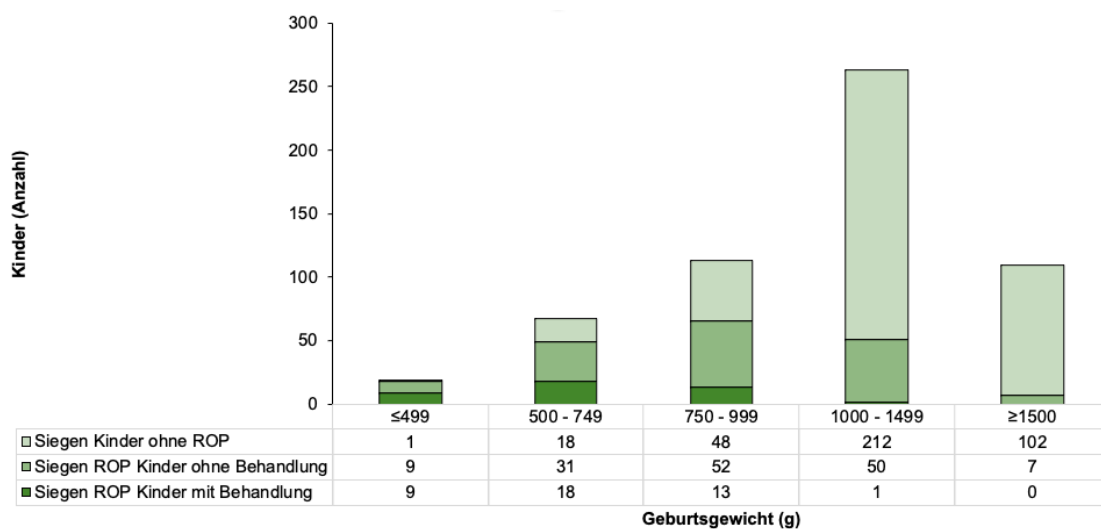
**Abb. 12a: Gesunde, an ROP Erkrankte ohne Behandlungsnotwendigkeit sowie behandelte Kinder als Anteile, aufgeteilt nach Gestationsalter in Gießen 2009-2019. Ohne Externe. Modifiziert und in Teilen publiziert, Die Ophthalmologie, V. Busik, B. Lorenz et al. [19].**



**Abb. 12b: Gesunde, an ROP Erkrankte ohne Behandlungsnotwendigkeit sowie behandelte Kinder als Anteile, aufgeteilt nach Gestationsalter in Siegen 2009-2019. Ohne Externe. Modifiziert und in Teilen publiziert, Die Ophthalmologie, V. Busik, B. Lorenz et al. [19].**



**Abb. 12c: Gesunde, an ROP Erkrankte ohne Behandlungsnotwendigkeit sowie behandelte Kinder als Anteile, aufgeteilt nach Geburtsgewicht in Gießen 2009-2019. Ohne Externe.** Modifiziert und in Teilen publiziert, Die Ophthalmologie, V. Busik, B. Lorenz et al. [19].



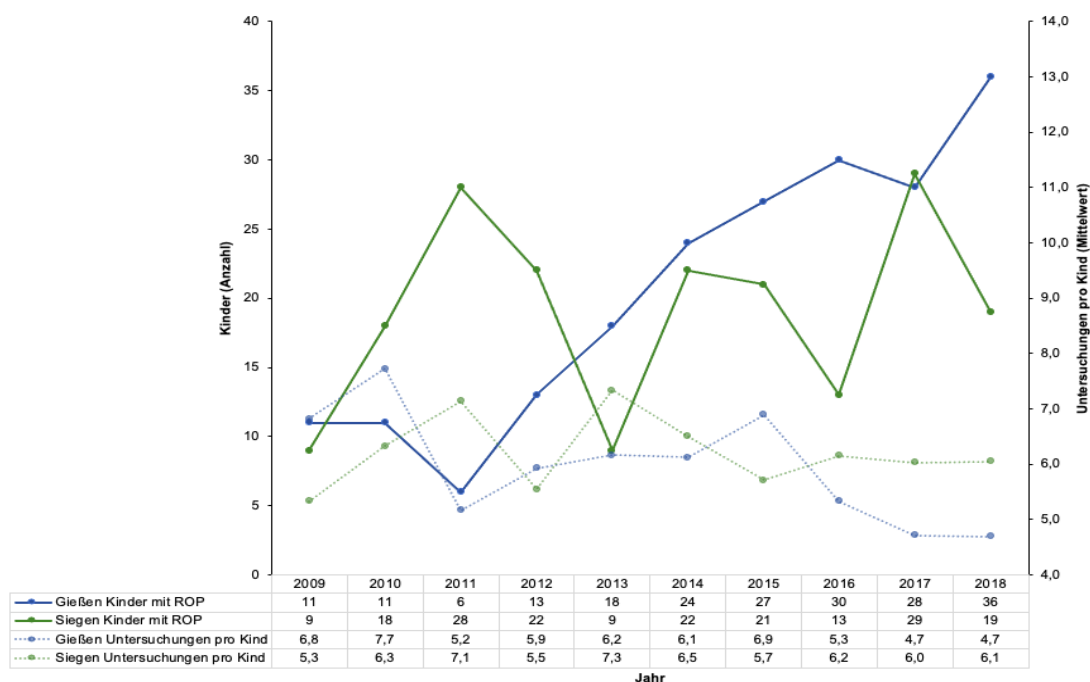
**Abb. 12d: Gesunde, an ROP Erkrankte ohne Behandlungsnotwendigkeit sowie behandelte Kinder als Anteile, aufgeteilt nach Geburtsgewicht in Siegen 2009-2019. Ohne Externe.** Modifiziert und in Teilen publiziert, Die Ophthalmologie, V. Busik, B. Lorenz et al. [19].

## 4.3 ROP-Diagnosen

### 4.3.1 Demografie und ROP-Charakteristik

Die Anzahl der ROP-Diagnosen bezogen auf das jährliche Screening-Kollektiv zeigte trotz einiger Schwankungen eine ansteigende Tendenz in Gießen, mit  $\pm 11,7\%$  (min 14,3 % in 2011; max 55,0 % in 2009). Siegen zeigte größere Schwankungen, aber bei Betrachtung von 2009 bis 2018 ergab sich ein vergleichbarer Anteil an ROP-Diagnosen mit  $\pm 8,4\%$  (min 14,3 % in 2013; max 45,9 % in 2011) (**Abb. 13a**).

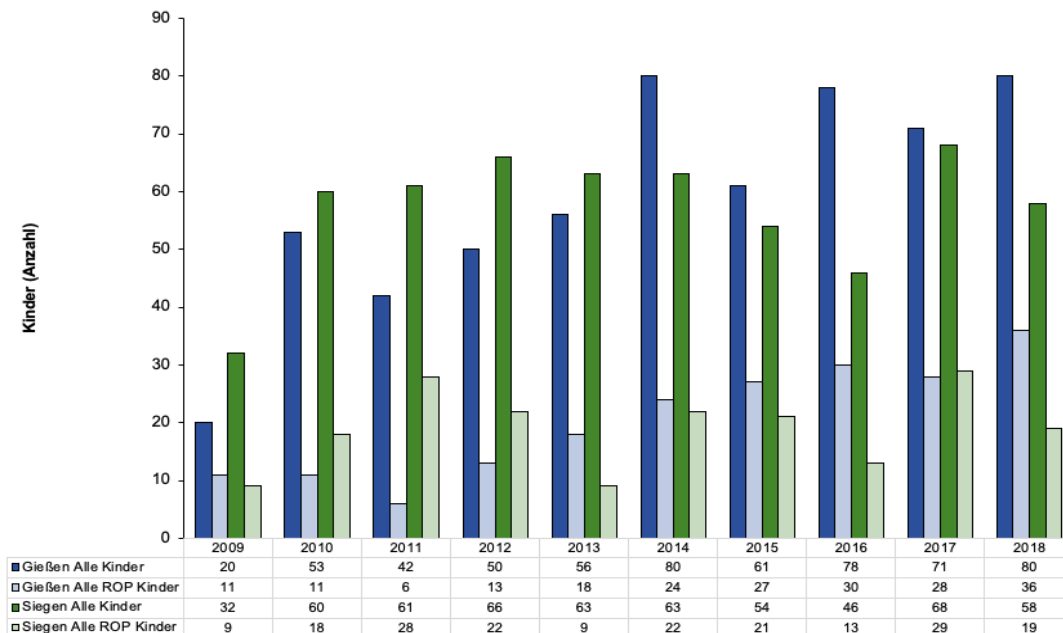
Kinder mit ROP in Gießen benötigten durchschnittlich 5,8 ( $\pm 4,1$ ) Untersuchungen und in Siegen 6,2 ( $\pm 4,3$ ) Untersuchungen. Die Sekundärachse in **Abb. 13a** verdeutlichte den im Mittel höheren Untersuchungsaufwand für ROP-Erkrankte an beiden Standorten im Vergleich zur Gesamtkohorte (**Abb. 13b Sekundärachse**). Beim Vergleich beider Standorte wurden in Siegen im Durchschnitt mehr Untersuchungen durchgeführt.



**Abb.13a: ROP-Kinder mit Screening-Untersuchungen im Mittel pro Kind in Gießen und Siegen pro Jahr, von 2009-2019.** Sekundärachse mit mittleren Untersuchungen pro Kind. Modifiziert und in Teilen publiziert, Die Ophthalmologie, V. Busik, B. Lorenz et al. [19].

Das durchschnittliche PMA bei der ROP-Erstdiagnose behandelter Kinder lag in Gießen bei 35,0 Wochen ( $\pm 4,1$ ) und in Siegen bei 33,7 Wochen ( $\pm 2,6$ ). Die Zahlen der behandelten Kinder zeigten sich an beiden Standorten wechselhaft (**Abb. 13b**).

Da Gießen ein universitäres Behandlungszentrum war, wurden dort zusätzlich zu in domo gescreenten und therapierten Kindern auch Externe behandelt. Dadurch kam es zu einem deutlichen Anstieg der Behandlungen in den Jahren 2013 und 2015, mit jeweils 8 behandlungsbedürftigen Kindern. Gleichzeitig schwankte die Anzahl von Therapien in Siegen, mit Höhepunkten in 2011 (n=12), 2014 (n=8) und 2017 (n=5).



**Abb. 13b: Gescreente und ROP-Kinder in Gießen und Siegen pro Jahr, von 2009-2019.**  
 Ausgewertet: 1162 Gescreente, 394 Erkrankte.

Unter der Betrachtung aller ROP-Stadien, aufgeteilt nach einzelnen SSW, zeigte sich, dass schwerere ROP-Stadien häufiger bei niedrigeren Gestationsaltern (GA) auftraten (siehe **Tabelle 6**).

Am häufigsten wurde Stadium 1 mit 34,3 % der Fälle bei Frühgeborenen diagnostiziert, die zwischen der 24. und 32. SSW geboren wurden. Stadium 3 trat bei 33,2 % der Fälle überwiegend bei Frühgeborenen auf, die zwischen der 23. und 29. SSW geboren wurden. Die A-ROP trat besonders häufig bei Frühgeborenen auf, die zwischen der 22. und 26. SSW geboren wurden. Auch die Häufigkeit der Behandlungen korrelierte mit

einem niedrigeren Gestationsalter: Die meisten Behandlungen wurden bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 24 SSW durchgeführt. In beiden Zentren, Siegen und Gießen, wurden keine Behandlungen bei Kindern mit einem Gestationsalter von über 28 SSW durchgeführt.

<b>Tabelle 6: ROP-Häufigkeit bei Frühgeborenen unter 1500 g in Gießen und Siegen, 2009-2019<sup>a</sup></b>												
<b>vollendete SSW</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>25</b>	<b>26</b>	<b>27</b>	<b>28</b>	<b>29</b>	<b>30</b>	<b>31</b>	<b>≥ 32</b>	<b>Alle SSW</b>
Stadium 1 (n)	0	0	5	18	15	35	16	18	17	5	4	<b>133</b>
(%) <sup>b</sup>	0	0	3,8	13,5	11,3	26,3	12,0	13,5	12,9	3,8	3,0	<b>34,3</b>
Stadium 2 (n)	0	8	9	23	25	20	20	7	4	0	0	<b>116</b>
(%) <sup>b</sup>	0	6,9	7,8	19,8	21,6	17,2	17,2	6,0	3,4	0	0	<b>30,7</b>
Stadium 3 (n)	0	25	35	28	11	16	10	2	0	0	1	<b>128</b>
(%) <sup>b</sup>	0	19,5	27,3	21,9	8,6	12,5	7,8	1,6	0	0	0,8	<b>33,2</b>
A-ROP	1	1	4	0	1	0	0	0	0	0	0	<b>7</b>
(%) <sup>b</sup>	14,3	14,3	57,1	0	14,3	0	0	0	0	0	0	<b>1,8</b>
Behandlung wegen ROP (n)	1	16	21	13	3	5	4	0	0	0	0	<b>63</b>
<b>SSW</b> Schwangerschaftswoche												
<sup>a</sup> Untersuchungsjahr = 12 Monate = 01.04 - 31.03												
<sup>b</sup> Die Prozentzahl bezieht sich auf die Summe der einzelnen Stadien.												

**Tabelle 7** zeigt die ROP-Charakteristika aller gescreenten Frühgeborenen unter Betrachtung von Zonen sowie möglicher Prä-Plus- und Plus-Disease. Auffällig war, dass sowohl in Gießen als auch Siegen keine Stadien 4 und 5 beschrieben wurden. Im Vergleich hierzu machten diese Stadien den Großteil der ROP-Diagnosen bei externen Patienten aus. Bei den 29 externen Kindern wurde das Stadium 1 nie diagnostiziert, Stadium 2 zu 3,4 %, Stadium 3 zu 58,6 %, Stadium 4 zu 27,6 %, Stadium 5 zu 6,9 % und A-ROP zu 3,4 %. Am häufigsten war Zone II (51,7 %) betroffen. Externe hatten tendenziell ein höheres ROP-Stadium in einer zentralen Zone.

**Tabelle 7: ROP-Charakteristika aller Augen der gescreenten Frühgeborener, 2009 - 2019**

	<b>Zone, Stadium</b>	<b>Gießen</b> n=408	<b>Siegen</b> n=380	<b>Externe<sup>a</sup></b> n=58
<b>ROP-Charakteristika</b> [Anzahl der Augen] (%)	keine ROP <sup>b</sup>	29 (7,1)	13 (3,4)	-
	II, 1	78 (19,1)	55 (14,5)	-
	III, 1	68 (16,7)	33 (8,7)	-
	I, 2	1 (0,2)	-	-
	II, 2	74 (18,1)	106 (27,9)	-
	III, 2	28 (6,9)	19 (5,0)	-
	II, 2(+)	2 (0,5)	6 (1,6)	2 (3,4)
	I, 3-	4 (1,0)	-	3 (5,2)
	II, 3-	66 (16,2)	44 (11,6)	4 (6,9)
	III, 3-	2 (0,5)	4 (1,1)	-
	I, 3(+)	-	2 (0,5)	-
	II, 3(+)	6 (1,5)	26 (6,8)	2 (3,4)
	I, 3+	6 (1,5)	2 (0,5)	2 (3,4)
	II, 3+	38 (9,3)	60 (15,8)	22 (37,9)
	III, 3+	2 (0,5)	-	2 (3,4)
	I, 4a-	-	-	10 (17,2)
	II, 4a-	-	-	1 (1,7)
	I, 4a(+)	-	-	2 (3,4)

	I, 4b-	-	-	2 (3,4)
	I, 5-	-	-	4 (6,9)
	A-ROP	4 (1,0)	10 (2,6)	2 (3,4)
<p>“-” keine Prä-Plus oder Plus-Disease, “(-)” Prä-Plus-Disease, “+” Plus-Disease  <sup>a</sup> ROP-Charakteristika bei Aufnahme in Gießen  <sup>b</sup> Keine ROP auf einem Auge bei jeweils erkranktem zweiten Auge.</p>				

Eine ausführliche Darstellung aller Stadien findet sich in **Tabelle 8**. Im Folgenden beinhalten die Stadien 2 und 3 auch eine ggf. vorliegende Prä-Plus- oder Plus-Disease. Diese werden analog zu anderen Statistiken [5,126] nicht explizit genannt.

