

Aus der Klinik für Neonatologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Identifikation unabhängiger Risikofaktoren für die  
Retinopathia praematurorum bei extrem untergewichtigen  
Frühgeborenen

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jasmin Braunsburger  
aus Berlin

Gutachter/in:     1. Priv.-Doz. Dr. med. F. Guthmann  
                          2. Priv.-Doz. Dr. med. C. Jandeck  
                          3. Prof. Dr. med. M. Heckmann

Datum der Promotion: 23. 06. 2013

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1	Historische Entwicklung der ROP	6
1.2	Epidemiologie der ROP	7
1.3	Physiologische Entwicklung des retinalen Gefäßsystems	9
1.3.1	Vaskulogenese	9
1.3.2	Angiogenese	9
1.4	Pathogenese der ROP	10
1.4.1	Vasooobliterative Phase	10
1.4.2	Neovaskularisierung	12
1.5	Klassifikation der ROP	12
1.5.1	Zoneneinteilung	12
1.5.2	Ausdehnung der Erkrankung	13
1.5.3	Stadieneinteilung	14
1.6	Screening und Therapie	15
1.6.1	Screening	15
1.6.2	Therapie	16
1.7	Prävention	17
1.8	Risikofaktoren und Stand der Forschung	18
1.8.1	Gesicherte Risikofaktoren	18
1.8.2	Ungesicherte Risikofaktoren	19
1.9	Frühgeborenenanämie	21
1.9.1	Pathophysiologie der Trimenonanämie	21
1.9.2	Pathophysiologie der Frühgeborenenanämie	21
1.9.3	Symptome der Frühgeborenenanämie	22
1.9.4	Risikofaktor Frühgeborenenanämie	22
1.9.5	Therapie und Prävention der Frühgeborenenanämie: Erythrozytentransfusion	23
1.10.	Bluttransfusionen bei Frühgeborenen	23
1.10.1	Transfusionsindikationen bei Frühgeborenen	24
1.10.2	Bluttransfusionen als Risikofaktor der Frühgeborenenretinopathie	25

<b>2.</b>	<b>Zielsetzung der Arbeit</b>	28
2.1	Zusammenfassung: Einleitung	28
2.2	Zielsetzung	28
<b>3.</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	30
3.1	Studienpopulation	30
3.2	Augenärztliche Untersuchungen	30
3.3	Transfusionskriterien	31
3.4	Datenerhebung	31
3.4.1	Einteilung in ROP-und NON-ROP-Gruppe	33
3.5	Datenauswertung und Statistik	33
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	35
4.1	Patientencharakteristika und klinische Parameter	35
4.2	Vergleich von NON-ROP und ROP-Gruppe	37
4.2.1	Bonferroni-Korrektur	38
4.3	ROC-Kurven-Analyse	40
4.4	Effekt der Parameter auf das relative Risiko (RR) der ROP-Entstehung	41
4.5	Ermittlung von Risikofaktoren für die ROP mit der logistischen Regression	43
4.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	45
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	47
5.1	Inzidenz	47
5.2	Gestationsalter und Geburtsgewicht als Risikofaktor der ROP	47
5.3	Sauerstoff und Beatmung als Risikofaktor der ROP	48
5.4	Bluttransfusionsvolumen und die Anzahl der Bluttransfusionen korrelieren mit der ROP-Entstehung. Der Transfusionszeitpunkt ist entscheidend für die ROP-Entstehung	49
5.5	Der Aufnahmehämatokrit ist kein unabhängiger Risikofaktor der ROP	50
5.6	Methodendiskussion	52
5.7	Fazit und Ausblick	52
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	55

<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	57
<b>8.</b>	<b>Anhang</b>	68
8.1	Tabellen I-VI	68
8.2	Augenärztlicher Untersuchungsbogen der Charité	79
<b>9.</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	80
<b>10.</b>	<b>Danksagung</b>	81
<b>11.</b>	<b>Lebenslauf</b>	82

# 1. Einleitung

## 1.1 Historische Entwicklung der ROP

Die Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia praematurorum, RPM; Retinopathy of prematurity, ROP) wurde erstmals von Terry im Jahre 1942 unter dem Namen „Retrolentale Fibroplasie“ beschrieben (Terry 1942). In den 1940er Jahren nahm die Inzidenz dieser Erkrankung mit der Folge zahlreicher Erblindungen stetig zu. Anfang der 1960er Jahre war die ROP in den Industrienationen die häufigste Erblindungsursache im Kindesalter. Als wesentlicher Risikofaktor und Ursache für diese erste „Epidemie“ konnte in den 1950er Jahren die unkontrollierte Sauerstoffbeatmung im Inkubator identifiziert werden (Ashton et al. 1954, Patz et al. 1952). Daraufhin folgte eine Phase der restriktiven Handhabung der Sauerstofftherapie, wodurch die Inzidenz der ROP stark gesenkt werden konnte. In den USA waren 1950 noch 50 % der Erblindungen auf die ROP zurückzuführen, 1965 nur noch 4 % (Hatfield 1972). Die Reduktion der Sauerstofftherapie führte aber zu einem deutlichen Anstieg der Mortalität aufgrund pulmonaler Erkrankungen und einer Zunahme zerebraler Schäden (Bolton und Cross 1974, McDonald 1963). Aus diesem Grund wurde in den folgenden Jahren wieder vermehrt Sauerstoff verabreicht. In den 1970er und 1980er Jahren stieg die ROP-Inzidenz deshalb erneut an. Ursache hierfür war neben der liberaleren Sauerstofftherapie die durch die verbesserte medizinische Versorgung ansteigende Überlebensrate sehr unreifer Frühgeborener (Jandeck et al. 2004, Müller et al. 2005, Wheatley et al. 2002).

