Vergleichende Analyse der retinalen Gefäßveränderungen bei akuter Frühgeborenenretinopathie unter dem Einfluss von Laser-Photokoagulation oder intravitrealer Injektion des VEGF-Antikörpers Bevacizumab

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

vorgelegt von Marie Kerstin Neumann

aus Heidelberg

Gießen 2020

Vergleichende Analyse der retinalen Gefäßveränderungen bei akuter Frühgeborenenretinopathie unter dem Einfluss von Laser-Photokoagulation oder intravitrealer Injektion des VEGF-Antikörpers Bevacizumab

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

vorgelegt von Marie Kerstin Neumann

aus Heidelberg

Gießen 2020

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde unter der Leitung von Universitätsprofessorin Dr. med. Birgit Lorenz des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Professor Dr. Birgit Lorenz

Gutachter: Professor Dr. Thomas Krzizok

Tag der Disputation:22.01.2021

Gliederung:

1. EINLEITUNG	
1.1. FRÜHGEBURT	2
1.2. DIE MENSCHLICHE NETZHAUT	3
1.2.1. Anatomie der Netzhaut	
1.2.2. Fundus oculi	
1.2.3. Embryologische Entwicklung der Netzhaut	
a) Netzhautschichten	4
b) Netzhautgefäße	4
1.3 Frühgeborenenretinopathie	6
1.3.1. Pathogenese	
1.3.2. Risikofaktoren	
1.3.3. Screening	
1.3.4. Klassifikation	9
a) Stadien	9
b) Zonen	
c) Weitere diagnostische Kriterien	
d) ETROP	
1.3.5. Therapie	
a) Therapieindikation	
b) Koagulationsverfahren	
c) Anti-VEGF	
2. ZIELE	17
3. METHODEN	
3.1. Studien Design	
3.2. Therapie	
3.2.1. Bevacizumab	
3.2.2. Laser	
3.2.3. Kryokoagulation	
3.2.4. Operative Verfahren	
3.3. FLUORESZEIN-ANGIOGRAPHIE	23
3.3.1. Physikalische und chemische Grundlagen	
3.3.2. Technische Durchführung	
3.3.3. Auswertung	
a) Gefäßwachstum	
b) Gefäßmerkmale	
3.4. Ultra-Weitwinkel-Aufnahmen	

4. ERGEBNISSE	31
4.1. POPULATIONSBASIERTE ERGEBNISSE	
4.2. Refraktionsfehler	
4.3. VASKULARISATIONSMUSTER DER NETZHAUT NACH LASERTHERAPIE	
4.3.1. Frühes Vaskularisationsmuster	
4.3.2. Spätes Vaskularisationsmuster der NH	
4.4. FLUORESZEINANGIOGRAPHISCHE VERÄNDERUNGEN	
4.4.1. Grenze der vaskularisierten zur avaskulären Netzhaut	
4.4.2. Im Bereich der vaskularisierten Netzhaut	
4.4.3. Im Bereich der Makula	
5. DISKUSSION	50
5.1. BEANTWORTUNG DER HYPOTHESEN	
5.1.1. Therapieeffizienz von Laser und Anti-VEGF	
a) Laser	
b) Anti-VEGF	
c) Vergleich	54
5.1.2. Gefäßwachstum nach Therapie	
5.1.3. Einfluss der Therapie auf die Netzhautgefäße	
5.2 Schwierigkeiten der Klassifikation	
5.3. LIMITATIONEN	
6. SCHLUSSFOLGERUNG	75
7. ZUSAMMENFASSUNG	76
8. SUMMARY	77
Abbildungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Literaturverzeichnis	V
Anhang	XIX
Erklärung zur Dissertation	XXII
Danksagung	XXIII

1. Einleitung

Die Frühgeborenenretinopathie ist eine seltene proliferative vaskuläre Netzhauterkrankung. Betroffen sind vor allem Frühgeborenen, die vor der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) zur Welt kamen. Unbehandelt kann sie durch Gefäßsprossung in den Glaskörper zu einer traktiven Netzhautablösung mit nachfolgender Erblindung führen. Die Frühgeborenenretinopathie, englisch auch ROP (Retinopathy of Prematurity), ist heutzutage eine der Hauptursachen für kindliche Blindheit, obwohl sie zu den wenigen vermeidbaren Erblindungsursachen gehört (1,2). Um die Erkrankung rechtzeitig erkennen und behandeln zu können, werden Frühgeborene, die ein Geburtsgewicht von unter 1500g haben oder vor der 32. SSW geboren sind, postnatal regelmäßig nach Anzeichen der Frühgeborenenretinopathie untersucht. Frühgeborene, die zwischen der 32. und 36. SSW geboren wurden, werden ebenfalls untersucht, sofern mehr als drei Tage Sauerstoff supplementiert wurde (3). Die Erkrankung wird in 5 Stadien und in 4 Zonen der Vaskularisationsgrenze eingeteilt. Abhängig von dem Stadium und der Zone wird über eine Therapie entschieden (4,5). Hierfür eignen sich grundsätzlich zwei Therapieoptionen: die Zerstörung der avaskulären Netzhaut (NH) durch Dioden-Laser-Photokoagulation (DLC) oder die Injektion von VEGF Antikörpern (z.B. Bevacizumab oder Ranibizumab) (IVB oder IVR) in den Glaskörper. Bei den Stadien 4 und 5 liegt eine NH-Ablösung bereits vor, hier muss operiert werden. Die Wirksamkeit der Laserbehandlung und ihre Überlegenheit gegenüber der früher etablierten Kryokoagulation konnte in einigen Studien gezeigt werden (6-9). Die BEAT-ROP Studie (Bevacizumab eliminates the angiogenetic threat of Retinopathy of Prematurity) zeigte, dass die Bevacizumab-Injektion der Laser Therapie in Zone I Erkrankungen überlegen ist (10). Welche Therapie bei früheren behandlungsbedürftigen Stadien effektiver ist und das bessere Nutzen-Risiko-Profil hat, ist noch nicht abschließend geklärt. Um diese Frage zu beantworten, ist es wichtig zu verstehen, wie sich sowohl die DLC als auch die IVB auf die weitere Entwicklung der dieser Netzhautgefäße auswirken. Im Rahmen Dissertation wurden die epidemiologischen Daten von Frühgeborenen verglichen, die eine behandlungsbedürftige ROP entwickelten und entweder mit IVB oder mit DLC behandelt wurden. Des Weiteren wurden vaskuläre Veränderungen nach IVB oder DLC anhand von fluoreszenzangiographischen (FA) Bildern und Fundusaufnahmen ausgewertet. Anhand

dieser Daten wurde ermittelt, wie beide Therapien die Vaskularisierung der NH beeinflussen.

1.1. Frühgeburt

Nach Schätzungen der WHO werden jährlich 15 Millionen Kinder zu früh geboren, dies entspricht ca. 11,1 % der Geburten (11–13). In Deutschland wurden 2010 8,4% der Kinder (ca. 57000 Kinder) vor der 37. SSW geboren, was europaweit die höchste Frühgeburtenrate darstellt (14–16). Der Anteil von Frühgeburten und der damit assoziierten Krankheiten wie auch der ROP ist innerhalb der letzten Jahrzehnte in den meisten Ländern gestiegen (11,17). Dies ist in Anbetracht der besseren präventiven Möglichkeiten und des besseren Verständnisses der Risikofaktoren der Frühgeburt heutzutage erstaunlich. Ein Erklärungsansatz könnte sein, dass es aufgrund des medizinischen Fortschritts möglich geworden ist, dass bereits Frühgeborene in einem sehr frühen Gestationsalter überleben, z.T. ab der 22.-23. SSW (14,18). Zum anderen ist durch die Fertilitätsmedizin der Anteil an Mehrlingsschwangerschaften sowie der Anteil an Schwangerschaften in einem höheren maternalen Alter gestiegen. Beides stellt einen Risikofaktor für die Frühgeburt dar (15,19–21).

Von Frühgeburt spricht man bis zu einer Gestationsdauer von 37 Wochen. Man teilt dies wiederum in eine *moderate-späte Frühgeburt (*32. - 37. SSW), *frühe Frühgeburt*, (28. – 32. SSW), sowie *sehr-frühe Frühgeburt* (<28. SSW) ein (11,22).

Die moderate-späte Frühgeburt macht den Großteil der Frühgeburten aus.

Die Frühgeborenenretinopathie betrifft vor allem sehr frühe Frühgeborene, die 5% der Frühgeburten ausmachen. Aber auch frühe Frühgeborene können betroffen sein, dies sind 10-15% der Frühgeborenen (12,23).

1.2. Die menschliche Netzhaut

Um Gefäßveränderungen in der menschlichen Netzhaut beurteilen zu können und so Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Therapie zu ziehen, ist es zunächst wichtig, die Netzhaut in ihrer physiologischen Form zu verstehen.

1.2.1. Anatomie der Netzhaut

Die Netzhaut gehört zum hinteren Abschnitt des Auges und liegt dem Glaskörper an. Man unterteilt sie in die lichtempfindliche *Pars optica retinae*, die, verbunden über das Pigmentepithel der Aderhaut anliegt und so den Fundus Oculi bildet, sowie die blinde *Pars caeca retinae*, welche dem Ziliarkörper und der Iris anliegt und aus zwei Schichten vorwiegend melaninhaltigen Epithels besteht. Die Ora serrata bezeichnet den Übergang dieser Bereiche.

Die lichtempfindliche *Pars optica retinae* besteht aus zehn Schichten, die wiederum in das Stratum pigmentosum und das Stratum nervosum eingeteilt werden.

Das *Stratum nervosum* ist eine Nervenfaserschicht, die letztendlich über drei Neuronen Licht in ein elektrisches Potential umwandelt und zum N. opticus und damit zur Sehrinde weiterleitet.

Die ersten Neuronen sind die Sinneszellen, auch *Photorezeptoren* genannt. Sie liegen dem Pigmentepithel an und sind als äußerste Schicht dem Licht abgewandt. Diese primären Sinneszellen sind zum einen die *Zapfenzellen*, die vor allem für das Farbensehen notwendig sind und vorwiegend in der Fovea centralis liegen, sowie die *Stäbchenzellen*, die vor allem für das Hell-Dunkelsehen notwendig sind und überwiegend in der Netzhautperipherie liegen. Die Retina enthält ca. 120 Millionen Stäbchen und 6 Millionen Zapfen.

Im Bereich der **Macula lutea** (anatomisch als Fovea centralis bezeichnet), dem Ort des schärfsten Sehens, bildet die Netzhaut eine Grube, deren tiefster Punkt die **Fovea** ist (anatomisch als Foveola bezeichnet). An dieser Stelle sind ausschließlich Zapfen zu finden; alle anderen Neuronen sowie die Blutgefäße sind zur Seite verlagert, sodass Licht direkt auf die Photorezeptoren trifft.

Die **Papilla nervi optici** ist der Austritt des Sehnervs. Hier finden sich keine Photorezeptoren, sondern nur eine Nervenfaserschicht, weshalb dies dem blinden Fleck des Gesichtsfeldes entspricht. Hier befindet sich des Weiteren der Austritt der A. und V. centralis retinae. (24–28)

1.2.2. Fundus oculi

Der Augenhintergrund ist das Bild der Netzhaut, das sich funduskopisch ergibt. Von besonderem Interesse ist die Fovea, die mit einem Durchmesser von 0,4 Millimetern (mm) das Zentrum der Netzhaut darstellt. Sie ist bei jugendlichen Augen als heller, rötlich-gelber Reflex in der Makula zu finden. Die Makula bildet den Randwall um die Fovea und hat einen Durchmesser von ca. 1,2 mm. In gesunden Augen ist sie gefäßfrei. Drei Millimeter (mm) nasal der Makula ist der Sehnervenaustritt zu sehen, der im adulten Auge einen Durchmesser von 1,7 mm hat. Hier ist auch der Austritt der Netzhautgefäße zu finden. Die Arterien der Netzhaut zeichnen sich insgesamt durch eine hellere Färbung und einen geringeren Durchmesser als die Venen aus. (25,26,28)

1.2.3. Embryologische Entwicklung der Netzhaut

a) Netzhautschichten

Die Retina ist, wie auch das Gehirn, embryologisch ein Teil des Neuroektoderms. Zwischen der 3. und 4. SSW stülpen sich aus dem späteren Zwischenhirn (Diencephalon) zwei Augenfurchen aus. Lichtempfindlich ist das Auge jedoch erst wesentlich später, da erst im 6. Schwangerschaftsmonat (SSM) die Photorezeptoren gebildet werden und beginnen auszureifen. Die Fovea ist erst 6 Monate nach der Geburt vollständig entwickelt. (25,29)

b) Netzhautgefäße

Die ersten embryonalen Gefäße entstehen schon in der 7. SSW in Form der A. und V. hyaloidea, die in der Augenbecherspalte, dem späteren Sehnerv, liegen. Sie versorgen sowohl den Glaskörper als auch die Linse. Im 7. SSM obliterieren die im Glaskörper gelegenen Gefäße und es bleiben die proximalen Abschnitte als A. und V. centralis Retinae zurück (29).

Die physiologische Entwicklung der Netzhautgefäße lässt sich, wie überall im fetalen Organismus, in die Vaskulogenese und die Angiogenese einteilen (30).

Die *Vaskulogenese* bezeichnet die Neubildung von Gefäßen. Sie beginnt während der 14.-15. SSW mit der Aussprossung mesenchymaler Spindelzellen und bildet so den inneren Plexus der Netzhaut. Hierbei bilden sich die großen Netzhautgefäße zentral aus, die allerdings nicht in die Peripherie der Retina und die Fovea reichen. Dieser Prozess ist mit der 21. SSW abgeschlossen (30).

Alle weiteren Netzhautgefäße entstehen durch die **Angiogenese**, die Gefäßsprossung aus bereits bestehenden Gefäßen. Sie beginnt in der 17.-18. SSW (30). Der wichtigste Trigger der Angiogenese ist der relative Sauerstoffmangel, dieser entsteht aufgrund der steigenden Stoffwechselaktivität und des daraus resultierenden erhöhten Bedarfes an Sauerstoff. Im fetalen Organismus bewirkt eine relative Hypoxie die Aktivierung des Transkriptionsfaktors HIF-alpha, der die Expression von VEGF in Astrozyten und Müllerzellen bewirkt. VEGF ist ein wichtiger Wachstumsfaktor der Angiogenese (31,32). Die Vaskularisation erreicht die Ora serrata nasal um die 36. SSW und temporal zum Geburtstermin (33). (Siehe Abb. 1)

Physiologische Entwicklung der Netzhaut Vaskularisierung (intrauterin)



Abb. 1: Physiologische Entwicklung der NH und Pathogenese ROP

Der obere Bildabschnitt stellt die physiologische Vaskularisierung der Netzhaut dar (Schematische Darstellung der Vaskulogenese eines rechten Auges und der Angiogenense). Der untere Bildabschnitt erklärt die Pathogenese der ROP. Modifiziert nach Mintz-Hittner et al. (10)

1.3 Frühgeborenenretinopathie

Die Frühgeborenenretinopathie ist eine seltene Erkrankung, nur etwa 400-600 Kinder erreichen in Deutschland jährlich ein behandlungsbedürftiges Stadium (34,35). Dennoch ist sie die Hauptursache für kindliche Blindheit, obwohl sie zu den wenigen Ursachen der Erblindung zählt, welche potentiell vermeidbar sind (1,2).

1.3.1. Pathogenese

Die Pathogenese der vaskulären Erkrankung der Netzhaut ist im Detail noch nicht abschließend geklärt, es ist allerdings davon auszugehen, dass sie multifaktoriell bedingt ist (36). Es handelt sich um eine biphasische Erkrankung, die beiden Phasen werden im Folgenden genauer erklärt.

Phase I: Im fetalen Kreislauf wird über die Plazenta ein Sauerstoffpartialdruck von ca. 25 mmHg aufrecht erhalten (37). Postnatal beträgt der Sauerstoffpartialdruck Neugeborener allerdings ca. 60-90 mmHg (33,38). Zusätzlich zu dieser relativen Hyperoxie ist bei Frühgeborenen aufgrund von diversen Komorbiditäten häufig eine Sauerstoffsupplementation notwendig. Dieses relative Überangebot an Sauerstoff bewirkt eine verminderte Freisetzung von VEGF und damit eine verlangsamte Angiogenese (33,39). Außerdem führt die relative Hyperoxie zu einer Apoptose der Gefäßendothelzellen und dadurch zur Obliteration der Gefäße. In der ersten Phase verlangsamt sich also das Gefäßwachstum. Sie findet ab einem postmenstrualen Alter (PMA) von 22 Wochen bis zur 30. Woche statt (10). Das PMA bezeichnet die SSW, die vorliegen würde, wäre das Kind termingerecht geboren worden.

Phase II: Ungefähr ab der 31. Woche PMA beginnt die zweite, proliferative Phase (10). Aufgrund des steigenden Stoffwechsels kommt es zu einem vermehrten Bedarf an Sauerstoff und so zu einer relativen Hypoxie der Retina. Diese bewirkt eine Aktivierung von HIF-alpha und eine vermehrte Freisetzung von VEGF, was wiederum in einer gesteigerten Gefäßpermeabilität und einem vermehrten Gefäßwachstum resultiert (23,32,36). Die Netzhautgefäße proliferieren überschießend und unkontrolliert. Sie können in den Glaskörper einwachsen und so zu einer Netzhautablösung führen (33,40). (siehe Abb. 1, S.5)

1.3.2. Risikofaktoren

Die Entwicklung der Erkrankung ist also maßgeblich von dem Wechsel des Sauerstoffangebotes und den daraus resultierenden schwankenden VEGF-Konzentrationen abhängig. Daher ist es nicht verwunderlich, dass eine postnatale Sauerstoffgabe, insbesondere mit schwankenden Sauerstoffkonzentrationen, einen wichtigen Risikofaktor darstellt (41).

Weitere plausible Risikofaktoren sind ein niedriges Geburtsgewicht und ein geringes Gestationsalter (33,41,42). Je früher das Kind geboren wird, desto größer sind die avaskulären Areale der Netzhaut und die Wahrscheinlichkeit, eine Frühgeborenenretinopathie zu entwickeln (33). Kinder mit einem sehr frühen Gestationsalter sind außerdem länger der für sie unphysiologischen Umgebung ausgesetzt und haben daher eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für retinale Schäden und für die Entwicklung der Erkrankung (41).

Eine verminderte postnatale Gewichtszunahme und ein damit einhergehender verminderter IGF-1-Spiegel sind mit einem schweren Verlauf der Erkrankung assoziiert (43). IGF-1 wird unabhängig von der Sauerstoffkonzentration exprimiert (36). Während der ersten Phase der Erkrankung bewirkt ein verminderter IGF-1-Spiegel ein verlangsamtes Wachstum der Netzhautgefäße (36). Während der 2. Phase wird die angiogene Wirkung von VEGF durch einen erhöhten IFG-1-Spiegel reguliert (36,40). Somit kommt dem Sauerstoff-unabhängigen IGF-1 eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Frühgeborenenretinopathie zu.

Des Weiteren spielen Omega-3-Fettsäuren eine Rolle (40,44). Dies sind essenzielle Fettsäuren, die der Körper nicht selbständig herstellen kann und somit Frühgeborenen, sofern sie nicht supplementiert werden, postnatal fehlen (45). Physiologisch fördern sie zum einen eine schnelle Vaskularisierung der avaskulären Netzhaut in der Phase I, zum anderen wirken sie in Phase II antiangiogen (33). Ihr Fehlen bedingt demnach in beiden Phasen eine Krankheitsförderung. In Tierversuchen konnte bereits ein protektiver Effekt auf die Entwicklung retinaler Neovaskularisationen festgestellt werden (46). Eine rechtzeitige parenterale Supplementation von Omega-3-Fettsäuren könnte also einen positiven Effekt auf die Entwicklung und den Verlauf der ROP bei Frühgeborenen haben.

1.3.3. Screening

Durch eine rechtzeitige Therapie ist es in vielen Fällen möglich, die Entwicklung einer Netzhautablösung und so eine Erblindung zu verhindern sowie eine Verbesserung der Sehfähigkeit zu erreichen (47). Damit dies möglich ist, ist es wichtig, die Erkrankung früh zu diagnostizieren.

Gemäß der Leitlinien zur augenärztliche Screening-Untersuchung von Frühgeborenen der deutschen ophthalmologischen Gesellschaft (3) werden in Deutschland derzeit alle Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 1501g, einem Gestationsalter von weniger als 32 Wochen oder weniger als 36 Wochen, wenn postnatal mindestens 3 Tage Sauerstoff supplementiert wurde. regelmäßig auf Anzeichen der Frühgeborenenretinopathie untersucht. Die erste Untersuchung sollte innerhalb der ersten sechs Lebenswochen erfolgen, aber nicht vor einem PMA von 31 Wochen, da erst hier die proliferative 2. Phase beginnt. Weitere Untersuchungen werden je nach Vaskularisationsgrenze in einem ein- bis zweiwöchigen Abstand vorgenommen. Sofern der Befund rückläufig oder der errechnete Geburtstermin erreicht ist, kann ein längerer Abstand zwischen den Untersuchungen eingehalten werden. Bei einer vollständigen Vaskularisation der Netzhaut bis zur Ora serrata oder bei einer deutlichen Regression des Befundes nach dem errechneten Geburtstermin können die Untersuchungen beendet werden.

Insgesamt wird bei ca. 25% der untersuchten Kinder eine Frühgeborenenretinopathie diagnostiziert, weniger als 10% benötigen eine Therapie (48,49).

1.3.4. Klassifikation

Sofern die Frühgeborenenretinopathie diagnostiziert wird, wird sie nach der ,International Classification of Retinopathy of Prematurity' (IC-ROP) (4) und der ,IC-ROP-revisited' (5) in 5 Stadien und 3 Zonen eingeteilt, die im Folgendem erklärt werden:

a) Stadien

Stadium 1: Im ersten Stadium ist eine flache Demarkationslinie erkennbar. Diese stellt die Grenze zwischen der vaskularisierten und der avaskulären Netzhaut dar und zeigt pathologische Gefäßverzweigungen sowie arkadenförmige Gefäßveränderungen. (Siehe Abb. 2)



Abb. 2: ROP Stadium 1 Fundusbild der Augenklinik / Kinderklinik, UKGM, Standort Gießen

Stadium 2: Kennzeichen des 2. Stadiums ist eine erhabene, weiß bis rosafarbene
Leiste, über welche die Gefäße zum Teil hinauswachsen. Wie im Stadium 1
sind auch hier Gefäßpathologien zu erkennen. Diese sind, zusätzlich zu den pathologischen Gefäßverzweigungen und arkadenförmigen Gefäßveränderungen auftretende, fibrovaskuläre, posterior der Leiste gelegene Bündel. (Siehe Abb. 3)



Abb. 3: ROP Stadium 2 Fundusbild der Augenklinik / Kinderklinik, UKGM, Standort Gießen

Stadium 3: Voraussetzung für die Diagnose des Stadiums 3 sind neben der Leiste

extraretinale, fibrovaskuläre Proliferationen oder Neovaskularisationen in den Glaskörper, die von der Leiste ausgehen. Dieses Stadium kann je nach Schweregrad in ein mildes, moderates oder schweres Stadium 3 unterteilt werden. (Siehe Abb.4)



Abb. 4: ROP Stadium 3+ Fundusbild der Augenklinik / Kinderklinik, UKGM, Standort Gießen

Stadium 4: Ausgehend von diesen fibrovaskulären Proliferationen kann es im 4.
Stadium zu einer traktiven, *partiellen Netzhautablösung* kommen. Diese wird in ein Stadium 4a (ohne Makula-Beteiligung) und in ein Stadium 4b (mit Makula-Beteiligung) eingeteilt. (Siehe Abb. 5)

Stadium 5: Das 5. Stadium zeigt die *totale Netzhautablösung*. Sie stellt sich zuletzt trichterförmig dar. (4) (Siehe Abb. 5)



Abb. 5: Schematische Darstellung ROP St. 4 und 5 modifiziert nach Mintz-Hittner et al. (10)

b) Zonen

Abhängig von der Vaskularisationsgrenze teilt man die Erkrankung in 3 Zonen ein. Die Einteilung erfolgt hierbei anhand eines konzentrischen Kreises, der um die Papille N. optici gezogen wird. (Siehe Abb. 6)

- **Zone I**: Die Vaskularisationsgrenze liegt innerhalb eines Kreises, dessen Radius der doppelte Abstand zwischen der Fovea und dem Sehnervenkopf ist.
- Zone II: Die Zone II liegt peripher der Zone I. Der Radius des Kreises, innerhalb dessen die Vaskularisationsgrenze liegt, ist der Abstand zwischen dem Sehnervenkopf und der nasalen Ora serrata. Dies entspricht in etwa dem 4-fachen Abstand zwischen der Fovea und dem Sehnervenkopf (50). Diese Zone kann wiederum in eine posteriore und eine anteriore Zone II unterteilt werden. Die *posteriore Zone II* (pZ II) zeigt temporal eine Vaskularisationsgrenze, die innerhalb des 3-fachen Abstandes zwischen Fovea und Sehnervenkopf liegt. Die *anteriore Zone II* (aZ II) liegt peripher dieser Zone (10,50).
- **Zone III**: Die Zone III liegt peripher der Zone II und reicht bis zur temporalen Ora serrata.
- (4,5)



Abb. 6: Einteilung der ROP in Zonen Modifiziert nach ICROP revisited (5) und Lorenz et al. 2017 (50)

c) Weitere diagnostische Kriterien

Plus-Disease: Das Plus Disease (+) gibt weitere Auskunft über den Schweregrad der Erkrankung. Es wird diagnostiziert, wenn eine vermehrte Dilatation und Tortuositas, also Gefäßschlängelung, über mindestens zwei Quadranten des hinteren Pols zu erkennen ist (4,35,48). (siehe Abb. 7)



Abb. 7: ROP Stadium 3 mit deutlicher Plus-Disease mit freundlicher Genehmigung von Prof. Lorenz

Threshold-Disease: Diese gibt Aufschluss über die Behandlungsbedürftigkeit der Erkrankung. Sie liegt vor, wenn in Zone II extraretinale Proliferationen über mindestens 5 zusammenhängende oder 8 nicht zusammenhängende Uhrzeiten und ein Plus-Disease vorliegen (4,35,47).