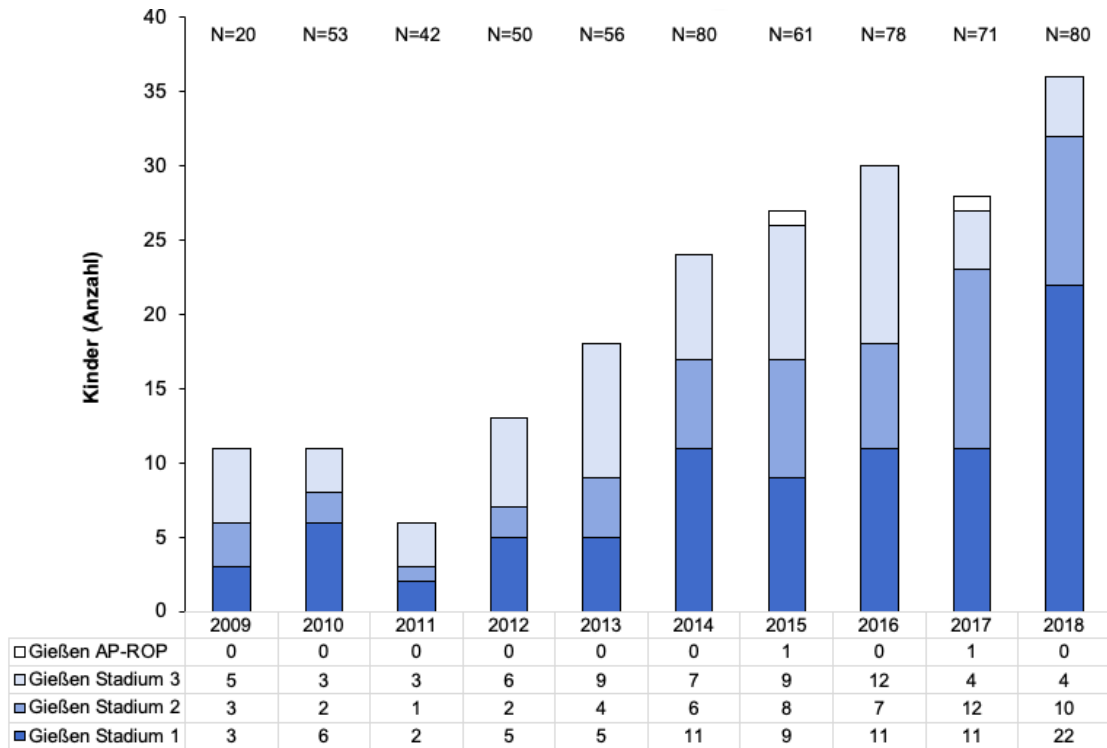
<b>Tabelle 8:</b> Übersicht gestellter ROP-Diagnosen, eingeteilt nach ROP-Stadien und -Zonen, unter einzelner Betrachtung des linken und rechten Auges zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung, in Gießen und Siegen ohne Externe, im Studienzeitraum 2009-2019 <sup>a</sup>						
<b>Gießen</b>						
	Links Zone I	Links Zone II	Links Zone III	Rechts Zone I	Rechts Zone II	Rechts Zone III
Stadium 1	-	41	35	-	37	33
Stadium 2	1	38	16	-	38	12
davon Stadium 2(+)	-	1	-	-	1	-
Stadium 3	5	54	3	5	56	1
davon Stadium 3(+)	-	3	-	-	3	-
Stadium 3+	3	18	2	3	20	-
A-ROP	2	-	-	2	-	-
<b>Siegen</b>						
	Links Zone I	Links Zone II	Links Zone III	Rechts Zone I	Rechts Zone II	Rechts Zone III
Stadium 1	-	29	18	-	26	15

Stadium 2	-	56	9	-	56	10
davon Stadium 2(+)	-	3	-	-	3	-
Stadium 3	2	65	2	2	65	2
davon Stadium 3(+)	1	13	-	1	13	-
Stadium 3+	1	30	-	1	30	-
A-ROP	5	-	-	5	-	-
<sup>a</sup> Untersuchungsjahr = 12 Monate = 01.04 - 31.03 Modifiziert und in Teilen publiziert, Die Ophthalmologie, V. Busik, B. Lorenz et al. [19]						

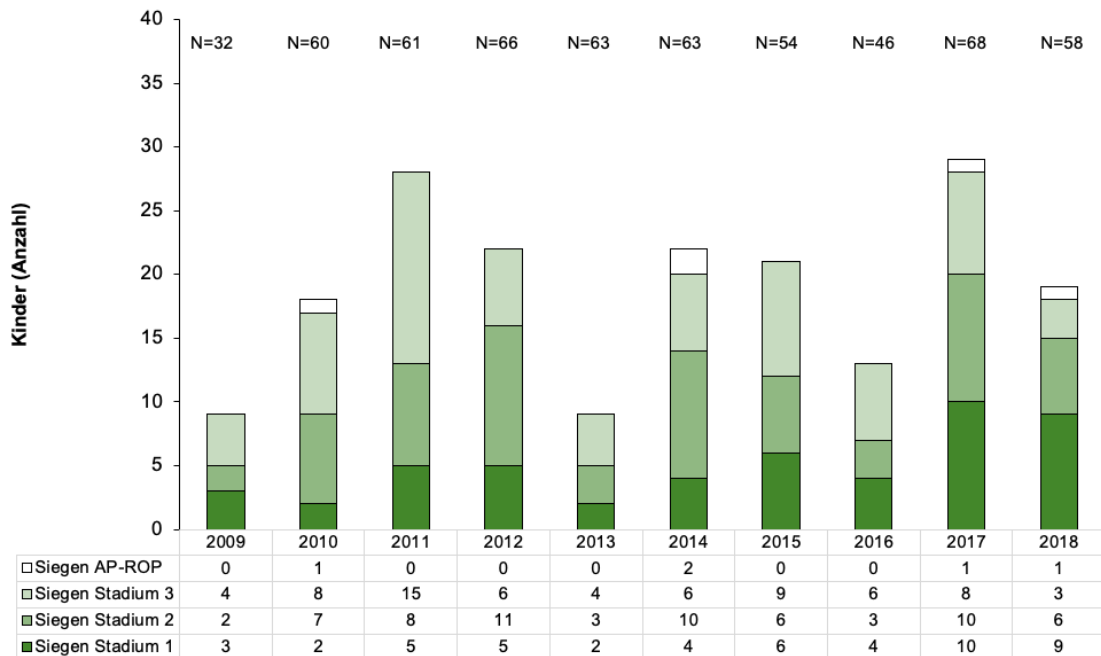
### **ROP-Stadien und -Zonen**

In Gießen hatten 65,5 % der Kinder keine ROP. Zum Zeitpunkt der maximalen ROP-Ausprägung am stärker betroffenen Auge wurden bei den vor-Ort gescreenten Kindern 14,4 % mit dem Stadium 1 diagnostiziert, 9,3 % mit Stadium 2, 10,5 % mit Stadium 3 und 2 Kinder (0,3 %) mit einer A-ROP. Stadium 4 oder 5 wurde nicht diagnostiziert. Eine ROP wurde zu 3,4 % in Zone I diagnostiziert, mit 65,2 % am häufigsten in Zone II und zu 31,4 % in Zone III. In Siegen hatten 66,7 % keine ROP. Stadium 1 wurde zu 8,8 % diagnostiziert, Stadium 2 zu 11,6 % und am häufigsten das Stadium 3 zu 12,1 %. Stadium 4 und 5 kamen in Siegen nicht vor, dagegen lag die A-ROP bei 0,9 % (5 Kinder). Die Zonen-Verteilung der ROP verhielt sich ähnlich zu Gießen, zu 3,2 % in Zone I, am häufigsten wurde ROP mit 80,0 % in Zone II diagnostiziert und zu 16,8 % in Zone III.

An beiden Standorten zeigte sich mit steigender Anzahl der Screening-Untersuchungen eine steigende Tendenz der niedrigen Stadien 1 und 2 über den 10-Jahres-Verlauf (**Abb. 14a und 14b**).



**Abb. 14a: ROP-Fälle, eingeteilt nach ROP-Stadium und -Zone des stärker betroffenen Auges zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung, in Gießen pro Jahr, 2009-2019. Ohne externe Kinder.**



**Abb. 14b: ROP-Fälle, eingeteilt nach ROP-Stadium und -Zone des stärker betroffenen Auges zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung, in Siegen pro Jahr, 2009-2019. Ohne externe Kinder.**

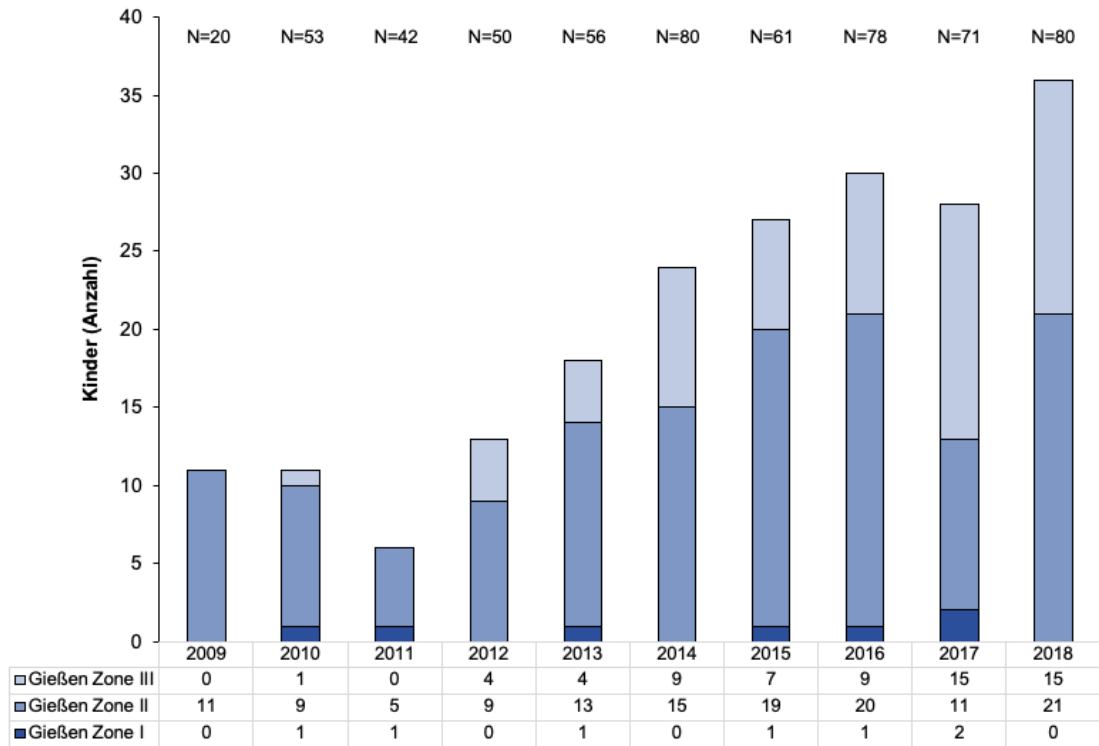


Abb. 14c: ROP-Fälle, eingeteilt nach ROP-Stadium und -Zone des stärker betroffenen Auges zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung, in Gießen pro Jahr, 2009-2019. Ohne externe Kinder.

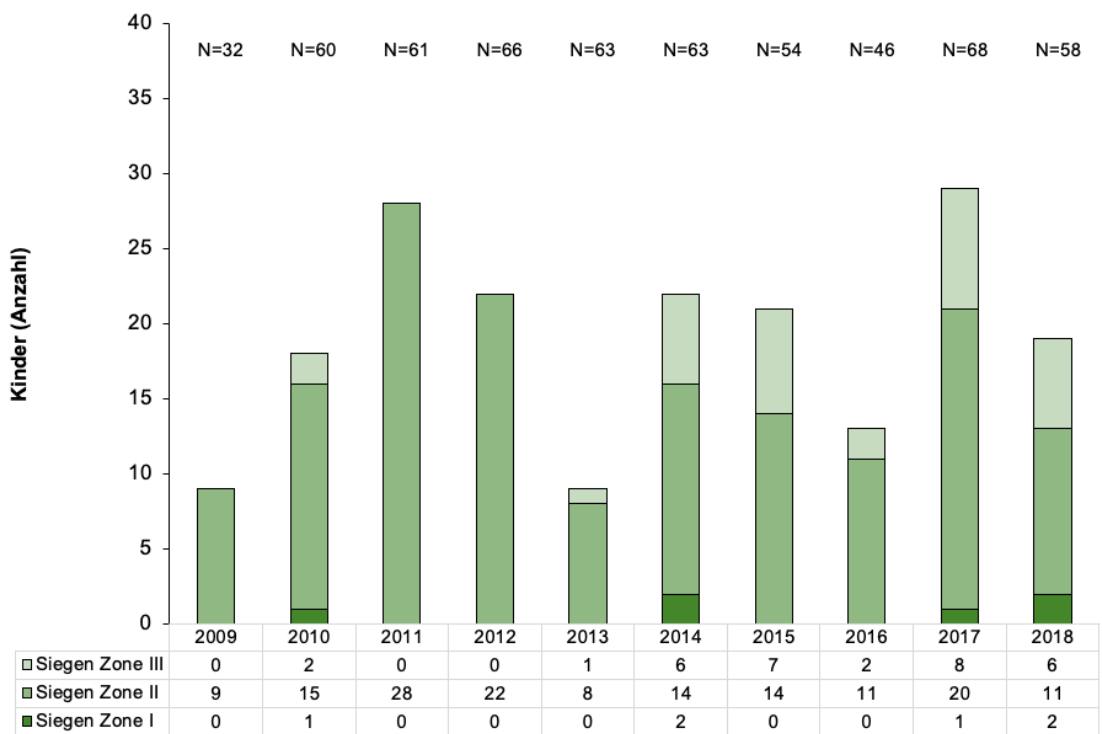


Abb. 14d: ROP-Fälle, eingeteilt nach ROP-Stadium und -Zone des stärker betroffenen Auges zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung, in Siegen pro Jahr, 2009-2019. Ohne externe Kinder.

**externe Kinder.** Modifiziert und in Teilen publiziert, Die Ophthalmologie, V. Busik, B. Lorenz et al. [19].

Stadium 4 und 5 traten bei keinem Kind auf, die Diagnose einer A-ROP beschränkt sich auf insgesamt 7 Kinder über den gesamten Studienzeitraum und beide Standorte hinweg. Bei Betrachtung der Therapiehäufigkeit je Zone wird deutlich, dass die meisten Kinder an beiden Standorten in Zone II behandelt wurden: In Gießen Zone I zu 29,2 %, Zone II zu 66,7 %, Zone III zu 4,2 % und in Siegen Zone I zu 14,6 % und Zone II zu 85,4 %, keine Behandlung in Zone III (**Abb. 14c und 14d**).

**Tabelle 9a** und **9b** verdeutlichen die nahezu symmetrische Verteilung der ROP-Erkrankung auf die Augenpaare. Nur vereinzelt zeigten sich leichte Abweichungen in den Stadien 1 und 2. Die Asymmetrie kam in diesen Fällen durch das Vorliegen eines jeweils erkrankten und gesunden Auges zustande. So waren in Gießen von allen ROP-Kindern 9 linke Augen (4,4 %) und 20 rechte Augen (9,8 %) gesund, bei gleichzeitiger kontralateraler ROP-Erkrankung. Analog dazu erwiesen sich in Siegen 4 linke Augen (2,0 %) und 9 rechte Augen (4,4 %) als gesund.