AP-ROP: Die ,Aggressive posteriore ROP' stellt eine Sonderform dar, die in der ,ICROP-revisited'(5) Leitlinie neu klassifiziert wurde. Sie ist durch ein besonders schnelles Voranschreiten der Erkrankung gekennzeichnet. Unbehandelt kann sie rasch in eine Stadium-5-Erkrankung übergehen. Die AP-ROP wird bei einem schwer definierbaren Stadium im hinteren Pol (Zone I oder pZ II) mit Plus Disease und flachen retinalen Neovaskularisationen diagnostiziert. Im Verlauf kann dies noch eine Iris-Hyperämie, eine Pupillenrigidität und eine Glaskörpertrübung nach sich ziehen.

d) ETROP

Die ,Early-Treatment-of-Retinopathy-of-Prematurity' Gruppe (ETROP) (35,51) erarbeitete, basierend auf einer randomisierten Studie, eine neue Einteilung zur Optimierung der Therapieoptionen. Hiernach wird die Erkrankung in zwei Typen eingeteilt:

Тур 1:	Zone I, Plus Disease, unabhängig vom Stadium.
	Zone I, Stadium 3, ohne Plus Disease,
	Zone II, Stadium 2 oder 3 und Plus Disease
Тур 2:	Zone I, Stadium 1 oder 2 ohne Plus Disease
	Zone II, Stadium 3 ROP ohne Plus Disease

1.3.5. Therapie

Für die Therapie der ROP gibt es grundsätzlich zwei Behandlungsoptionen: die Zerstörung der avaskulären Netzhaut durch Koagulationsverfahren und die intravitreale Injektion von VEGF-Antikörpern wie Bevacizumab (IVB).

a) Therapieindikation

Eine Therapieindikation bestand nach der ICROP bei Vorliegen einer Zone I oder II Erkrankung mit Threshold Disease (4,35). Nach der ETROP besteht eine Therapieindikation für eine Typ 1 Erkrankung (51). Nach den deutschen Leitlinien wird derzeit in folgenden Stadien und Zonen behandelt (3).

A: Alle Stadien, wenn eine Zone I Erkrankung vorliegt mit Plus Disease

B: Erkrankungen in Zone I mit Stadium 3 ohne Plus Disease

C: Stadium 3 Erkrankungen in Zone II mit Plus und Threshold Disease

D: AP-ROP

E: *Stadium 4* und 5: Sobald eine Netzhautablösung vorliegt, muss operiert werden.

Eine Therapieindikation kann allerdings in Einzelfällen auch schon früher bestehen, beispielsweise bei sehr schnellem Voranschreiten der Erkrankung. Derzeit wird während der zweiten, proliferativen Phase behandelt. Hierbei sind maßgeblich die relative Hypoxie sowie das Überangebot von VEGF beteiligt. Da VEGF eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Frühgeborenenretinopathie spielt, ist die Reduktion dieses Faktors ein geeigneter Therapieansatz. (4,5,35)

b) Koagulationsverfahren

Eines der ersten etablierten und nachweisbar effektiven Therapieverfahren war das **Kryokoagulationsverfahren**, das 1960 erstmalig durchgeführt wurde (41). In großen multizentrischen Studien konnte die ,Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group' 1988 eine Effektivität der Therapie eindeutig nachweisen (52). Später konnte jedoch gezeigt werden, dass die heute etablierte **Laser-Photokoagulation** (DLC) eine geringere Entzündungsreaktion bewirkt und der Kryokoagulation in Langzeitergebnissen und Nutzen-Risiko-Profil überlegen ist (41,53). Die Wirkung der DLC Behandlung beruht auf einer Zerstörung der peripheren, avaskulären Netzhautbereiche. Dies führt wahrscheinlich zu einer lokalisierten Destruktion von allen Netzhautschichten, also auch der Astrozyten und Müllerzellen und damit zu einer verminderten Freisetzung von proangiogenen Faktoren wie VEGF (10). Des Weiteren bewirkt die Destruktion der retinalen Schichten einen gesteigerten Abtransport von VEGF über die Choroidalgefäße und einen optimierten Sauerstoffhaushalt (54). Eine verminderte Konzentration proangiogener Faktoren soll zu einer geringeren Krankheitsaktivität während der proliferativen Phase führen.

c) Anti-VEGF

Das ursprünglich als Chemotherapeutikum, unter anderem zur Behandlung des Colon Karzinoms entwickelte Medikament, ist seit vielen Jahren auch in der Augenheilkunde etabliert. Eine Wirksamkeit der intravitrealen Injektion ist vor allem für die altersbedingte Makula Degeneration (AMD), diabetische Retinopathie und den Zentralvenenverschluss bekannt (55,56).

Da VEGF eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Frühgeborenenretinopathie spielt, ist es nicht verwunderlich, dass Medikamente wie Bevacizumab auch hierbei ein geeignetes Therapieverfahren darstellen. Die Wirksamkeit zur Behandlung der Frühgeborenenretinopathie konnte erstmals 2007 nachgewiesen werden (57–60). Man vermutete, dass die intravitreale Injektion der Antikörper eine geeignete Alternative zur Laserkoagulation für Erkrankungen am hinteren Pol, wie Zone I (Z I) und posteriore Zone II (pZ II), darstellen könnte. Diese Vermutung konnte durch einige Studien bestätigt werden, da die Regressionsraten nach IVB ähnlich zu den nach DLC beschriebenen Regressionsraten waren (10,50,61). Mintz-Hittner et al. (10) verglichen 2011 in einer großen randomisierten Studie die intravitreale Injektion von Bevacizumab mit der Laser-Photokoagulation für Z I und pZ II Erkrankungen. Hierbei konnte ein signifikanter Unterschied zugunsten der Bevacizumab Injektion für ROP in Zone I, allerdings nicht für Zone II Erkrankungen nachgewiesen werden. Daher wird heutzutage IVB vor allem für Erkrankungen im posterioren Pol verwendet, wie Zone I und posteriore Zone II Erkrankungen und APROP, wohingegen mit DLC die ROP in Zone II behandelt wird (62). (Siehe Tabelle 1)

		Zone I	Zone II		Zone III
			posterior	anterior	
Stadium 1		Keine Therapie	Keine Therapie	Keine Therapie	Keine Therapie
	+	IVB*	Keine Therapie	Keine Therapie	Keine Therapie
		Keine Therapie	Keine Therapie	Keine Therapie	Keine Therapie
Stadium 2	+	IVB*	IVB o. DLC	DLC	Keine Therapie
		IVB*	Keine Therapie	Keine Therapie	Keine Therapie
Stadium 5	+	IVB*	IVB o. DLC	DLC	Keine Therapie
APROP	+	IVB u./o. DLC	IVB u./o. DLC		
Stadium 4				D	
Stadium 5			0	r	

Tabelle 1: Therapieindikation in Abhängigkeit vom Stadium und der Zone

IVB: Intravitreale Injektion von Bevacizumab

DLC: Dioden-Laser-Koagulation. Alternativ kann auch ein geeigneter Argonlaser oder frequenzverdoppelter Nd:YAG Laser verwendet werden.

* Laserkoagulation prinzipiell auch möglich.

2. Ziele

Die ROP in der pZ II kann derzeit sowohl mittels DLC als auch mit IVB behandelt werden und es ist noch nicht abschließend geklärt, welche der beiden Therapien effektiver ist und das bessere Nutzen-Risiko-Profil hat.

Das Ziel dieser retrospektiven nicht randomisierten Studie war eine Analyse der Daten, die bei den an der Universitätsaugenklinik zwischen 2009 und 2016 behandelten Frühgeborenen vor und nach der Therapie erhoben worden waren, die alle wegen einer akuten ROP pZ II behandelt worden waren. Dabei wurde auch untersucht, welche Auswirkungen sowohl DLC als auch IVB auf die Entwicklung der Netzhautgefäße – insbesondere auch in der Peripherie - haben.

Zunächst wurden drei Hypothesen aufgestellt, die im Rahmen dieser Dissertation geprüft wurden.

- Bei der akuten ROP 3+ in der posterioren Zone II sind sowohl die Destruktion avaskulärer Netzhautbereiche mittels Laser-Photokoagulation als auch die intravitreale Injektion des VEGF-Antikörpers Bevacizumab (und Ranibizumab) geeignete Methoden zur Behandlung der Frühgeborenenretinopathie. VEGF-Antikörper stellen derzeit eine off-label-Behandlung dar¹.
- Eine Vaskularisierung der peripheren Netzhaut findet nicht nur nach IVB, sondern auch nach DLC statt. Eine fortschreitende Vaskularisierung war bisher nur f
 ür Augen beschrieben, die mit Anti-VEGF Agenzien wie Bevacizumab oder Ranibizumab, behandelt wurden (50,63).
- Die Effektivität einer Behandlung lässt sich anhand von Veränderungen der Netzhautgefäße nachvollziehen.

¹ In einer großen multizentrischen Studie von Stahl et al. (09/19) konnte eine höherer Therapieerfolg von 0,2 mg Ranbizumab im Vergleich zur konventionellen Laserung zur Behandlung der Frühgeborenenretinopathie gezeigt werden. (112) Dies hat zu einer Zulassung von Ranibizumab zur Behandlung der Frühgeborenenretinopathie geführt. (113)

3. Methoden

3.1. Studien Design

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, multizentrische Studie der Augenklinik und der neonatologischen Intensivstation Gießen sowie der Kinderkrankenhäuser in Siegen und Fulda. Die Behandlung fand ausschließlich durch speziell trainierte Kinderophthalmologen der Augenklinik Gießen statt.

Die Eltern der Kinder wurden ausführlich über die Therapiemöglichkeiten sowie die Risiken aufgeklärt, eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von allen Eltern erhalten.

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission Gießen am 08.06.17 genehmigt (Aktenzeichen 92/17) und befolgte die Richtlinien der Erklärung von Helsinki.

Es wurden alle Kinder in die Studie eingeschlossen, die zwischen 2009 und 2016 in einem der oben genannten Zentren eine ROP entwickelten und in Gießen oder in Ausnahmefällen in Siegen bzw. Fulda mit IVB oder DLC behandelt wurden (n=51, demographische Daten in Tabelle A). Augen, die eine ROP Stadium 1+ bis 3+ in Zone I oder Stadium 3+ posteriore Zone II oder eine AP-ROP entwickelten, wurden mit IVB behandelt. Mittels DLC behandelte Augen hatten eine ROP mit Stadium 3+ in Zone II, wobei bei einigen Kindern die ROP auch in der posterioren Zone II lokalisiert war. Kinder, die bereits in einem früheren Stadium behandelt wurden, wurden aus dieser Studie ausgeschlossen. Dies betraf ein Zwillingspaar, das an einem Feto-Fetalen Transfusionssyndrom erkrankt war und bereits in einem Stadium 2-3 in Zone II ohne Plus-Disease therapiert wurde. Ebenso wurden Kinder nicht eingeschlossen, wenn nicht ausreichend Datenmaterial zur Auswertung zur Verfügung stand.

Die Entscheidung über die Therapiemodalität bei einer Erkrankung in der pZ II wurde anhand des Schweregrades der Erkrankung sowie des Allgemeinzustandes der Kinder getroffen. IVB wurde zur Behandlung der pZ II vorgezogen, wenn die Erkrankung subjektiv als eher aggressiv eingeschätzt wurde. Weiterhin stellte für einige Kinder ein Eingriff in Allgemeinanästhesie ein zu hohes Risiko aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes dar, sodass man sich für eine IVB Behandlung unter lokaler Anästhesie und tiefer Analgosedierung entschied. Es handelte sich hierbei um Einzelfallentscheidungen, die kein Randomisieren ermöglichten. Dies muss bei der Interpretation der Befunde bedacht werden. Ausgewertete Daten waren zum einen klinische und epidemiologische Daten der Frühgeborenen und zum anderen Details der Therapie und der Nachbehandlung.

Um eine Aussage über Ausmaß und Häufigkeit von Refraktionsanomalien in Abhängigkeit vom Therapiemodus treffen zu können, wurden auch die Refraktionswerte der Kinder gesammelt. Dies war leider nicht bei allen Kindern zum gleichen Zeitpunkt möglich. Für eine möglichst gute Vergleichbarkeit wurden Untersuchungen in einem Alter zwischen 10-22 Monaten ausgewertet. Augen mit einem Refraktionsfehler von > - 0,5 Dpt wurden als myop eingeteilt, eine Hyperopie wurde definiert für Werte > +2 Dpt . Alle weiteren Augen galten als emmetrop. Ein Astigmatismus wurde ab mindestens 1,5 Dpt gewertet. Für alle untersuchten Augen wurde das Sphärische Äquivalent (SE) berechnet. Mittelwert und Standardabweichung dieses Wertes wurden für alle myopen und alle hyperopen Augen berechnet. Das SE ergibt sich aus der Summe der Sphäre und der Hälfte des stets negativen Wertes des Zylinders (SE= Sphäre + (-Zylinder/2)).

Zur statistischen Auswertung von Häufigkeiten wurde, sofern die Stichprobengröße über 60 war, der Chi-Quadrat-Test verwendet. Dies betraf den Therapieerfolg. Häufigkeiten von kleineren Stichprobengrößen wurden anhand des exakten Fischer Testes verglichen. Mittelwerte wurden mithilfe des t-Testes verglichen.

Altersangaben von Therapie oder Untersuchungszeitpunkten wurden anhand des postmenstrualen Alters (PMA) angegeben. Es wurde durch die Summe der Schwangerschaftswochen plus dem Alter des Kindes in Wochen zu den jeweiligen Untersuchungs- bzw. Therapiezeitpunkten berechnet (PMA=SSW + postnatales Alter (W)). Es wurden stets Mittelwert und einfache Standardabweichung berechnet und angegeben.

Um die Gefäßveränderungen nach DLC oder IVB zu beurteilen, wurden FA-Bilder (Fluoreszein-Angiographie) und Fundusaufnahmen mittels der Weitwinkelkamera RetCam II oder III oder RetCam shuttle (Clarity Medical Systems Inc, Pleasanton, CA 94 588, USA) von Augen ausgewertet, die mit IVB oder DLC für ROP behandelt worden waren.

Bei der RetCam handelt es sich um eine digitale portable Weitwinkelkamera, welche Fundusaufnahmen sowie FA-Bilder bis zu einem Winkel von bis zu 130° durch direkten Kontakt mit der Hornhaut ermöglicht. Die gespeicherten Bilder können dann mit Voraufnahmen verglichen werden und bei Unsicherheiten der Diagnosestellung im Team diskutiert werden. Dabei handelt es sich um eine einfache und sichere Methode, um auch bei Patienten, die nicht in der Lage sind zu Fixieren, Fundusaufnahmen zu erstellen. Weitwinkelaufnahmen wurden zu jedem Untersuchungszeitpunkt vor und nach der Behandlung mit DLK oder IVB erhoben.

Weiterhin wurden Ultra-Weitwinkel Aufnahmen mittels Optos (Optos 200Tx AF+FA), analysiert. Diese ermöglichen kontaktlose Aufnahmen der NH in einem Winkel von bis zu 200°. So ist es möglich, die NH bis zur Ora serrata darzustellen. Da für diese Untersuchung die Fähigkeit zur Fixation bestehen muss, kann diese Methode bei Neugeborenen jedoch nicht angewandt werden. Im Rahmen dieser Dissertation wurden daher retrospektiv Ultra-Weitwinkel Aufnahmen von Kindern in einem Altern von 6-13 Jahren einer separaten Studienkohorte analysiert. (siehe Absatz 3.4. Seite 31)

3.2. Therapie

Wenn ein therapiebedürftiges Stadium diagnostiziert wurde, wurde entweder durch eine Diodenlaser-Photokoagulation oder mittels intravitrealer Injektion von Bevacizumab behandelt. Alle therapierten Kinder wurden nach der Behandlung regelmäßig untersucht (ein bis zweiwöchiger Untersuchungsabstand). Sofern es wieder zu einer Befundverschlechterung kam, wurden die Kinder nachbehandelt. Zur Nachbehandlung kamen entweder IVB oder DLC, aber auch Kryokoagulation und operative Verfahren zum Einsatz. Augen, die nicht nachbehandelt werden mussten, wurden als primärer Therapieerfolg gewertet.

3.2.1. Bevacizumab

Bevacizumab ist ein rekombinanter, monoklonaler humanisierter VEGF-Antikörper. Der Antikörper bindet an alle VEGF-Unterformen und verhindert so ein Andocken an den VEGF-A-Rezeptor, wodurch die Angiogenese unterdrückt wird. Mit 149 kDa hat Bevacizumab ein relativ hohes molekulares Gewicht. Dies macht zum einen eine Penetration der Retina unwahrscheinlich, zum anderen besteht bei großen Molekülen weniger die Gefahr der Aufnahme über die Choroidalgefäße in den systemischen Blutfluss. Die Halbwertszeit (HWZ) von Bevacizumab beträgt bei Erwachsenen ca. 5 bis 6 Tage. Weder zur Therapie der Frühgeborenenretinopathie noch zur Behandlung von Kindern besteht derzeit eine Zulassung von Bevacizumab, weswegen es sich hierbei um einen Off-Label-Use handelte. (56,64–66) Nach einer multizentrischen Studie von Stahl et al. (The Lancet, 2019), in der eine Überlegenheit von Ranibizumab im Vergleich zur konventionellen Laserkoagulation gezeigt werden konnte, ist aktuell Ranibizumab in einer Dosierung von 0,2 mg zur Behandlung der Frühgeborenenretinopathie zugelassen. (112) (113)

Bevacizumab (Avastin; Roche Pharma AG, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland) wurde in einer Dosis von 0,312 mg in 0,025 ml pro Auge intravitreal injiziert, nachdem die Wirksamkeit dieser Dosis in einer früheren Serie unserer Arbeitsgruppe bestätigt worden war (Lorenz et al. Retina 2016, Lit 50). Eine Bereitstellung des Medikamentes in dieser Dosierung erfolgte über die Klinikapotheke des Universitätsklinikums Gießen-Marburg, welche Bevacizumab von 0,312 mg in 0,025ml (1,25mg Bevacizumab in 0,1ml) unter sterilen Bedingungen zubereitete. Die Behandlung wurde, sofern möglich, unter Allgemeinanästhesie oder tiefer Sedierung in der Augenklinik Gießen durchgeführt. Kinder, deren Allgemeinzustand für einen Transport zu instabil war, wurden unter strikt aseptischen Bedingungen auf der neonatologischen Intensivstation am Bett oder vorzugsweise im aseptischen OP des Kinderherzzentrums der Universitätskinderklinik Gießen behandelt.

3.2.2. Laser

Laser, englisch für "light amplification by stimulated emission of radation", entsteht durch kohärente Strahlung, also Licht der gleichen Wellenlänge (monochromatisches Licht) und gleicher Richtung mit fester Phasenbeziehung. Der Vorteil des Dioden-Lasers ist, dass er verhältnismäßig günstig und mobil anwendbar ist. Letzteres ist vor allem für die Behandlung der ROP von Bedeutung.

Die Therapie erfolgte im Rahmen dieser Studie unter Allgemeinanästhesie, Analgosedierung oder unter Tropfanästhesie durch Proparacain – POS 0,5% AT oder Conjuncain. Die meisten Behandlungen wurden im OP der Augenklinik Gießen durchgeführt. Sofern es die Begebenheiten erforderten, wurden einzelne Kinder auch im OP der Kinderherzchirurgie Gießen oder im OP der Kinderkliniken Siegen oder Fulda behandelt.

Zur transpupillaren Laser-Photokoagulation wurde ein Dioden-Laser (Ocu-Light SL, 810 nm; Iridex Corp, Mountain View, CA) mit einer 20 D oder 28 D Ophthalmoskopierlupe genutzt. Der Laser ist in ein Kopf-Ophthalmoskop integriert und die Laserung erfolgte transpupillär unter direkter ophthalmoskopischer Kontrolle. Diese Therapie bietet

aufgrund der Freihand-Durchführung sowie der unterschiedlichen regionalen Absoptionsbedingungen des retinalen Pigmentepithels und der Aderhaut bei gleichzeitiger variabler Transmission der brechenden Medien nur eine begrenzte Standardisierbarkeit, sodass inhomogene Laserläsionen nicht absolut vermieden werden können. Die Laserherde wurden teilweise in einer konfluierenden Technik gesetzt. Die verwendete Leistung lag zwischen 250 und 650 mW, die Expositionszeit lag meist bei 100 ms. Die Vollständigkeit der Therapie wurde mittels der RetCam kontrolliert.

3.2.3. Kryokoagulation

Die Kryokoagulation bezeichnet die Vereisung von Netzhautbereichen. Der Wirkmechanismus ähnelt dem Prinzip der DLC Behandlung, allerdings resultiert aus der Vereisung eine stärkere Entzündungsreaktion, weshalb dieses Verfahren nur bei Therapieversagen zum Einsatz kommt.

Die Kryokoagulation wurde in ausgewählten Fällen unter Allgemeinanästhesie oder Analgosedierung durchgeführt. Zur Anwendung kamen hierbei eine Netzhaut-Kryosonde und eine 20 dpt bzw. 30 dpt Lupe sowie ein indirektes Ophthalmoskop.

3.2.4. Operative Verfahren

Operative Verfahren kamen zum Einsatz, sobald eine Netzhautablösung eintrat. Es wurden zwei verschiedene OP-Verfahren angewendet: die Vitrektomie oder eindellende Verfahren. Bei der *Vitrektomie* wird der Glasköper entfernt und so eine traktive Netzhautablösung reduziert. Bei eindellenden Verfahren wird dagegen versucht, die abgehobene Netzhaut durch Annäherung an die Sklera wieder anzulegen. Eindellende Verfahren können von außen durch Einlage eines zirkulären Bandes (*Cerclage*) vorgenommen werden.

3.3. Fluoreszein-Angiographie

3.3.1. Physikalische und chemische Grundlagen

Das intravenös applizierte Fluoreszein gelangt in die Netzhautgefäße, wo es durch elektromagnetische Strahlung angeregt werden kann. Das bedeutet, dass Licht einer Wellenlänge von 460-490 nm von Fluoreszein absorbiert wird und Elektronen in einen höheren Energiezustand versetzt werden. Dieser Zustand ist allerdings sehr instabil und zerfällt unter Emission elektromagnetischer Strahlung. Die emittierte Energie, die immer eine geringere Energie und so auch eine längere Wellenlänge als die absorbierte Energie hat, wird als Fluoreszenz bezeichnet. Das Emissionsspektrum bezeichnet die für einen Stoff charakteristische Wellenlänge der emittierten Strahlung. Fluoreszein hat ein Emissionsspektrum von 520-530nm, was grünem Licht entspricht. Das Absorptionsspektrum liegt mit einer Wellenlänge von 460-490 nm im blauen Bereich. Das pH-Optimum von Fluoreszein liegt im Bereich des pH-Wertes des Blutes. Daher ist die Methode optimal geeignet, um nach intravenöser Applikation die Netzhautgefäße darzustellen. (67)

3.3.2. Technische Durchführung

Fluoreszein-angiographische (FA) Weitwinkelbilder wurden mithilfe der RetCam II oder III (RetCam 120, Clarity Medical Systems Inc, Pleasanton, CA 94 588, USA) aufgenommen. Entweder in Sedierung oder im Fall einer geplanten OP unter operativen Bedingungen wurde eine 10% Fluoreszeinlösung (Alcon Pharma GmbH, 79108 Freiburg, Deutschland) intravenös als Bolus verabreicht, gefolgt von einer isotonen NaCL-Lösung. Die Menge an injiziertem Fluoreszein war gewichtsadaptiert (0,1ml/kg Körpergewicht).

3.3.3. Auswertung

a) Gefäßwachstum

Eine bisher nicht bearbeitete Fragestellung war, ob die Gefäße nach der Lasertherapie weiter- und über die Lasernarben hinauswachsen. Um dies zu klären, wurden alle Augen ausgewertet, die zur Behandlung einer St. 3+ pZ II Erkrankung gelasert worden waren und von denen FA-Bilder vor und nach Therapie verfügbar waren, die sich zur Auswertung eigneten. Es wurde ein Messverfahren angewandt, das 2016 zur Messung des Gefäßwachstums nach IVB von Lorenz et al. (50) beschrieben wurde und in Abbildung 8 exemplarisch erklärt wird.



Abb. 8: Erläuterung der Messmethode zur Quantifizierung des Gefäßwachstums am Beispiel des rechten Auges von Fall #13 zum Zeitpunkt der Therapie (A) und sieben Wochen nach Laser-Photokoagulation (B). Die kurze weiße Linie beschreibt die Strecke zwischen dem Sehnerv und der Fovea($D \rightarrow F$), die lange weiße Linie beschreibt die kürzeste Stecke zwischen dem Sehnervenkopf und der Vaskularisationsgrenze ($D \rightarrow Bt$). In Bild B ist zusätzlich der Abschnitt zwischen dem Sehnervenkopf und den Lasernarben eingezeichnet ($D \rightarrow Lt$). FA-Aufnahmen der Augenklinik / Kinderklinik, UKGM, Standort Gießen

Hierbei wird der Abstand zwischen der Papille (engl. optic disc) und der temporalen, kürzesten Vaskularisationsgrenze (engl. border of vascularisation) ausgemessen (D-Bt) und dies durch den Abstand zwischen der Papille und der Fovea (D-Bt/D-F) geteilt. Dieses Verhältnis wurde vor und nach Therapie ausgemessen. Zusätzlich wurde nach der Therapie der Abstand von der Papille zu den Lasernarben im Verhältnis zu dem Abstand der Papille zur Fovea (D-Lt/D-F) berechnet. Diese drei Verhältnisse wurden verglichen. Wenn das Verhältnis (D-Bt/D-F) nach Therapie größer war als vor der Therapie, wurde dies so interpretiert, dass die Gefäße nach der Therapie weitergewachsen sind. Um Messfehler durch unterschiedliche Festlegung der Messpunkte auf den Aufnahmen vor und nach der Therapie zu minimieren, wurden verschiedene Methoden angewandt, welche im Folgenden erklärt werden.

Zum einen wurde zusätzlich das Verhältnis D-Lt/D-F berechnet. Dieses sollte dem Verhältnis D-Bt/D-F vor der Therapie entsprechen, ist jedoch unabhängig der og. Messfehler. Es erlaubt eine weitere Beurteilbarkeit des Wachstums der Gefäße nach der Therapie über die Lasergrenzen, wenn das Verhältnis D-Bt/D-F nach Therapie größer ist als das Verhältnis D-Lt/D-F.

Die weiteren Methoden sind im Folgenden erklärt.

Um diese Messung durchzuführen, mussten zunächst der Sehnervenkopf, die Fovea und die Vaskularisationsgrenzen sowie die Lasernarben bestimmt werden.

Zur Bearbeitung und Auswertung der Bilder wurde mit Adobe Photoshop CC, Version 2015 (Adobe Systems Software Ireland) gearbeitet. Um die Fovea und die Gefäßgrenzen besser darstellen zu können, wurden die Bilder zunächst mittels Veränderungen des Kontrastes und der Helligkeit bearbeitet. Im nächsten Schritt wurden ein Scharfzeichnungsfilter und ein Rauschentfernungsfilter angewandt. Weitere Methoden zur Optimierbarkeit der Qualität waren Gradationskurven oder die Darstellung der Bilder im Grünkanal, welcher die Sichtbarkeit der Gefäße verbessert.

Mit der Lokalisation der Fovea haben sich bereits einige vorherige Studien beschäftigt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Fovea üblicherweise ein dunklerer Bereich in Fundus- und FA-Bildern ist, und sie zentral zwischen den temporalen Hauptgefäßen lokalisiert werden kann. Der sonst üblicherweise verwendete Makulawallreflex und Foveolarreflex ist bei Frühgeborenen kurz nach der Geburt in der Regel noch nicht so deutlich ausgebildet, sodass er sich für eine systematische Bestimmung der Lage der Fovea nicht nutzen lässt. Der Abstand zu dem Sehnervenkopf wird meist mit 2,5-fachem Durchmesser des Sehnervenkopfes angegeben. (68–71) (siehe Abb.9)



Abb. 9: Lokalisation der Fovea A zeigt die Region der Papille, B die Fovea, die gestrichelte Line ist eine geschätzte Winkelhalbierende zwischen den beiden Hauptgefäßästen. Die weißen Kreise sind in einem Radius des 2- oder 3-fachen Papillendurchmessers um die Papille gezogen. DD: Papillendurchmesser

Hierauf basierend wurde die Fovea bestimmt. Diese lag jedoch nicht in allen Bildern in dem oben angegebenen Abstand zum Sehnervenkopf. Des Weiteren ist wichtig zu erwähnen, dass es sich hierbei nur um ein Näherungsverfahren handelt, das keine sichere Zuordnung zulässt. Um dennoch eine valide Aussage treffen zu können, wurde darauf geachtet, dass die Fovea vor und nach Therapie am gleichen Ort lokalisiert wurde.

Ein weiteres Problem war, dass in einigen Fällen lediglich FA-Bilder vorlagen, die bereits einige Wochen vor der Therapie aufgenommen worden waren. In diesen Fällen konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die Netzhautgefäße zwischen dem Zeitpunkt der Aufnahme des Bildes und dem Zeitpunkt der Therapie weiter gewachsen waren Für eine valide Aussage benötigt man daher Bilder, die weniger als einige Tage vor der Therapie aufgenommen wurden. Hierfür eigneten sich Fundusbilder, die ohne Fluoreszein mit der RetCam aufgenommen worden waren. Da diese wesentlich einfacher und nicht invasiv aufzunehmen sind, wurden sie häufiger erhoben. Bei diesen Bildern sind die Gefäßgrenzen nicht so deutlich zu erkennen. Dies macht sie insbesondere für die Ausmessung nach der Therapie unbrauchbar, da hierbei die Überlagerung mit den Lasergrenzen ein Differenzieren zwischen Lasernarben und Gefäßen erschwert. Des Weiteren ist die Fovea nicht auf allen Bildern gleich gut zu definieren.

Um dennoch eine möglichst genaue Ausmessung zu ermöglichen, wurde darauf geachtet, dass sich die Lokalisation der Fovea vor und nach Therapie deckte. Hierfür wurden zwei Verfahren verwendet.



Abb. 10: Bestimmung der Fovea mittels Überlagerung von Fundus und FA-Bildern A stellt eine Fundusaufnahme zum Zeitpunkt der Therapie dar. Die blaue Linie markiert die Vaskularisationsgrenze zu diesem Zeitpunkt. B zeigt eine Überlagerung dieses Bildes mit einem FA-Bild, das 3 Wochen vor der Therapie aufgenommen wurde. C: Auf diesem wurden die Fovea (weißes Kreuz) bestimmt und so auf dem Fundusbild festgelegt. Die rote Line zeigt die Vaskularisationsgrenze zum Zeitpunkt der FA-Aufnahme, diese liegt zentral der Vaskularisationsgrenze der Fundusaufnahme (blaue Linie). Bild D entspricht A mit den zuvor bestimmten Markierungen. Fundusaufnahmen und FA-Aufnahme der Augenklinik / Kinderklinik, UKGM, Standort Gießen Zum einen wurde eine Überlagerungstechnik angewandt, welche in Abb. 10 (S.25) exemplarisch veranschaulicht wird. Mit Photoshop wurde über die auszumessenden Fundusbilder ein FA-Bild gelegt. Dieses wurde so transformiert, dass möglichst alle Gefäße denen des Fundusbildes genau entsprachen und sie überlagerten. Anschließend wurde auf dem so transformierten FA-Bild die Fovea definiert und dadurch ein Rückschluss auf den Bereich der Fovea im Fundusbild erhalten. So konnte auf Fundusbildern das Verhältnis ausgemessen werden.

Zum anderen wurde eine Methode angewandt, bei der auf einem Bild, das die Fovea gut darstellt, vier Gefäßmerkmale gesucht wurden, deren Verbindungslinien sich im Bereich der Fovea kreuzten. Die gleichen Gefäßmerkmale wurden auf dem auszuwertenden Bild festgelegt und verbunden und so die Fovea definiert. Diese relativ einfache Methode wurde bei allen Bildern angewandt, um grobe Messfehler zu verhindern und ist in Abb. 11 dargestellt.





Bild A zeigt eine Aufnahme vor der Therapie, auf welcher die Fovea nicht so gut zu definieren ist wie auf Bild B. Auf Bild B wurden vier Gefäßmerkmale gesucht, deren Verbindungslinien im Bereich der Fovea kreuzten. Auf Bild A wurden die korrespondierenden Merkmale verbunden und so die Fovea näherungsweise bestimmt. Beide Bilder zeigen das gleiche Auge. FA-Aufnahme der Augenklinik / Kinderklinik, UKGM, Standort Gießen

Für die Messung wurden nur Bilder verwendet, auf denen sowohl Papille als auch Fovea zu sehen waren. Bei den meisten Augen war die Vaskularisationsgrenze darstellbar. Bei einem Auge wurde eine Überlagerung mit einem zweiten Bild vorgenommen, um diese vollständig darzustellen. Abb. 12 (S.27) zeigt diese Überlagerung.

Technischbedingt gab es keine Bilder, die gleichzeitig die nasale, obere oder untere Peripherie und die Papille und die Fovea zeigten. Daher war es nicht möglich, die nasale, obere oder untere Vaskularisationsgrenze auszumessen. Der Grund war, dass eine Überlagerung von Bildern der nasalen, oberen oder unteren Peripherie mit Bildern, welche die zentrale Netzhaut zeigen, durch Verzerrung mit zu starken Messfehlern verbunden gewesen wäre.



Abb. 12: Überlagerung von FA-Bildern zur Ausmessung der Vvaskularisationsgrenze FA-Aufnahmen der Augenklinik / Kinderklinik, UKGM, Standort Gießen

b) Gefäßmerkmale

Um die Gefäßveränderungen nach DLC oder IVB zu bewerten, wurden 10 FA-Gefäßmerkmale ausgewertet (siehe Tabelle 2 S. 29). Diese basierten auf Beschreibungen von Lepore et al. (72,73) und wurden zuvor von Lorenz et al. (50) definiert. FA-Bildersätze von 7 mittels Laser behandelten und 4 IVB behandelten Kindern wurden von einer erfahrenen Ophthalmologin (MAD) hinsichtlich der Merkmale untersucht. Es wurden nur die Augen in die Auswertung eingeschlossen, von denen FA-Bilder in einer guten Qualität vor und nach Therapie verfügbar waren. Dies waren 13 mit DLC und 8 mit IVB behandelte Augen. Allerdings war der Anteil an Augen, die nachbehandelt werden mussten, in der DLC Gruppe deutlich höher als in der IVB Gruppe. Ein direkter Vergleich dieser beiden Gruppen hätte einen Zuordnungsbias verursacht. Um dies zu vermeiden, erfolgte die Auswertung der Merkmale separat für die erfolgreich und die nachbehandelten Augen.

Im Bereich der Grenze von vaskularisierter zu avaskulärer Netzhaut			
1	Gefäßleck im Bereich der aktiven Erkrankung	= Austritt von Fluoreszein aus den Gefäßen, also ein Leck der Gefäßwand	
2	Irreguläre Gefäßverzweigungen (a) im Bereich der großen Arteriolen (b) im Bereich der kleinen Arteriolen (c) präkapillär	= Besenreißerähnliches Aussehen der Gefäße, abweichend von der normalen Vaskularisierung der Netzhaut mit Beginn auf verschiedenen Ebenen (a-c)	
3	Zirkumferentielles Gefäß (=naked shunt)	= Großer arteriovenöser Shunt im peripheren Bereich der vaskularisierten Netzhaut	
4	Hyperfluoreszierende Läsionen (cotton wool like, vascular tuft=popcorn posterior der Leiste)	= Hyperfluoreszierende Läsionen können sich entweder unscharf-wolkig, ähnlich wie ein Wattebausch (cotton wool like) oder als Gefäßknäuel popcornartig darstellen.	
5	Kapilläre Tuft Formationen, Fokale Dilatationen der Kapillaren rosary bead like lesions innerhalb der Gefäße	= Formveränderungen der NH-Gefäße: Dies können kapilläre Gefäßknäuel, fokale Dilatationen oder ,Rosary Beadlike Lesions', die ihren Namen der Ähnlichkeit zu den Perlen eine Rosenkranzes verdanken, sein.	
Inr	nerhalb der Vaskularisierten Zone		
6	Hypofluoreszierende Bereiche		
7	Fehlendes periarteriolares Gefäßbett		
Makula			
8	Fehlen der fovealen avaskulären Zone	Dies bezeichnet das Vorhandensein von pathologischen Gefäßen im Bereich der Fovea, die normalerweise avaskulär ist.	
9	Hypoperfusion		
10	Hyperfluoreszenz bis hin zur Leakage		

Tabelle 2: Definition	der FA-Merkmale
-----------------------	-----------------

Modifiziert nach Lorenz et al. (50) und Lepore et al. 2011 (72–74)

3.4. Ultra-Weitwinkel-Aufnahmen

Ultra-Weitwinkel Aufnahmen (Optos 200Tx AF+FA) ermöglichen eine Beurteilung der NH in einem Winkel von bis zu 200 Grad. Mithilfe dieser Technik kann die NH auch sehr peripher beurteilt werden, zum Teil ist ein Einblick bis zur Ora serrata möglich. Eine Limitation dieser Methode ist jedoch, dass eine Ausmessung der Gefäße aufgrund von zu starker Verzerrung nicht möglich ist. Dennoch erlaubt sie eine beschreibende Auswertung der Vaskularisierung der NH.

Im Rahmen einer vorherigen Studie der Augenklinik Gießen wurden OCT und Ultra-Weitwinkel Aufnahmen von Frühgeborenen ohne eine ROP, mit ROP und von termingeborenen Kindern in einem Alter von 6-13 Jahren erhoben (Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG Lo457/10).

Diese Studien-Population enthielt 3 Kinder, die an einer ROP erkrankten und mittels DLC behandelt worden waren. Von diesen Kindern waren Ultra-Weitwinkel Aufnahmen im Alter von 10-13 Jahren verfügbar. Anhand dieser Bilder ist es möglich, eine abgeschlossene Vaskularisierung der NH zu beurteilen. Um die Bilder besser analysieren zu können, wurden sie hinsichtlich der Helligkeit und des Kontrastes verändert. Des Weiteren wurden die Bilder im Grünkanal dargestellt, der eine bessere Beurteilbarkeit der NH-Gefäße erlaubt.

4. Ergebnisse

4.1. Populationsbasierte Ergebnisse

Die Ergebnisse der epidemiologischen Daten und Therapiedetails sind in Tabelle 3 (S. 32) dargestellt. Es wurden insgesamt 51 Kinder in die Studie einbezogen; eine ausführliche Beschreibung der Kinder findet sich im Anhang in Tabelle A.

28 Kinder wurden wegen eines Stadium 3+ in aZ II (2 Kinder) oder pZ II (26 Kinder) mittels DLC behandelt. Insgesamt 23 Kinder wurden mit IVB behandelt: 7 Kinder mit einer ROP Stadium 3+ in pZ II, 8 Kinder mit Z I Erkrankung und 8 Kinder mit einer APROP. Das mittlere Gestationsalter war in allen Gruppen ähnlich (24-25 SSW), ebenso wie das mittlere Geburtsgewicht, das in allen Gruppen zwischen 600 und 700g lag. Es wurden mehr Jungen behandelt als Mädchen. Drei Kinder der IVB behandelten Gruppe sind im Verlauf verstorben. Zwei Kinder starben sechs Wochen nach der ersten IVB an Bronchopulmonaler Dysplasie (Z. I Erkrankung) und ein Kind mit APROP erlag drei Wochen nach IVB einer nekrotisierenden Enterokolitis. Die Daten der Augen dieser Kinder wurden nicht weiter in die Analyse eingeschlossen.

Die initiale Behandlung mittels DLC (n=56 Augen) erfolgte im Mittel später (aZ II 13W +1T ± 4T; pZ II: $12W+1T\pm16T$) als die IVB-Behandlung (n= 39; pZ II: $10W+5T\pm12T$; Z I: $10W+0T\pm8T$; APROP: $10W+1T\pm9T$).

Die Erfolgsrate der Therapie war nach IVB Behandlung in pZ II am höchsten (85%). In dieser Gruppe musste nur ein Kind nachbehandelt werden, wobei in der gleichen Zone nach Laser Behandlung nur 71% (n=37) einen Therapieerfolg aufzeigten. Alle Augen, die wegen eine ROP in aZ II mit DLC behandelt wurden (n=4 Augen), wurden nachbehandelt bei initial teilweise inkompletter Laserung. Die Rate an Nachbehandlungen nach IVB stieg mit der Schwere der Erkrankung, sodass in Z I Erkrankung 33% der Augen (n=4) nachbehandelt wurden und bei Augen mit APROP zu 71% (n=10) eine Nachbehandlung erforderlich war. Die erneute Behandlung gelaserter Augen erfolgte im Schnitt zwischen der 3. und 5. Woche nach der ersten Behandlung (aZ II: $3W+1T\pm 6T$; pZ II: $4W+5T\pm 12T$). Die Nachbehandlung nach IVB lässt sich in eine frühe Nachbehandlung innerhalb der ersten 7 Wochen nach Therapie und eine späte Nachbehandlung, 8-11 Wochen nach der ersten Behandlung einteilen. Für alle Z I und pZ II nachbehandelten Augen erfolgte diese spät (pZ II: 8W+1T; Z I: $10W+1T\pm9T$). An APROP erkrankte Augen wurden in 21% früh nachbehandelt (n=3; $1W+2T \pm 3T$) und in 50% spät (n=7; $11W+2T \pm 5T$).
Tabelle 3: Epidemiologische und klinische Auswertung

	D (n=28	LC Kinder)		IVB (n=23 Kinde	ler)	
ROP Stadium:		3+	-			
ROP-Zone:	aZ 11 (n=2)	pZ II (n=26)	pZ II (n=7)	Z. I (n=8)	(n=8)	
GA (W+T)	$24 + 1 \pm 4t$	$25+1 \pm 12t$ $p = 0,$	24+6 ± 7t 697	24+2 ± 11	$24+1\pm 8t$	
GG (g)	705 ± 45	645 ± 184 $p = 0,$	686 ± 162 589	608 ± 217	637 ± 135	
Geschlecht: männlich	100 %	62 %	71%	88%	63%	
Anzahl an behandelten Augen	4	52	13	16	16	
Anzahl an ausgewerteten Augen	4	52	13	12	14	
Wochen bis zur 1. Therapie (W+T)	$13+1\pm 4T$	$12 + 2 \pm 17T$	$11+0\pm7T$	$10+0\pm 8T$	$10 + 1 \pm 9T$	
Therapieerfolg nach 1. Therapie	0 (0%)	37 (71%) p = 0,	11 (85%) .323	8 (67%)	4 (29%)	
Frühe Nachbehandlung	4* (100%)	15 (29%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (21%)	
Wochen bis zur Nachbehandlung (W+T)	$3+1\pm 6T$	4+5 ± 12T			$1+2\pm 3T$	
Späte Nachbehandlung	0 (0%)	0 (0%)	2 (15%)	4 (33%)	7 (50%)	
Wochen bis zur Nachbehandlung (W+T)			8+1	10+1 ± 9T	$11+2 \pm 5T$	
Vitrektomie zur Behandlung einer Netzhautablösung	0 (0%)	3 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (21%)	
ROP: Retinopathy of prematu	urity		Mittely	wert ± Standa	rdabweichung	

ROP: Retinopathy of prematurity DLC:

- Diode-laser photocoagulation IVB: intravitreal bevacizumab injection
- Plus-Disease +:
- aZ II: anteriore Zone II
- pZ II: posteriore Zone II
- Zone I ZI:
- APROP: Aggressive-posteriore ROP
- Wochen W:
- T: Tage

*erneute Behandlung wegen initial inkompletter Behandlung notwendig geworden

Vergleicht man die Nachbehandlungen nach DLC und IVB der pZ II (siehe Tabelle 3, grau hinterlegt), so fällt auf, dass nach der DLC eine deutlich höhere Nachbehandlungsrate erforderlich war (DLC: 29 % - IVB 15%; p=0,323) und dass die Anzahl der Nachbehandlungen höher war, da häufig eine 3. und 4. Therapie erforderlich war (Siehe Tabelle 4). Das Kind, das nach IVB Behandlung nachbehandelt wurde, erhielt auf einem Auge ein erneute IVB Behandlung und auf dem anderen Auge eine DLC Behandlung. In seltenen Fällen kam es zur Progression der Erkrankung bis hin zur Netzhautablösung, was eine operative Nachbehandlung erforderlich machte. Dies war für 6% (n=3) der für pZ II gelaserten Augen (Stadium 4a), und für 21% (n=3) der an APROP erkrankten und mit IVB behandelten Augen aufgrund einer Stadium 4a (1 Auge) und einer Stadium 5 ROP (2 Augen) notwendig.

1. Behandlung		2. Beh	andlung			3. Beh	andlung	4. Behandlung		
	Therapicerfolg		Anzahl Augen nach- behandelt mit	an t	Dauer (W+T)		Anzahl an Augen nach- behandelt mit		Anzahl Augen nach- behandel mit	an It
DLC <i>n=52</i>	37 (71%)	15 (29%)	DLC: IVB: Kryo: OP:	4 2 9 0	4 +5 ± 12T	6 (11%)	DLC: 2 IVB: 2 Kryo: 3 OP: 3 *	2 (4%)	DLC: IVB: Kryo: OP:	0 0 2 0
IVB <i>n=13</i>	11 (85%)	2 (15%)	Laser: IVB: Kryo: OP:	1 1 0 0	8+1					

Tabelle 4: Therapieerfolg und Rate an Nachbehandlungen für ROP Stadium 3+ in pZII

p = 0,323

$D \cap D$	Dating nother of promoturity
KUF.	Kelmopany of prematurity

pZ II: posteriore Zone II

+: Plus-Disease

- DLC: Diode-laser coagulation
- IVB: intravitreal bevacizumab injection

W: Wochen

T: Tage

*Einige Augen unterliefen zum gleichen Zeitpunkt mehreren

Therapiemodalitäten (#10,#25)

Mittelwert \pm Standardabweichung

4.2. Refraktionsfehler

Die Auswertung der Refraktion war bei 26 Augen von 13 Kindern möglich (DLC: 9 Kinder, 18 Augen; IVB: 4 Kinder, 8 Augen) und ist in Tabelle 5 dargestellt. Der Mittelwert des Sphärischen Äquivalentes (SE) lag in beiden Gruppen im myopen Bereich und zeigte hierbei keine signifikanten Unterschiede (DLC: $-3,22 \pm 6,03$; IVB: $-2,45 \pm 3,16$; p=0,635). Die Mehrzahl der Augen waren sowohl nach DLC als auch nach IVB myop (DLC: 55%; IVB 63%). Hierbei war das mittlere SE aller myopen Augen nach DLC ($-7,65 \pm 4,42$) etwas höher als nach IVB ($-4,78 \pm 0,85$). Allerdings findet sich auch hierbei kein signifikanter Unterschied (p=0,227). Zu geringeren Anteilen waren die Augen emmetrop (DLC: 22%; IVB:13%) oder hyperop (DLC: 22%; IVB: 25%). Das mittlere SE aller hyperopen Augen lag bei ($+3,47 \pm 1,46$) nach DLC und bei ($+2,25 \pm 0,5$) nach IVB (p=0,403). 55% der gelaserten Augen und 38 % der IVB behandelten Augen wiesen einen Astigmatismus auf.

		Emmetropie	Нур	eropie	My	opie	Astigm	atismus	
	SE	Augen (%)	Augen (%)	SE	Augen (%)	SE	Augen (%)	Mittel- wert	
DLC <i>n=18</i>	-3,22 ± 6,03	4 (22%)	4 (22%)	+3,47 ±1,46	10 (55%)	-7,65 ±4,42	9 (50%)	-2,22 ±0,74	
IVB n=8	-2,45 ± 3,16	1 (13%)	2 (25%)	+2,25 ±0,5	5 (63%)	-4,78 ±0,85	3 (38%)	-1,58 ±0,12	
	p = 0,635			p = 0,403		p = 0,227		p = 0,204	
Hyperopie: Myopie: Astigmatismu	>+2 < -0,5 us: $\leq -1,5$	Dpt Dpt Dpt				Mittelwert	±Standardab	oweichung	
ROP: pZ II:	Retino poster	opathy of prematuri riore Zone II	ty						
+:	+: Plus-Disease								
DLC:	Diod	-laser coagulation	injection						
SE:	Sphär	isches Äquivalent (SE = +Sphe	re - [Zvlinder])				
Dpt:	Diopt	rien			,				

Tabelle 5: Refraktion nach DLC oder IVB für ROP Stadium 3+ pZ II
Alter bei der Untersuchung: 10-22 Monate

4.3. Vaskularisationsmuster der Netzhaut nach Lasertherapie



Abb. 13: FA-Überlagerungsbild

Rechtes Auges von Fall #20 zum Zeitpunkt der Therapie (A) und sieben Wochen danach (B). A zeigt typische vaskuläre Veränderungen, beschrieben als Merkmale 1,2c,5 und 8. B zeigt die Merkmale 1, 2a und 10. Des Weiteren wird ein Wachsen der Gefäße über die Lasernarben sichtbar. Am selben Tag wurden die Areale mit exsudativen Gefäßproliferationen mittels Kryokoagulation nachbehandelt.

FAG-Aufnahmen der Augenklinik / Kinderklinik, UKGM, Standort Gießen

4.3.1. Frühes Vaskularisationsmuster

Abbildung 13 zeigt exemplarisch die Darstellung der gesamten Netzhaut anhand von überlagerten FA-Bildern des rechten Auges von dem Kind #20. Hierbei ist deutlich zu erkennen, dass die Gefäße über Lasernarben hinausgewachsen sind.