**Tabelle 9a:** ROP-Stadien in **Gießen**, unter einzelner Betrachtung des linken und rechten Auges zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung, 2009-2019

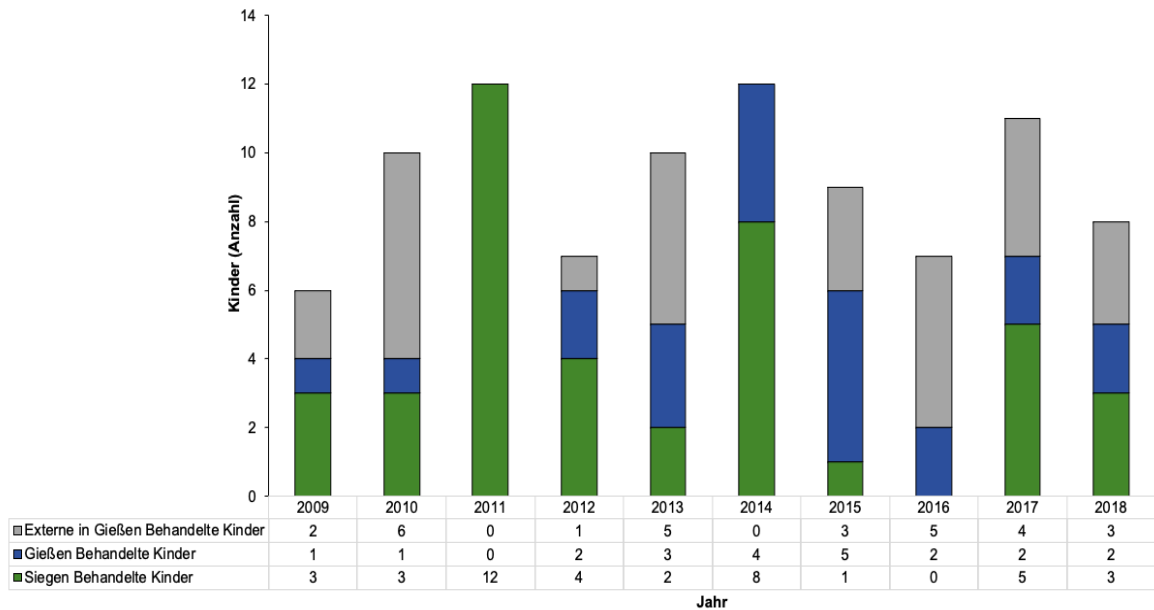
		Stadium – rechtes Auge								
		0	1	2	2(+)	3	3(+)	3+	6	
Stadium linke s Au ge	0	387	9							
	1	15	61							
	2	5	5	43		4		1		
	2(+)				1					
	3			3		31				
	3(+)						2			
	3+							22		
	6								2	

**Tabelle 9b:** ROP-Stadien in **Siegen**, unter einzelner Betrachtung des linken und rechten Auges zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung, 2009-2019

		Stadium – rechtes Auge							
		0	1	2	2(+)	3	3(+)	3+	6
Stadium - linke s Au ge	0	381	3						
	1	9	39						
	2		1	60		2		1	
	2(+)				3				
	3			3		22			
	3(+)						12		
	3+							30	
	6								5

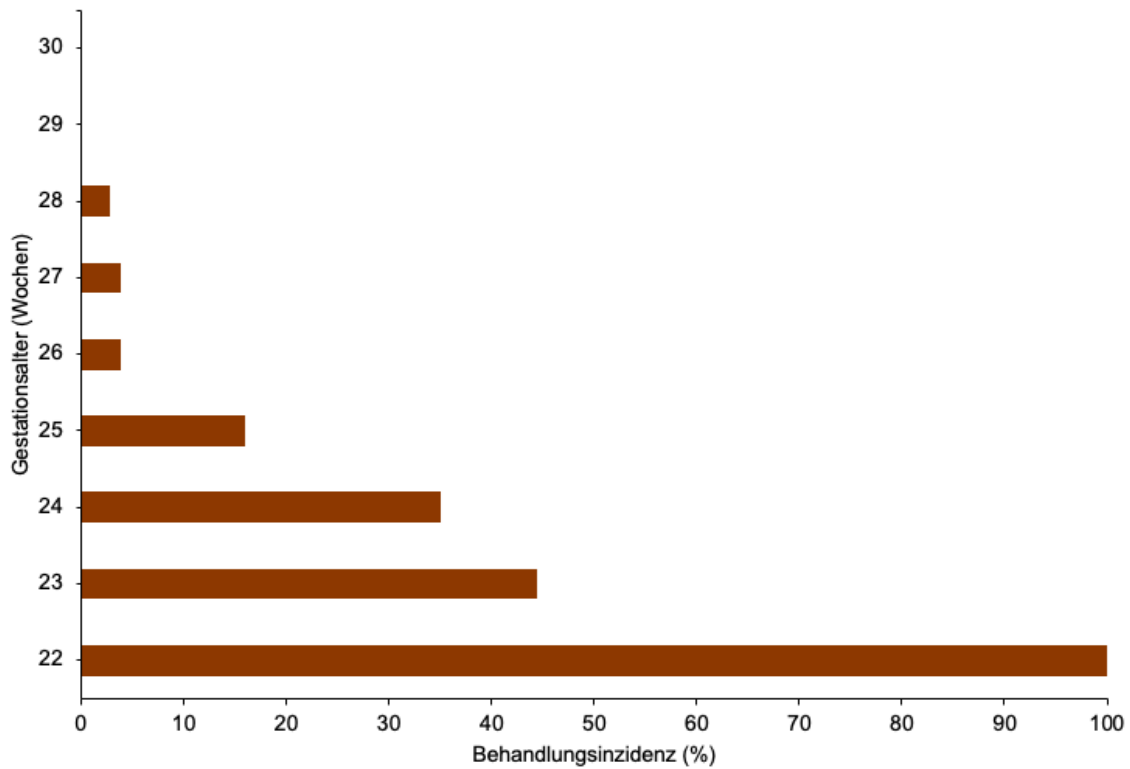
#### 4.4 Behandlungen

Im Untersuchungszeitraum waren 63 von 1162 gescreenten Kindern (5,4 %) behandlungsbedürftig (**Abb.15**), 22 (3,7 %) Kinder in Gießen und 41 (7,2 %) in Siegen. Im Verlauf zeigte sich an beiden Standorten trotz Schwankungen und vereinzelter Peaks in 2011, 2014 und 2017 eine rückläufige Behandlungs-Tendenz. Diese war bei den Externen nicht zu beobachten.

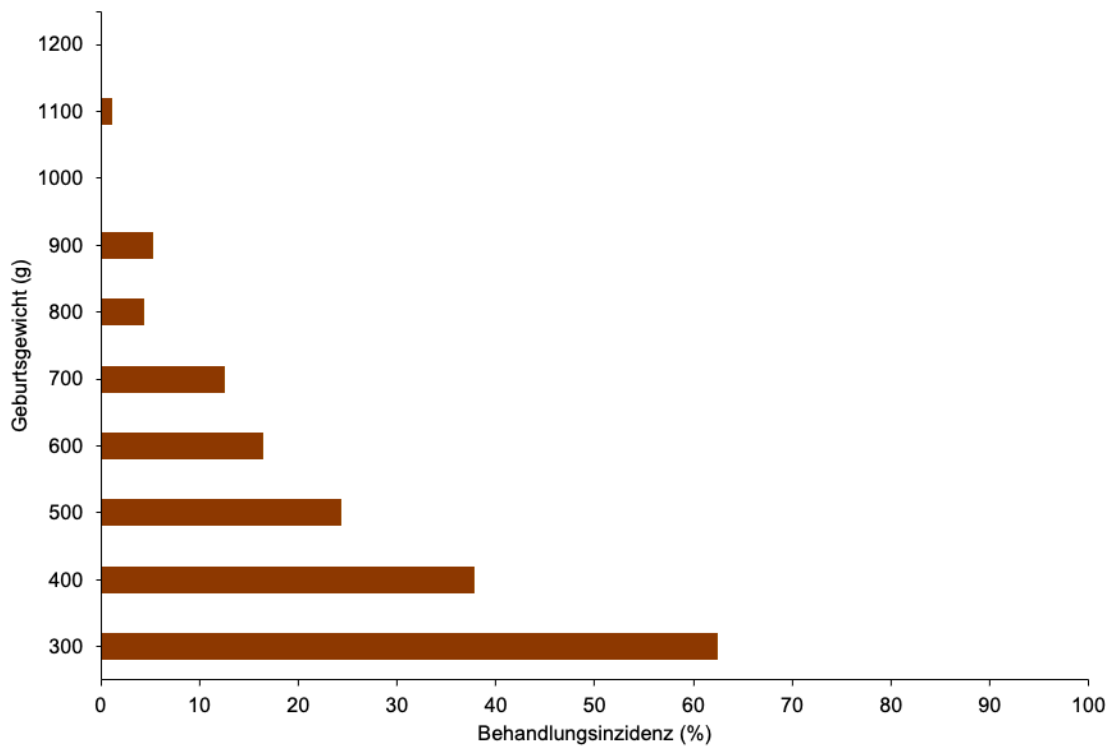


**Abb. 15: Behandelte Kinder, inkl. Externe, in Gießen und Siegen, pro Jahr von 2009-2019.** Ausgewertet wurden 63 Behandelte (92 inkl. Externe). Modifiziert und in Teilen publiziert, Die Ophthalmologie, V. Busik, B. Lorenz et al. [19].

Die Behandlungsinzidenz stieg an beiden Standorten mit abnehmendem Gestationsalter von 2,9 % bei GA 28 Wochen hin zu 100 % bei GA 22 Wochen (**Abb. 16a**). Die gleiche Beobachtung zeigte sich auch beim Geburtsgewicht, die Behandlungsinzidenz lag war 1,1 % bei GG 1100 g und stieg auf 62,5 % bei GG 300 g (**Abb. 16b**).



**Abb. 16a:** Behandlungsinzidenz vor-Ort gescreenter Frühgeborener in Gießen und Siegen, in Abhängigkeit vom Gestationsalter.

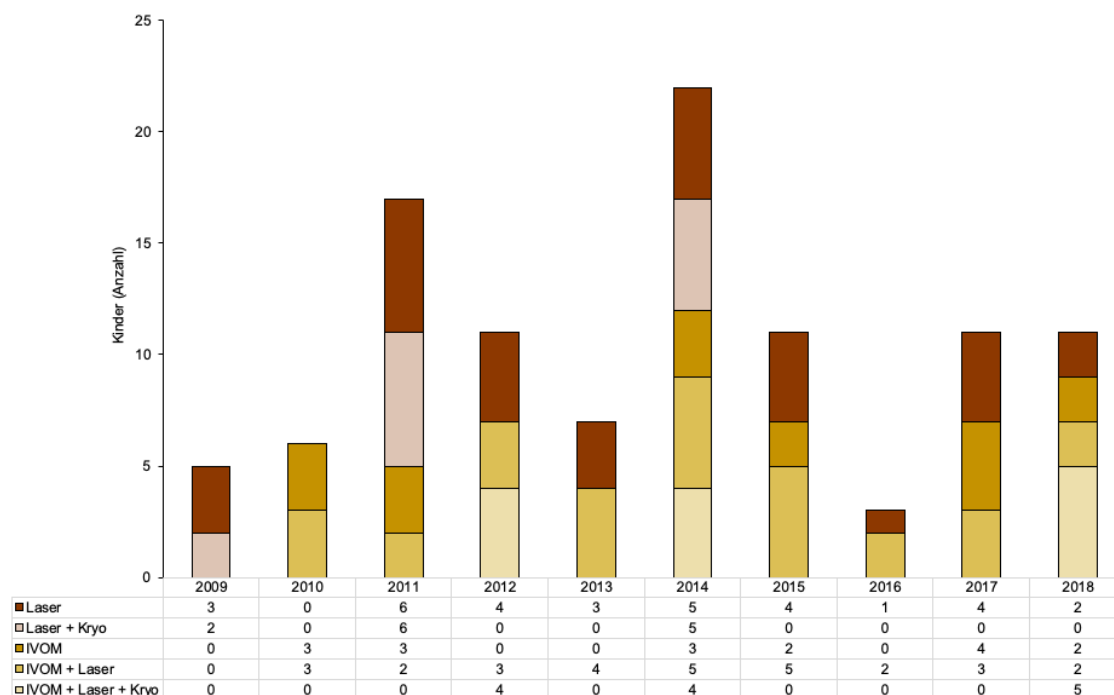


**Abb. 16b:** Behandlungsinzidenz vor-Ort gescreenter Frühgeborener in Gießen und Siegen, in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht.

**Tabelle 10** zeigt die Therapievarianten (Mono- und Kombinationstherapien im Intervall) vor-Ort gescreenter Frühgeborener in Gießen und Siegen. Die reine Laserkoagulation kam an beiden Standorten am häufigsten zur Anwendung; in Gießen zu 38,1 % und in Siegen zu 56,1 %. Als häufigste Kombinationstherapie erfolgte eine intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) mittels Bevacizumab und anschließender Laserkoagulation. Bei 7 Kindern musste eine erneute Laserkoagulation, bei weiteren 7 eine erneute IVOM mittels Bevacizumab oder Ranibizumab im Verlauf erfolgen.

<b>Tabelle 10: Behandlungen vor-Ort gescreenter Frühgeborener, in Gießen und Siegen, 2009-2019</b>			
<b>Behandlungsart</b>	<b>Gesamtzahl Behandelte (n=63)</b>	<b>Erneute Laser Kinder (Anzahl Behandlungen)<sup>a</sup></b>	<b>Erneute IVOM Kinder (Anzahl Behandlungen)<sup>a</sup></b>
Laserkoagulation	30	2 (1)	-
Laser + Kryokoagulation im Intervall	5	2 (1)	-
IVOM mit Bevacizumab	13	-	1 (2)
IVOM mit Ranibizumab	1	-	1 (1)
IVOM <sup>b</sup> + Laserkoagulation im Intervall	11	1 (1)	4 (1-2)
IVOM <sup>b</sup> + Laser- und Kryokoagulation im Intervall	3	2 (1)	1 (3)
<b>Laser</b> Transpupilläre Dioden-Laserkoagulation <b>IVOM</b> intravitreale operative Medikamentenapplikation <b>Kryo</b> transsklerale Kryokoagulation <sup>a</sup> Anzahl der Therapie-Wiederholungen (ohne erste Behandlung) <sup>b</sup> Intravitreale Medikamenteneingabe von Bevacizumab Modifiziert und in Teilen publiziert, Die Ophthalmologie, V. Busik, B. Lorenz et al. [19].			

Während des gesamten Untersuchungszeitraums wurde an beiden Standorten ein Rückgang der Kombination aus Laser- und Kryokoagulation beobachtet, sodass diese Kombination seit 2015 nicht mehr angewendet wurde (**Abb. 17**). Gleichzeitig zeigte sich eine Zunahme in der Verwendung von IVOM mittels Bevacizumab oder Ranibizumab, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Laserkoagulation.



**Abb. 17: Behandlungen vor-Ort gescreener Frühgeborener in Gießen und Siegen pro Jahr, 2009-2019.** Laser = transpupilläre Laserkoagulation, Kryo = transsklerale Kryokoagulation, IVOM = intravitreale operative Medikamentenapplikation mittels Bevacizumab oder Ranibizumab. Modifiziert und in Teilen publiziert, Die Ophthalmologie, V. Busik, B. Lorenz et al. [19].

Neben der Behandlungsart- und -häufigkeit ist das Stadium zum Zeitpunkt der Behandlung interessant und wird als Übersicht in **Tabelle 11** dargestellt: Hervorzuheben ist, dass an beiden Standorten kein Stadium 4 oder 5 behandelt werden musste. Die Behandlungen erfolgten leitliniengerecht und am häufigsten in Stadium 3, Zone II mit einer Prä-Plus-Disease und in Stadium 3, Zone II mit einer Plus-Disease.

**Tabelle 11: ROP-Stadium bei Erstbehandlung in Gießen und Siegen ohne Externe, 2009-2019**

<b>Stadium</b> [n, Augen] (%) <sup>a</sup>	<b>2009</b> 8 (6,3)	<b>2010</b> 8 (6,3)	<b>2011</b> 24 (19,0)	<b>2012</b> 12 (9,5)	<b>2013</b> 10 (7,9)	<b>2014</b> 24 (19,0)	<b>2015</b> 12 (9,5)	<b>2016</b> 4 (3,2)	<b>2017</b> 14 (11,1)	<b>2018</b> 10 (7,9)
II, 1-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
III, 1-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II, 2-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (10,0)
III, 2-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II, 2(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (20,0)
I, 3-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II, 3-	-	2 (25,0)	2 (8,3)	2 (16,7)	4 (40,0)	4 (16,7)	-	-	-	-
III, 3-	-	-	-	2 (16,7)	-	-	-	-	-	-
I, 3(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (20,0)
II, 3(+)	8 (100,0)	2 (25,0)	2 (8,3)	-	2 (20,0)	16 (66,7)	-	-	-	2 (20,0)
I, 3+	-	-	-	-	2 (20,0)	-	-	2 (50,0)	4 (28,6)	-
II, 3+	-	2 (25,0)	20 (83,3)	8 (66,7)	2 (20,0)	-	10 (83,3)	2 (50,0)	6 (42,9)	1 (10,0)
A-ROP	-	2 (25,0)	-	-	-	4 (16,7)	2 (16,7)	-	4 (28,6)	2 (20,0)

“-” keine Prä-Plus oder Plus-Disease, “(-)” Prä-Plus-Disease, “+” Plus-Disease

<sup>a</sup>Die in Zeile 2 angegebenen Prozentsätze beziehen sich auf alle behandelten Augen insgesamt (n=63). In den folgenden Zeilen beziehen sich die Prozentangaben jeweils auf die Anzahl der behandelten Augen pro Jahr.

Das PMA bei der ersten Behandlung lag in Gießen im Mittel bei 37,2 Wochen ( $\pm 2,8$ ; min 33,1; max 43,6), in Siegen bei 36,2 Wochen ( $\pm 2,6$ ; min 32,0; max 42,9). **Tabellen 12a-**

c zeigen die Kombinationstherapien unter genauer Betrachtung des PMA zum Zeitpunkt der Erst- und Folgebehandlungen. Kinder mit IVOM und Laserkoagulation im Intervall erhielten im ersten Schritt die IVOM mit PMA 36,7 Wochen, sowie im zweiten Schritt die Laserkoagulation in der gleichen Sitzung oder zu einem späteren Operationstermin mit PMA 39,7 Wochen (**Tabelle 12a**). Nur bei 4 von 11 Kindern (36,4 %) waren Nachbehandlungen notwendig.