Um diese Eigenschaft gelaserter Augen zu untersuchen und zu quantifizieren, wurden FA- und Fundus-Aufnahmen von 12 Augen von 7 Kindern vor und 1-7 Wochen nach der Lasertherapie untersucht. Es wurde das Verhältnis D-Bt/D-F vor und nach Therapie gemessen und verglichen. Für 2 Augen war diese Messung nicht möglich, da die verfügbaren Bilder aufgrund mangelnder Qualität oder fehlender passender Abschnitte nicht auswertbar waren. Zusätzlich konnte bei 11 Augen das Verhältnis D-Lt/D-F berechnet werden. Die Ergebnisse dieser Berechnung sind in Tabelle 6 (S. 36) dargestellt. Von den 7 Kindern benötigten 5 eine Nachbehandlung (Fall #15,20,22,23,28). Alle Augen hatten eine pZII Erkrankung.

Interessanterweise wuchsen die Netzhautgefäße in allen Augen nach der Therapie weiter. In 8 Augen (73%) zeigte sich ein Wachstum der Gefäße über die Lasernarben, da nach der Behandlung das Verhältnis D-Bt/D-F größer war als das Verhältnis D-Lt/D-F. Das Verhältnis war vor der Photokoagulation stets zwischen 2 und 3, was einer pZ II entsprach. Nach der Therapie war die maximale Vaskularisierung in der aZ II, was einem Verhältnis zwischen 3 und 4 entsprach. Dies fand sich in 7 Augen (58%).

Zeitpunkt der Untersuchung		Auge	Verhältni D-Bt/D-F	s:	Verhältnis: D-Lt/D-F	Gefäßwachstum					
nach der	Fall		Pre-Th.	Post-Th.							
Therapie			initial	vollständig	Lasernarben	initial	Lasernarben				
1+4	23	RA	2,61	2,62	2,66	Ja	Nein				
1+4	23	LA	2,77	2,84	2,88	Ja	Nein				
2+0	21	RA	2,99	3,16	2,96	Ja	Ja				
2+0	21	LA	2,80	3,07	3,25	Ja	Nein				
3+2	28	RA	2,94	2,99	nm	Ja	nm				
3+3	22	RA	2,31	2,37	2,25	Ja	Ja				
3+3	22	LA	2,41	2,45	2,38	Ja	Ja				
5+4	11	RA	2,59	3,09	2,63	Ja	Ja				
7+1	15	RA	2,81	3,48	2,73	Ja	Ja				
7+1	15	LA	2,74	3,43	2,68	Ja	Ja				
7+1	20	RA	2,37	3,00	2,52	Ja	Ja				
7+1	20	LA	2,14	3.28	2,56	Ja	Ja				
RA: Rechtes Auge LA: Linkes Auge Pre-Th.: Vor der T Post-Th.: Nach der nm: nicht messbar	RA: Rechtes Auge LA: Linkes Auge Pre-Th.: Vor der Therapie Post-Th.: Nach der Therapie nm: nicht messbar										

Tabelle 6: Ergebnisse der Messung des NH-Gefäßwachstums

36

4.3.2. Spätes Vaskularisationsmuster der NH

Anhand von Ultra-Weitwinkel Aufnahmen von 3 ehemaligen Frühgeborenen war es möglich, die Vaskularisierung der NH in einem Zeitraum von 10-12 Jahren nach der DLC-Behandlung zu beurteilen. Diese Kinder entstammen einer separaten Studienpopulation einer vorherigen Studie und wurden daher nicht in die weitere Auswertung eingeschlossen. Die epidemiologischen Daten und Therapiedetails sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Die Abbildungen 14-16 (S. 38-40) veranschaulichen die nasale und temporale Vaskularisierung des jeweils linken Auges der Fälle A und C. In allen Aufnahmen war deutlich zu erkennen, dass eine Vaskularisierung auch im Bereich der vernarbten NH stattfindet. In Bildern, auf denen die Ora serrata erkennbar war, konnte eine vollständige Vaskularisierung befundet werden. In keinem der vorliegenden Bilder fanden sich avaskuläre Areale. Es ist also davon auszugehen, dass eine vollständige Vaskularisierung der NH nach der DLC Behandlung erfolgen kann.

 Tabelle
 7:
 Ultra-Weitwinkel
 Aufnahmen:
 Klinische
 und
 epidemiologische
 Details
 der

 eingeschlossenen Kinder

Fall	ROP Klass.	GG (g)	GA (W+T)	Therapie	Nachbehandlung	Alter bei Aufnahme
A	St. 3+ Z II	775	25+3	DLC	DLC	10 J.
В	ROP 3+ Z I-II	710	25+6	DLC	Kryo	12 J.
С	ROP 3+ Z I-II	680	25+6	DLC	Kryo	12 J.

ROP: Retinopathy of Prematurity

GG: Geburtsgewicht

GA: Gestationsalter





Abb. 14: Ultra-Weitwinkel Aufnahme: *Fall A - Linkes Auge - temporalen Bereich*

Das Bild a zeigt die ursprüngliche Aufnahme, welche durch Veränderung der Helligkeit und des Kontrastes verändert wurde. Man erkennt deutlich eine vollständige Laserung (Beginn der Lasernarben: rote Linie) sowie die Ora serrata (äußerer Bildrand). Das Bild b zeigt die Aufnahme in dem Grünkanal, dieser ermöglicht eine bessere Darstellbarkeit der Gefäße. Einige Gefäße lassen sich deutlich über die Lasernarben verfolgen (grüne Pfeile). Das Bild c zeigt einen vergrößerten (weißer Abschnitt Kasten) der terminalen Vaskularisierung. Hierbei werden ein Shunt sichtbar sowie Gefäße, die bis zur Ora serrata reichen.

Optos-Aufnahmen der Augenklinik, UKGM, Standort Gießen









Abb.15:Ultra-WeitwinkelAufnahmen:Fall A – Linkes Auge –nasalerBereich

Das Bild a zeigt die ursprüngliche Aufnahme, welche lediglich durch Veränderung der Helligkeit und des Kontrastes optimiert wurde. Den Beginn der Lasernarben zeigt die rote Linie, im äußeren Bildrand sieht man die Ora serrata als dunkle Linie,

Das Bild b zeigt die Aufnahme im Grünkanal, dieser ermöglicht eine bessere Darstellbarkeit der Gefäße. Das Wachstum einiger Gefäße lässt sich gut über die Lasernarben nachverfolgen (grüne Pfeile). Das Bild c zeigt einen vergrößerten Abschnitt (weißer Kasten) der terminalen Vaskularisierung. Hierbei werden Gefäße sichtbar, die bis zur Ora serrata reichen.

Optos-Aufnahmen der Augenklinik, UKGM, Standort Gießen



Abb. 16: Ultra-Weitwinkel Aufnahmen: *Fall C – Linkes Auge* Bild a zeigt den temporalen Abschnitt und Bild b den nasalen Abschnitt der NH. Die Bilder zeigen den Grünkanal der Aufnahmen. Auf beiden Bildern lässt sich das Gefäßwachstum (grüne Pfeile) über die Lasernarben (rote Linie) nachvollziehen. Optos-Aufnahmen der Augenklinik, UKGM, Standort Gießen

4.4. Fluoreszeinangiographische Veränderungen

Es ist also zu erkennen, dass es nach beiden Therapiemodalitäten zu einem weiteren Auswachsen von Netzhautgefäßen kommen kann, und zwar sogar bis zur Ora serrata. Allerdings stellt sich die Frage, ob die Art und Weise, wie sich die Gefäße nach der Therapie entwickeln, von der normalen Vaskularisierung der Netzhaut abweicht und abhängig von der Therapiemodalität ist. Um dies zu untersuchen, wurden FA-Bilder anhand einer Liste von 10 FA-Gefäßmerkmalen ausgewertet. Die Merkmale wurden zuvor bereits von Lorenz et al. definiert (50) und sind in Tabelle 2 (S. 29) beschrieben. Es wurden Bildsätze von 4 primär erfolgreich gelaserten Augen und 9 gelaserten Augen mit einer Nachbehandlung sowie 6 primär erfolgreich mit IVB behandelten Augen und 2 IVB behandelte Augen mit späterer zusätzlicher Behandlung hinsichtlich dieser Merkmale untersucht. Bei allen Augen war primär ein Stadium 3+ in pZ II vorgelegen. Die Aufnahmen nach der Therapie wurden in einem Zeitraum zwischen 1 und 8 Wochen nach der Behandlung aufgenommen. Die Merkmale sind in Abbildung 17-19 (S.44,46 und 48) exemplarisch erklärt. Die Tabellen 8-10 (S.45,47 und49) zeigen den Vergleich der Prävalenz der Gefäßmerkmale aller Augen, die hinsichtlich dieser Gefäßmerkmale ausgewertet wurden. Dabei stellen die Tabellen 8a, 9a und 10a jeweils die Veränderung für alle erfolgreich behandelten Augen und die Tabellen 8b,9b und 10b die Veränderungen der Augen mit Nachbehandlung dar. Die Tabellen 8c, 9c und 10c zeigen die Prävalenzen der Gefäßmerkmale unabhängig von der Notwendigkeit einer Nachbehandlung. Im Anhang findet sich in Tabelle B eine ausführliche Auflistung der Merkmale aller untersuchten Kinder.

Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse dieser Auswertung beziehen sich in erster Linie auf die primär erfolgreich behandelten Augen.

4.4.1. Grenze der vaskularisierten zur avaskulären Netzhaut

Die retinalen Gefäßveränderungen im Übergangsbereich zwischen vaskularisierter und avaskulärer Netzhaut (*Merkmale 1-5*) sind in Abbildung 17 (S. 44) exemplarisch veranschaulicht. Die Häufigkeiten dieser Merkmale sind in Tabelle 8 (S. 45) dargestellt.

Das häufigste Merkmal vor der Therapie war die Leckage von Fluoreszein aus pathologisch veränderten Gefäßen (*Merkmal 1*). Zusätzlich wurden häufig abnormale Gefäßverzweigungen im Bereich der kleinen Arteriolen detektiert (*Merkmal 2b*). Beides konnte in allen Augen vor der Therapie diagnostiziert werden (Laser: n=4 Augen; IVB: n=6 Augen). Kapilläre Veränderungen, wie kapilläre Knäuel, fokale Dilatation und "Rosary Bed like" Läsionen (*Merkmal 5*), wurden in allen Augen vor der IVB (n=6), aber nur in der Hälfte der Augen vor DLC (n=2) diagnostiziert. Es ist jedoch zu bedenken, dass Augen, die eine aggressivere Verlaufsform in der pZ II zeigten, tendentiell eher mit IVB behandelt wurden, sodass dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen durch ein ohnehin schwereres Krankheitsbild der mit IVB behandelten Augen zu betrachten ist.

Um den Einfluss der Behandlung mit IVB oder DLC auf das Gefäßwachstum zu vergleichen, sind die Änderungen der Prävalenzen nach der Therapie von Bedeutung.

Einige Merkmale zeigen eine Abnahme der Prävalenz nach beiden Therapien.

Dies sind die Leckage von Fluoreszein aus den Gefäßen (*Merkmal 1*), hyperfluoreszierende Läsionen (*Merkmal 4*) und kapilläre Veränderungen (*Merkmal 5*). Ein Gefäßleck mit Auslaufen von Fluoreszein (*Merkmal 1*), was alle Augen vor der Therapie zeigten, war nur in einem Auge nach DLC und nur in 2 Augen nach IVB zu sehen. In der Gruppe der nachbehandelten Augen zeigten alle Augen dieses Merkmal sowohl vor als auch nach der ersten Therapie.

Hyperfluoreszierende Läsionen (*Merkmal 4*) waren in den meisten Augen vor der IVB sichtbar (n=4), aber nur in der Hälfte der Augen vor der DLC Behandlung. Nach beiden Behandlungen verschwand dieses Merkmal und war in keinem der Bilder mehr diagnostizierbar. Dies entspricht einer stärkeren Abnahme der Prävalenz des 4. Merkmals nach der IVB sowie einem initial schwereren Krankheitsbild der IVB Gruppe.

Kapilläre Veränderungen (*Merkmal 5*), welche alle Augen vor der IVB Behandlung zeigten, verschwanden nach IVB, waren aber nach Laser unverändert.

Die Häufigkeit von zirkumferentiellen Gefäßen (Merkmal 3) nahm nach der Therapie mit IVB zu (Prä-Tr. n=0; Post Tr. n=1), nicht jedoch nach der Behandlung mit DLC (n=2).

Ein Unterschied der nachbehandelten Augen (Siehe Tabelle 8b, S. 45) ist, dass ein Gefäßleck mit Auslaufen von Farbstoff (Merkmal 1) in allen Augen vor, aber auch nach der initialen Behandlung nach beiden Therapiemodalitäten zu sehen war (DLC: n=9; IVB n=2). Aufgrund der geringen Patientenzahlen der IVB Gruppe ist hier allerdings keine weitere Analyse der Ergebnisse möglich.

Betrachtet man die Tabelle 8c (S. 45), welche die Prävalenzen der Merkmale von allen behandelten Augen unabhängig von der Notwendigkeit einer Nachbehandlung zeigt, so fallen Gemeinsamkeiten zur Tabelle 8a (S.45) auf. Auch hier kommt es zu einer Zunahme der Prävalenz von zirkumferentiellen Gefäßen (*Merkmal 3*) nach IVB (Pre-Th. n=0; post-Th. 27%; n=3 Augen) und zu einer Abnahme der Prävalenzen der hyperfluoreszierenden Läsionen (*Merkmale 4*) und kapillären Veränderungen (*Merkmal 5*) in einem größeren Ausmaß nach IVB als nach DLC.













Abb. 17: FA- Merkmale 1-5



Merkmal 1: Gefäßleck im Bereich der aktiven Erkrankung

Merkmal 2: irreguläre Gefäßverzweigungen

- (a) im Bereich der großen Arteriolen
- (b) im Bereich der kleinen Arteriolen
- (c) präkapillär

Merkmal 3: Zirkumferentielles Gefäß (=naked shunt) Merkmal 4: Hyperfluoreszierende Läsionen (cotton wool like, vascular tuft=popcorn posterior der Leiste) Merkmal 5: Kapilläre Tuft Formationen, Fokale Dilatationen der Kapillaren, ,rosary bead like lesions' innerhalb der Gefäße

FA-Aufnahme der Augenklinik / Kinderklinik, UKGM, Standort Gießen zur Veranschaulichung der Gefäßveränderungen im Bereich der Grenze der vaskularisierten zur avaskulären NH.

44

Tabelle	8:	Prävalenz	der	FA-Merkmale	im	Bereich	der	Grenze	der	vaskularisierten	zur
avaskulä	ren	NH									

a) alle	a) alle erfolgreich behandelten Augen									
	Zoitouult	Anzahl an	1		2			1	5	
	Zenpunki	Augen		a	b	c	5	4	2	
DL C	Vor der Behandlung	n=4	4 100%	2 50%	4 100%	2 50%	2 50%	2 50%	2 50%	
	Nach der Behandlung (<8w)	n=4	1 25%	4 100%	2 50%	1 25%	2 50%	0 0%	2 50%	
N/D	Vor der Behandlung	n=6	6 100%	0 0%	6 100%	0 0%	0 0%	4 67%	6 100%	
TVB	Nach der Behandlung (<8w)	n=6	2 33%	0 0%	6 100%	0 0%	1 17%	0 0%	0 0%	

b) alle nachbehandelten Augen

	Zoitnunkt	Anzahl an	1	2			2		5
	Zenpunkt	Augen		a	b	c	3	4	5
DL	Vor der Behandlung	n=9	9 100%	2 22%	7 78%	6 67%	0 0%	6 67%	9 100%
С	Nach der Behandlung (<8w)	n=9	9 100%	4 44%	7 78%	4 44%	0 0%	5 56%	5 56%
IIID	Vor der Behandlung	n=2	2	0	0	0	0	2	0
IVB	Nach der Behandlung (<8w)	n=2	2	0	2	0	1	0	0

c) alle behandelten Augen

c) une	j une benunuenen hugen									
	Zaitavalt	Anzahl an	1		2			4	5	
	Zenpunki	Augen	1	a	b	c	3	4	3	
DIC	Vor der Behandlung	n=13	13 100%	4 31%	11 85%	8 62	2 15%	8 62%	11 85%	
DLC	Nach der Behandlung (<8w)	n=13	10 77%	8 62%	9 69%	5 38	2 15%	5 38%	7 54%	
IVB	Vor der Behandlung	n=8	8 100%	0 0%	6 7 <u>5</u> %	0 0%	0 0%	6 75%	6 75%	
	Nach der Behandlung (<8w)	n=8	4 50%	0 0%	8 100%	0 0%	2 25%	0 0%	0 0%	

Fettgedruckt sind die höchsten Raten

Kursivgedruckt sind die niedrigsten Raten

Blau hinterlegt betont Unterschiede der Prävalenz abhängig von der Therapiemodalität Die rote Linie markiert eine Abnahme der Prävalenz nach der Therapie

Die grüne unterbrochene Linie markiert eine Zunahme der Prävalenz nach der Therapie

1: Gefäßleck im Bereich der aktiven Erkrankung

2: irreguläre Gefäßverzweigungen

- (a) im Bereich der großen Arteriolen
- (b) im Bereich der kleinen Arteriolen
- (c) präkapillär

3: Zirkumferentielles Gefäß (=naked shunt)

4: Hyperfluoreszierende Läsionen (cotton wool like, vascular tuft=popcorn posterior der Leiste)

5: Kapilläre Tuft Formationen, Fokale Dilatationen der Kapillaren, 'rosary bead like lesions' innerhalb der Gefäße

4.4.2. Im Bereich der vaskularisierten Netzhaut

Merkmale im Bereich der vaskularisierten Netzhaut (*Merkmale 6 und 7*) waren insgesamt eher selten in dem analysierten Patientengut vorhanden (Siehe Tabelle 9 S. 47). Hypofluoreszierende Bereiche (*Merkmal 6*) konnte in keinem der Bilder gesehen werden. Der periarteriolare Verlust des kapillären Bettes (*Merkmal 7*), konnte in keinem Auge vor der Laser-Photokoagulation, aber in einem Auge nach DLC diagnostiziert werden sowie in 4 Augen vor und nach der Behandlung mit IVB.

Nachbehandelte Augen (Tabelle 9b, S.47) zeigten keines der Merkmale häufig.

Die Tabelle 9c (S. 47) zeigt keine großen Unterschiede zu Tabelle 9a (S. 47). Unabhängig vom Therapieerfolg kommt es also nach DLC zu einer Zunahme des Verlustes des kapillären Bettes (Merkmals 7) bei insgesamt geringer Prävalenz der Merkmale.



Abb. 18: FA-Merkmal 7 - Fehlendes periarteriolares Gefäßbett FA-Aufnahme der Augenklinik / Kinderklinik, UKGM, Standort Gießen

a: alle erfolgreich behandelten Augen										
	Zeitpunkt	Zeitpunkt Anzahl an Augen								
DLC	Vor der Behandlung	n=4	0 0%	0 0%						
	Nach der Behandlung (<8w)	n=4	0 0%	1 25%						
IVB	Vor der Behandlung	n=6	0 0%	4 67%						
	Nach der Behandlung (<8w)	n=6	0 0%	4 67%						

Tabelle 9: Prävalenz der FA-Merkmale im Bereich der vaskularisierten NH

b: alle nachbehandelten Augen								
	Zeitpunkt	6	7					
DLC	Vor der Behandlung	n=9	0 0%	0 0%				
	Nach der Behandlung (<8w)	n=9	0 0%	1 11%				
IVB	Vor der Behandlung	n=2	0	0				
	Nach der Behandlung (<8w)	n=2	0	0				

c: alle behandelten Augen								
	Zeitpunkt	Anzahl an Augen	6	7				
DLC	Vor der Behandlung	n=13	0 0%	0 0%				
	Nach der Behandlung (<8w)	n=13	0 0%	1 15%				
IVB	Vor der Behandlung	n=8	0 0%	4 50%				
	Nach der Behandlung (<8w)	n=8	0 0%	4 50%				

Fettgedruckt sind die höchsten Raten

Kursivgedruckt sind die niedrigsten Raten

Blau hinterlegt betont Unterschiede der Prävalenz abhängig von der Therapiemodalität Die rote Linie markiert eine Abnahme der Prävalenz nach der Therapie

Die grüne unterbrochene Linie markiert eine Zunahme der Prävalenz nach der Therapie

6: Hypofluoreszierende Bereiche

7: Fehlendes periarteriolares Gefäßbett

4.4.3. Im Bereich der Makula

Gefäßabnormalitäten im Bereich der Makula sind beschrieben als die *Merkmale 8-10* (siehe Abb. 19 und Tabelle 10 S. 49). Das häufigste Merkmal aller primär erfolgreich behandelten Augen vor der Therapie war eine Hyperfluoreszenz der Makula, welche auch durch das Austreten von Fluoreszein aus den Gefäßen bedingt sein kann (*Merkmal 10*). Es konnte in 4 Augen vor der IVB Behandlung und in allen Augen nach IVB gesehen werden. Nach der DLC Behandlung verschwand dieses Merkmal (Prä.Tr. n=2, Post Tr. n=0).

Weiterhin zeigt die Auswertung der primär erfolgreich behandelten Kinder, dass eine Hypoperfusion im Bereich der Makula (*Merkmal 9*), in der Hälfte der DLC Gruppe (n=2) gesehen wird, allerdings in keinem der IVB behandelten Augen. Fehlende foveale avaskuläre Zone (*Merkmal 8*) wurde in keinem der Augen diagnostiziert.

Die nachbehandelten Augen zeigten eine fehlende foveale avaskuläre Zone (*Merkmal 8*) als häufigstes Merkmal vor DLC. Hier zeigte sich eine leichte Abnahme der Prävalenz. Ein weiterer Unterschied ist, dass die Häufigkeit einer Hyperfluoreszenz im Bereich der Fovea (*Merkmal 10*) nach beiden Therapien zunimmt. Die Tabelle 10c zeigt im Vergleich zu Tabelle 10a eine ähnlich Veränderung der Prävalenzen für beide Therapiegruppen.







Abb. 19: FA-Merkmale im Bereich der Makula Aufnahmen der Augenklinik Gießen zur Veranschaulichung der Gefäßveränderung im Bereich der Makula.

Merkmal 8: Fehlen der fovealen avaskulären Zone Merkmal 9: Hypoperfusion der Makula Merkmal 10: Hyperfluoreszenz bis hin zur Leakage

FA-Aufnahmen der Augenklinik / Kinderklinik, UKGM, Standort Gießen

a: alle erfolgreich behandelten Kinder									
	Zeitpunkt	Anzahl an Augen	8	9	10				
DLC	Vor der Behandlung	n=4	0 0%	2 50%	2 50%				
	Nach der Behandlung (<8w)	n=4	0 0%	2 50%	0 0%				
IVB	Vor der Behandlung	n=6	0 0%	0 0%	4 67%				
	Nach der Behandlung (<8w)	n=6	0 0%	0 0%	6 100%				

Tabelle 10: Prävalenz der FA-Merkmale im Bereich der Makula

b: alle nachbehandelten Kinder									
	Zeitpunkt	8	9	10					
DLC	Vor der Behandlung	n=9	5 56%	0 0%	0 0%				
	Nach der Behandlung (<8w)	n=9	3 33%	0 0%	4 44%				
цур.	Vor der Behandlung	n=2	0	0	0				
IVB	Nach der Behandlung (<8w)	n=2	0	0	2				
c: alle behandelten Kinder									
		l							

c: alle behandel	ten Kinder				
	Zeitpunkt	punkt Anzahl an Augen		9	10
DLC	Vor der Behandlung	n=13	5 38%	2 15%	2 15%
	Nach der Behandlung (<8w)	n=13	3 23%	2 15%	4 31%
IVB	Vor der Behandlung	n=8	0 0%	0 0%	4 50%
	Nach der Behandlung (<8w)	n=8	0 0%	0 0%	8 100

Fettgedruckt sind die höchsten Raten

Kursivgedruckt sind die niedrigsten Raten

Blau hinterlegt betont Unterschiede der Prävalenz abhängig von der Therapiemodalität Die rote Linie markiert eine Abnahme der Prävalenz nach der Therapie

Die grüne, unterbrochene Linie markiert eine Zunahme der Prävalenz nach der Therapie

- 8: Fehlen der fovealen avaskulären Zone
- 9: Hypoperfusion der Makula

10: Hyperfluoreszenz bis hin zur Leakage

5. Diskussion

Heutzutage gibt es zwei Firstline Verfahren zur Behandlung der akuten Frühgeborenenretinopathie: Die Destruktion avaskulärer NH-Areale durch Laserkoagulation und die intravitreale Injektion von VEGF-Antikörpern wie Bevacizumab oder Ranibizumab. Beide Therapieoptionen kommen zur Behandlung der ROP St 3+ pZ II zum Einsatz, obwohl die Ergebnisse in der einzigen randomisierten Studie Laser versus Bevacizumab für diese Form der ROP keine Überlegenheit von Bevacizumab gegenüber Laser zeigten (10). Die vergleichende Analyse der beiden Therapiemodalitäten auf die Vaskularisierung der Netzhaut nach Therapie und in Abhängigkeit von der Ausgangssituation kann dazu beitragen, die optimale Therapiemethode zu bestimmen.

Im Rahmen dieser Studie wurde die Therapieentscheidung zugunsten von IVB getroffen, sofern der Allgemeinzustand der Kinder für eine Laserung in Intubationsnarkose zu schlecht war oder ein tendenziell aggressiverer Befund in der pZ II vorlag.

Die Injektion von dem VEGF-Antikörper Bevacizumab resultiert zumindest bei akuter behandlungsbedürftiger ROP in Zone I in einer geringeren Nachbehandlungsrate (10) und führt zu einem stärkeren Einfluss auf Gefäßpathologien. Weiterhin ist bekannt, dass es nach IVB zu einer vollständigen und annähernd physiologischen Vaskularisierung der NH bereits in einem Zeitraum von bis zu 8 Wochen nach Therapie kommen kann (50). Dies war bisher nicht nach DLC beschrieben. Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass auch in gelaserten NH Bereichen ein weiteres Gefäßwachstum in die Peripherie erfolgt. Allerdings ist aufgrund der induzierten Narbenbildung in diesem Bereich keine Sehfunktion vorhanden. Die Beurteilung von drei Einzelfällen belegte, dass eine vollständige Vaskularisierung auch nach DLC möglich ist. Diese Erkenntnis ist auch deshalb von Bedeutung, da es aus solchen peripheren Netzhautgefäßen zu späten Glaskörperblutungen kommen kann (75).

Um die beiden Therapieverfahren bei ROP 3+ in der pZ II im Hinblick auf Vor- und Nachteile weiter zur analysieren, wurden drei Hypothesen aufgestellt. Diese wurden anhand von epidemischen und klinischen Daten 51 ehemals frühgeborener Kinder sowie fluoreszenzangiographischer Bilder und Fundusaufnahmen dieser Kinder untersucht. Zusätzlich wurden Ultra-Weitwinkel Aufnahmen von 3 Kindern einer separaten Studienpopulation zur Auswertung herangezogen.

5.1. Beantwortung der Hypothesen

5.1.1. Therapieeffizienz von Laser und Anti-VEGF

 Hypothese: Bei der akuten ROP 3+ post Zone II sind sowohl die Destruktion avaskulärer Netzhautbereiche mittels Laser-Photokoagulation als auch die intravitreale Injektion des VEGF-Antikörpers Bevacizumab geeignete Methoden zur Behandlung der Frühgeborenenretinopathie.

Es wurden 95 Augen von 51 Kindern, die unter dem Einsatz von IVB (0,312 mg) oder DLC zur Behandlung der Frühgeborenenretinopathie therapiert wurden, hinsichtlich der Erfolgsrate nach der Therapie und vaskulärer Veränderungen verglichen. Mit DLC wurden Kinder, die an einer Z II ROP erkrankten, behandelt. IVB wurde zur Behandlung der pZ II, Z I und AP-ROP verwendet. In allen Gruppen war der Anteil an Jungen höher. Dies ist aufgrund der höheren Rate an männlichen Frühgeborenen plausibel (13). Alle Gruppen zeigten im Mittelwert ein ähnliches Geburtsgewicht (GG) und Gestationsalter (GA). Dies ermöglicht einen Vergleich der Gruppen untereinander.

Im Rahmen dieser Studie war die Nachbehandlungsrate nach IVB (15%) etwas niedriger als nach DLC (29%). Dieser Unterschied ist jedoch durch zwei Sachverhalte zu relativieren. Zum einen war der Unterschied statistisch nicht signifikant (p=0,323), was durch die verhältnismäßig kleine Patientenstichprobengröße erklärt werden könnte.

Zum anderen muss berücksichtigt werden, dass der Therapieerfolg stark von der Klassifikation der Erkrankung abhängt. Einige Studien konnten deutliche interpersonelle Diskrepanzen bei eben dieser Einteilung der ROP in Stadien und Zonen und insbesondere bei der Detektion der APROP zeigen (76–82). Eine mangelnde Zuverlässigkeit der Einteilung könnte eine Erklärung für den relativ schlechten Therapieerfolg nach DLC von 71% sowie den Unterschied zu jenem nach IVB (85%) sein. Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher eine erneute verblindete Klassifikation der gelaserten Augen durchgeführt. Gemäß der neuen Einteilung ergab sich für Augen in der pZ II ein Therapieerfolg von 87% (Siehe Kapitel 5.2, S.70)

Um die Effizienz einer Behandlung zu beurteilen, wurden zuvor in unterschiedlichen Studien verschiedene Parameter untersucht. Einige Arbeiten fokussierten sich auf die Rate der Regression unabhängig von der Anzahl an Behandlungen, andere definierten eine erfolgreiche Therapie als Regression nach einmaliger Behandlung ohne die Notwendigkeit einer Nachbehandlung, hierzu zählt auch diese Dissertation. Ein weiteres Kriterium stellen die sogenannten "Favourable anatomical Outcomes" dar. Diese bedeuten eine vollständige Regression der Erkrankung sowie das Vorhandensein eines physiologischen posterioren Poles in Fundusaufnahmen. "Unfavourable anatomical Outcomes" bezeichnen hingegen Komplikationen nach der Behandlung wie Netzhautablösung mit Makula Beteiligung, "macular dragging", "retinal folds" und "macular heterotopia".

a) Laser

Im Rahmen dieser Dissertation wurde die Regression nach einmaliger Therapie untersucht. Dieser lag nach initialer Klassifikation für die pZ II bei 71 %. Jedoch zeigte sich, dass eine erneute Klassifikation der Augen anhand der vorhandenen Fotodokumentation einen deutlich besseren Therapieerfolg von 85% ergab. In vorherigen Studien schwankte der Therapieerfolg nach einmaliger Therapie für alle Zonen zwischen 58% und 93% (83–86). Regressionsraten unabhängig von der Notwendigkeit einer Nachbehandlung lagen zwischen 80% und 100% (6,83,85–97). "Favourable anatomical Outcomes" fanden sich in 73-100% der gelaserten Augen (54,89,98–105). Eine operative Nachbehandlung aufgrund von Netzhautablösung fand sich im Verlauf nur in 4% (n=2) der mit ROP in pZ II behandelten Augen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Destruktion avaskulärer NH Bereiche durch DLC eine effektive Methode zur Behandlung der pZ II ist. Für die Behandlung der Zone I ist sie hingegen weitgehend durch IVB abgelöst. Ein Nachteil der Destruktion der NH durch DLC ist weiterhin, dass in diesen Bereichen vermutlich kein funktionelles Sehen möglich ist und Gesichtsfeldausfälle resultieren könnten.

b) Anti-VEGF

In Rahmen der vorliegenden Studie waren die Regressionsraten nach einmaliger Therapie mit IVB abhängig vom Stadium (pZII: 85%; ZI: 67%; APROP: 29%). Am effektivsten war dabei die Therapie zur Behandlung der pZ II. Hier musste nur ein Kind einmalig nachbehandelt werden (15%), die Nachbehandlung war erst 8 Wochen nach der ersten Injektion erforderlich.

Ein Merkmal, das bereits in anderen Studien gezeigt werden konnte, war, dass es bei einigen Augen, die nach der Behandlung mit Bevacizumab eine Rückläufigkeit der Krankheitsaktivität zeigten, zu einer späten Reaktivierung der Erkrankung kam (50,106-108). So wurde zum Teil eine Nachbehandlung erst mehrere Monate nach der ersten Injektion notwendig. Neuere Studien beschrieben eine späte Reaktivierung der Erkrankung mit NH-Ablösung bis zu 3 Jahre nach der Therapie (109,110). Diese späte Reaktivierung der Erkrankung scheint ein charakteristisches Risiko der IVB Behandlung zu sein. Sie wurde auch im Rahmen dieser Dissertation gefunden, erkennbar an einer späten Wiederholungsbehandung nach IVB. Lediglich drei Augen, die an einer APROP erkrankten, hatten eine frühe Progression nach der Therapie. Ein Ansatz zur Erklärung dieses Phänomens könnte die Wirkweise von Bevacizumab sein. Nach Injektion des Antikörpers in den Glaskörper bewirkt dieser eine sofortige Hemmung des Wachstumsfaktors VEGF und somit eine Eindämmung der Krankheitsaktivität. Bevacizumab hat jedoch nur eine begrenzte Halbwertszeit (HWZ). In einer Studie von Kong et al. wurde eine HWZ von 21 Tagen des Bevacizumab im Blut nach intravitrealer Injektion ermittelt (111). Welche HWZ das Bevacizumab im Auge hat, ist jedoch bislang nicht geklärt. Eine deutlich kürzere HWZ als das Bevacizumab hat Ranibizumab, was ebenfalls zur Therapie der ROP zum Einsatz kommt (63). Eine Folge der kürzeren HWZ, von einigen Stunden, könnte sein, dass es eher zu einer Reaktivierung der Krankheit kommt. Allerdings ist auch zu bedenken, dass die Behandlung mit Ranibizumab aufgrund der kürzeren HWZ möglicherweise weniger unerwünschte systemische Wirkungen bedingt.

Im Gegensatz zu der Antikörper Therapie ist es hingegen denkbar, dass auch die DLC postoperativ zu einer Senkung des pathologisch erhöhten VEGF Spiegels führt, da die vernarbten Bereiche kein VEGF mehr produzieren. Die Tatsache, dass es nach IVB zu einer späten Reaktivierung kommt, macht eine längere Dauer an Nachkontrollen erforderlich.

Es ist auch zu bedenken, dass die Therapie mit Bevacizumab bei akuter ROP nach wie vor eine Off-Label-Therapie darstellt (62) mit noch nicht ausreichender Klärung möglicher unerwünschter Nebeneffekte auf die allgemeine Entwicklung der Kinder, und daher jede Indikationsstellung mit äußerster Sorgfalt erfolgen muss. Eine große randomisierte multizentrischen Studie von Stahl et al. zeigte einen signifikant höheren Therapieerfolg nach Therapie mit Ranibizumab 0,2 mg im Vergleich zur Laser-Behandlung sowie weniger schwerwiegende okuläre Schäden in einem Zeitraum von 24 Wochen nach der Therapie zur Behandlung der Frühgeborenenretinopathie.(112)

Seit 2019 ist Ranibizumab daher für die Behandlung der Frühgeborenenretinopathie zugelassen und stellt seitdem eine geeignete zugelassene Alternative zur Verwendung von Bevacizumab dar. (113)

Nichtsdestotrotz ist die größte Sorge bei der Verwendung von allen VEGF-Antikörpern, dass sie aus dem Auge in den systemischen Blutkreislauf aufgenommen werden und eine systemische Suppression des Wachstumsfaktors bewirken (111,114–116). VEGF ist ein wichtiger Trigger der Angiogenese, die unter anderem eine Grundvoraussetzung der Entwicklung sämtlicher Organe während der Embryogenese darstellt. Eine Hemmung der Angiogenese könnte bei Frühgeborenen, deren Organe noch nicht vollständig entwickelt sind, zu gravierenden Entwicklungsverzögerungen von weiteren Organen wie der Lunge oder dem Gehirn führen (115,117,118).

Des Weiteren gibt es bisher keine einheitlichen Standards zur verwendeten Dosis. Die meisten Studien verwendeten Bevacizumab in einer Dosis von 0,625 mg, was der Hälfte der Dosis entspricht, die zur Behandlung okulärer Erkrankungen von Erwachsenen verwendet wird (65). Für die Behandlung von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von ca. 500 bis 1000 g erscheint dies jedoch relativ hoch. Einige Studien konnten gute Ergebnisse auch mit deutlich geringeren Dosen an Bevacizumab erreichen (50,119–123). Im Rahmen dieser Studie konnte eine Effektivität der Therapie mit Bevacizumab in einer Dosis von 0,312 mg nach einmaliger Behandlung von 85% der Augen erreicht werden.

c) Vergleich

Um die Frage zu klären, welche der beiden Therapien die geeignetere Variante zur Behandlung der Frühgeborenenretinopathie ist, werden Studien benötigt, die DLC und IVB direkt miteinander vergleichen. Dies wurde im Rahmen dieser Dissertation, aber auch in mehreren früheren Studien, vorgenommen. Es konnte gezeigt werden, dass beide Therapien die Mehrheit der Augen mit ROP in der pZ II mit nur einer Anwendung erfolgreich behandelten. Allerdings war es im Rahmen dieser Studie aufgrund fehlender statistischer Signifikanz und einer mangelnden Reliabilität der Klassifikation nicht möglich, eine eindeutige Aussage zu treffen.

In einer großen randomisierten Studie verglichen Mintz-Hittner et al. (10) die Wirksamkeit von IVB und DLC zur Behandlung von 43 an Frühgeborenenretinopathie

in Z I und pZ II erkrankten Kindern. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten ein signifikant besseres Ergebnis, im Sinne eines Therapieerfolgs nach einmaliger Therapie für Zone I Erkrankungen nach IVB. Dies ist einer der Gründe, weshalb Zone I Erkrankungen heutzutage primär mit Bevacizumab behandelt werden. Erkrankungen in der pZ II zeigten zwar, wie auch in dieser Studie, eine höhere Nachbehandlungsrate nach initialer Behandlung mit DLC, dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant, weshalb die Frage nach der optimalen Behandlungsstrategie der pZ II noch ungeklärt bleibt.

Eine ausführliche Literaturrecherche ergab 16 weitere Veröffentlichungen, welche einen direkten Vergleich zwischen der alleinigen Therapie mit Bevacizumab und der alleinigen Therapie mit DLC zogen. Tabelle 11 (S. 57) zeigt einen Vergleich der vorliegenden Arbeit mit Studien, die beide Behandlungen bezüglich der Therapieeffektivität untersuchten.

In einigen Studien zeigten sich nach initialer Behandlung mit IVB geringere Regressionsraten (124–126), außerdem wurden höhere Raten an "Favourable anatomical Outcomes" nach IVB gefunden (73,127).

Viele Studien beschäftigten sich mit den Langzeitergebnissen der Therapie. Hierbei gibt es in Bezug auf die Rate an Refraktionsfehlern keine einheitlichen Ergebnisse. Ein Vergleich dieser Studien mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie findet sich in Tabelle 12 (S.59). Einige Studien konnten eine signifikant höhere Rate an Myopie und Astigmatismus nach DLC als nach IVB 2 – 5 Jahre nach der Therapie nachweisen (124,128–130). Andere Studien konnten in einem Zeitraum von 6 Monaten – 1,5 Jahre nach der Therapie jedoch keinen signifikanten Unterschied feststellen (126,131–134). Im Rahmen der aktuellen Arbeit wurden die Refraktionswerte in einem Alter von 10-22 Monaten analysiert und verglichen. Hierbei ergab sich eine hohe Rate an myopen Augen nach beiden Behandlungen (DLC 55%, IVB: 62%). Das mittlere SE war zwar stärker myop nach DLC, aber der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Eine mögliche Erklärung der uneinheitlichen Datenlage ist das unterschiedliche Alter der Kinder. So fällt auf, dass ab einem Alter von 2 Jahren ein signifikanter Unterschied feststellbar ist (124,128–130), zu einem früheren Zeitpunkt jedoch nicht (126,131–134). Die höhere Myopierate nach DLC könnte durch einen Einfluss der Lasernarben auf das Wachstum des Bulbus erklärbar sein. Dies könnte erklären, dass sich die höhere Myopie nach DLC erst nach einer gewissen Zeit als signifikanter Unterschied manifestiert. So war in der vorliegenden Studie 10-22 Monate nach der Behandlung noch kein signifikanter Unterschied feststellbar (SE: DLC: $-3,22 \pm 6,03$; IVB: $-2,45 \pm 3,16$; p= 0,635). Die Frage, welche der beiden Therapien die besseren Ergebnisse des funktionellen Sehens hat, erfordert daher weitere Langzeitstudien.

Eine wesentliche Sorge bei der IVB Behandlung ist das nicht ausreichend klare Risiko aufgrund von systemischen Wirkungen und Nebenwirkungen. Lien et al. zeigten, dass es eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für schwere psychomotorische Einschränkungen nach Kombinationstherapie mit IVB und DLC gibt. Allerdings fanden sie nach 2 Jahren keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf psychomotorische Störungen zwischen den beiden Therapien als Monotherapie (135). Morin et al. wiesen hingegen nach 18 Monaten eine erhöhte Odds Ratio an neurologischen Entwicklungsverzögerungen nach IVB im Vergleich zu DLC nach (118). Bei der Interpretation beider Ergebnisse ist jedoch zu beachten, dass die Aussagekraft durch die geringe Stichprobengröße und den nicht randomisierten Studienaufbau limitiert ist. Es ist auch nicht auszuschließen, dass andere Einflussgrößen, wie Komorbiditäten der Frühgeborenen, die signifikanten Unterschiede erklären (44). Daher kann die Frage nach systemischen Nebenwirkungen der IVB Behandlung noch nicht abschließend beantwortet werden.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Behandlung mit IVB eine bessere Wirksamkeit zur Behandlung der ROP in Zone I sowie der APROP als die konventionelle Laserbehandlung zeigt. Zur Behandlung der pZ II zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapieoptionen. Eine Therapieentscheidung bei Erkrankung in der pZ II sollte daher unter Berücksichtigung möglicher Langzeitfolgen jeweils individuell in der Zusammenschau aller Aspekte getroffen werden. Bei der Behandlung mit intravitrealen VEGF-Blockern stellt die mögliche spätere Reaktivierung der Erkrankung eine wesentliche Gefahr bezüglich der Langzeitprognose dar.

		Metho	de	Ergebnisse		
		Tł	erapie			
Studie	Klass. ROP	An. Auger	zahl an 1(Kinder)	Regression nach 1. Therapie	Weitere Therapieerfolge*	
		DLC	IVB (0,312 mg)			
Erashniasa	aZ II	4 (2)			NH-Ablösung:	
dieser Studie:	pZ II	52 (26)	13 (7)	pZ II	DLC: 4% IVB: 0%	
	ΖI		12 (6)	DLC: /1% 1VB: 85%		
	APROP		14 (7)			
		DLC	IVB (0,625mg)			
Mintz-Hittner et al.: 2011	pZ II	80 (40)	78 (39)	pZ II: kein signifikanter Unterschied		
(10)	ΖI	66 (33)	62 (31)	Z I: signifikanter Unterschied DLC: 58% IVB: 94%		
		Randomisiert				
Lepore D. et		DLC	IVB (0,5mg)		<u>NH-Ablösung</u>	
<i>al.</i> , <i>2014</i> (<i>15</i>)	ΖI	12 (12)	12 (12)		DLC: 17% IVB: 0%	
Hwang C. K. et		DLC	IVB (0,625mg)	DLC: 86% IVB: 96 %		
al.; 2015 (124)	pZ II	27 (14)	6 (3)	ZI:	<u>Anliegende NH onne</u> Ektopie der Makula:	
	ΖI	5 (3)	16 (8)	DLC: 80% IVB: 81%	DLC: 81% IVB: 100%	
Gunay M. <i>et</i>		DLC	IVB (0,625mg)	DLC: 80% IVB: 88%		
al.; 2015 (127)	APROP	30 (15)	48 (25)			
Nicoară S. <i>et</i>		DLC	IVB (0,625mg)		<u>Regression</u> : Signifikanter Unterschied	
al.; 2016 (136)	APROP	12 (6)	34 (17)		DLC: 75% IVB: 85,3%	

Tabelle 11: Literaturrecherche -Vergleich der Therapieeffektivität DLC und IVB

		DLC	IVB (0,625mg)		Reaktiv	vierung:
Mueller B. <i>et</i> <i>al.: 2016</i> (126)	aZ II	24 (12)	18 (9)			
u., 2010 (120)	Z I pZ II	10 (5)	56 (28)		DLC: 0%	IVB: 12%
Gunay M. et al.			3 IVR		<u>Favourable</u>	e Outcome:
			5 171	IVB 95%	DI C. 090/	IVB: 100%
(2017)		(57 K.) (55 J	K.) (22 K.)	IVK: 80%	DLC: 98%	IVR: 100%
					Reaktiv	vierung:
		DLC IVI	3 IVR			IVB: 8%
Kabataş E.U <i>et</i> <i>al.; 2017</i> (134)	Typ 1	72 (26) 24 (1	2) 12(6)			IVR: 17%
	ROP	72 (30) 24 (1	(0)		Regre	ession:
	Typ 2	Spontane R	egression		DLC: 86%	
	ROP	148 (74)			

			Methode		Ergebnisse			
Studie	Zeitraum	Klass. ROP	The	erapie		SE	Myopie	
			DLC	IVB (0,312 mg)				
Ergebnisse		aZ II	4 (2)		DLC:	IVB:	DLC	IVB
dieser Studie:	10-22 Mo.	pZ II	52 (26)	13 (7)	-3,22 Dpt ± 6,03	-2,45 Dpt ± 3,16	55%	63%
		ΖI		12 (6)				
		APROP		14 (7)				
Harder B. C. <i>et al.;</i> 2013 (128)	7-23 Mo.	Z II Z I APROP	DLC 26 (13)	IVB (0,375mg/ 0,625mg) 23 (12)	DLC: -4,41 dpt ± 5,50	IVB: -1,04 dpt ± 4,24	<u>Moderate</u> DLC: 54% ± 10% <u>Hohe M</u> DLC: 42% ± 10%	<u>Myopie</u> IVB: 17% ± 8% <u>Ayopie</u> IVB: 9% ± 6%
		pZ. II	DLC 74 (38)	IVB (0,625mg) 76 (38)	p DLC:	Z II: IVB:	Hohe M pZ DLC:	<u>Iyopie</u> II: IVB:
Geloneck M. <i>et al;</i> 2014 (129)	2,5 J.	ΖI	47 (25)	58 (30)	-5.85 dpt ± 5.87 DLC: -8,44 dpt ± 7,57	-0.58 dpt ± 2.53 Z I: IVB: -1,51 dpt ± 3,42	Z signifil Unters DLC: 51.4%	I: kanter schied IVB: 3.8%

 Tabelle 12: Literaturrecherche Vergleich Refraktionsfehler nach DLC und IVB

			DLC	IVB (0,625mg)	DLC: IVB: -5,3 Dpt -2,4 Dpt	
Hwang C. K. <i>et al.;</i> 2015 (124)	6 Mo	pZ II	27 (14)	6 (3)	pZ II: DLC: IVB: -4,7 Dpt +0,6 Dpt	
	5J.	ΖI	5 (3)	16 (8)	Z I: DLC: IVB: -10,1 Dpt -3,7 Dpt	
					Signifikanter Unterschied	
Isaac M. et			DLC	IVB (0,625mg)	DLC: IVB: -3,57 Dpt -6,39 Dpt ±	
<i>al.; 2015</i> (131)	6-9Mo.	pZ II	14	15	± 6,19 4,41	
		ZI	8	8	Kein signifikanter Unterschied	
			DLC	IVB (0,5mg)		
		Z I Z II	14 (14)	15 (15)	DLC: IVB: -1,71 Dpt -1,53 Dpt ± ±1,27 2,20	
Kuo H. K. et al.; 2015 (132)	3 J.	Typ 2 (spontane Regression)	13	(13)	Typ 2 (spontane Regression): $0,63 \pm37 dpt$	
		Keine ROP	12	(12)	Keine ROP 0,41 ± 1,95 dpt	
					signifikanter Unterschied der behandelten zu den unbehandelten Augen.	
Gunay M. et al.; 2015	2 J.		DLC	IVB (0,625mg)	DLC: IVB: -6,66 dpt +0,42 dpt ± ±4,96 3,42	
(127)		APROP	30 (15)	48 (25)	Signifikanter Unterschied	
	12-15 Mo.		DLC	IVB (0,625mg)		

					DLC: +1 Dpt	IVB +0,12 Dpt	
Mueller B. et al.; 2016 (126)		aZ II	24 (12)	18 (9)	a2 DLC: +1,5 Dpt	Z II: IVB: +3,0 Dpt	
	Z I pZ II	10 (5)	56 (28)	p ² kein sig Unterschi IVB u	Z II nifikanter ed zwischen nd DLC		
Kabatas			DLC	IVB IVR	DLC: -1.27 Dpt ± 2.8	IVB: +1,49 Dpt ± 3,04	
E.U <i>et al.;</i> 2017 (134)		Typ 1 ROP	72 (36)	24 (12) 12 (6)		IVR: -1,79 Dpt ±	
	Typ 2 ROP		Spontane Regression 148 (74)			2,87	

5.1.2. Gefäßwachstum nach Therapie

2. Hypothese: Eine Vaskularisierung der Netzhaut findet nicht nur nach IVB sondern auch nach DLC statt.

Um entscheiden zu können, wie therapiert werden sollte, ist es wichtig zu verstehen, wie die Entwicklung der Gefäße durch die Behandlung beeinflusst wird. Ein Vorteil der Behandlung mit Anti-VEGF Medikamenten ist, dass sie zumindest theoretisch eine vollständige Vaskularisierung der Netzhaut erlauben (10). Es sind jedoch auch Fälle beschrieben, in denen weiterhin avaskuläre Bereiche auch nach der Behandlung bestehen bleiben (50,137,138). Interessant ist der Befund der vorliegenden Studie, dass Netzhautgefäße auch über Lasernarben wachsen können. was in der Fluoreszenzangiographie besonders deutlich zu sehen ist (Siehe Abb.13, S. 35). Dieses Phänomen wurde bisher nach DLC noch nicht systematisch untersucht, so dass es ein Ziel dieser Dissertation war, die Vaskularisierung gelaserter Augen zu beschreiben.