<b>Tabelle 12a: Absolutes PMA bei Behandlungen vor-Ort gescreenter Frühgeborener: IVOM mit Laserkoagulation im Intervall, in Gießen und Siegen, 2009-2019</b>						
<b>ROP</b>	<b>GA</b>	<b>1. IVOM</b>	<b>2. IVOM</b>	<b>3. IVOM</b>	<b>1. Laser</b>	<b>2. Laser</b>
II, 2(+)	24,3	34,6	-	-	42,6	-
I, 3	24,3	35,9	-	-	38,9	54,1
I, 3+	24,3	38,1	-	-	42,1	-
II, 3	23,6	33,1	li: 42,8 re: 34,9	-	li: 42,9 re: 34,9	-
II, 3	25,7	39,6	-	-	39,6	-
II, 3	25,7	39,7	-	-	39,7	-
II, 3+	27,1	40,0	-	-	40,0	-
II, 3+	23,4	re: 35,7	-	-	35,7	-
A-ROP	24,7	35,9	li: 36,6	47,7	37,1	-
A-ROP	24,1	35,3	-	-	46,3	-
A-ROP	24,3	35,0	40,0	48,3	40,0	-

**GA** Gestationsalter, **PMA** postmenstruelles Alter, **IVOM** intravitreale operative Medikamentenapplikation mittels Bevacizumab oder Ranibizumab, **Laser** transpupilläre Laserkoagulation, **re** rechts, **li** links.  
 Wenn nicht explizit erwähnt, erfolgt immer die Behandlung beider Augen. Modifiziert und in Teilen publiziert, Die Ophthalmologie, V. Busik, B. Lorenz et al. [19].

Behandlungen mit Kryo- und Laserkoagulation im Intervall erfolgten mit bis zu zwei Nachbehandlungen mittels Laser (**Tabelle 12b**). Die Erstbehandlung mittels Laser erfolgte durchschnittlich mit PMA 36,5 Wochen, die zweite Behandlung mittels Kryotherapie fand mit 41,3 Wochen statt.

Tabelle 12b: Absolutes PMA bei Behandlungen vor-Ort gescreenter Frühgeborener: Kryo- und Laserkoagulation im Intervall, in Gießen und Siegen, 2009-2019					
ROP	GA	1. Laser	2. Laser	3. Laser	1. Kryo
II, 3+	23,7	33,7	-	-	40,3
II, 3+	23,1	35,0	39,3	40,9	40,9
II, 3+	24,6	37,3	-	-	37,3
II, 3+	24,6	35,6	42,9	-	42,9
II, 3+	25,9	41,1	-	-	44,9

**GA** Gestationsalter, **PMA** postmenstruelles Alter, **IVOM** intravitreale operative Medikamentenapplikation mittels Bevacizumab oder Ranibizumab, **Laser** transpupilläre Laserkoagulation, **re** rechts, **li** links. Wenn nicht explizit erwähnt, erfolgt immer die Behandlung beider Augen.

Kombinationstherapien mit IVOM, Kryo- und Laserkoagulation im Intervall erfolgten mit bis zu drei Nachbehandlungen mittels Laser (**Tabelle 12c**). Die Erstbehandlung mittels IVOM erfolgte mit durchschnittlichem PMA 34,8 Wochen, die zweite Behandlung mittels Laser mit 37,3 Wochen und die dritte Behandlung mittels transskleraler Kryokoagulation mit 48,5 Wochen.

Tabelle 12c: Absolutes PMA bei Behandlungen vor-Ort gescreenter Frühgeborener: IVOM mit Laser- und Kryokoagulation im Intervall, in Gießen und Siegen, 2009-2019									
ROP	GA	1. IVOM	2. IVOM	3. IVOM	1. Laser	2. Laser	3. Laser	1. Kryo	2. Kryo
III, 3	24,4	34,4	-	-	34,4	li: 44,8	re: 45,5	li: 65,7	re: 66,4
II, 3+	24,7	37,0	38,6	-	37,0	38,6	-	39,4	-
I, 6	24,0	33,0	re: 37,1	48,9	li: 40,4	-	-	li: 40,4	-

**GA** Gestationsalter, **PMA** postmenstruelles Alter, **IVOM** intravitreale operative Medikamentenapplikation mittels Bevacizumab oder Ranibizumab, **Laser** transpupilläre Laserkoagulation, **Kryo** transsklerale Kryokoagulation, **re** rechts, **li** links. Wenn nicht explizit erwähnt, erfolgt immer die Behandlung beider Augen.

## 5. Diskussion

Diese retrospektive Studie analysierte die Ergebnisse der ROP-Screenings zwischen 2009 und 2019 an zwei deutschen Perinatalzentren der höchsten Versorgungsstufe (Level 1-Perinatalzentren): der Universitäts-Augenklinik Gießen und der nicht-universitären DRK-Kinderklinik Siegen. Beide Zentren folgten dabei der jeweils aktuellen S1-Leitlinie für das ROP-Screening [66]. In Gießen wurden die Frühgeborenen vor Ort durch ein erfahrenes Augenärzteteam gescreent, diagnostiziert und gegebenenfalls therapiert. In Siegen führten Kinderärzte die Screenings durch, und die Befundung erfolgte telemedizinisch durch dasselbe Augenärzteteam aus Gießen. Die Behandlung der Siegener Kinder erfolgte vor Ort, bei einer stark progressiven ROP wurde auch eine Behandlung in Gießen durch ein Augenärzteteam notwendig.

Von insgesamt 1.162 gescreenten Kindern entwickelten 394 (33,9 %) eine ROP, und 63 (5,4 %) der Fälle erwiesen sich als behandlungsbedürftig, wobei der Anteil in Gießen bei 3,7 % und in Siegen bei 7,2 % lag. Aufgrund des insgesamt größeren Patientenkollektivs fanden in Gießen über den 10-Jahre Zeitraum mehr Screenings statt (Gießen: 1.911, Siegen: 1.802). In den ersten Jahren der Kooperation zeigte sich in Siegen ein höherer Behandlungsbedarf, was auf die anfangs umfangreichere Anzahl an Screenings und eine vorsichtiger Indikationsstellung im Rahmen der neuen telemedizinischen Kooperation zurückzuführen ist (**Abb. 10a**).

In Gießen lassen sich zwei Schlüsselfaktoren identifizieren, die zur erhöhten Anzahl gescreenter Kinder im Studienzeitraum beigetragen haben: die Einführung der Pränatalmedizin mit fetaler Therapie im Jahr 2010 und die Erweiterung der Intensivbetten mit Beatmungsmöglichkeit auf zehn Betten im Jahr 2014. Die fetale Therapie, die gezielte Behandlungen des ungeborenen Kindes im Mutterleib ermöglicht, kann die Überlebenschancen und die Entwicklung des Kindes signifikant verbessern. Diese Eingriffe sind bei schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen, Wachstumsstörungen, Fruchtwassermangel oder Infektionen in der Schwangerschaft indiziert. Durch die Einführung dieser Therapieform sowie die Erweiterung der Intensivkapazitäten konnten mehr Frühgeborene überleben und wurden in der Folge in Gießen erfolgreich betreut und anschließend auf ROP gescreent.

## **5.1 Vergleich: Gießener Vor-Ort- und Siegener telemedizinisches Screening**

Die telemedizinische Vorgehensweise in Siegen erwies sich als genauso sicher wie das Vor-Ort-Screening in Gießen. Dies wird durch mehrere Faktoren belegt: Erstens gab es hinsichtlich der rechtzeitigen Diagnose keine Unterschiede in der Durchführung und Auswertung, was sich daran zeigt, dass alle behandlungsbedürftigen Kinder rechtzeitig identifiziert und behandelt wurden. Zweitens war die Verteilung der Krankheitsstadien an beiden Standorten ähnlich und konstant, wobei keine behandlungsbedürftigen Kinder mit einem Gestationsalter von >29+0 Wochen erfasst wurden. Dies weist darauf hin, dass die telemedizinische Befundung durch erfahrene Augenärzte genauso präzise war wie die direkte Untersuchung vor Ort.

Ein weiterer Vergleich der 63 behandlungsbedürftigen Kinder zeigt, dass an beiden Standorten keine ROP-Stadien 4 oder 5 diagnostiziert wurden. Diese fortgeschrittenen Stadien traten jedoch bei 34,5 % der nach Gießen verlegten Kinder (Externe) auf. Dies unterstreicht die Bedeutung einer zeitgerechten und kontinuierlichen Befundung durch spezialisierte Kinderophthalmologen oder Retinologen. Die von extern verlegten Kinder stammen hauptsächlich aus pädiatrischen Kliniken ohne retinologische Spezialisierung. Hier hätte eine telemedizinische Bildgebung eine frühzeitige Diagnose und Intervention ermöglicht und die Entwicklung der fortgeschrittenen Stadien 4 oder 5 verhindern können. Zudem wären aufwändige, teils sauerstoffpflichtige Transporte zur ophthalmologischen Diagnostik vermeidbar gewesen.

Durch die telemedizinische Herangehensweise konnten Krankentransporte auf das medizinisch Notwendige beschränkt werden. So mussten lediglich 20 Kinder aus Siegen (3,5 % aller Siegener Kinder) zusätzlich nach Gießen verlegt werden, zur Untersuchung und Behandlung. Diese Kinder wiesen meist eine ROP im Stadium 3 oder zu 20 % eine aggressive ROP (A-ROP) auf. Insgesamt erhielten alle 41 behandlungsbedürftigen Kinder (7,2 %) aus Siegen eine weiterführende Untersuchung in Gießen, unabhängig davon, ob eine Therapie erfolgte. Der häufigste Grund für eine temporäre Verlegung nach Gießen war in 68,4 % der Fälle die Durchführung einer Fluoreszenzangiographie, um die Aggressivität der ROP genauer zu beurteilen, und in 21,0 % die Behandlung mittels Kryotherapie. Beide Methoden standen während des Screenings von 2009 bis 2019 in Siegen nicht zur Verfügung, allerdings ist inzwischen eine Weitwinkel-Fluoreszenzangiographie auch in Siegen möglich.

Im Untersuchungszeitraum dominierte an beiden Standorten die transpupilläre Dioden-Laserkoagulation bis 2014, was im Einklang mit den Daten des deutschen ROP-Registers für die Jahre 2001-2017 und 2011-2020 steht [1,98]. Ab 2014 wurde eine deutliche Zunahme der alleinigen Anti-VEGF-Therapie sowie der Kombinationstherapie aus Laserkoagulation und Anti-VEGF-Therapie beobachtet, was ebenfalls mit den Ergebnissen des ROP-Registers [1] übereinstimmt und den zunehmenden Einsatz der Anti-VEGF-Therapie widerspiegelt [5,82]. Ein weiterer Faktor hierfür war die vermehrte Häufigkeit von Stadium 3+ in Zone II, das als häufigste Indikation für eine Behandlung festgestellt wurde. Die Kombinationstherapie aus IVOM und Laserkoagulation im Intervall wurde aufgrund einer Krankheitsprogression oder ROP-Reaktivierung vor allem bei A-ROP in Zone I häufiger durchgeführt als die alleinige Anti-VEGF-Medikation mittels Bevacizumab oder Ranibizumab, entsprechend der Studie von Andrassi-Darida M. et al. (2020) [5]. Die Übereinstimmung beider Standorte hinsichtlich der Behandlungsstrategien und -indikation sowie die Erfassung aller behandlungsbedürftigen Fälle untermauern, dass das telemedizinische Vorgehen durch Kinderärzte eine gleichwertige Diagnosegenauigkeit aufweist. Dies zeigt, dass alle behandlungsbedürftigen Kinder unabhängig von der Screening-Methode erfasst wurden und entsprechend korrekt behandelt werden konnten.

Dieser Vergleich beider untersuchter Standorte kann somit die 1. Hypothese bestätigen:  
***“Das telemedizinische Vorgehen durch Kinderärzte ist in der Diagnosegenauigkeit im Vergleich zum augenärztlichen Vor-Ort-Screening genauso sicher und erfasst alle behandlungsbedürftigen Kinder.”***

Vielversprechende Erfahrungen mit einem telemedizinischen Vorgehen wurden bereits in der sechsjährigen Studie aus Regensburg von Prof. Lorenz et al. (2009) präsentiert. Diese Studie ist das erste deutsche telemedizinische Netz, welches 2001 an 5 Perinatalzentren etabliert wurde. Auch hier erwies sich die telemedizinische Screeningmethode als effektiv und sicher, denn alle behandlungsbedürftigen Kinder wurden erkannt [84]. In internationalen Studien, wie der Harvard-Studie SUNDROP und der indischen Studie KIDROP, welche das größte telemedizinische ROP-Screening-Programm darstellt, wird die Sicherheit und zunehmende Relevanz eines telemedizinischen Screenings bestätigt [108,124].

Aktuell herrscht immer noch eine erhebliche Diskrepanz zwischen der steigenden Anzahl an Frühgeborenen und der Verfügbarkeit spezialisierter Ophthalmologen,

insbesondere in ländlichen Gebieten. Auch in Deutschland erschwert der Mangel an Fachärzten eine flächendeckende Versorgung. Besonders betroffen sind kassenärztliche Patienten, die aufgrund des Ärztemangels oft längere Wartezeiten und eingeschränkten Zugang zu spezialisierten Behandlungen in Kauf nehmen müssen. In Indien, unter der Leitung von Vinekar A. et al (2015), wurden aufgrund der hohen Gerätekosten digitaler Weitwinkelkameras Kliniken und pädiatrische Zentren mit geschulten Nicht-Ärzten angefahren, um ROP-Screenings durchzuführen. Die Befundung erfolgte durch ROP-Experten digital über ein Smartphone. Aufgrund hoher Personalkosten in Deutschland wäre ein vergleichbares System wie in Indien nicht umsetzbar. Ein möglicher Ausbau des ROP-Screenings in Deutschland könnte mit der Ausstattung der Perinatalzentren mit einer digitalen Weitwinkelkamera darstellen, in Kombination mit Untersuchungsschulungen der betreuenden Pädiater. Voraussetzung für ein erfolgreiches Screening ist eine Kooperation mit einer spezialisierten Augenklinik, zur digitalen Befundung und ggf. zur Übernahme bei Interventionsbedarf.

Während Telemedizin erhebliche Vorteile bietet, insbesondere in Bezug auf den Zugang zu Fachwissen und die Geschwindigkeit der Diagnose, gibt es auch spezifische Herausforderungen, die einer Lösung bedürfen. Die übertragenen Bilder können in ihrer Qualität in Abhängigkeit von den Untersuchern variieren, was die Diagnosestellung erschweren kann. Laut Studien liegt der Anteil an nicht auswertbaren Bildern bei 8 % - 21 % [119]. Die Bildqualität der digitalen Weitwinkelkamera muss nicht stets optimal sein, um eine umfassende Diagnostik zu ermöglichen. Der Einsatz dieser Kameras sorgt für eine nahezu lückenlose Dokumentation der peripheren Netzhaut, wodurch ein geschultes externes Augenärzteam alle wesentlichen Details weiterhin erkennt. Die Kosten für Weitwinkelkameras stellen die größte Barriere für die Teilnahme an Telemedizin-Programmen dar und liegen für kleinere Versionen bereits zwischen 90.000 und 140.000 € [119]. Technische Herausforderungen bestehen vor allem in der Verfügbarkeit und Stabilität von Netzwerken sowie in der Wartung der Geräte. In Regionen mit eingeschränkter technischer Infrastruktur oder unzureichender Netzwerkabdeckung wird die Implementierung der Telemedizin erheblich erschwert. Darüber hinaus ist die Nutzung dieser Technologien komplex und erfordert eine umfassende Schulung des medizinischen Personals. Insbesondere sind Schulungen zur Bedienung der Geräte, zur digitalen Datenübertragung und zur Interpretation der telemedizinisch übermittelten Bilddaten notwendig. Diese Maßnahmen erfordern zusätzliche finanzielle Ressourcen und Zeit, um die sichere und effektive Anwendung der Telemedizin zu gewährleisten.

Großes Potential stellt die Verknüpfung der digitalen Netzhautbildgebung mit einer computerbasierten Bildanalyse dar. Die Nutzung von künstlicher Intelligenz (KI) wird eine noch genauere Befundung in Echtzeit ermöglichen und nur die ärztliche Freigabe durch ROP-Experten benötigen. So betonen bereits Studien aus Österreich (Schmidt-Erfurth U. et al., 2018) und Singapur (Bellemo V. et al., 2019) die Fähigkeit der KI zur genauen und sicheren Untersuchung der diabetischen ROP [10,104]. Mittlerweile zeigt auch Scruggs B. et al. (2020) in einer amerikanischen Studie mehrere Gründe auf, warum KI die ROP-Diagnose weltweit verbessern könnte [105]. Dazu zählen die Möglichkeiten, subjektive Fehleinschätzungen zu minimieren, die Genauigkeit der Diagnose zu erhöhen und standardisierte Beurteilungskriterien zu schaffen. Die ROP-Diagnose hat sich bisher als subjektives Unterfangen erwiesen, und KI könnte Objektivität und Genauigkeit erheblich verbessern. In Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen ist die Screeningbelastung oft zu hoch für das verfügbare Personal und KI-gestützte Krankheitsscreenings könnten eine höchst effektive Strategie zur Effizienzsteigerung sein. Weiterhin könnte KI durch den Einsatz fortschrittlicher Algorithmen zur Bildanalyse die Früherkennung schwerer ROP ermöglichen, bevor es zur Entwicklung einer Netzhautablösung kommt. Darüber hinaus könnte KI auf Bevölkerungsebene durch die Auswertung großer Datenmengen eine genaue Diagnose und Einstufung der Krankheitsverläufe ermöglichen. Dies würde helfen, die Häufigkeit und Schwere der ROP in bestimmten Regionen besser zu überwachen und präventive Maßnahmen gezielt zu planen.