Eine ausführliche Untersuchung von 12 FA-Bildern vor und nach DLC als initialer Therapie zur ROP in der pZ II ergab zwei wichtige Erkenntnisse. Zum einen konnte gezeigt werden, dass die Netzhautgefäße in den meisten Augen über die Lasernarben hinauswuchsen (8/11 - 73%), jedoch war in keinem der Augen eine Z. III oder eine vollständige Vaskularisierung der Netzhaut feststellbar. Weiterhin sahen wir in Ultra-Weitwinkel Aufnahmen von 3 Kindern eine vollständige Vaskularisierung der NH 10-12 Jahre nach der DLC Behandlung, so dass diese auch nach DLC möglich zu sein scheint. Die voranschreitende Vaskularisierung nach DLC birgt jedoch Gefahren. Zum einen können diese Gefäße in den Glaskörper wachsen und zu unerwünschten Traktionen führen. Zum anderen besteht auch nach der Therapie die Gefahr eines Leakage aus den Gefäßen. Beides stellt eine Indikation zur Nachbehandlung dar.

Mintz-Hitter et al. beschrieben 2011, dass eine fortschreitende Vaskularisierung der NH nach IVB möglich sei, jedoch nicht nach DLC (10). Andere Studien versuchten, dieses Phänomen weiter zu untersuchen und zu quantifizieren. Hierbei schwankten jedoch die Angaben zu den prozentualen Anteilen und dem Zeitpunkt bis zur vollständigen Vaskularisierung nach IVB (50,138,139).

Bei der Beurteilung von avaskulären Arealen ist es wichtig zu beachten, dass diese zum Teil auch bei gesunden Kindern vorliegen können, wie eine Studie von Blair et al. zeigte (140). Man konnte in Augen gesunder Probanden im Alter bis zu 13 Jahren peripher avaskuläre Areale mit einem mittleren Durchmesser finden, der etwas kleiner war als der Durchmesser des Sehnervenkopfes (DD). Unter Berücksichtigung der Standardabweichung (0,2-0,3 DD) gelten avaskuläre Bereiche bis zu dem doppelten DD daher als physiologisch (140).

In einer Studie von Tahija et al. wurde eine vollständige NH-Vaskularisierung 5 Jahre nach der Therapie mit 0,5mg IVB bei der Hälfte der Kinder berichtet (139). Isaac et al. untersuchten zu einem früheren Zeitpunkt FA-Bilder und fanden 3 Monate nach der IVB eine Vaskularisierung der Z III nach ursprünglicher Z I oder II Erkrankung nur bei 12% der untersuchten Kinder (138). Die vorherige Studie von Lorenz et al. stellte eine annähernd vollständige Vaskularisierung ab einem Zeitpunkt von 9 Wochen nach der Therapie mit 0,312 mg IVB in 88% der Augen fest (50). Man vermutet, dass die Vaskularisierung der Netzhaut relativ zügig nach der Therapie stattfindet.

Da die Ora serrata in den meisten Bildern nicht sichtbar war, wurde eine Methode angewandt, um die Distanz vom Sehnervenkopf zur Ora serrata zu bestimmen. Sie entspricht temporal der 5-fachen Distanz des Sehnervenkopfes zur Fovea (D-F) und nasal der 4-fachen Distanz (50). In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die NH-Gefäße in den meisten Augen innerhalb einiger Wochen (1-7 Wochen) über die Lasernarben hinauswuchsen. Dies bedeutet, dass die innere Netzhaut zumindest noch soweit vorhanden ist, dass eine ausreichende Produktion von proangiogenen Faktoren wie VEGF vorhanden ist, die ein Wachsen von Gefäßen ermöglichen. Andererseits konnte in keinem Auge eine vollständige Vaskularisierung oder eine Z III erreicht werden, da das Verhältnis D-Bt/D-F stets unter 4 blieb, wobei die periphere Grenze der anterioren Zone II dem Faktor 4 entspricht. Lediglich 58% der Augen erreichten eine aZ II. Es gilt zu beachten, dass ein recht kurzer Nachuntersuchungszeitraum vorlag und so eine weitere Vaskularisierung nicht ausgeschlossen werden kann. Um eine eindeutige Aussage treffen zu können, werden jedoch weitere Langzeitstudien benötigt.

In einer kleinen Zahl von 3 Augen nach Lasertherapie bei akuter ROP konnten im Rahmen einer anderen Studie Ultra-Weitwinkel Aufnahmen bei 10-12 Jährigen analysiert werden. Diese zeigten, dass eine vollständige Vaskularisierung auch nach DLC möglich ist. Im Gegensatz zu der Situation nach IVB ist aber nach Laserung in diesem mit Lasernarben belegten Bereich keine Funktion (kein Gesichtsfeld) zu erwarten.

Nach beiden Therapien findet also eine Vaskularisierung der Netzhaut statt. Diese kann jedoch, sofern mit IVB behandelt wurde, zu einer vollständigen Vaskularisierung einer intakten NH führen. Nach DLC hingegen wachsen die Gefäße zwar auch auf dem Boden einer destruierten NH, jedoch lag eine vollständige Vaskularisierung bis zur Ora serrata, 1-7 Wochen nach der Therapie in keinem der Augen vor. Diese fand sich jedoch in einer Auswertung 10-12 Jahre nach der Behandlung.

Da nach beiden Therapien Netzhautgefäße weiterwachsen, ist naheliegend, dass die Art und Weise, wie die Gefäße wachsen, von der normalen Vaskularisierung abweicht. Es lässt sich außerdem annehmen, dass Gefäßpathologien unterschiedlich sind, je nachdem wie therapiert wurde. Dies führt zur dritten Hypothese.

5.1.3. Einfluss der Therapie auf die Netzhautgefäße

3. Hypothese: Die Effektivität einer Behandlung lässt sich anhand von Veränderungen der Netzhautgefäße nachvollziehen.

Ein wesentliches Merkmal der Erkrankung sind nicht nur die unvollständige Vaskularisierung der Netzhaut, sondern auch Gefäßpathologien der vorhandenen Netzhautgefäße. Um zu entscheiden, wie die ROP in der pZ II behandelt werden sollte, ist es von Bedeutung, die Pathogenese der Erkrankung unter dem Einfluss der Therapien zu verstehen. Auf die Pathologien in FA-Bildern konzentrierten sich bereits einige vorherige Studien. 2011 erhob die Arbeitsgruppe um Lepore (72) erstmals eine Liste an fluoreszeinangiographischen Gefäßmerkmalen, die als typisch für die ROP in Z I und II betrachtet wurden. Hierbei wurden 51 Augen unmittelbar vor der Laserung untersucht. Man unterschied Merkmale im Bereich der Grenze zur avaskulären NH (irreguläre Gefäßverzweigungen, Shunts und hyperfluoreszierende Läsionen), im Bereich der vaskularisierten Netzhaut (hypofluoreszierende Läsionen, Verlust des kapillären Bettes und kapillarfreie-periarteriolare Zonen) und makuläre Veränderungen (Verlust der fovealen avaskulären Zone und hyperfluoreszierende Läsionen) (72). In einer vorherigen Studie von Lorenz et. al fokussierte man sich auf eine modifizierte Liste der zuvor beschriebenen Merkmale vor und nach der Behandlung der ROP mit 0,312 mg Bevacizumab. Diese Liste an Merkmalen diente als Vorlage der aktuellen Arbeit und ist in Tabelle 2 (S.29) sowie Abb. 17 (S. 44) Abb. 18 (S.46) und Abb. 19 (S. 48) veranschaulicht.

Im Rahmen der Dissertation wurden FA-Bildsätze von 21 Augen auf das Vorhandensein von 10 Gefäßmerkmalen untersucht. Die größten Veränderungen durch die Therapie und Unterschiede hinsichtlich der zwei Therapiemodalitäten ergaben sich im Bereich der Grenze der vaskularisierten zur avaskulären Netzhaut.

Beide Therapien, jedoch in größerem Ausmaß die IVB Behandlung, führten zu einer Abnahme der Prävalenz einiger Merkmale.

Am deutlichsten zeigte sich dieser Unterschied an **kapillären Veränderungen** wie kapillären Knäueln, fokalen Dilatationen und Rosary-Bed-Like-Läsionen (*Merkmal 5*). Vor der IVB Behandlung zeigten alle Augen dieses Merkmal, allerdings verschwand es nach der Behandlung. Nach der DLC hingegen zeigte sich keine Änderung der Prävalenz.

Hyperfluoreszierende Läsionen (*Merkmal 4*) verschwanden nach beiden Therapiemodalitäten. Es war jedoch in einem höheren prozentualen Anteil vor der IVB als vor der DLC Behandlung sichtbar, was einer stärkeren Abnahme nach der IVB entspricht. Betrachtet man die Auswertung unabhängig vom Therapieerfolg Tabelle 8c (S.45), so fällt auf, dass beide Merkmale nach der DLC an Prävalenz abnehmen, nach der IVB jedoch verschwinden. Die stärkere Abnahme der beiden Merkmalsprävalenzen unter der IVB Behandlung könnte als größerer Einfluss dieser Therapie auf die Krankheitsaktivität interpretiert werden.

Das Austreten von Fluoreszein aus Gefäßen (Merkmal 1), was in allen Augen vor der Therapie diagnostizierbar war, zeigte eine starke Abnahme nach beiden Therapien, sofern diese erfolgreich waren (Tabelle 8a, S.45). Die Analyse der nachbehandelten Augen zeigte diese Abnahme jedoch nicht (Tabelle 8b, S.45). In Anbetracht der Ergebnisse von Velia et al. (141) ist dies nicht verwunderlich; 2012 erhob diese Arbeitsgruppe eine Studie zu den vaskulären Veränderungen anhand von FA-Bilder und bezeichnete Leakage als das signifikanteste Zeichen für eine Progression der ROP oder die Notwendigkeit einer operativen Behandlung (141). Das Vorliegen dieses Merkmals beschreibt daher die Progression und somit Behandlungsbedürftigkeit, wohingegen die Abnahme des Merkmals unter beiden Therapien einen positiven Einfluss auf die Krankheitsaktivität zeigt und so die Effektivität der Behandlung. Daher bestätigt eine Abnahme dieses Merkmals, dass es sich bei beiden Therapien um effektive Behandlungsoptionen handelt. Weiterhin fanden sich eine Zunahme der Prävalenzen der zirkumferentiellen Shunts (Merkmale 3) und der Hyperfluoreszenz der Makula (Merkmal 10) nach IVB, aber nicht nach DLC sowie eine 100% Prävalenz irregulärer Gefäßverzweigungen im Bereich der kleinen Arteriolen (Merkmal 2b) vor und nach IVB. Dies entspricht den Ergebnissen vorheriger Studien von Lepore et al. (73,74).

Hierbei wurden 13 Kinder, die an einer Z I ROP erkrankten, behandelt und der Einfluss beider Therapiemodalitäten auf die Prävalenz der Gefäßmerkmale untersucht. Um die Unterschiede möglichst unabhängig von individuellen Einflussgrößen zu untersuchen, wurden je ein Auge der Kinder mit 0,5 mg Bevacizumab behandelt und das andere gelasert. Es zeigte sich, dass die Gefäßveränderungen, die zu einem hohen Anteil vor der Therapie diagnostiziert wurden, auch 9 Monate nach der IVB Behandlung in den meisten Augen vorhanden waren, jedoch nur selten nach DLC. Dies waren Gefäßpathologien wie irreguläre Gefäßverzweigungen (*Merkmal 2*), "naked Shunts" (*Merkmal 3*) und Veränderungen im Bereich der Makula (*Merkmal 8-10*). Man bezeichnete diese Merkmale als "long lasting characteristics" der IVB Behandlung. (73) Diese Ergebnisse konnten auch in einer Langzeitstudie 4 Jahre nach der Therapie bestätigt werden (74). In der zuvor beschriebenen Studie von Lorenz et al. waren insbesondere die "naked shunts" (*Merkmal 3*) charakteristische Langzeitmerkmale (50). Blair et al. (140) hatte diese Shunts 2012 auch in FA-Bildern von Augen gesunder Kinder im Alter von bis zu 13 Jahren vorgefunden. Sie vermuteten, dass solche langstreckigen Shunts ein terminales Charakteristikum der Entwicklung der Netzhautgefäße darstellt. Da es sich hierbei also um ein typisches Merkmal der normalen Vaskularisierung der NH handelt, könnte eine Zunahme dieses Merkmals nach IVB eine physiologische Vaskularisierung der Netzhaut bedeuten. Im Rahmen dieser Dissertation zeigte sich eine Zunahme dieses Merkmals. Allerdings war es auch nach der Therapie recht selten vorhanden (17% im Vergleich zu den zuvor beschriebenen 100%). Dieser Unterschied ist erklärbar durch die relativ kurze Spanne an Nachuntersuchungen von einigen Wochen im Vergleich zu den Monaten bis Jahren, in welchen die beschriebenen Studien untersuchten. Dennoch zeigt sich eine vergleichbare Tendenz.

Ein weiterer Unterschied zu den beschriebenen Studien ist auch, dass die Merkmale im Bereich der vaskularisierten Netzhaut sowie im Bereich der Makula insgesamt recht selten zu finden waren (M6: n=0; M7: n=4; M8:n=0; M9:n=2; M10; n=6). Jedoch ist zu beachten, dass sich diese Studie ausschließlich auf die Merkmale in der pZ II konzentrierte, wohingegen Lepore et al. nur ROP in Z I analysierten (72–74). Es ist denkbar, dass vor allem Veränderungen der Makula und der vaskularisierten Netzhaut ein Charakteristikum der Z I Erkrankung sind. Weiterhin konnten einige Studien zeigen das insbesondere die fehlende avaskuläre Zone ein Merkmal ist, dass auch bei Frühgeborenen ohne ROP auftritt und so möglicherweise eine Zeichen unreifer NH ist.
Tabelle	13: Auswertung der	· FA-Merkm	ale in A	bhängigl	keit der	Patiente	ukohoi	rte						
a: alle en	foloreich hehandelten	Alløen (FA v	or und ne	ach Thers	inie)									
	Zeitpunkt	Anzahl an			2		ŝ	4	Ś	9	2	~	6	10
		Augen		G	ع	ر				,		,		
	Vor der Behandlung	n=4	4 100%	2 50%	4 100%	2 50%	2 50%	2 50%	2 50%	0%0	0 $0%$	$0 \\ 0\%$	2 50%	2 50%
	Nach der Behandlung (<8W)	n=4	1 25%	$\frac{4}{100\%}$	2 50%	1 25%	2 50%	0%	2 50%	0 0%	I 25%	$0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\$	2 50%	$0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\$
d//I	Vor der Behandlung	n=6	6 100%	0%0	6 100%	0 0%0	0%0	4 67%	6 100%	$0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\$	4 67%	$0 \\ 0\% $	0 0%	4 67%
	Nach der Behandlung (<8W)	n=6	2 33%	0%0	6 100%	0%0	$\frac{1}{17\%}$	0 0%	0 0%	0	4 67%	$0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\$	0%0	6100%
b: alle be	shandelten Augen													
	Zeitnunkt	Anzahl an	-		2			4	5	9	7	×	6	10
		Augen	,	~	ء	ر	,		,	, ,		>	`	2
	Vor der Behandlung	n=26	26 100%	12 46%	16 62%	31%	2 8%	19 73%	20 77%	0%0	2 8%	6 73%	2 80%	8 31%

b: alle be	ehandelten Augen													
	Zeitpunkt	Anzahl an	-		2		ŝ	4	S	6	7	×	6	10
		Augen		5	ب	ر))))	`	2
C Z	Vor der Behandlung	n=26	26 100%	12 46%	16 62%	8 31%	2 8%	19 73%	20 77%	$0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\$	2 8%	6 23%	2 8%	8 31%
nrc	Nach der Behandlung (<8W)	n=13	10 77%	8 62%	9 69%	5 38%	2 15%	5 38%	7 54%	$0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\$	2 15%	3 23%	2 15%	4 31%
	Vor der Behandlung	n=8	8 100%	0%0	6 75 <u>%</u>	0%0	0 0%0	6 75%	6 75%	0%0	4 50%	0%0	0%	4 50%
IVD	Nach der Behandlung (<8W)	n=11	4 36%	$0 \\ 0 \\ 0 \\ \% \\ 0 \\ 0$	$\begin{array}{c} 10\\ 91\% \end{array}$	0 0%	3 27%	0 0%	0 0%	0 0%	5 45%	0 $0%$	2 18%	8 73%

Fettgedruckt sind die höchsten Raten Kurstygedruckt sind die niedrigsten Raten Die rote Linie markiert einen Anstieg der Prävalenz nach der Therapie Die grüne, unterbrochene Linie markiert eine Zunahme der Prävalenz nach der Therapie

68

Um Vergleiche der Merkmalsprävalenzen vor und nach Therapie ziehen zu können, wurden nur Augen in die Analyse eingeschlossen, sofern auswertbare Bilder vor und nach der Therapie vorhanden waren. Von den 13 untersuchten Augen der DLC Gruppe benötigten 9 eine Nachbehandlung, dies entspricht 70%. Von den 8 untersuchten IVB behandelten Augen hingegen erhielten nur 2 (25%) eine Nachbehandlung. Dieses relativ schlechte Ergebnis der DLC Gruppe könnte dadurch erklärbar sein, dass gelaserte Kinder nur dann einer zusätzlichen FA-Untersuchung unterzogen wurden, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Progression bestand. Die Fluoreszenz-Angiographie ist eine relativ unkomplizierte Untersuchung, welche die Klassifikation und Diagnostik okulärer Erkrankungen optimiert. So kann sie zur weiteren Therapieentscheidung herangezogen werden. Dennoch bedeutet jede Untersuchung an Frühgeborenen einen potentiellen Stressfaktor, weshalb diese, nur wenn ein notwendiger Zugewinn an Informationen erreicht werden kann, durchgeführt werden sollte. IVB behandelte Kinder hingegen benötigen eine höhere Anzahl an Nachbehandlungen, da das Risiko einer späten Reaktivierung der Erkrankung nach initialer Progression besteht. Durch das schlechtere Outcome der DLC Gruppe im Vergleich zur IVB Gruppe besteht jedoch die Gefahr eines Zuordnungsfehlers und somit einer Fehlinterpretation der Ergebnisse. Um dies zu verhindern, erfolgte die Auswertung der einmalig erfolgreich behandelten und nachbehandelten Kinder separat. Dies verursachte jedoch kleine Patientenanzahlen, die keine statistischen Aussagen erlaubten. Betrachtet man im Vergleich dazu die Auswertung aller Augen, unabhängig davon, ob die Bilder sowohl vor als auch nach der Therapie erhoben wurden oder ein Therapieerfolg vorlag, so fällt allerdings auf, dass die Hauptergebnisse der Analyse gleich bleiben (siehe Tabelle 13, S.68). In beiden Auswertungen zeigte sich eine Abnahme der Merkmale 4 und 5 mit einem größeren Einfluss durch IVB; das Vorliegen des 1. Merkmals in allen Augen sowie dessen Abnahme nach der Therapie; eine Zunahme der Merkmale 3 und 10 nach IVB sowie ein annähernd 100% iges Vorliegen des Merkmal 2b nach IVB. Dies stärkt die Interpretierbarkeit der Ergebnisse, trotz der geringen Anzahl an Patienten.

Zusammenfassend zeigte sich, dass sich die Effektivität beider Therapien anhand des Einflusses auf die Gefäßmerkmale nachvollziehen lässt. Dabei scheint IVB einen deutlicheren Einfluss auf die Veränderung der Merkmale zu haben und zu einer annähernd physiologischen Vaskularisierung zu führen.

5.2 Schwierigkeiten der Klassifikation

Die Frühgeborenenretinopathie ist eine akute, progredient verlaufende Erkrankung. Die Entscheidung über die Therapiebedürftigkeit erfolgt gemäß den Empfehlungen der DOG nach der Klassifikation der Erkrankung. Jedoch birgt eben diese Einteilung Schwierigkeiten. So konnten einige Studien eine mangelnde Zuverlässigkeit der Einteilung in Stadien und Zonen sowie bei der Detektion der Plus-Disease zeigen (76-81). Campbell et al. fanden, dass es bei der Untersuchung von Fundusbildern von an ROP erkrankten Augen in 40% der untersuchten Augen zu Diskrepanzen der Einteilung in Stadien zwischen zwei erfahrenen Untersuchern kam (78). Chiang et al. fanden weiterhin bei 10 Untersuchern abweichende Angaben bezüglich der Lokalisation der Fovea und darauf aufbauend unterschiedliche Einteilungen der ersten Zone (77). Eine besondere Herausforderung stellt auch die Diagnostik der APROP dar (81,82). Die aggressive progrediente Form der Erkrankung zeichnet sich durch ein besonders schnelles Voranschreiten aus und stellt die schwerste Verlaufsform der ROP dar. Unbehandelt kommt es fast immer zu einer Progression der Erkrankung bis zum Stadium 5, sodass ein abwartendes Verhalten in diesen Fällen nicht zu empfehlen ist (5). Die Behandlung der ROP mit DLC zeigt im Vergleich zu den anderen Stadien relativ schlechte Ergebnisse (142–144). Einige Studien konnten nach IVB bessere Ergebnisse erzielen (127,136,145), jedoch stellt auch hierbei die Behandlung eine Herausforderung dar. Die APROP bedingt häufiger als andere Verlaufsformen der Erkrankung einen Misserfolg der Therapie mit IVB. Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) spricht keine eindeutige Empfehlung zur Behandlung der APROP mit IVB aus, so dass sie derzeit mit IVB, DLC oder einer Kombination beider Methoden behandelt werden kann (62). Welches Verfahren die geeignetere Methode ist, ist noch nicht abschließend geklärt. Im Rahmen dieser Studie wurden Augen, bei denen eine APROP diagnostiziert wurde, stets mit IVB behandelt.

Im Fokus der vorliegenden Arbeit stand die Behandlung der ROP in St. 3+ mit pZ II mit IVB oder Laser. Dabei fiel auf, dass die Nachbehandlungsrate nach DLC zur pZ II relativ hoch war (29%). Aufgrund der Schwierigkeiten der Diagnostik der APROP stellte sich die Frage, ob einige der Kinder, die ursprünglich als ROP mit St. 3+ in der pZ II klassifiziert und behandelt wurden, auch als APROP gelten könnten, so dass eine erneute Evaluierung der Einteilung sinnvoll erschien. Diese ergab sich in einer verblindeten Klassifikation der ursprünglich als St. 3+ pZ II eingestuften Augen anhand von Fundusbildern zum unmittelbaren Zeitpunkt vor der Therapie durch eine erfahrene Ophthalmologin.

Dabei ergab sich, dass 8 Augen auch als APROP klassifiziert werden könnten. Für 4 weitere Augen wurde nun eine aZ II diagnostiziert. Ein Kind wurde aufgrund eines sich voneinander unterscheidenden Befundes des rechten und linken Auges aus der Studie ausgeschlossen.

So ergibt sich eine erneute Auswertung der epidemiologischen und klinischen Daten, welche in Tabelle 13 veranschaulicht ist. Die Analysen der Gefäßänderungen und der Auswachsrate der Gefäße in die Peripherie sind von dieser nachträglichen Auswertung in ihrer Aussagekraft nicht betroffen, allein die Nachbehandlungsrate ändert sich dadurch.

Sie liegt für das Stadium 3+ in der pZ II bei 13% (n=5/19). Damit ist sie vergleichbar mit der Nachbehandlungsrate nach IVB (15%). Dies relativiert die zuvor beschriebene höhere Therapieerfolgsrate nach der IVB Behandlung aufgrund einer anderen Einschätzung der Schwere der ROP.

Für eine Beurteilung des Therapieerfolges ist es wichtig, gleiche Schweregerade der Erkrankung, die mit IVB oder DLC behandelt wurden, zu vergleichen.

Dabei ist aus mehreren Studien bekannt, dass Experten durchaus unterschiedliche Einschätzungen haben können (78,146,147).

Abschließend sprechen auch diese Ergebnisse dafür, dass eine eindeutige Therapieempfehlung für die Behandlung des St 3+ in der pZ II mit Bevacizumab nicht ausgesprochen werden kann.

		DLC (n=27 Kinde	r)	(1	IVB n=23 Kinde	r)
ROP Stadium:	St	. 3+		St.	3+	
ROP-Zone:	aZ II (n=4)	pZ II (n=19)	(<i>n=4</i>)	pZ 11 (n=7)	Z. I (n=8)	(n=8)
GA (W+T)	$25+1 \pm 15t$	$25{\pm}1\pm12t$	$24{+}6\pm5t$	$24{+}6\pm7t$	$24{+}2\pm11$	$24{+}1\pm~8t$
GG (g)	678 ± 127	660 ± 166	510 ± 175	686 ± 150	608 ± 217	637 ± 135
Geschlecht: männlich	75 %	68 %	50%	71 %	88%	63%
Anzahl an behandelten Augen	8	38	8	13	16	16
Anzahl an ausgewerteten Augen	8	38	8	13	12	14
Wochen bis zur 1. Therapie (W+T)	$12+3\pm 8T$	$12 \pm 0 \pm 18T$	13+0 ±11T	$11+0 \pm 7T$	$10+0\pm 8T$	10+1 ± 9T
Therapieerfolg nach 1. Therapie	4 (50%)	33 (87%)	0 (0%)	11 (85%)	8 (67%)	4 (29%)
Frühe Nachbehandlung	4 (50%)	5 (13%)	8 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (21%)
Wochen bis zur Nachbehandlung (W+T)	$3+1\pm 6T$	5+0 ± 10T	$5+2\pm9T$			$1 + 2 \pm 3T$
Späte Nachbehandlung	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (15%)	4 (33%)	7 (50%)
Wochen bis zur Nachbehandlung (W+T)				8+1	10+1 ± 9T	$11+2 \pm 5T$
Netzhautablösung	0 (0%)	0 (0%)	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (21%)
ROP: Ret	tinopathy of	prematurity		Mittelwer	$t \pm Standarda$	abweichung

Tabelle 14: Epidemiologische und klinische Details nach verblindeter Stadien undZoneneinteilung der DLC Gruppe durch eine erfahrene Ophthalmologin

DLC: Diode-laser coagulation IVB: intravitreal bevacizumab injection Plus-Disease +: aZ II: anteriore Zone II pZ II: posteriore Zone II Zone I ZI: APROP: Aggressive-posteriore ROP Wochen W: T: Tage

5.3. Limitationen

ROP ist eine seltene Erkrankung: Deutschlandweit werden jährlich nur ca. 400-600 Kinder, die an eine ROP erkrankten, behandelt. Obwohl es sich um eine multizentrische Studie handelte, war eine Limitation dieser Studie die kleine Stichprobengröße, die keine statistische Aussage ermöglicht. Im Rahme dieser Dissertation wurden nur Kinder eingeschlossen, die zwischen 2009 und 2016 in Gießen, Siegen oder Fulda geboren wurden und vom Team der Gießener Universitätsaugenklinik mit IVB oder DLC behandelt wurden. Um den Einfluss der Therapien auf die retinalen Gefäße ziehen zu können, wurden von diesen Kindern alle Augen mit ROP in pZ II hinsichtlich der Gefäßpathologien in FA-Bildern untersucht. Jedoch wurde nicht bei allen Kindern eine FA-Untersuchung durchgeführt. Eine Interpretation des Einflusses der Therapie war nur möglich, wenn FA Bilder vor und nach der Behandlung verfügbar waren. Allerdings war der Anteil der gelaserten Augen, die eine Nachbehandlung erforderten, sehr hoch. Um einen Zuordnungsbias zu verhindern, wurden die erfolgreich behandelten und die nachbehandelten Kinder separat untersucht. Um eine möglichst korrekte Methodik zu ermöglichen, wurde daher eine geringe Anzahl an Probanden in Kauf genommen.

Eine zweite wichtige Limitation ist die kurze Zeitspanne nach Therapie, in der FA-Aufnahmen ausgewertet wurden. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, was bedeutet, dass alle bereits erhobenen Daten gesammelt und ausgewertet wurden. Das Standardverfahren zur Diagnostik und Nachuntersuchung der Frühgeborenenretinopathie ist die Aufnahme von Fundus-Bildern und die indirekte Ophthalmoskopie. Beides eignet sich jedoch nicht zur genauen Auswertung von Gefäßpathologien. FA-Aufnahmen werden nur additiv durchgeführt, wenn diese Untersuchungen keinen ausreichenden Informationsgewinn ermöglichen. In vergleichbaren retrospektiven Studien nach IVB war ein deutlich längerer Zeitraum an Nachuntersuchungen möglich. Dies lag an dem höheren Risiko für ein spätes Rezidiv, das typisch ist für die IVB Behandlung. Kinder, die initial gelasert wurden, wurden jedoch deutlich seltener nachuntersucht. Interessant wäre jedoch eine prospektive Studie, die über einen längeren Zeitraum die vaskulären Veränderungen untersucht.

Bei der Auswertung und Ausmessung der FA-Bilder ist auch zu beachten, dass Messfehler denkbar sind. Diese ergeben sich durch individuell unterschiedliche Festlegung der Vaskularisationsgrenze und der Makula, Diagnostikfehler sowie die Verzerrung der Krümmung der Netzhaut auf einem zweidimensionalen Bild. Insbesondere die Messung des Gefäßwachstums nach der DLC darf daher nicht als absoluter Wert betrachtet werden und eine eindeutige Interpretation ist ohne Standardabweichung nicht möglich. Jedoch zeigt sich die Tendenz, dass die Gefäße weiter- und über die Lasernarben hinauswuchsen.

6. Schlussfolgerung

Sowohl die intravitreale Injektion des VEGF-Antikörpers Bevacizumab als auch die Destruktion der Retina durch Dioden-Laser-Photokoagulation führen zu einem guten Behandlungserfolg. IVB scheint hierbei einen höheren Einfluss auf die Gefäßpathologien zu haben und zu einer vollständigen und tendenziell physiologischen Vaskularisierung zu führen. Auch nach der DLC Behandlung zeigte sich eine voranschreitende Vaskularisierung, selbst auf dem Boden vernarbter NH-Bereiche aufgrund der offensichtlich relativ gering geschädigten inneren Netzhaut. Dies hängt davon ab, wie stark die initialen Laserläsionen gewählt werden und könnte in anderen Behandlungszentren anders sein. Dieses Ergebnis wurde bisher in keiner vorherigen Studie beschrieben. Die Vaskularisationsgrenzen nach DLC. in einem Untersuchungszeitraum von bis zu 7 Wochen, überschritt jedoch niemals die aZ II und ermöglicht keine Sehfunktion in diesem Bereich (peripheres Gesichtsfeld), wie es potentiell nach IVB möglich wäre. Anhand von Ultra-Weitwinkel Aufnahmen konnte zusätzlich 12 Jahre nach der Therapie eine vollständige Vaskularisierung beschrieben werden. Weiterhin zeigten auch über die Lasergrenzen hinausgewachsene Gefäße Pathologien, welche nach IVB abnahmen- wie Leckage, Hyperfluoreszierende Läsionen und kapilläre Veränderungen. Diese pathologischen Gefäße können auch nach Lasertherapie zu späten Komplikationen wie Glaskörperblutung oder traktiver Netzhautablösung führen, die auch in der Literatur beschrieben sind (75). Daher sollten alle Kinder mit ROP, unabhängig von der Behandlungsart und sogar nach spontaner Rückbildung regelmäßig augenärztlich kontrolliert werden, so wie es auch in den Leitlinien angegeben ist (3).

7. Zusammenfassung

Einleitung: Die ROP ist eine seltene proliferative, vaskuläre Erkrankung; unbehandelt kann sie rasch zur Erblindung führen. Zur Behandlung werden derzeit zwei Verfahren angewandt: die Zerstörung avaskulärer NH-Bereiche durch Dioden-Laser-Photokoagulation (DLC) oder die intravitreale Injektion des VEGF-Antikörpers Bevacizumab (IVB). DLC zeigt eine gute Wirksamkeit für Zone II Erkrankungen, IVB hingegen kommt derzeit vor allem im posterioren Pol zum Einsatz (pZ II und Z I; APROP). Ziel dieser Dissertation war, die Auswirkung der Therapien bei pZII ROP auf das periphere Vaskularisationsmuster zu vergleichen.

Methoden: Dies war eine retrospektive multizentrische Studie. 51 Kinder wurden mit IVB (n=23) oder mit DLC (n=28) behandelt. Augen, die an einer pZ II erkrankten, wurden hinsichtlich 10 FA-Merkmalen untersucht (IVB n=8; DLC n=13). Weiterhin wurde das Gefäßwachstum nach erfolgter DLC untersucht.

Ergebnisse/Diskussion: Beide Therapien zeigten eine gute Wirksamkeit zur Behandlung der pZ II. Die Nachbehandlungsrate nach IVB lag bei 15%, die nach DLC bei 29%. Nach der DLC Behandlung wuchsen die Gefäße weiter und über die Lasernarben hinaus. Eine vollständige Vaskularisierung, wie nach IVB beschrieben, lag in keinem Auge vor. Beide Therapien zeigten einen Einfluss auf die Häufigkeit der FA-Merkmale. Hyperfluoreszierende Läsionen und kapilläre Veränderungen nahmen nach beiden Behandlungen ab, jedoch stärker nach IVB. Dies könnte als größerer Einfluss der IVB Therapie auf Gefäßveränderungen interpretiert werden. Hingegen zeigten unter anderem "naked shunts" eine Zunahme der Prävalenz nach IVB, jedoch nicht nach DLC. Dies könnte für eine annähernd normale Vaskularisierung nach IVB sprechen.

Schlussfolgerung: IVB hat eine niedrigere Nachbehandlungsrate, zeigt einen stärkeren Einfluss auf die Gefäßpathologien und kann zu einer annähernd physiologischen Vaskularisierung der NH führen. Auch nach DLC kommt es zu einem Weiterwachsen der Gefäße in und über die Lasernarben hinaus, wobei die Netzhaut in diesem Bereich ohne Sehfunktion ist. Vielmehr birgt es die Gefahr der überschießenden Proliferation von NH-Gefäßen mit der Gefahr für Spätkomplikationen. Aufgrund der geringen Probandenanzahl und in Anbetracht der Gefahr von systemischen Nebenwirkungen nach IVB lässt sich jedoch keine eindeutige Empfehlung für die IVB Behandlung bei ROP in pZII benennen, auch wenn sie tendenziell effektiver zu sein scheint.

8. Summary

Introduction:

ROP is a rare vasoproliferative disease. If untreated, it can rapidly lead to blindness. Currently, two treatment options exist – destruction of avascular retinal areas by diodelaser-photocoagulation (DLC) or intravitreal injection of VEGF antibodies like bevacizumab (IVB). DLC has been shown to be effective for Zone II diseases, whereas IVB is mostly used to treat ROP in the posterior pole (pZ II and Z I, APROP). The aim of this study was to compare the effect of these treatment options on the vascular pattern of ROP in pZ II.

Methods: This was a retrospective multicentre study. Fifty-one infants were treated with IVB (n=23) or DLC (n=28) for ROP. Eyes affected by ROP in pZ II were examined for a list of 10 FA-features (IVB n = 8, DLC n = 13). Additionally, the vascular outgrowth after DLC was analysed.

Results/Discussion: Both IVB and DLC were effective in treating ROP in pZ II. Retreatment rates were 15% after IVB and 29% after DLC. After treatment with DLC, vascular growth continued beyond laser-scarred tissue. However, a full vascularisation of the retina as reported after treatment with IVB was not observed. Both treatment modalities affected the prevalence of FA-features. Prevalence of hyperfluorescent lesions and capillary tuft formation decreased as an effect of either treatment, but to a larger extent after IVB. This may indicate a stronger effect on vascular changes of IVB. In contrast, the prevalence of other features like naked shunts increased after IVB, but not after DLC. Altogether, IVB may be associated with a more physiological vascularisation. Conclusion: IVB exhibited a slightly lower retreatment rate, showed a stronger effect on vascular changes and led to a more physiological vascularisation of the retina. However, DLC was also associated with further vascular outgrowth, however without functional vision in the scarred tissue. Proliferation of retinal vessels in the peripheral retina may lead to late retinal complications. Even though IVB seems to be more effective in treating ROP in pZII, the results of this study cannot provide a clear recommendation for either therapeutic option due to the small sample size and the eventual risk of systemic side effects of IVB.

Abbildungsverzeichnis

	S.
Abb. 1: Physiologische Entwicklung der NH und Pathogenese ROP	5
Abb. 2: ROP Stadium 1	9
Abb. 3: ROP Stadium 2	10
Abb. 4: ROP Stadium 3	10
Abb. 5: Schematische Darstellung ROP St. 4 und 5	11
Abb. 6: Einteilung der ROP in Zonen	12
Abb. 7: ROP Stadium 3 mit deutlichem Plus-Disease	13
Abb. 8: Erläuterung der Messmethode	24
Abb. 9: Lokalisation der Fovea	25
Abb. 10: Bestimmung der Fovea mittels Überlagerung	26
Abb. 11: Bestimmung der Fovea	27
Abb. 12: Überlagerung von FA-Bildern	28
Abb. 13: FA-Überlagerungsbild	35
Abb. 14: Ultra-Weitwinkel Aufnahme: Fall A, temporal	38
Abb. 15: Ultra-Weitwinkel Aufnahme: Fall A, nasal	39
Abb. 16: Ultra-Weitwinkel Aufnahme: Fall B	40
Abb. 17: FA- Merkmale 1-5	44
Abb. 18: FA-Merkmal 7	46
Abb. 19: FA-Merkmale im Bereich der Makula	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Therapieindikation in Abhängigkeit vom Stadium und der Zone	16
Tabelle 2: Definition der FA-Merkmale	29
Tabelle 3: Epidemiologische und klinische Auswertung	32
Tabelle 4: Therapieerfolg und Nachbehandlungen (ROP Stadium 3+ in pZII)	33
Tabelle 5: Refraktion nach DLC oder IVB	34
Tabelle 6: Ergebnisse der Messung des NH-Gefäßwachstums	36
Tabelle 7: Ultra-Weitwinkel Aufnahmen	37
Tabelle 8: Prävalenz der FA-Merkmale - vaskularisierten / avaskulären NH	45
Tabelle 9: Prävalenz der FA-Merkmale - vaskularisierten NH	47
Tabelle 10: Prävalenz der FA-Merkmale - Makula	49
Tabelle 11: Vergleich der Therapieeffektivität DLC und IVB	57
Tabelle 12: Literaturrecherche Vergleich Refraktionsfehler nach DLC und IVB	59
Tabelle 13: Auswertung der FA-Merkmale in Abhängigkeit der Patientenkohorte	68
Tabelle 14: Epidemiologische und klinische Details nach Re-Klassifikation	72

Abkürzungsverzeichnis

A.:	Arterie
Abb.	Abbildung
APROP:	Agressive posterior ROP
aZ II:	Anteriore Zone II
BEAT-ROP:	Bevacizumab eliminates the angiogenetic threat of Retinopathy of
	Prematurity
DD:	Durchmesser des Discus n. optici
DLC:	diode-laser-coagulation
Dpt:	Dioptrien
ETROP	Early-Treatment-of-Retinopathy-of-Prematurity
FA:	Fluoreszenzangiographie
HIF-alpha:	Hypoxie-induzierter Faktor alpha
HWZ:	Halbwertszeit
IC-ROP:	International Classification of Retinopathy of Prematurity'
IGF-1:	Insulin-growth-factor
IVB:	Intravitreale Injektion von Bevacizumab
J:	Jahr
Laser:	light amplificationy stimulated emission of radation
M:	Monat
N.:	Nervus
NH:	Netzhaut
PMA:	Postmenstruales Alter
PMW:	Postmentruale Woche
pz II:	posteriore Zone II
ROP:	Retinopathy of prematurity
SE:	Sphärisches Äquivalent
SSM:	Schwangerschaftsmonat
SSW:	Schwangerschaftswoche
Т.:	Tage
V.:	Vene
VEGF:	Vascular endothelial growth factor

W.:	Wochen
WHO:	World Health organisation
Z.:	Zone
+	

Literaturverzeichnis

- 1. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. The Lancet. 1997;350(9070):12–4.
- Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. Early Human Development. 2008;84(2):77–82.
- Jandeck C, Kellner U, Lorenz B, Seiberth V. Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen. Der Ophthalmologe. 2008 Jan 13;105(1):81–90.
- International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. International Ophthalmology. 1985;8(1):3–10.
- International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. Archives of Ophthalmology. 2005 Jul 1;123(7):991.
- 6. McNamara JA, Tasman W, Brown GC, Federman JL. Laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 1991 May 1;98(5):576–80.
- Hammer ME, Pusateri TJ, Hess JB, Sosa R, Stromquist C. Threshold retinopathy of prematurity. Transition from cryopexy to laser treatment. Retina (Philadelphia, Pa). 1995;15(6):486–9.
- Ling CS, Fleck BW, Wright E, Anderson C, Laing I. Diode laser treatment for retinopathy of prematurity: structural and functional outcome. The British journal of ophthalmology. 1995 Jul;79(7):637–41.
- 9. Jandeck C, Kellner U, Heimann H, Foerster M. Koagulationstherapie bei Frühgeborenenretinopathie. Der Ophthalmologe. 2005;102(1):33–8.
- Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. New England Journal of Medicine. 2011 Feb 17;364(7):603–15.
- Howson CP, Kinney M V, McDougall L, Lawn JE, Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born Toon Soon: Preterm birth matters. Reproductive Health. 2013;10(Suppl 1):S1.
- 12. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al.

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. The Lancet. 2012;379(9832):2162–72.

- Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. Reproductive Health. 2013;10(Suppl 1):S2.
- 14. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, Sakkeus L, et al. Preterm birth time trends in Europe : a study of 19 countries. 2013;9–15.
- A.Weichert1, T.M.Weichert2, R. L. Bergmann1, W. Henrich1, K.D. Kalache3, R. Richter4, J.Neymeyer5 KEB. Factors for Preterm Births in Germany – An Analysis of Representative German Data (KiGGS). 2015;819–26.
- Delnord M, Blondel B, Zeitlin J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2015;27(2):133–42.
- Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010;10(Suppl 1):S1.
- Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. The Lancet. 2008 Jan;371(9608):261–9.
- VanderWeele TJ, Lantos JD, Lauderdale DS. Rising preterm birth rates, 1989-2004: Changing demographics or changing obstetric practice? Social Science & Medicine. 2012 Jan;74(2):196–201.
- McClamrock HD, Jones HW, Adashi EY. Ovarian stimulation and intrauterine insemination at the quarter centennial: implications for the multiple births epidemic. Fertility and Sterility. 2012 Apr;97(4):802–9.
- Blondel B, Macfarlane A, Gissler M, Breart G, Zeitlin J. General obstetrics: Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2006 Apr 24;113(5):528–35.
- 22. WHO | Preterm birth. WHO. World Health Organization; 2016.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. The Lancet. 2008;371(9606):75–84.
- 24. Welsch U. Sinnnesorgane. In: Welsch U, editor. Lehrbuch Histologie. 3. Auflage.

München: Elsevier, Urban & Fischer; 2010. p. 147–52.

- 25. Nasemann J. Netzhaut (Retina). In: Sachsenweger M, editor. Duale Reihe-Augenheilkunde. 2. vollst. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003. p. 248–301.
- 26. Trepel M. Sinnesorgane. In: Trepel M, editor. Neuroanatomie : Struktur und Funktion. 5. Auflage. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2012. p. 315–56.
- Rassow J. Nervensystem. In: Rassow joachim, Hauser Karin, Netzker Roland DR, editor. Duale Reihe-Biochemie. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012. p. 778–816.
- 28. Kirsch J. Auge-Sehorgan. In: Aumüller, Gerhard; Aust, Gabriele; Doll, Andreas; Engele, Jürgen; Kirsch, Joachim; Mense, Siegfried; Reißig, Dieter; Salvetter, Jürgen; Schmidt, Jürgen; Schmitz, Frank; Schulte, Erik; Spanel-Borowski, Katharina; Wolff, Werner; Wurzinger, Laurenz J.; Zilch H-G, editor. Duale Reihe-Anatomie. 2. überarb. Georg Thieme Verlag; 2010. p. 952–75.
- Ulfig N. Sinnesorgane: Auge und Ohr. In: Kurzlehrbuch Embryologie. 2., überar. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009. p. 143–51.
- Joussen AM, Kirchhof B, Gottstein C. Molekulare mechanismen der vaskulogenese und angiogenese: Möglichkeiten antiangiogener therapie. Ophthalmologe. 2003;100(4):284–91.
- Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: Roles of vasculogenesis and angiogenesis. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2000;41(5):1217–28.
- 32. Fleck BW, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. Early Human Development. 2008;84(2):83–8.
- Stahl A, Lagrèze WA, Agostini HT. Pathogenese der Frühgeborenenretinopathie. Der Ophthalmologe. 2012 Dec 6;109(12):1174–81.
- Krohne TU. Frühgeborenenretinopathie. Der Ophthalmologe. 2012;109(12):1173–1173.
- 35. Lorenz B. Aktuelle augenärztliche Aspekte der akuten Retinopathia praematurorum. Ophthalmologe. 2008;105(12):1092–100.
- Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. Seminars in Neonatology. 2003 Dec;8(6):469–73.
- 37. Kawai K, Uchida T, Mukai M, Muramatsu K, Kohmura Y, Furuta N, et al. Placental tissue oxygen saturation measured using tissue oximetry is related to placental gas exchange. Placenta. 2016 Oct 1;46:105–6.

- 38. Sitzmann FC, Bartmann P. Duale Reihe-Pädiatrie. Thieme; 2007.
- Smith LE, Wesolowski E, Mclellan A, Kostyk SK, D'amato R, Sullivan R, et al. Oxygen-induced retinopathy in the mouse, Invest. Ophthalmol Vis Sci. 1994;35(1):101–11.
- 40. Bertelmann E, Buser A, Geerling G, Kellner U. Augenheilkunde up2date. 2015;601–14.
- 41. Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. The Lancet. 2013;382(9902):1445–57.
- 42. Kim T, Sohn J, Pi S, Hee Y. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. 2004;130–4.
- Rivera JC, Sapieha P, Joyal JS, Duhamel F, Shao Z, Sitaras N, et al. Understanding retinopathy of prematurity: Update on pathogenesis. Neonatology. 2011;100(4):343–53.
- 44. Hartnett ME. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. Survey of Ophthalmology. 2017;62(3):257–76.
- 45. Stahl A, Agostini H, Jandeck C, Lagrèze W. Pharmakologische Therapie der Frühgeborenenretinopathie. Spektrum der Augenheilkunde. 2011;25(5):319–30.
- 46. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, et al. Increased dietary intake of ω-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. Nature Medicine. 2007 Jul 24;13(7):868–73.
- Chen J, Stahl A, Hellstrom A, Smith LE. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. Current opinion in pediatrics. 2011 Apr;23(2):173-8.
- Oberacher-Velten I, Segerer · H, Helbig · H. Augenärztliches Screening bei Frühgeborenen. Ophthalmologe. 2012;109:1182–8.
- 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. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2009;247(9):1251–62.
- 50. Lorenz B, Stieger K, Jäger M, Mais C, Stieger S, Andrassi-Darida M, et al. Retinal vascular development with 0.312 mg intravitreal bevacizumab to treat severe posterior retinopathy of prematurity: A longitudinal fluorescein angiographic study. Retina. 2016;37(1):1–15.
- 51. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised

Indications for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. Archives of Ophthalmology. 2003 Dec 1;121(12):1684.

- 52. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Arch Ophthalmol. 1988;106(4):471–9.
- 53. Krohne TU, Aisenbrey S, Holz FG. Aktuelle Therapieoptionen bei Frühgeborenenretinopathie. Der Ophthalmologe. 2012 Dec 6;109(12):1189–97.
- Axer-Siegel R, Snir M, Cotlear D, Maayan A, Frilling R, Rosenbaltt I, et al. Diode laser treatment of posterior retinopathy of prematurity. The British journal of ophthalmology. 2000 Dec;84(12):1383–6.
- 55. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. In: Cochrane Database of Systematic Reviews. NIH Public Access; 2014. p. CD005139.
- Hard A-L, Hellström A. On safety, pharmacokinetics and dosage of bevacizumab in ROP treatment - A review. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. 2011;100(12):1523–7.
- Azad R, Chandra P. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. Indian journal of ophthalmology. 2007;55(4):319; author reply 320.
- 58. Sangtam T, Vinekar A, Maheshwar B, Dogra MR, Eong K-GA. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post-laser photocoagulation anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity. Indian journal of ophthalmology. 2007;55(4):317; author reply 317-8.
- 59. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, Regadas I, Travassos AS, Esperancinha FE, et al. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. Ophthalmic surgery, lasers & imaging : the official journal of the International Society for Imaging in the Eye. 2007;38(3):233–7.
- 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 journal of ophthalmology. 2007;55(1):75–6.
- 61. 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. American Journal of Ophthalmology. 2013;155(1):150-8.

- 62. Deutsche Ophthalmologischen Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft , der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zum Einsatz von Bevacizumab in der Therapie der Frühgeborenenretinopathie Kernaussagen der Stellungnahme. 2011. S. 1–13.
- 63. Stahl A, Krohne TU, Eter N, Oberacher-Velten I, Guthoff R, Meltendorf S, et al. Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity. JAMA Pediatrics [Internet]. 2018; Available from: http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2017. 4838
- 64. Mintz-Hittner HA, Best LM. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. Current Opinion in Pediatrics. 2009;21(2):182–7.
- Mintz-Hittner HA, Kuffel RR. Intravitreal Injection of Bevacizumab (Avastin) for Treatment of Stage 3 Retinopathy of Prematurity in Zone I or Posterior Zone Ii. Retina. 2008;28(6):831–8.
- 66. Rote Liste [Internet]. [cited 2017 Jul 18]. Available from: https://online.roteliste.de/
- 67. Dithmar S (Stefan), Holz FG. Fluoreszenzangiographie in der Augenheilkunde : Fluoreszein-Angiographie, Indozyaningrün-Angiographie, Fundus-Autofluoreszenz. Springer Medizin; 2008. 226 p.
- 68. Niemeijer M, Abramoff MD, van Ginneken B. Automated localization of the optic disc and the fovea. Conference proceedings : . Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference. 2008;2008:3538–41.
- Tobin KW, Chaum E, Priya Govindasamy V, Karnowski TP. Detection of anatomic structures in human retinal imagery. IEEE Transactions on Medical Imaging. 2007;26(12):1729–39.
- Fleming AD, Goatman K a, Philip S, Olson J a, Sharp PF. Automatic detection of retinal anatomy to assist diabetic retinopathy screening. Physics in Medicine and Biology. 2007;52(2):331–45.
- 71. Niemeijer M, Abràmoff MD, van Ginneken B. Fast detection of the optic disc and fovea in color fundus photographs. Medical Image Analysis. 2009;13(6):859–70.