## **5.2 Auswirkung der Leitlinien-Änderung**

Trotz der hohen Wichtigkeit des Screenings sollte dieses auf die medizinisch absolut notwendige Anzahl reduziert werden. Frühgeborene mit einem GA  $>30+0$  W haben ein kleines Risiko für die Entwicklung einer behandlungsbedürftigen ROP. Deshalb wurde in der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie von 2020 die Screening-Grenze des GA von  $<32+0$  W auf  $<31+0$  W herabgesetzt [82]. In Großbritannien, Kanada und den USA liegt die Grenze bereits bei  $<31+0$  W [33,67,131], in den Niederlanden und Schweden bei  $<30+0$  W [49,91]. Diese Arbeit orientiert sich an der zur Untersuchungszeit der Studie geltenden S1-Leitlinie [66]. Die Indikationen für die Teilnahme der Frühgeborenen am Screening-Programm waren gemäß der Leitlinienempfehlung der AWMF (1) ein GA  $<32+0$  Wochen, unabhängig vom Geburtsgewicht und einer zusätzlichen Sauerstoffgabe, oder (2) ein GG  $\leq 1500$  g bei nicht sicher bekannten GA, oder (3) bei

kumulierter 72-stündiger postnataler Gabe von Sauerstoff bei GA 32+0 bis 36+0 Wochen. Das erste Screening erfolgte in der 6. postnatalen Woche, aber nicht vor dem Erreichen eines PMA von 31+0 Wochen. Die Screenings wurden bis zum Erreichen einer stabilen Netzhaut-Situation oder des errechneten Entbindungstermins fortgeführt.

Nach der heute gültigen S2k-Leitlinie (GA <31+0 W) [33] hätten in unserem Patientenkollektiv nur 377 statt 394 Kinder (- 4,3 %) eine ROP-Diagnose erhalten, aber trotzdem wären alle Behandlungsbedürftigen erkannt worden. Bei Anpassung unserer Ergebnisse an die schwedische Grenze von <30+0 W hätten 356 Kinder (- 9,6 %) eine ROP-Diagnose erhalten und es wären weiterhin keine Behandlungsbedürftigen übersehen worden, da es sowohl in Siegen als auch Gießen keine Behandlungsbedürftigen über der 30. SWW gab. In Schweden erfolgten, wie in dieser Arbeit, keine Behandlungen bei einem Gestationsalter (GA) von >30+0 Wochen, da gemäß der Studienlage das Risiko für die Entwicklung einer ROP mit steigendem Gestationsalter sinkt [49,50]. Im Vergleich dazu wurden in folgenden nationalen Studien Kinder mit einem GA >30+0 behandelt: 1,40 % in der IQTIG-Kohorte [82], 1,42 % im deutschen ROP-Register [78], 1,9 % in Köln [90] und 4,8 % in Bonn/Freiburg [77], siehe **Tabelle 13**. Diese Zahlen deuten darauf hin, dass in Deutschland trotz des geringen Risikos bei höheren Gestationsaltern vereinzelt Fälle behandelt wurden, möglicherweise auch aufgrund zusätzlicher gesundheitlicher Komorbiditäten.

**Tabelle 13:** Vergleich demografischer Kennzahlen dieser Studie mit **nationalen** und **internationalen Studien**

<b>Studie &amp; Zeitraum</b>	<b>Gescreente</b> (n, Kinder)	<b>Inzidenz</b> (%)	<b>GA Behandelte</b> [MW in W] (SA)	<b>PMA Behandlung</b> [MW in W] (SA)
Regensburg (2001-2007) [84]	1222	3,5	26,0 (min 22,0; max 29,0)	-
Köln (2001-2009) [90]	767	7,0	24,6 (±1,8; min 22,0; max 30,0)	37,8 (±3,0; min 33,0; max 48,0)
SWEDROP (2008-2012) [50]	3488	5,2	24,5 (min 22,0; max 29,0)	24,5 (min 22,0; max 29,0)
NEDROP 1 (2009) [121,122]	1662	1,0	27,7 (min 23,9; max 34,0)	-
ROP-Register (2011-2013) [126]	90	3,2	25,0 (±2,0)	37,0 (±3,0; min 32,0; max 53,0)
ROP-Register (2011-2015) [127]	150	-	25,0 (±2,0)	-
ROP-Register (2011-2020) [98]	353	3,5	24,9 (min 24,1; max. 26,1)	37,1 (min 35,6; max 39,1)
Hannover (2006-2016) [1]	65	4,1	25,7 (±1,8)	38,2 (±3,2; min 33,3; max 51,7)
Bonn/Freiburg (2012-2016) [77]	837	2,9	25,2 (±2,2)	36,0 (±2,8)
IQTIG (2010-2017) [57,58,78]	52461	3,2	-	-
NEDROP 2 (2017) [121]	1492	2,6	26,4 (min 24,0; max 32,1)	-
<b>Gießen</b> (2009-2019), diese Arbeit	591	3,7	24,9 (±1,2; min 23,3; max 27,1)	37,2 (±2,7; min 33,1; max 43,6)
<b>Siegen</b> (2009-2019), diese Arbeit	571	7,2	24,6 (±1,5; min 22,0; max 28,0)	36,2 (±2,6; min 32,0; max 42,9)
<b>GA</b> Gestationsalter, <b>n</b> Anzahl, <b>MW</b> Mittelwert, <b>PMA</b> postmenstruelles Alter, <b>SA</b> Standardabweichung Modifiziert und in Teilen publiziert, Die Ophthalmologie, V. Busik, B. Lorenz et al. [19]				

Zusammengefasst zeigen diese Daten, dass eine weitere GA-Absenkung auf <30+0 mit einem niedrigen, aber realen Risiko verbunden ist, Behandlungsbedürftige nicht zu erfassen. In diesem Sinn wäre es interessant zu wissen, ob die Kinder mit einem GA >30+0 wesentliche Komorbiditäten hatten, die trotzdem ein Screening indiziert hätten und damit ebenfalls erfasst worden wären, auch wenn die allgemeine Screening-Leitlinie nur ein GA <30+0 W vorgeschrieben hätte. Die aktuellen deutschen Fallzahlen,

die durch das IQTIG erhoben wurden, zeigen die Auswirkungen der neuen Leitlinie von 2020: Diese führte von 2019 auf 2021 bereits zu einer Reduktion der Screening-Population um 23 %, wobei sich die Zahl der Behandlungen stabil verhielt [58]. Vor diesem Hintergrund entwickelt sich die S2k-Leitlinie in die richtige Richtung, indem sie erstmals auch Komorbiditäten bei der Einschätzung und im Screening-Prozess berücksichtigt. Im Vergleich zur bisherigen S1-Leitlinie wird damit eine individuelle und umfassendere Risikoanalyse ermöglicht, die die Behandlung und das Monitoring besser auf die speziellen Bedürfnisse und zusätzlichen Gesundheitsbelastungen der Frühgeborenen abstimmt. Eine weitere Reduktion der GA-Grenze auf <30+0 W könnte weiteren Frühgeborenen belastende Screening-Untersuchungen ersparen. Auf diese Weise würde der Aufwand für Frühgeborene ohne ROP-Diagnose erheblich verringert werden, da die durchschnittliche Untersuchungshäufigkeit bei diesen Kindern bei 1,8 lag (min 1, max 9).

Hiermit lässt sich auch die 2. Hypothese bestätigen: ***“Durch die Änderungen der S1-zur S2k-Leitlinie müssen weniger Frühgeborene gescreent werden und es werden trotzdem alle ROP-Fälle rechtzeitig erkannt.”***

### **5.3 Nationaler und internationaler Vergleich**

Das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG, Berlin) und das Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA, Göttingen 2010-2013) haben neonatologische Daten und Daten aus der Gruppe der Very-Low-Birth-Weight-Kinder (VLBW, unter 1500 g) für die ROP-Screenings in Deutschland erfasst [57,58]. Diese IQTIG-Kohorte (2010-2017) mit insgesamt 52.461 gescreenten VLBW-Kindern als gesamtdeutsche Fallzahl erlaubt einen Vergleich mit den Daten dieser Arbeit. Bei Betrachtung des Gewichts haben insgesamt 81,9 % der gescreenten Kinder und 100 % der behandlungsbedürftigen ein VLBW. In unserem Studienkollektiv wurden von 2010-2017 789 VLBW-Kinder gescreent, 309 diagnostiziert und 54 behandelt. Diese Zahlen machen 1,5 %, 2,0 % und 3,6 % der Gesamtfallzahlen von IQTIG im gleichen Zeitraum aus.

Ein Vergleich der Daten zeigt, dass in unserer Studie ebenfalls ein großer Anteil der gescreenten und behandelten Kinder ein VLBW hatte. Während die IQTIG-Kohorte 81,9 % gescreente VLBW-Kinder aufwies, lag der Anteil in unserer Studie sogar bei 100 % der behandlungsbedürftigen Kinder. Dies deutet darauf hin, dass das VLBW ein entscheidender Faktor für die Entwicklung einer behandlungsbedürftigen ROP ist, was

sowohl in der nationalen Kohorte als auch in unserer Untersuchung bestätigt wird. Die höheren Anteile in unserer Studie könnten darauf hindeuten, dass die spezialisierte Betreuung und die frühzeitige Diagnosestellung im Rahmen unserer Untersuchungen eine genauere Erfassung der Fälle ermöglicht haben.

**Tabelle 13** zeigt unsere Daten im Vergleich zu nationalen, niederländischen und schwedischen Daten. Die Studie von Bonn und Freiburg beschreibt einen Anstieg der ROP-Fälle um 100 % im Zeitraum 2012-2016 [78], während sich in unserer Kohorte im gleichen Zeitraum ein moderaterer Anstieg um 22,8 % zeigte. Diese Unterschiede könnten auf unterschiedliche Faktoren wie Variationen im GA und GG der untersuchten Populationen zurückzuführen sein. Bei Betrachtung des gesamten Studienzeitraums fällt die höhere Inzidenz der Behandlungsbedürftigen in Siegen auf, die mit einem niedrigen mittleren GA von 24,6 W ( $\pm 1,5$ ; min 22,0; max 28,0) korreliert. Interessanterweise war das mittlere Geburtsgewicht (GG) in Siegen mit 699,3 g ( $\pm 163,6$ ; min 490,0; max 1165,0) höher als in Gießen. In Gießen lag das mittlere GG der Behandlungsbedürftigen bei 573,7 g ( $\pm 166,9$ ; min 320,0; max 990,0), während das mittlere GA bei 25,0 W ( $\pm 1,2$ ; min 23,3; max 27,1) lag. Diese Beobachtungen bestätigen, dass mit sinkendem GA das Risiko für die Entstehung einer ROP steigt, während das GG im Vergleich zum GA eine untergeordnete Rolle spielt. Dieser Zusammenhang wurde auch in der Kölner- und der SWEDROP-Studie [50,90] festgestellt, die eine hohe Inzidenz bei niedrigerem GA dokumentierten (**Tab. 13**). Diese Erkenntnisse verdeutlichen, dass sowohl das Gestationsalter (GA) als auch das sehr geringe Geburtsgewicht (VLBW) wichtige Faktoren für die Entwicklung einer ROP darstellen. Während das GA jedoch eine noch entscheidendere Rolle spielt, bleibt die Bedeutung des Geburtsgewichts vergleichsweise weniger entscheidend.

Dieser Vergleich bestätigt auch die 3. Hypothese: „**Die ROP-Inzidenz und Behandlungsbedürftigkeit in den Perinatalzentren der Universitäts-Augenklinik Gießen und der DRK-Kinderklinik Siegen zeigen einen ähnlichen Trend zu den nationalen und internationalen Daten.**“ .

## 6. Zusammenfassung

Diese Arbeit wurde in Teilen im peer-reviewed Journal "Die Ophthalmologie" im September 2023 veröffentlicht und stellt eine umfassende Analyse der ROP-Screening-Methoden in Deutschland dar. ROP zählt zu den wenigen vermeidbaren Erblindungsursachen weltweit und benötigt ein sicheres Screening. Die Ergebnisse bestätigen, dass der telemedizinische Ansatz mit Bildaufnahmen durch Neonatologen und Bildauswertung durch ein spezialisiertes augenärztliches Team eine effektive und sichere Alternative zum traditionellen Screening bietet. Beide Methoden ermöglichen die frühzeitige Identifikation von Behandlungsbedürftigen, wobei kein Kind mit einem Gestationsalter über 29 Wochen eine Behandlung benötigte. Der Vorteil der Untersuchung durch Pädiater liegt in deren Routine im Umgang mit fragilen Frühgeborenen und der Möglichkeit, das Screening im Rahmen anderer Untersuchungen unter Sedierung durchzuführen. Von 2009 bis 2019 wurden 1191 Frühgeborene gescreent, was zu 3713 Netzhautuntersuchungen führte. Es wurde festgestellt, dass 34% der gescreenten Kinder Anzeichen einer ROP zeigten und 5,4% eine Behandlung benötigten. Die Zunahme der ROP-Diagnosen in beiden Zentren kann auf verschiedene Faktoren zurückgeführt werden, darunter die verbesserte Überlebensrate extrem frühgeborener Kinder dank moderner medizinischer Fortschritte sowie die Ausweitung der Intensivbettenkapazitäten in spezialisierten Perinatalzentren. Diese Entwicklungen und Ergebnisse unterstreichen die wachsende Bedeutung des Screenings und passen zu nationalen und internationalen Daten. Das ROP-Screening sollte auf medizinisch unerlässliche Fälle beschränkt werden, um belastende Untersuchungen und Ressourcenaufwand zu minimieren. Die neue S2k-Leitlinie (2020) setzte deshalb die Screening-Grenze für das Gestationsalter (GA) auf <31 W herab. Demnach hätten in unserem Patientenkollektiv ca. 4 % keine ROP-Diagnose erhalten und dennoch wären alle Behandlungsbedürftigen erkannt worden.

Die Dissertation bestätigt drei zentrale Hypothesen: Erstens, dass telemedizinische Screenings, bei denen die Bildaufnahmen durch Kinderärzte und die Befundung durch ein spezialisiertes augenärztliches Team erfolgen, genauso präzise sind wie augenärztliche Vor-Ort-Screenings; zweitens, dass die Änderungen von der deutschen S1- zur S2k-Leitlinie einen signifikanten Einfluss auf die Screening-Ergebnisse hatten, insbesondere durch die Reduktion unnötiger Untersuchungen und die Fokussierung auf medizinisch relevante Fälle; und drittens, dass die beobachtete ROP-Inzidenz und Behandlungsbedürftigkeit einem ähnlichen Trend wie nationale und internationale Daten folgen.

## 7. Summary

This work was partially published in the peer-reviewed German journal "Die Ophthalmologie" in September 2023 and presents a comprehensive analysis of ROP screening methods. ROP is one of the few preventable causes of blindness worldwide and requires reliable screening. The results confirm that the telemedicine approach, with image acquisition by neonatologists and image evaluation by a specialised ophthalmology team, provides an effective and safe alternative to traditional screening. Both methods enable the early identification of infants requiring treatment, while no infant with a gestational age (GA) over 29 weeks required treatment. The advantage of neonatologists conducting the examinations lies in their routine handling of fragile preterm infants and the ability to perform screening as part of other examinations under sedation.

From 2009 to 2019, 1191 preterm infants were screened, leading to 3713 retinal examinations. It was found that 34% of the screened infants showed signs of ROP, and 5.4% required treatment. The increase in ROP diagnoses in both centres can be attributed to various factors, including the improved survival rate of extremely preterm infants due to modern medical advances and the expansion of intensive care unit capacity in specialised perinatal centres. These developments highlight the growing importance of screening. The findings are consistent with national and international data. ROP screening should be limited to medically necessary cases to minimise burdensome examinations and resource expenditure. Therefore, the new S2k guideline (2020) lowered the screening threshold for GA to <31 weeks. As a result, about 4% of infants in our patient cohort would not have received their ROP diagnosis; however, all those requiring treatment would have been identified.

The dissertation confirms three central hypotheses: First, that telemedicine screenings, where image acquisition is performed by neonatologists and evaluation is conducted by a specialised ophthalmology team, are as precise as on-site ophthalmology screenings; second, that the changes from the German S1 to the S2k guideline had a significant impact on screening outcomes, particularly by reducing unnecessary examinations and focusing on medically relevant cases; and third, that the observed ROP incidence and treatment need both follow a similar trend to national and international data.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria (lat. Arterie)
Abb.	Abbildung
A-ROP	aggressive ROP
aZ II	anteriore Zone II
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BEAT-ROP	Bevacizumab eliminates the angiogenetic threat of Retinopathy of Prematurity
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
CRYO-ROP	Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity
ELBW	extremely low birth weight
et al.	et alii, et aliae oder et alia (lat. und andere)
ETROP	Early-Treatment-of-Retinopathy-of-Prematurity
FA	Fluoreszenzangiographie
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
ggf.	gegebenenfalls
HIF-alpha	Hypoxie-induzierter Faktor alpha
ICROP	International Classification of Retinopathy of Prematurity
IGF-1	Insulin-growth-factor
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
iv.	intravenös
IVOM	intravitreale operative Medikamentenapplikation
J	Jahr
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	künstliche Intelligenz
KIDROP	Karnataka Internet Assisted Diagnosis of Retinopathy of Prematurity
Kryo	Transsklerale Kryokoagulation
Laser	Transpupilläre Dioden-Laserkoagulation

lat.	lateinisch
LBW	low birth weight
li	links
M	Monat
max.	maximal
min.	minimal
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
n	Anzahl
N	Nervus (lat. Nerv)
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
PMA	Postmenstruelles Alter
PMW	Postmenstruelle Wochen
PNA	Postnatales Alter
pZ II	posteriore Zone II
re	rechts
ROP	Retinopathy of prematurity / Frühgeborenenretinopathie
RPM	Retinopathia praematurorum / Frühgeborenenretinopathie
SA	Standardabweichung
SSM	Schwangerschaftsmonat
SSW	Schwangerschaftswoche
SWEDROP	Swedish Registry for Retinopathy of Prematurity
T	Tage
Tab.	Tabelle
V	Vena (lat. Vene)
VEGF	Vascular endothelial growth factor IV
VLBW	very low birth weight
W	Woche / Wochen
WHO	World Health Organisation
Z	Zone

## 9. Abbildungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Seite</b>
<b>1</b>	ROP-Zoneneinteilung, modifiziert gemäß der internationalen Klassifikation ICROP 3rd.	<b>11</b>
<b>2</b>	RetCam Fundusbild, linkes Auge: Normalbefund	<b>13</b>
<b>3</b>	RetCam Fundusbild, linkes Auge: ROP Stadium 1 in Zone III.	<b>13</b>
<b>4</b>	RetCam Fundusbild, linkes Auge: ROP Stadium 2 in anteriorer Zone II.	<b>14</b>
<b>5</b>	RetCam Fundusbild, linkes Auge: ROP Stadium 3, mittelperiphere Zone II mit Prä-Plus.	<b>14</b>
<b>6</b>	RetCam Fundusbild, linkes Auge: ROP Stadium 3, Zone II mit Plus-Disease.	<b>15</b>
<b>7</b>	RetCam Fundusbild, rechtes Auge: A-ROP.	<b>16</b>
<b>8</b>	RetCam Übersichtsaufnahme des Auges ohne Tunica vasculosa lentis (Normalbefund, oben) und deutlich sichtbaren Resten der Tunica vasculosa lentis und (unten).	<b>17</b>
<b>9</b>	RetCam Fundusbilder, linkes Auge: Zustand nach Bevacizumab und Laserkoagulation bei ursprünglich A-ROP.	<b>25</b>
<b>10a</b>	Kinder im Screening-Programm in Gießen und Siegen, pro Jahr von 2009-2019.	<b>37</b>
<b>10b</b>	Screening-Untersuchungen in Gießen und Siegen pro Jahr von 2009-2019.	<b>38</b>
<b>11a</b>	Durchschnittliches Gestationsalter der gescreenten und an ROP erkrankten Kinder in Gießen pro Jahr, 2009-2019. Ohne Externe. Ohne Behandlungen im Jahr 2011.	<b>39</b>

<b>11b</b>	Durchschnittliches Gestationsalter gescreenter und erkrankter Kinder in Siegen pro Jahr, 2009-2019. Ohne Externe. Ohne Behandlungen im Jahr 2016.	<b>39</b>
<b>11c</b>	Durchschnittliches Geburtsgewicht gescreenter und erkrankter Kinder in Gießen pro Jahr, 2009-2019. Ohne Externe. Ohne Behandlungen im Jahr 2011.	<b>40</b>
<b>11d</b>	Durchschnittliches Geburtsgewicht gescreenter und erkrankter Kinder in Siegen pro Jahr, 2009-2019. Ohne Externe. Ohne Behandlungen im Jahr 2016.	<b>40</b>
<b>12a</b>	Gesunde, an ROP Erkrankte ohne Behandlungsnotwendigkeit sowie behandelte Kinder als Anteile, aufgeteilt nach Gestationsalter in Gießen 2009-2019. Ohne Externe.	<b>42</b>
<b>12b</b>	Gesunde, an ROP Erkrankte ohne Behandlungsnotwendigkeit sowie behandelte Kinder als Anteile, aufgeteilt nach Gestationsalter in Siegen 2009-2019. Ohne Externe.	<b>42</b>
<b>12c</b>	Gesunde, an ROP Erkrankte ohne Behandlungsnotwendigkeit sowie behandelte Kinder als Anteile, aufgeteilt nach Geburtsgewicht in Gießen 2009-2019. Ohne Externe.	<b>43</b>
<b>12d</b>	Gesunde, an ROP Erkrankte ohne Behandlungsnotwendigkeit sowie behandelte Kinder als Anteile, aufgeteilt nach Geburtsgewicht in Siegen 2009-2019. Ohne Externe.	<b>43</b>
<b>13a</b>	ROP-Kinder mit Screening-Untersuchungen im Mittel pro Kind in Gießen und Siegen pro Jahr, von 2009-2019.	<b>44</b>
<b>13b</b>	Gescreente und ROP-Kinder in Gießen und Siegen pro Jahr, von 2009-2019.	<b>45</b>

<b>14a</b>	ROP-Fälle, eingeteilt nach ROP-Stadium und -Zone des stärker betroffenen Auges zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung, in Gießen pro Jahr, 2009-2019. Ohne externe Kinder.	<b>49</b>
<b>14b</b>	ROP-Fälle, eingeteilt nach ROP-Stadium und -Zone des stärker betroffenen Auges zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung, in Siegen pro Jahr, 2009-2019. Ohne externe Kinder.	<b>50</b>
<b>14c</b>	ROP-Fälle, eingeteilt nach ROP-Stadium und -Zone des stärker betroffenen Auges zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung, in Gießen pro Jahr, 2009-2019. Ohne externe Kinder.	<b>50</b>
<b>14d</b>	ROP-Fälle, eingeteilt nach ROP-Stadium und -Zone des stärker betroffenen Auges zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung, in Siegen pro Jahr, 2009-2019. Ohne externe Kinder.	<b>51</b>
<b>15</b>	Behandelte Kinder, inkl. Externe, in Gießen und Siegen, pro Jahr von 2009-2019.	<b>53</b>
<b>16a</b>	Behandlungsinzidenz vor-Ort gescreenter Frühgeborener in Gießen und Siegen, in Abhängigkeit vom Gestationsalter.	<b>54</b>
<b>16b</b>	Behandlungsinzidenz vor-Ort gescreenter Frühgeborener in Gießen und Siegen, in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht.	<b>54</b>
<b>17</b>	Behandlungen vor-Ort gescreenter Frühgeborener in Gießen und Siegen pro Jahr, 2009-2019.	<b>56</b>

## **10. Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle</b>	<b>Seite</b>
<b>1</b> Stadieneinteilung gemäß ICROP 3rd Edition	<b>12</b>
<b>2</b> ROP- Einteilung gemäß der ETROP Klassifikation	<b>17</b>
<b>3</b> Therapieindikation in Abhängigkeit von Stadium und Zone	<b>24</b>
<b>4</b> Demografie vor-Ort gescreenter Frühgeborener	<b>34/35</b>
<b>5</b> Demografie extern gescreenter Frühgeborener, die nach Gießen zur weiteren Therapie verlegt wurden.	<b>36</b>
<b>6</b> ROP-Häufigkeit bei Frühgeborenen unter 1500 g in Gießen und Siegen, 2009-2019 <sup>a</sup>	<b>46</b>
<b>7</b> ROP-Charakteristika aller Augen der gescreenten Frühgeborener, 2009 - 2019	<b>47</b>
<b>8</b> Übersicht gestellter ROP-Diagnosen, eingeteilt nach ROP-Stadien und -Zonen, unter einzelner Betrachtung des linken und rechten Auges zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung, in Gießen und Siegen ohne Externe, im Studienzeitraum 2009-2019	<b>48</b>
<b>9a</b> ROP-Stadien in Gießen, unter einzelner Betrachtung des linken und rechten Auges zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung, 2009-2019	<b>52</b>
<b>9b</b> ROP-Stadien in Siegen, unter einzelner Betrachtung des linken und rechten Auges zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung, 2009-2019	<b>52</b>

<b>10</b>	Behandlungen vor-Ort gescreenter Frühgeborener, in Gießen und Siegen, 2009-2019	<b>55</b>
<b>11</b>	ROP-Stadium bei Erstbehandlung in Gießen und Siegen ohne Externe, 2009-2019	<b>57</b>
<b>12a</b>	Absolutes PMA bei Behandlungen vor-Ort gescreenter Frühgeborener: IVOM mit Laserkoagulation im Intervall, in Gießen und Siegen, 2009-2019	<b>58</b>
<b>12b</b>	Absolutes PMA bei Behandlungen vor-Ort gescreenter Frühgeborener: Kryo- und Laserkoagulation im Intervall, in Gießen und Siegen, 2009-2019	<b>59</b>
<b>12c</b>	Absolutes PMA bei Behandlungen vor-Ort gescreenter Frühgeborener: IVOM mit Laser- und Kryokoagulation im Intervall, in Gießen und Siegen, 2009-2019	<b>59</b>
<b>13</b>	Vergleich demografischer Kennzahlen mit nationalen und internationalen Studien	<b>66</b>

## 11. Literaturverzeichnis

1. Akman SH, Pfeil JM, Stahl A, Ehlers S, Böhne C, Bohnhorst B, Framme C, Brockmann D, Bajor A, Jacobsen C, Hufendiek K, Pielen A; Retina.net ROP Register-Studiengruppe. Epidemiologie und Therapie der behandlungsbedürftigen Frühgeborenenretinopathie. Die Hannoveraner Daten im Retina.net ROP-Register von 2001 bis 2017 [Epidemiology and treatment of retinopathy of prematurity. The Hannover data in the Retina.net ROP registry from 2001-2017]. *Ophthalmologe*. 2022 May;119(5):497-505. German. doi: 10.1007/s00347-021-01528-9. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34811591; PMCID: PMC9076709.
2. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1987 Jul;105(7):906-12. Erratum in: *Arch Ophthalmol* 1987 Nov;105(11):1498. PMID: 3606449.
3. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1984 Aug;102(8):1130-4. doi: 10.1001/archopht.1984.01040030908011. PMID: 6547831.
4. Ancel PY, Goffinet F; EPIPAGE-2 Writing Group et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr*. 2015 Mar;169(3):230-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3351. Erratum in: *JAMA Pediatr*. 2015 Apr;169(4):323. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.0528. Alberge, Catherine [Corrected to Alberge, Corine]. PMID: 25621457.
5. Andrassi-Darida M, Mais C, Stieger K, Lorenz B. Fluoreszenzangiografieassistiertes Management von Rezidiven bei aggressiver posteriorer Frühgeborenenretinopathie (APROP) nach intravitrealer Monotherapie mit 0,312 mg Bevacizumab [Fluorescence Angiography-assisted Management of Recurrences in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity (APROP) after Intravitreal Monotherapy with 0.312 mg Bevacizumab]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2020 Dec;237(12):1468-1476. German. doi: 10.1055/a-1012-1999. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31770787.

6. AWMF-Leitlinie 015/025 (2022). Prävention und Therapie der Frühgeburt. AWMF-Leitlinie 015/025. Retrieved 20.7.2021, from [https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-025l\\_S2k\\_Praevention-Therapie-Fruhegeburt\\_2022-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-025l_S2k_Praevention-Therapie-Fruhegeburt_2022-09.pdf). Zugriffen am 27.02.2024.
7. AWMF-Leitlinie 024/019 (2020) Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit, AWMF-Leitlinie 024/019. Retrieved 20.7.2021, from [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/024-019l\\_S2k\\_Fr%C3%BChgeburt\\_Grenze\\_Lebensf%C3%A4higkeit\\_2021-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-019l_S2k_Fr%C3%BChgeburt_Grenze_Lebensf%C3%A4higkeit_2021-01.pdf). Zugriffen am 27.02.2024
8. Azad R, Chandra P. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol.* 2007 Jul-Aug;55(4):319; author reply 320. doi: 10.4103/0301-4738.33057. PMID: 17595491.
9. Bales TR, Lopez MJ, Clark J. Embryology, Eye. 2023 Mar 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30860715.
10. Bellemo V, Lim G, Rim TH, Tan GSW, Cheung CY, Sadda S, He MG, Tufail A, Lee ML, Hsu W, Ting DSW. Artificial Intelligence Screening for Diabetic Retinopathy: the Real-World Emerging Application. *Curr Diab Rep.* 2019 Jul 31;19(9):72. doi: 10.1007/s11892-019-1189-3. PMID: 31367962.
11. Bennett TJ, Quillen DA, Coronica R. Fundamentals of Fluorescein Angiography. *Insight.* 2016 Winter;41(1):5-11. PMID: 30230734.
12. Berger R, Abele H, Bahlmann F, et al. Prävention und Therapie der Frühgeburt. Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG (S2k-Niveau, AWMF-Registernummer 015/025, Februar 2019) – Teil 1 mit Empfehlungen zur Epidemiologie, Ätiologie, Prädiktion, primären und sekundären Prävention der Frühgeburt [Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) - Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Etiology, Prediction, Primary and Secondary Prevention of Preterm Birth]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2019 Oct;223(5):304-316. German. doi: 10.1055/a-0979-1028. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31623006.
13. Biten H, Redd TK, Moleta C, Campbell JP, Ostmo S, Jonas K, Chan RVP, Chiang MF; Imaging & Informatics in Retinopathy of Prematurity (ROP) Research Consortium. Diagnostic Accuracy of Ophthalmoscopy vs Telemedicine in Examinations for Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2018 May 1;136(5):498-504. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.0649. PMID: 29621387; PMCID: PMC6036899.

14. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, Kinney M, Lawn J; Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1(Suppl 1):S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24625129; PMCID: PMC3828585.
15. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012 Jun 9;379(9832):2162-72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4. PMID: 22682464.
16. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013 Dec;74 Suppl 1(Suppl 1):35-49. doi: 10.1038/pr.2013.205. PMID: 24366462; PMCID: PMC3873709.
17. Brady CJ, D'Amico S, Campbell JP. Telemedicine for Retinopathy of Prematurity. *Telemed J E Health*. 2020 Apr;26(4):556-564. doi: 10.1089/tmj.2020.0010. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32209016; PMCID: PMC7187968.
18. Brown JM, Campbell JP, Beers A, Chang K, Ostmo S, Chan RVP, Dy J, Erdogmus D, Ioannidis S, Kalpathy-Cramer J, Chiang MF; Imaging and Informatics in Retinopathy of Prematurity (i-ROP) Research Consortium. Automated Diagnosis of Plus Disease in Retinopathy of Prematurity Using Deep Convolutional Neural Networks. *JAMA Ophthalmol*. 2018 Jul 1;136(7):803-810. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.1934. PMID: 29801159; PMCID: PMC6136045.
19. Busik V, Lorenz B, Mais C, Jäger M, Friedburg C, Andrassi-Darida M, Ehrhardt H, Hubert M. 10 Jahre Screening auf Frühgeborenenretinopathie (2009–2019) : Ergebnisanalyse zweier deutscher Level-1-Perinatalzentren mit universitärem Vor-Ort-Screening und telemedizinischem Ansatz in dem nicht universitären Zentrum [10 years of screening for retinopathy of prematurity (2009-2019) : Results analysis of two German level-1 neonatal intensive care units (NICUs) with university on-site screening and a telemedical approach in the non-university NICU]. *Ophthalmologie*. 2023 Sep;120(9):920-931. German. doi: 10.1007/s00347-023-01847-z. Epub 2023 Apr 21. PMID: 37083751.
20. Chen J, Stahl A, Hellstrom A, Smith LE. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2011 Apr;23(2):173-8.

doi: 10.1097/MOP.0b013e3283423f35. PMID: 21150442; PMCID: PMC3319383.