- 72. Lepore D, Molle F, Pagliara MM, Baldascino A, Angora C, Sammartino M, et al. Atlas of fluorescein angiographic findings in eyes undergoing laser for retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 2011;118(1):168–75.
- Lepore D, Quinn GE, Molle F, Baldascino A, Orazi L, Sammartino M, et al. Intravitreal bevacizumab versus laser treatment in type 1 retinopathy of prematurity: Report on fluorescein angiographic findings. Ophthalmology. 2014;121(11):2212–9.
- Lepore D, Quinn GE, Molle F, Orazi L, Baldascino A, Ji MH, et al. Follow-up to Age 4 Years of Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity Intravitreal Bevacizumab Injection versus Laser: Fluorescein Angiographic Findings. Ophthalmology. 2017;1–9.
- 75. Ruth A, Hutchinson AK, Baker Hubbard G. Late vitreous hemorrhage in patients with regressed retinopathy of prematurity. Journal of AAPOS. 2008;12(2):181–5.
- 76. Yonekawa Y, Thomas BJ, Thanos A, Todorich B, Drenser KA, Trese MT, et al. THE CUTTING EDGE OF RETINOPATHY OF PREMATURITY CARE: Expanding the Boundaries of Diagnosis and Treatment. Retina. 2017;
- 77. Chiang MF, Thyparampil PJ, Rabinowitz D. Interexpert Agreement in the Identification of Macular Location in Infants at Risk for Retinopathy of Prematurity. Archives of Ophthalmology. 2010 Sep 1;128(9):1153.
- Campbell JP, Ryan MC, Lore E, Tian P, Ostmo S, Jonas K, et al. Diagnostic Discrepancies in Retinopathy of Prematurity Classification. Ophthalmology. 2016;123(8):1795–801.
- 79. Patel SN, Klufas MA, Ryan MC, Jonas KE, Ostmo S, Martinez-Castellanos MA, et al. Color fundus photography versus fluorescein angiography in identification of the macular center and zone in retinopathy of prematurity. American journal of ophthalmology. 2015 May 1;159(5):950-7.e2.
- Klufas MA, Patel SN, Ryan MC, Patel Gupta M, Jonas KE, Ostmo S, et al. Influence of Fluorescein Angiography on the Diagnosis and Management of Retinopathy of Prematurity. Ophthalmology. 2015 Aug 1;122(8):1601–8.
- Gschließer A, Stifter E, Neumayer T, Moser E, Papp A, Pircher N, et al. Interexpert and Intra-expert Agreement on the Diagnosis and Treatment of Retinopathy of Prematurity. American Journal of Ophthalmology. 2015 Sep;160(3):553-560.e3.
- 82. Woo R, Chan RVP, Vinekar A, Chiang MF. Aggressive posterior retinopathy of

prematurity: a pilot study of quantitative analysis of vascular features. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2015 Feb 21;253(2):181–7.

- 83. Clark DI, Hero M. Indirect diode laser treatment for stage 3 retinopathy of prematurity. Eye (London, England). 1994;8 (Pt 4):423–6.
- 84. Seiberth V, Linderkamp O, Vardarli I, Knorz MC, Liesenhoff H. Diode laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie. 1995 Aug;233(8):489–93.
- Deshpande DA, Chaturvedi M, Gopal L, Ramachandran S, Shanmugasundaram R. Treatment of threshold retinopathy of prematurity. Indian journal of ophthalmology. 1998 Mar;46(1):15–9.
- Lee GA, Hilford DJ, Gole GA. Diode laser treatment of pre-threshold and threshold retinopathy of prematurity. Clinical and Experimental Ophthalmology. 2004;32(2):164–9.
- Kieselbach GF, Ramharter A, Baldissera I, Kralinger MT. Laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: Structural and functional outcome. Acta Ophthalmologica Scandinavica. 2006;84(1):21–6.
- Kim JE, Lee AC. Demographic Changes and Response to Laser Treatment in Threshold Retinopathy of Prematurity: 10-Year Experience. Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus. 2010 Jul 1;47(4):231–5.
- Jalali S, Kesarwani S, Hussain A. Outcomes of a protocol-based management for zone 1 retinopathy of prematurity: The Indian Twin Cities ROP screening program report number 2. American Journal of Ophthalmology. 2011;151(4):719–24.
- 90. Nicoară S-D, Cristian C, Irimescu I, Stefanut A-C, Zaharie G. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: outcomes after 7 years of treatment. Journal of pediatric ophthalmology and strabismus. 2014 Nov 19;51(1):39–45.
- 91. Shan H, Ni Y, Xue K, Yu J, Huang X. Type 1 Retinopathy of Prematurity and Its Laser Treatment of Large Preterm Infants in East China. Chan-Ling T, editor. PLOS ONE. 2015 Dec 16;10(12):e0144313.
- 92. Fleming TN, Runge PE, Charles ST. Diode laser photocoagulation for prethreshold, posterior retinopathy of prematurity. American journal of ophthalmology. 1992 Nov 15;114(5):589–92.

- McNamara JA, Tasman W, Vander JF, Brown GC. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Arch Ophthalmol. 1992 Dec;110(12):1714–6.
- 94. Tsitsis T, Tasman W, McNamara JA, Brown G, Vander J. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. Transactions of the American Ophthalmological Society. 1997;95:231–6; discussion 237-45.
- 95. Yang CM. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi. 94(1–2):56–9.
- 96. Paysse EA, Lindsey JL, Coats DK, Contant CF, Steinkuller PG. Therapeutic outcomes of cryotherapy versus transpupillary diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 1999 Aug;3(4):234–40.
- 97. Azad RV, Pasumala L, Kumar H, Talwar D, Pal R, Paul VK, et al. Prospective randomized evaluation of diode-laser and cryotherapy in prethreshold retinopathy of prematurity. Clinical & Experimental Ophthalmology. 2004;32(3):251–4.
- Goggin M, O'Keefe M. Diode laser for retinopathy of prematurity Early outcome.
 British Journal of Ophthalmology. 1993;77(9):559–62.
- 99. Capone A, Diaz-Rohena R, Sternberg P, Mandell B, Lambert HM, Lopez PF. Diode-laser photocoagulation for zone 1 threshold retinopathy of prematurity. American journal of ophthalmology. 1993 Oct 15;116(4):444–50.
- 100. Ling CS, Fleck BW, Wright E, Anderson C, Laing I, Alexandra P. Diode laser treatment for retinopathy of prematurity: structural and functional outcome. British Journal of OphthalmologyBrJ Ophthalmol. 1995;79(79):637–41.
- 101. Noonan CP, Clark DI. Trends in the management of stage 3 retinopathy of prematurity. The British journal of ophthalmology. 1996 Apr;80(4):278–81.
- 102. González I, Ferrer C, Pueyo M, Melcon B, Ferrer E, Honrubia FM. Diode laser photocoagulation in retinopathy of prematurity. Eur J Ophthalmol. 1997;7(1):55–8.
- Foroozan R, Connolly BP, Tasman WS. Outcomes after laser therapy for threshold retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 2001;108(9):1644–6.
- 104. Récsán Z, Vámos R, Salacz G. Laser treatment of zone I prethreshold and stage 3 threshold retinopathy of prematurity. Journal of pediatric ophthalmology and strabismus. 40(4):204–7.

- 105. Axer-Siegel R, Maharshak I, Snir M, Friling R, Ehrlich R, Sherf I, et al. Diode laser treatment of retinopathy of prematurity: anatomical and refractive outcomes. Retina (Philadelphia, Pa). 2008;28(6):839–46.
- 106. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ, Galasso JM, Kapur R. Reactivation of Retinopathy of Prematurity After Bevacizumab Injection. Archives of Ophthalmology. 2012 Aug 1;130(8):1000.
- 107. Chen W, Binenbaum G, Karp K, Baumritter A, Pearson DJ, Maguire AM, et al. Late recurrence of retinopathy of prematurity after treatment with both intravitreal bevacizumab and laser. Journal of AAPOS. 2014;18(4):402–4.
- 108. Ittiara S, Blair MP, Shapiro MJ, Lichtenstein SJ. Exudative retinopathy and detachment: a late reactivation of retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab. Journal of AAPOS: the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2013 Jun;17(3):323–5.
- 109. Snyder LL, Garcia-Gonzalez JM, Shapiro MJ, Blair MP. Very Late Reactivation of Retinopathy of Prematurity After Monotherapy With Intravitreal Bevacizumab. Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina. 2016 Mar 1;47(3):280–3.
- 110. Hajrasouliha AR, Garcia-Gonzales JM, Shapiro MJ, Yoon H, Blair MP. Reactivation of Retinopathy of Prematurity Three Years After Treatment With Bevacizumab. Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina. 2017 Mar 1;48(3):255–9.
- 111. Kong L, Bhatt AR, Demny AB, Coats DK, Li A, Rahman EZ, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effects on serum vegf and igf-1 in infants with retinopathy of prematurity. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2015;56(2):956–61.
- 112. Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, et al. Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. The Lancet. 2019;
- 113. Rote Liste[®] Service GmbH, Lucentis[®] 10 mg/ml Injektionslösung/-in einer Fertigspritze; Ranibizumab 2,3 mg/1,65 mg, Stand 11/2020114. Wu W-C, Lien R, Liao P-J, Wang N-K, Chen Y-P, Chao A-N, et al. Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Related Factors After Intravitreous Bevacizumab Injection for Retinopathy of Prematurity. JAMA Ophthalmology. 2015 Apr 1;133(4):391.

- 115. Sato T, Wada K, Arahori H, Kuno N, Imoto K, Iwahashi-Shima C, et al. Serum concentrations of bevacizumab (Avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. American Journal of Ophthalmology. 2012;153(2):327-333.e1.
- 116. Hong YR, Kim YH, Kim SY, Nam GY, Cheon HJ, Lee SJ. Plasma Concentrations of Vascular Endothelial Growth Factor in Retinopathy of Prematurity After Intravitreal Bevacizumab Injection. Retina. 2015;35(9):1772–7.
- 117. Kandasamy Y, Hartley L, Rudd D, Smith R. The association between systemic vascular endothelial growth factor and retinopathy of prematurity in premature infants: a systematic review. British Journal of Ophthalmology. 2017;101(1):21–4.
- 118. Morin J, Luu TM, Superstein R, Ospina LH, Lefebvre F, Simard M-N, et al. Neurodevelopmental Outcomes Following Bevacizumab Injections for Retinopathy of Prematurity. Pediatrics. 2016;137(4):e20153218–e20153218.
- 119. Kuniyoshi K, Sugioka K, Sakuramoto H, Kusaka S, Wada N, Shimomura Y. Intravitreal injection of bevacizumab for retinopathy of prematurity. Japanese Journal of Ophthalmology. 2014 May 26;58(3):237–43.
- 120. Han J, Kim SE, Lee SC, Lee CS. Low dose versus conventional dose of intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity: a case series with pairedeye comparison. Acta Ophthalmologica. 2016 Mar 1;n/a-n/a.
- Harder BC, Von Baltz S, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. Acta Ophthalmologica. 2014;92(6):577–81.
- Harder BC, Baltz S von, Jonas JB, Schlichtenbrede FC. Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. 2011 Dec;27(6):623–7.
- 123. Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, Crouch ER, Hutchinson AK, Bhatt AR, et al. Assessment of lower doses of intravitreous bevacizumab for retinopathy of prematurity a phase 1 dosing study. JAMA Ophthalmology. 2017 Jun 1;135(6):654–6.
- 124. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR. Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: A 5-Year Retrospective Analysis. Ophthalmology. 2015 May;122(5):1008–15.

- 125. O'Keeffe N, Murphy J, O'Keefe M, Lanigan B. Bevacizumab compared with diode laser in stage 3 posterior retinopathy of prematurity: A 5 year follow up. Irish medical journal. 2016 Feb 19;109(2):355.
- 126. Mueller B, Salchow DJ, Waffenschmidt E, Joussen AM, Schmalisch G, Czernik C, et al. Treatment of type I ROP with intravitreal bevacizumab or laser photocoagulation according to retinal zone. British Journal of Ophthalmology. 2016;1–6.
- 127. Gunay M, Celik G, Gunay BO, Aktas A, Karatekin G, Ovali F. Evaluation of 2year outcomes following intravitreal bevacizumab (IVB) for aggressive posterior retinopathy of prematurity. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. 2015;78(5):300–4.
- 128. Harder BC, Schlichtenbrede FC, Von Baltz S, Jendritza W, Jendritza B, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: Refractive error results. American Journal of Ophthalmology. 2013;155(6).
- 129. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, Hunt MG, Norman AA, Packwood EA, et al. Refractive Outcomes Following Bevacizumab Monotherapy Compared With Conventional Laser Treatment. JAMA Ophthalmology. 2014 Nov 1;132(11):1327.
- 130. Gunay M, Sekeroglu MA, Bardak H, Celik G, Esenulku CM, Hekimoglu E, et al. Evaluation of Refractive Errors and Ocular Biometric Outcomes after Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. Strabismus. 2016 Apr 2;24(2):84– 8.
- 131. Isaac M, Mireskandari K, Tehrani N. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with bevacizumab versus laser. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2015 Apr;19(2):140–4.
- 132. Kuo HK, Sun IT, Chung MY, Chen YH. Refractive Error in Patients with Retinopathy of Prematurity after Laser Photocoagulation or Bevacizumab Monotherapy. Ophthalmologica. 2015 Sep 23;234(4):211–7.
- 133. Gunay M, Sukgen EA, Celik G, Kocluk Y. Comparison of Bevacizumab, Ranibizumab, and Laser Photocoagulation in the Treatment of Retinopathy of Prematurity in Turkey. Current Eye Research. 2017 Mar 4;42(3):462–9.
- 134. Kabataş EU, Kurtul BE, Altıaylık Özer P, Kabataş N. Comparison of Intravitreal Bevacizumab, Intravitreal Ranibizumab and Laser Photocoagulation for Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity in Turkish Preterm Children. Current Eye Research. 2017;42(7):1054–8.

- 135. Lien R, Yu M-H, Hsu K-H, Liao P-J, Chen Y-P, Lai C-C, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Infants with Retinopathy of Prematurity and Bevacizumab Treatment. PloS one. 2016;11(1):e0148019.
- 136. Nicoară S-D, Ștefănuț AC, Nascutzy C, Zaharie GC, Toader LE, Drugan TC. Regression Rates Following the Treatment of Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity with Bevacizumab Versus Laser: 8-Year Retrospective Analysis. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2016;22:1192–209.
- 137. Tahija SG, Hersetyati R, Lam GC, Kusaka S, McMenamin PG. Fluorescein angiographic observations of peripheral retinal vessel growth in infants after intravitreal injection of bevacizumab as sole therapy for zone I and posterior zone II retinopathy of prematurity. British Journal of Ophthalmology. 2014;98(4):507– 12.
- Isaac M, Tehrani N, Mireskandari K. Involution patterns of retinopathy of prematurity after treatment with intravitreal bevacizumab: implications for followup. Eye. 2016;
- 139. Tahija SG, Hersetyati R, Lam GC, Kusaka S, McMenamin PG. Fluorescein angiographic observations of peripheral retinal vessel growth in infants after intravitreal injection of bevacizumab as sole therapy for zone I and posterior zone II retinopathy of prematurity. The British journal of ophthalmology. 2014 Apr;98(4):507–12.
- 140. Blair MP, Shapiro MJ, Hartnett ME. Fluorescein angiography to estimate normal peripheral retinal nonperfusion in children. Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2012 Jun;16(3):234–7.
- 141. Velia P, Antonio B, Patrizia P, Carmen G, Anna M, Fernando M, et al. Fluorescein angiography and retinal vascular development in premature infants. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2012 Oct 28;25(sup3):53–6.
- 142. Sanghi G, Dogra MR, Das P, Vinekar A, Gupta A, Dutta S. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in asian indian babies: Spectrum of disease and outcome after laser treatment. Retina. 2009;29(9):1335–9.
- 143. Spandau U, Tomic Z, Ewald U, Larsson E, Åkerblom H, Holmström G. Time to consider a new treatment protocol for aggressive posterior retinopathy of

prematurity? Acta Ophthalmologica. 2013;91(2):170-5.

- 144. Gunn MBBS DJ, Cartwright MBBS FRACP DW, Gole FRANZCO GA. Prevalence and outcomes of laser treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity.
- 145. Yetik H, Gunay M, Sirop S, Salihoglu Z. Intravitreal bevacizumab monotherapy for type-1 prethreshold, threshold, and aggressive posterior retinopathy of prematurity — 27 month follow-up results from Turkey. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2015;253(10):1677–83.
- 146. Chiang MF, Starren J, Du YE, Keenan JD, Schiff WM, Barile GR, et al. Remote image based retinopathy of prematurity diagnosis: a receiver operating characteristic analysis of accuracy. The British journal of ophthalmology. 2006;90(10):1292–6.
- 147. Slidsborg C, Forman JL, Fielder AR, Crafoord S, Baggesen K, Bangsgaard R, et al. Experts do not agree when to treat retinopathy of prematurity based on plus disease. British Journal of Ophthalmology. 2012;96(4):549–53.

Anhang

F 11	1 771 .	C 1	7	GA	GG		PMA bei	Therapie		Todes-
Fall	1. Therapie	St.	Z.	(W+T)	(g)	IVB	DLC	Kryo	OP	ursache
1	Laser	3+	aZI	24+4	750		37+1	39+3		
2	Laser	3+	aZII	23+4	660		37+2	41+1		
3	Laser	3+	pZII	24+0	520		37+0	42+2 43+5 (l)	43+5 (r)	
4	Laser	3+	pZII	27+0	990		36+1			
5	Laser	3+	pZII	24+1	740		34+2(r) 34+3 (l)			
6	Laser	3+	pZII	24+5	495		43+4			
7	Laser	3+	pZII	25+2	665		35+6			
8	Laser	3+	pZII	23+3	665		36+4			
9	Laser	3+	pZII	28+4	630		40+0			
10	Laser	3+	pZII	23+1	550		35+0 39+2 40+6	40+6 48+6		
11	Laser	3+	pZII	24+6	775		39+4			
12	Laser	3+	pZII	24+2	680		38+0			
13	Laser	3+	pZII	23+1	700		34+4			
14	Laser	3+	pZII	28+6	820		39+4			
15	Laser	3+	pZII	24+4	745		33+4	40+5		
16	Laser	3+	pZII	23+4	480		36+2			
17	Laser	3+	pZII	24+4	580		38+6			
18	Laser	3+	pZII	27+1	340		37+1			
19	Laser	3+	pZII	25+6	900		35+2			
20	Laser	3+	pZII	24+4	790		35+4	42+5		
21	Laser	3+	pZII	24+0	412		39+5			
22	Laser	3+	pZII	25+6	400		41+1	44+6		
23	Laser	3+	pZII	24+5	890	38+4 (r)	37+0	38+4 (l)		
24	Laser	3+	pZII	28+0	910		38+4			
25	Laser	3+	pZII	25+1	330	42+6 (r) 58+2	38+0 43+5 (l)		58+2 (l)	
26	Laser	3+	pZII	27+3	745		37+1			
27	Laser	3+	pZII	23+5	484		35+0			

Tabelle A: Auflistung aller behandelter Kinder

T 11	1 771	<i></i>	7	GA	GG		PMA bei	Therapie		Todes-
Fall	1. Therapie	St.	Ζ.	(W+T)	(g)	IVB	DLC	Kryo	OP	ursache
28	Laser	3+	pZII	23+5	527		37+0 (l) 40+5			
29	Anti-VEGF	3+	pZII	24+5	770	34+3				
30	Anti-VEGF	3+	pZII	25+2	560	36+3				
31	Anti-VEGF	3+	pZII	23+3	540	35+5 (r)	35+5 (l)			
32	Anti-VEGF	3+	pZII	24+2	730	31+6				
33	Anti-VEGF	3+	pZII	24+1	665	34+1			ĺ	
34	Anti-VEGF	3+	pZII	25+3	990	36+6				
35	Anti-VEGF	3+	pZII	27+0	550	39+6 48+0 (1)	48+0(r)			
36	Anti-VEGF	3+	ZI	24+2	380	34+1				
37	Anti-VEGF	3+	ZI	22+0	490	32+4 41+3				
38	Anti-VEGF	3+	ZI	24+2	480	35+6		47+2 54+1		
39	Anti-VEGF	3+	ZI	26+5	490	36+1				
40	Anti-VEGF	3+	ZI	23+3	710	33+6				
41	Anti-VEGF	3+	ZI	25+4	980	34+0				BPD
42	Anti-VEGF	3+	ZI	22+0	420	33+6				BPD
43	Anti-VEGF	3+	ZI	26+2	920	34+2				
			I			34+3	34+3			
44	Anti-VEGF	AP	ROP	25+2	680	46+4	46+4			
									50+1(l)	
45	Anti-VEGF	AP	ROP	21+5	460	34+0	34+0			
46	Anti-VEGF	AP	ROP	23+3	696	32+0	32+0			NEK
						34+3	34+3		<i>(</i> -) -	
47	Anti-VEGF	AP	ROP	24+3	430			((1)	65+5	
								00+3 70+5	70+5	
								70+3	70+3 72+0	
						33+1	33+1		/_ 0	
48	Anti-VEGF	AP	ROP	23+4	630	34+6 (r)	34+6 (r)			
						36+6 (r)	36+6 (r)			
						35+6	35+6			
49	Anti-VEGF	AP	ROP	24+5	690	36+4 (r)	36+4 (r)			
						47+5	47+5			
50	Anti-VEGF	AP	ROP	24+1	620	35+1	35+1			
51	Anti-VEGF	AP	ROP	25+3	890	33+4	33+4			

Tabelle A: Auflistung aller behandelter Kinder

Fall	ROP		Initiale The	raoie	FA		
	Stadium	Zone			Vor der Therapie	Nach d	er Therapie
	Statium	Zone		РМА	Beschreibung	PTW	Beschreibung
9	3+	pZ. II	Laser	40+0	1,2a,4,5,10		
11	3+	pZ. II	Laser	39+4	1,2bc, 4,5,10	5	2a
14	3+	pZ. II	Laser	39+3	1,2b,4,10		
15	3+	pZ. II	Laser	33+4	1,2b,4,5,8,	7	1,2b,10
19	3+	pZ. II	Laser	35+2	1,2b,4,5		
20	3+	pZ. II	Laser	35+4	1,2c,5,8	7	1,2a,10
21	3+	pZ. II	Laser	39+5	1,2a,b,3, 9	2	1*,2a,b,c*,3,5, 7#; 9
22	3+	pZ. II	Laser	41+1	1,2a,b,c,4,5	3	1, 2a,b,c, 4,5,7#,8
23	3+	pZ. II	Laser	37+0	1,2b,c,4*,5	1	1,2b,c,4,5
25	3+	pZ. II	Laser	38+0	1,2a,4,5,10		
26	3+	pZ. II	Laser	37+1	1,2a,5		
27	3+	pZ. II	Laser	35+0	1,2a,4,7		
28 LA	3+	pZ. II	Laser	37+0	1,2b,4,5,8	3	1,2b,4,5,8
30	3+	pZ. II	Anti-VEGF	36+3	1,2b,4,5,10	3	2b,7,10
31	3+	pZ. II	Anti-VEGF	35+5		6	3#,7#
32	3+	pZ. II	Anti-VEGF	34+5		3	2b,9
33	3+	pZ. II	Anti-VEGF	34+1	1,2b,4,5,7	4	2b,7,10
34	3+	pZ. II	Anti-VEGF	36+6	1,2b,5,7,10	4	1,2b,3#,10
35	3+	pZ. II	Anti-VEGF	39+6	1,4	8	

Tabelle B: Auswertung der Fluoreszenzangiographischen Merkmale

OD

* OS

Erklärung zur Dissertation

"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 Untersuchungen habe ich die Grundsätze erwähnten 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, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. 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."

Danksagung

Mein Dank gilt Frau **Professor Dr. B. Lorenz** für die freundliche Überlassung dieses spannenden Themas, für konstruktive Diskussionen und Korrekturen.

Weiterhin bedanken möchte ich mich bei Herrn **Professor Dr. Dr. K. Stieger** für die engagierte Betreuung und für die immer offene Tür bei Fragen sowie die stets hilfreichen und durchdachten Ratschläge.

Herr **Dr. W. Bowl** hat mir insbesondere zu Beginn der Arbeit mit der Konzeption und bei Fragen der Auswertung sehr geholfen. Vielen Dank hierfür.

Vielen Dank auch an Frau **Dr. Andrassi-Darida** für die Befundung der fluoreszeinangiographischen Bilder.

Ein besonderer Dank gilt **Dr. Theresa Pieper** und **Hannah Brönneke**, ohne welche das Medizinstudium um einiges trockener gewesen wäre.

Mein herzlichster Dank gilt meinen Eltern Anita Neumann und Prof. Dr. Franz-Josef Neumann für die Ermöglichung dieses Studiums und die fortwährende bedingungslose Unterstützung und euer Vertrauen in meine Fähigkeit und mein Können.