21. Chen ML, Guo L, Smith LE, Dammann CE, Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010 Jun;125(6):e1483-92. doi: 10.1542/peds.2009-2218. Epub 2010 May 24. PMID: 20498174; PMCID: PMC4016714.
22. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021 Oct;128(10):e51-e68. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.05.031. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34247850.
23. Clemens S, Eckardt C, Gerding H, Grote A, Jandek C, Kellner U, Lorenz B, Petersen J, Seiberth V, Stärk N, Ulbig MW, Zubcov A, Jorch G, Pohlandt F. Augenärztliche Screening-Untersuchung von Frühgeborenen [Ophthalmological screening studies in newborn infants. German Ophthalmological Society]. *Ophthalmologe*. 1999 Apr;96(4):257-63. German. doi: 10.1007/s003470050402. PMID: 10409854.
24. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, Hong S, Pravda EA, Majchrzak S, Carper D, Hellstrom A, Kang JX, Chew EY, Salem N Jr, Serhan CN, Smith LEH. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med*. 2007 Jul;13(7):868-873. doi: 10.1038/nm1591. Epub 2007 Jun 24. PMID: 17589522; PMCID: PMC4491412.
25. Cook A, White S, Batterbury M, Clark D. Ocular growth and refractive error development in premature infants with or without retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Dec;49(12):5199-207. doi: 10.1167/iovs.06-0114. PMID: 19036998.
26. de Verdier K, Ulla E, Löfgren S, Fernell E. Children with blindness - major causes, developmental outcomes and implications for habilitation and educational support: a two-decade, Swedish population-based study. *Acta Ophthalmol*. 2018 May;96(3):295-300. doi: 10.1111/aos.13631. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29168313.
27. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003 Dec;121(12):1684-94. doi: 10.1001/archopht.121.12.1684. PMID: 14662586.

28. Edward DP, Kaufman LM. Anatomy, development, and physiology of the visual system. *Pediatr Clin North Am.* 2003 Feb;50(1):1-23. doi: 10.1016/s0031-3955(02)00132-3. PMID: 12713101.
29. Enzmann V, Ruprecht KW. Zwischenfälle bei der Fluoreszenzangiografie der Retina. Symptomatik, Prophylaxe und Therapie [Complications of fluorescence angiography of the retina. Symptoms, prophylaxis and therapy]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1982 Oct;181(4):235-9. German. doi: 10.1055/s-2008-1055207. PMID: 7144023.
30. European-Perinatal-Health-Report (2015) European Perinatal Health Report. Retrieved 20.7.2021, from [https://www.europeristat.com/images/EPHR2015\\_web\\_hyperlinked\\_Euro-Peristat.pdf](https://www.europeristat.com/images/EPHR2015_web_hyperlinked_Euro-Peristat.pdf). Zugegriffen am 27.02.2024
31. EXPRESS Group; Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, Lagercrantz H, Marsál K, Serenius F, Wennergren M. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA.* 2009 Jun 3;301(21):2225-33. doi: 10.1001/jama.2009.771. PMID: 19491184.
32. Fielder A, Blencowe H, O'Connor A, Gilbert C. Impact of retinopathy of prematurity on ocular structures and visual functions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015 Mar;100(2):F179-84. doi: 10.1136/archdischild-2014-306207. Epub 2014 Oct 21. PMID: 25336678.
33. Fierson WM; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Section on Ophthalmology; AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY; AMERICAN ASSOCIATION FOR PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS; AMERICAN ASSOCIATION OF CERTIFIED ORTHOPTISTS. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics.* 2018 Dec;142(6):e20183061. doi: 10.1542/peds.2018-3061. Erratum in: *Pediatrics.* 2019 Mar;143(3): PMID: 30478242.
34. Fleck BW, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. *Early Hum Dev.* 2008 Feb;84(2):83-8. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.11.008. Epub 2008 Jan 30. PMID: 18234458.
35. Fledelius HC. Pre-term delivery and subsequent ocular development. A 7-10 year follow-up of children screened 1982-84 for ROP. 4) Oculometric - and other metric considerations. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996 Jun;74(3):301-5. doi: 10.1111/j.1600-0420.1996.tb00097.x. PMID: 8828732.
36. Geburtenregister (2019) Geburtenregister Österreich. Retrieved 17.9.2021, from <https://www.iet.at/data.cfm?vpath=publikationen210/groe/groe-jahresbericht-2019>. Zugegriffen am 27.02.2024.

37. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, Hunt MG, Norman AA, Packwood EA, Tawansy KA, Mintz-Hittner HA; BEAT-ROP Cooperative Group. Refractive outcomes following bevacizumab monotherapy compared with conventional laser treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Nov;132(11):1327-33. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2772. PMID: 25103848.
38. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet.* 1997 Jul 5;350(9070):12-4. doi: 10.1016/S0140-6736(97)01107-0. PMID: 9217713.
39. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev.* 2008 Feb;84(2):77-82. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.11.009. Epub 2008 Jan 29. PMID: 18234457.
40. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008 Jan 5;371(9606):75-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4. PMID: 18177778; PMCID: PMC7134569.
41. Good WV; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004;102:233-48; discussion 248-50. PMID: 15747762; PMCID: PMC1280104.
42. Hård AL, Hellström A. On safety, pharmacokinetics and dosage of bevacizumab in ROP treatment - a review. *Acta Paediatr.* 2011 Dec;100(12):1523-7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02445.x. Epub 2011 Sep 29. PMID: 21854449; PMCID: PMC3263420.
43. Hariharan L, Gilbert CE, Quinn GE, et al. Reducing Blindness from Retinopathy of Prematurity (ROP) in Argentina Through Collaboration, Advocacy and Policy Implementation. *Health Policy Plan.* 2018 Jun 1;33(5):654-665. doi: 10.1093/heapol/czy004. PMID: 29668967.
44. Hartnett ME. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol.* 2017 May-Jun;62(3):257-276. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.12.004. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28012875; PMCID: PMC5401801.
45. Hartnett ME. Pathophysiology and mechanisms of severe retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2015 Jan;122(1):200-10. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.050. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25444347; PMCID: PMC4277936.

46. Heffner JE. Reactions to fluorescein. *JAMA*. 1980 May 23-30;243(20):2029-30. PMID: 7373739.
47. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013 Oct 26;382(9902):1445-57. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60178-6. Epub 2013 Jun 17. PMID: 23782686; PMCID: PMC4389630.
48. Hendrickson A, Drucker D. The development of parafoveal and mid-peripheral human retina. *Behav Brain Res*. 1992 Jul 31;49(1):21-31. doi: 10.1016/s0166-4328(05)80191-3. PMID: 1388798.
49. Holmström G, Hellström A, Gränse L, Saric M, Sunnqvist B, Wallin A, Tornqvist K, Larsson E. New modifications of Swedish ROP guidelines based on 10-year data from the SWEDROP register. *Br J Ophthalmol*. 2020 Jul;104(7):943-949. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314874. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31676594.
50. Holmström G, Hellström A, Jakobsson P, Lundgren P, Tornqvist K, Wallin A. Five years of treatment for retinopathy of prematurity in Sweden: results from SWEDROP, a national quality register. *Br J Ophthalmol*. 2016 Dec;100(12):1656-1661. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307263. Epub 2016 Mar 11. PMID: 26969711.
51. Holmström G, Larsson E. Long-term follow-up of visual functions in prematurely born children--a prospective population-based study up to 10 years of age. *J AAPOS*. 2008 Apr;12(2):157-62. doi: 10.1016/j.jaapos.2007.08.012. Epub 2007 Dec 21. PMID: 18083590.
52. Holmström G, van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity: the evidence from clinical and experimental animal studies. *Br J Ophthalmol*. 2007 Dec;91(12):1704-8. doi: 10.1136/bjo.2007.117283. PMID: 18024814; PMCID: PMC2095497.
53. Hoon M, Okawa H, Della Santina L, Wong RO. Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2014 Sep;42:44-84. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.06.003. Epub 2014 Jun 28. PMID: 24984227; PMCID: PMC4134977.
54. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, Buzas JS. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics*. 2012 Jun;129(6):1019-26. doi: 10.1542/peds.2011-3028. Epub 2012 May 21. PMID: 22614775.
55. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE; Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: preterm birth matters. *Reprod Health*. 2013;10

- Suppl 1(Suppl 1):S1. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S1. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24625113; PMCID: PMC3828581.
56. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Apr;41(5):1217-28. PMID: 10752963.
  57. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA). Bundesauswertungen zu den Erfassungsjahren 2010, 2011, 2012, 2013 und 2014: Neonatologie. [https://sqq.de/front\\_content.php?idart=120](https://sqq.de/front_content.php?idart=120) Zugegriffen: 01.12.2022
  58. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG). Bundesauswertungen zu den Erfassungsjahren 2015, 2016, 2017, 2019, 2021: Neonatologie. <https://iqtig.org/qs-verfahren/peri/#analysis49> Zugegriffen: 01.12.2022
  59. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention.* Behrman RE, Butler AS, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007. PMID: 20669423.
  60. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005 Jul;123(7):991-9. doi: 10.1001/archoph.123.7.991. PMID: 16009843.
  61. IQTIG (2017) IQTIG: Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 – Geburtshilfe Qualitätsindikatoren Retrieved 3.4.2020, from [https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH\\_16n1-GEBH\\_2017\\_BUAW\\_V02\\_2018-08-01.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf). Zugegriffen am 27.02.2024
  62. IQTIG (2019) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019 Geburtshilfe. Retrieved 17.9.2021, from [https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/16n1gebh/QSKH\\_16n1-GEBH\\_2019\\_BUAW\\_V02\\_2020-07-14.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2019_BUAW_V02_2020-07-14.pdf). Zugegriffen am 27.02.2024
  63. Isenberg SJ. Macular development in the premature infant. *Am J Ophthalmol.* 1986 Jan 15;101(1):74-80. doi: 10.1016/0002-9394(86)90467-8. PMID: 3753633.
  64. Jandek C, Kellner U, Foerster MH. Die Frühgeborenenretinopathie [Retinopathy of prematurity]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2004 Mar;221(3):147-59. German. doi: 10.1055/s-2004-812886. PMID: 15052520.

65. Jandeck C, Kellner U, Heimann H, Foerster MH. Koagulationstherapie bei Frühgeborenenretinopathie Vergleich der anatomischen und funktionellen Ergebnisse nach Laser-oder Kryokoagulation [Comparison of the anatomical and functional outcome after laser or cryotherapy for retinopathy of prematurity (ROP)]. *Ophthalmologe*. 2005 Jan;102(1):33-8. German. doi: 10.1007/s00347-004-1049-6. PMID: 15221254.
66. Jandeck C, Kellner U, Lorenz B, Seiberth V. Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen [Guidelines for ophthalmologic screening of premature infants]. *Ophthalmologe*. 2008 Oct;105(10):955-63. German. doi: 10.1007/s00347-008-1841-9. PMID: 19224267.
67. Jefferies AL; Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Retinopathy of prematurity: An update on screening and management. *Paediatr Child Health*. 2016 Mar;21(2):101-8. doi: 10.1093/pch/21.2.101. PMID: 27095887; PMCID: PMC4807789.
68. Joussem AM, Brockmann C, Urban J, Seibel I, Winterhalter S, Zeitz O, Müller B. Ultraweitwinkel-Fundusfotografie und -angiografie in der Differenzialdiagnose und zur Therapieplanung bei peripheren vaskulären Netzhauterkrankungen [Ultra-Wide Field Retinal Imaging and Angiography in the Differential Diagnosis and Therapeutic Decisions in Vascular Diseases of the Peripheral Retina]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2018 Sep;235(9):980-993. German. doi: 10.1055/a-0667-0493. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30216952.
69. Joussem AM, Kirchof B, Gottstein C. Molekulare Mechanismen der Vaskulogenese und Angiogenese. Möglichkeiten antiangiogener Therapie [Molecular mechanisms of vasculogenesis and angiogenesis. What regulates vascular growth?]. *Ophthalmologe*. 2003 Apr;100(4):284-91. German. doi: 10.1007/s00347-003-0799-x. PMID: 12682760.
70. Kennedy KA, Mintz-Hittner HA; BEAT-ROP Cooperative Group. Medical and developmental outcomes of bevacizumab versus laser for retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2018 Feb;22(1):61-65.e1. doi: 10.1016/j.jaapos.2017.10.006. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29223789; PMCID: PMC5826862.
71. Kim TI, Sohn J, Pi SY, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2004 Mar;18(2):130-4. doi: 10.1111/j.1365-3016.2003.00545.x. PMID: 14996252.
72. Klufas MA, Patel SN, Ryan MC, Patel Gupta M, Jonas KE, Ostmo S, Martinez-Castellanos MA, Berrocal AM, Chiang MF, Chan RV. Influence of Fluorescein

- Angiography on the Diagnosis and Management of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 2015 Aug;122(8):1601-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.04.023. Epub 2015 May 28. PMID: 26028345; PMCID: PMC4800809.
73. Kong L, Fry M, Al-Samarraie M, Gilbert C, Steinkuller PG. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. *J AAPOS*. 2012 Dec;16(6):501-7. doi: 10.1016/j.jaapos.2012.09.004. PMID: 23237744.
74. Kottow MH, Jednock N, Sewell JH. Anterior segment fluorescein cineangiography. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1978 Mar 7;205(4):229-35. doi: 10.1007/BF00413451. PMID: 306767.
75. Krohne TU, Aisenbrey S, Holz FG. Aktuelle Therapieoptionen bei Frühgeborenenretinopathie [Current therapeutic options in retinopathy of prematurity]. *Ophthalmologe*. 2012 Dec;109(12):1189-97. German. doi: 10.1007/s00347-012-2618-8. PMID: 23212356.
76. Krohne TU. Frühgeborenenretinopathie : Aktuelle Entwicklungen in Therapie und Epidemiologie [Retinopathy of prematurity : Current developments in therapy and epidemiology]. *Ophthalmologe*. 2018 Jun;115(6):454-455. German. doi: 10.1007/s00347-018-0683-3. PMID: 29516159.
77. Larsen PP, Bründer MC, Petrak M, Jehle V, Lagrèze WA, Holz FG, Stahl A, Krohne TU. Frühgeborenenretinopathie-Screening: Trends über die vergangenen 5 Jahre an zwei deutschen Universitätskliniken [Screening for retinopathy of prematurity: Trends over the past 5 years in two German university hospitals]. *Ophthalmologe*. 2018 Jun;115(6):469-475. German. doi: 10.1007/s00347-018-0675-3. PMID: 29500715.
78. Larsen PP, Müller A, Lagrèze WA, Holz FG, Stahl A, Krohne TU; German Retina.net ROP Registry Study Group. Incidence of retinopathy of prematurity in Germany: evaluation of current screening criteria. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021 Mar;106(2):189-193. doi: 10.1136/archdischild-2020-319767. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32989047.
79. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C; GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010 Feb 23;10 Suppl 1(Suppl 1):S1. doi: 10.1186/1471-2393-10-S1-S1. PMID: 20233382; PMCID: PMC2841772.

80. Lee A, Shirley M. Ranibizumab: A Review in Retinopathy of Prematurity. *Paediatr Drugs*. 2021 Jan;23(1):111-117. doi: 10.1007/s40272-020-00433-z. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33447937.
81. Li JQ, Kellner U, Lorenz B, Stahl A, Krohne TU. Frühgeborenenretinopathie [Retinopathy of Prematurity - Update on Classification, Screening, and Therapy]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2022 Mar;239(3):346-363. German. doi: 10.1055/a-1758-3020. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35253129.
82. Li JQ, Kellner U, Lorenz B, Stahl A, Krohne TU. Screening auf Frühgeborenenretinopathie – die wichtigsten Änderungen in der neuen deutschen Leitlinie 2020 [Screening for retinopathy of prematurity-the most important changes in the new German guidelines 2020]. *Ophthalmologe*. 2021 Dec;118(12):1240-1244. German. doi: 10.1007/s00347-021-01393-6. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33931789; PMCID: PMC8648621.
83. Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E, Holm K, Smith LE, Ley D, Hellström A. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol*. 2009 May;127(5):622-7. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.69. PMID: 19433710.
84. Lorenz B, Spasovska K, Elflein H, Schneider N. Wide-field digital imaging based telemedicine for screening for acute retinopathy of prematurity (ROP). Six-year results of a multicentre field study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Sep;247(9):1251-62. doi: 10.1007/s00417-009-1077-7. Epub 2009 May 22. PMID: 19462177; PMCID: PMC2720584.
85. Lorenz B, Stieger K, Jäger M, Mais C, Stieger S, Andrassi-Darida M. RETINAL VASCULAR DEVELOPMENT WITH 0.312 MG INTRAVITREAL BEVACIZUMAB TO TREAT SEVERE POSTERIOR RETINOPATHY OF PREMATURITY: A Longitudinal Fluorescein Angiographic Study. *Retina*. 2017 Jan;37(1):97-111. doi: 10.1097/IAE.0000000000001126. PMID: 27454223.
86. Lorenz B. Aktuelle augenärztliche Aspekte der akuten Retinopathia praematurorum [Current ophthalmic aspects of acute retinopathy of prematurity]. *Ophthalmologe*. 2008 Dec;105(12):1092-100. German. doi: 10.1007/s00347-008-1787-y. PMID: 19037646.
87. Maier RF, Hummler H, Kellner U, Krohne TU, Lawrenz B, Lorenz B, Mitschdörfer B, Roll C, Stahl A. Augenärztliche Screening-Untersuchung bei Frühgeborenen (S2k-Level, AWMF-Leitlinien-Register-Nr. 024/010, März 2020). *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2021 Feb;225(1):19-33. German. doi: 10.1055/a-1248-0649. Epub

- 2021 Jan 15. Erratum in: *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2021 Feb;225(1):e1. doi: 10.1055/a-1361-4844. PMID: 33450782.
88. Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical Management of Recurrent Retinopathy of Prematurity after Intravitreal Bevacizumab Monotherapy. *Ophthalmology.* 2016 Sep;123(9):1845-55. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.04.028. Epub 2016 May 27. PMID: 27241619; PMCID: PMC4995132.
89. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2011 Feb 17;364(7):603-15. doi: 10.1056/NEJMoa1007374. PMID: 21323540; PMCID: PMC3119530.
90. Muether PS, Kribs A, Hahn M, Schumacher J, Eifinger F, Kirchhof B, Roth B, Fauser S. No advanced retinopathy of prematurity stages 4 or 5 in a large high-risk German cohort. *Br J Ophthalmol.* 2012 Mar;96(3):400-4. doi: 10.1136/bjo.2011.203125. Epub 2011 Jun 30. PMID: 21719567.
91. Nederlandse Oogheelkundig Gezelschap (NOG), Nederlandse Vereniging Kindergeneeskunde (NVK), Vereniging Ouders van Couveusekinderen (VOC). Richtlijn Prematurenretinopathie. [www.nedrop.nl/upload/definitieve-roprichtlijn-juli-2012.pdf](http://www.nedrop.nl/upload/definitieve-roprichtlijn-juli-2012.pdf) Zugegriffen: 01.08.2022
92. Nye GA, Ingram E, Johnstone ED, Jensen OE, Schneider H, Lewis RM, Chernyavsky IL, Brownbill P. Human placental oxygenation in late gestation: experimental and theoretical approaches. *J Physiol.* 2018 Dec;596(23):5523-5534. doi: 10.1113/JP275633. Epub 2018 Feb 25. PMID: 29377190; PMCID: PMC6265570.
93. O'Connor AR, Wilson CM, Fielder AR. Ophthalmological problems associated with preterm birth. *Eye (Lond).* 2007 Oct;21(10):1254-60. doi: 10.1038/sj.eye.6702838. PMID: 17914427.
94. Oberacher-Velten I, Segerer H, Helbig H. Augenärztliches Screening bei Frühgeborenen [Ophthalmological screening for retinopathy of prematurity]. *Ophthalmologe.* 2012 Dec;109(12):1182-8. German. doi: 10.1007/s00347-012-2617-9. PMID: 23212355.
95. Padhi TR, Bhunia S, Das T, Nayak S, Jalan M, Rath S, Barik B, Ali H, Rani PK, Routray D, Jalali S. Outcome of real-time telescreening for retinopathy of prematurity using videoconferencing in a community setting in Eastern India. *Indian J Ophthalmol.* 2024 May 1;72(5):697-703. doi: 10.4103/IJO.IJO\_2024\_23. Epub 2024 Feb 23. PMID: 38389241; PMCID: PMC11168531.

96. Palmer EA. Results of U.S. randomized clinical trial of cryotherapy for ROP (CRYO-ROP). *Doc Ophthalmol.* 1990 Mar;74(3):245-51. doi: 10.1007/BF02482615. PMID: 2209383.
97. Pelken L, Maier RF. Risikofaktoren und Prävention der Retinopathia praematurorum [Risk factors and prevention of retinopathy of prematurity]. *Ophthalmologe.* 2008 Dec;105(12):1108-13. German. doi: 10.1007/s00347-008-1788-x. PMID: 19066907.
98. Pfeil JM, Barth T, Lagrèze WA, Lorenz B, Hufendiek K, Liegl R, Breuss H, Bemme S, Aisenbrey S, Glitz B, Süsskind D, Gabel-Pfisterer A, Skevas C, Krohne TU, Kakkassery V, Bründer MC, Engelmann K, Guthoff R, Walter P, Choritz L, Stahl A; Retina.net ROP registry study group. Treated Cases of Retinopathy of Prematurity in Germany: 10-Year Data from the Retina.net Retinopathy of Prematurity Registry. *Ophthalmol Retina.* 2023 Dec 16:S2468-6530(23)00646-2. doi: 10.1016/j.oret.2023.12.002. Epub ahead of print. PMID: 38104929.
99. Quinn GE. Retinopathy of prematurity blindness worldwide: phenotypes in the third epidemic. *Eye Brain.* 2016 May 19;8:31-36. doi: 10.2147/EB.S94436. PMID: 28539799; PMCID: PMC5398741.
100. Rapp M, Thyen U, Müller-Steinhardt K, Kohl M. Morbidität und Mortalität extrem frühgeborener Kinder in Schleswig-Holstein. Nachuntersuchung von extrem frühgeborenen Kindern unter 27 + 0 Schwangerschaftswochen im korrigierten Alter von drei bis sechs Jahren in Schleswig-Holstein [Morbidity and mortality of extremely low gestational age infants in Schleswig-Holstein. Follow-up at three to six years corrected age of infants < 27 + 0 weeks gestation in Schleswig-Holstein, Germany]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2005 Aug;209(4):135-43. German. doi: 10.1055/s-2005-871306. PMID: 16138271.
101. Rivera JC, Sapieha P, Joyal JS, Duhamel F, Shao Z, Sitaras N, Picard E, Zhou E, Lachapelle P, Chemtob S. Understanding retinopathy of prematurity: update on pathogenesis. *Neonatology.* 2011;100(4):343-53. doi: 10.1159/000330174. Epub 2011 Oct 3. PMID: 21968165.
102. Roohipoor R, Karkhaneh R, Riazi-Esfahani M, Ghasemi F, Nili-Ahmadabadi M. Surgical management in advanced stages of retinopathy of prematurity; our experience. *J Ophthalmic Vis Res.* 2009 Jul;4(3):185-90. PMID: 23198072; PMCID: PMC3498568.
103. Sangtam T, Vinekar A, Maheshwar B, Dogra MR, Eong KG. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post-laser photocoagulation anterior segment

- ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol.* 2007 Jul-Aug;55(4):317; author reply 317-8. doi: 10.4103/0301-4738.33053. PMID: 17595489.
104. Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, Waldstein SM, Bogunović H. Artificial intelligence in retina. *Prog Retin Eye Res.* 2018 Nov;67:1-29. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.07.004. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30076935.
  105. Scruggs BA, Chan RVP, Kalpathy-Cramer J, Chiang MF, Campbell JP. Artificial Intelligence in Retinopathy of Prematurity Diagnosis. *Transl Vis Sci Technol.* 2020 Feb 10;9(2):5. doi: 10.1167/tvst.9.2.5. PMID: 32704411; PMCID: PMC7343673.
  106. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica.* 2000;214(2):131-5. doi: 10.1159/000027482. PMID: 10720918.
  107. Shah PK, Narendran V, Tawansy KA, Raghuram A, Narendran K. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post laser anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol.* 2007 Jan-Feb;55(1):75-6. doi: 10.4103/0301-4738.29505. PMID: 17189897.
  108. SK, Callaway NF, Wallenstein MB, Henderson MT, Leng T, Moshfeghi DM. SUNDROP: six years of screening for retinopathy of prematurity with telemedicine. *Can J Ophthalmol.* 2015 Apr;50(2):101-6. doi: 10.1016/j.jcjo.2014.11.005. PMID: 25863848.
  109. Smith LE, Wesolowski E, McLellan A, Kostyk SK, D'Amato R, Sullivan R, D'Amore PA. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994 Jan;35(1):101-11. PMID: 7507904.
  110. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol.* 2003 Dec;8(6):469-73. doi: 10.1016/S1084-2756(03)00119-2. PMID: 15001119.
  111. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Aug 29;8(8):CD005139. doi: 10.1002/14651858.CD005139.pub3. PMID: 25170575; PMCID: PMC4270425.
  112. Speer CP. Neonatologie. *Pädiatrie.* 2019;77–133. German. doi: 10.1007/978-3-662-57295-5\_4. PMCID: PMC7176272.
  113. Stahl A, Agostini H, Jandeck C, Lagrèze W. Pharmakologische Therapie der Frühgeborenenretinopathie [Pharmacological treatment for retinopathy of prematurity]. *Ophthalmologe.* 2011 Aug;108(8):777-85; quiz 786-7. German. doi: 10.1007/s00347-011-2371-4. PMID: 21853221.

114. Stahl A, Lagrèze WA, Agostini HT. Pathogenese der Frühgeborenenretinopathie [Pathogenesis of retinopathy of prematurity]. *Ophthalmologe*. 2012 Dec;109(12):1174-81. German. doi: 10.1007/s00347-012-2616-x. PMID: 23212354.
115. Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, Li J, Liew M, Maier R, Zhu Q, Marlow N. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Oct 26;394(10208):1551-1559. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31344-3. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31522845.
116. Statistik Bf (2019) Schweizerische Eidgenossenschaft – Bundesamt für Statistik. Retrieved 17.9.2021, from [https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheitszustand/gesundheits-neugeborenen.html](https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/gesundheits-neugeborenen.html). Zugegriffen am 27.02.2024
117. Stensvold HJ, Klingenberg C, Stoen R, Moster D, Braekke K, Guthe HJ, Astrup H, Rettedal S, Gronn M, Ronnestad AE; Norwegian Neonatal Network. Neonatal Morbidity and 1-Year Survival of Extremely Preterm Infants. *Pediatrics*. 2017 Mar;139(3):e20161821. doi: 10.1542/peds.2016-1821. Epub 2017 Feb 22. PMID: 28228499.
118. Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases-Clinical Aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1942;40:262-84. PMID: 16693285; PMCID: PMC1315050.
119. Thanos A, Yonekawa Y, Todorich B, Moshfeghi DM, Trese MT. Screening and treatments using telemedicine in retinopathy of prematurity. *Eye Brain*. 2016 Aug 17;8:147-151. doi: 10.2147/EB.S94440. PMID: 28539810; PMCID: PMC5398746.
120. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, Regadas I, Travassos AS, Esperancinha FE, Prieto I, Pires G, van Velze R, Valido A, Machado Mdo C. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2007 May-Jun;38(3):233-7. doi: 10.3928/15428877-20070501-09. PMID: 17552391.
121. Trzcionkowska K, Termote JU, Böhringer S, van Sorge AJ, Schalijs-Delfos N. Nationwide inventory on retinopathy of prematurity screening in the Netherlands. *Br J Ophthalmol*. 2023 May;107(5):712-716. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-319929. Epub 2021 Dec 10. PMID: 34893474; PMCID: PMC10176329.

122. van Sorge AJ, Termote JU, Simonsz HJ, Kerkhoff FT, van Rijn LJ, Lemmens WA, Schalijs-Delfos NE. Outcome and quality of screening in a nationwide survey on retinopathy of prematurity in The Netherlands. *Br J Ophthalmol*. 2014 Aug;98(8):1056-60. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304493. Epub 2014 Mar 28. PMID: 24682181.
123. Vanselow K, Kaiser P, Stärk N, Schlösser R, Zubcov A. Schwellenwert-Frühgeborenen-Retinopathie. Visusergebnisse zweijähriger Kinder nach Kryokoagulation [Threshold value retinopathy of prematurity. Visual outcome of 2-year-old children after cryocoagulation]. *Ophthalmologe*. 1999 Dec;96(12):786-91. German. doi: 10.1007/s003470050497. PMID: 10643312.
124. Vinekar A, Jayadev C, Mangalesh S, Shetty B, Vidyasagar D. Role of telemedicine in retinopathy of prematurity screening in rural outreach centers in India - a report of 20,214 imaging sessions in the KIDROP program. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015 Oct;20(5):335-45. doi: 10.1016/j.siny.2015.05.002. Epub 2015 Jun 17. PMID: 26092301.
125. Wallace DK, Freedman SF, Hartnett ME, Quinn GE. Predictive value of pre-plus disease in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2011 May;129(5):591-6. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.63. PMID: 21555612; PMCID: PMC3729934.
126. Walz JM, Bemme S, Pielen A, Aisenbrey S, Breuß H, Alex AF, Wagenfeld L, Schiedel S, Krohne TU, Stahl A; Retina.net ROP Registry. The German ROP Registry: data from 90 infants treated for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol*. 2016 Dec;94(8):e744-e752. doi: 10.1111/aos.13069. Epub 2016 May 20. PMID: 27197876.
127. Walz JM, Bemme S, Reichl S, Akman S, Breuß H, Süsskind D, Glitz B, Müller VC, Wagenfeld L, Gabel-Pfisterer A, Aisenbrey S, Engelmann K, Koutsonas A, Krohne TU, Stahl A; Retina.net ROP-Register-Studiengruppe. Behandelte Frühgeborenenretinopathie in Deutschland : 5-Jahres-Daten des Retina.net ROP-Registers [Treated cases of retinopathy of prematurity in Germany : 5-year data from the Retina.net ROP registry]. *Ophthalmologe*. 2018 Jun;115(6):476-488. German. doi: 10.1007/s00347-018-0701-5. PMID: 29637302.
128. Wang J, Ying GS, Yu Y, Tomlinson L, Binenbaum G. Racial Differences in Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Epidemiol*. 2023 Oct;30(5):523-531. doi: 10.1080/09286586.2023.2168014. Epub 2023 Jan 16. PMID: 36647265; PMCID: PMC10349899.

129. Weaver DT. Telemedicine for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013 Sep;24(5):425-31. doi: 10.1097/ICU.0b013e3283645b41. PMID: 23872819.
130. WHO | Preterm birth. WHO. World Health Organization; 2016.
131. Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR. UK retinopathy of prematurity guideline. *Early Hum Dev.* 2008 Feb;84(2):71-4. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.12.004. PMID: 18280404.
132. Wu WC, Kuo HK, Yeh PT, Yang CM, Lai CC, Chen SN. An updated study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold retinopathy of prematurity in taiwan. *Am J Ophthalmol.* 2013 Jan;155(1):150-158.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.06.010. Epub 2012 Sep 8. PMID: 22967867.

## 12. Publikationsverzeichnis

### 2023

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation wurden in Teilen publiziert:

**Busik V, Lorenz B, Mais C, Jäger M, Friedburg C, Andrassi-Darida M, Ehrhardt H, Hubert M.** *10 Jahre Screening auf Frühgeborenenretinopathie (2009–2019): Ergebnisanalyse zweier deutscher Level-1-Perinatalzentren mit universitärem Vor-Ort-Screening und telemedizinischem Ansatz in dem nicht universitären Zentrum* [10 years of screening for retinopathy of prematurity (2009-2019): Results analysis of two German level-1 neonatal intensive care units (NICUs) with university on-site screening and a telemedical approach in the non-university NICU]. *Ophthalmologie*. 2023 Sep;120(9):920-931. German. doi: 10.1007/s00347-023-01847-z. Epub 2023 Apr 21. PMID: 37083751.

**Diese Publikation wurde im November 2023 mit dem GSNK-Nachwuchspreis 2023 ausgezeichnet.** Hintergrund: Die GSNK verleiht jährlich zwei Preise für den Nachwuchs auf dem Gebiet der Strabologie, Neuroophthalmologie und Kinderophthalmologie. Der Nachwuchspreis kann für eine Promotionsarbeit oder eine hervorragende Publikation vergeben werden.

### 2024

**Busik V.** *Wie künstliche Intelligenz und Large Language Models die Dermatologie revolutionieren* [How artificial intelligence and large language models are revolutionizing dermatology]. *Dermatologie (Heidelb)*. 2024 Jun 20. German. doi: 10.1007/s00105-024-05379-8. Epub ahead of print. PMID: 38900290.

### 13. Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort/Datum

---

Unterschrift

## 14. Danksagung

Zunächst möchte ich meine tiefe Dankbarkeit gegenüber Frau Prof. Dr. B. Lorenz zum Ausdruck bringen. Ihre unermüdliche Unterstützung, ihr fachliches Wissen und ihre inspirierende Anleitung waren entscheidend für die Fertigstellung dieser Dissertation. Ihre Geduld und ihr Engagement gingen weit über das hinaus, was ich von einer Betreuerin erwarten kann, und ich bin ihr dankbar für ihre Unterstützung während dieser herausfordernden Phase meiner akademischen Laufbahn.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen KollegInnen und MitarbeiterInnen der Universitätsklinik Gießen und der Siegener DRK-Kinderklinik bedanken, die direkt oder indirekt zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Ihre Ratschläge, Anregungen und konstruktive Kritik waren von unschätzbarem Wert. Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. M. Andrassi-Darida für die Analyse der Netzhautbefunde und Herrn Dr. H. Ehrhardt, der beim Korrekturlesen der Publikation geholfen hat.

Ein besonderer Dank gilt auch meiner Familie, meinem Partner und meinen Freunden für ihre ständige Ermutigung, ihr Verständnis und ihre bedingungslose und moralische Unterstützung während meiner gesamten Forschungsreise. Jeder von ihnen hat auf eigene Weise dazu beigetragen, dass diese Dissertation Wirklichkeit wurde.

Mit aufrichtigem Dank,

Valentina Busik