Heute ist die ROP in den Industriestaaten durch Screening-Programme, verbesserte neonatologische Intensivmedizin und gute Therapiemöglichkeiten eine Erkrankung fast ausschließlich extrem untergewichtiger Frühgeborener (<1000 g; ELBW; Seiberth et al. 1989). Eine ROP entwickelt sich umso häufiger, je unreifer das Frühgeborene ist und je länger die Sauerstofftherapie notwendig ist (Seiberth und Linderkamp 2000).

Es erkranken selten auch Frühgeborene über 1000 g Geburtsgewicht (Andruscavage und Weissgold 2002, Chiang 2004, Fielder 1998, Fledelius und Dahl 2000, Jandeck et al. 1996) und Kinder, die keine Sauerstofftherapie erhielten. Umgekehrt entwickeln nicht alle Kinder mit Sauerstofftherapie eine ROP. Diese Fakten legen den Einfluss weiterer Faktoren neben Unreife und Sauerstofftherapie nahe (Lucey et al. 1984, Seiberth und Linderkamp 2000).

In Schwellenländern („middle income“ countries) wie Südamerika, Osteuropa und Asien zeichnet sich im Gegensatz zu den Industrieländern eine „dritte Epidemie“ der Frühgeborenenretinopathie ab (Gilbert 2008, Fleck und McIntosh 2008). Hier haben auch Kinder mit höheren Geburtsgewichten ein größeres Risiko, durch eine ROP zu erblinden. Eine Frühgeborenenretinopathie bei Kindern über 1250 g Geburtsgewicht ist im Gegensatz zu den Industriestaaten nicht ungewöhnlich in den Schwellenländern. In einer Studie aus Indien lag die Inzidenz einer behandlungsbedürftigen ROP bei Frühgeborenen >1250 g Geburtsgewicht bei 30,7 %. Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht >1500 g waren zu 15,3 % von einer behandlungsbedürftigen ROP betroffen (Dogra et al. 2001). Diese „dritte Epidemie“ der Erblindungen durch die ROP hat mehrere Gründe. Einerseits sind die Frühgeburtenraten in den Schwellenländern höher als in den Industriestaaten, andererseits sind Screening- und Versorgungsprogramme für Frühgeborene nicht in allen Gebieten vorhanden. Zudem sind die westlichen Screening-Leitlinien nicht übertragbar, da in den Entwicklungsländern und Schwellenländern auch schwerere Frühgeborene erkranken (Vinekar et al. 2007). Darüber hinaus ist die medizinische Versorgung der Frühgeborenen durch Mangel an technischer Ausrüstung und intensiver Überwachung (z.B. der Sauerstofftherapie) nicht immer gegeben. Frühgeborene werden somit Risiken ausgesetzt, die in den Industriestaaten besser kontrollierbar sind (Gilbert 2008).

## **1.2 Epidemiologie der ROP**

Weltweit sind derzeit ca. 50.000 Kinder infolge einer Frühgeborenenretinopathie erblindet (Gilbert 2008). In den westlichen Industrienationen sind die Folgen der ROP immer noch die dritthäufigste Erblindungsursache im Kindesalter (Jandek 2009). Die Ergebnisse verschiedener Studien zur Inzidenzentwicklung der ROP variieren je nach untersuchter Population, Qualität der Sauerstoffversorgung und Erfahrung des untersuchenden Ophthalmologen erheblich (Darlow et al. 2008, Pelken und Maier 2008). Mehrere Studien zeigen eine Abnahme der Häufigkeit und des Schweregrades (Bullard et al. 1999, Fledelius et al. 2000, Hussain et al. 1999, Rowlands et al. 2001), andere Studien können keine Änderung der Inzidenz feststellen (Good et al. 2005, Larsson et al. 2002), während einige Autoren sogar eine Zunahme der Inzidenz verzeichnen (Hameed et al. 2004). In der großangelegten Multicenter CRYO-ROP-Studie von 1986-1987 lag die Inzidenz der ROP bei Kindern mit einem Geburtsgewicht <1000 g bei 81,6 % (Palmer et al. 1991). In einer anderen Studie, die im Staat New

York von 1996-2000 durchgeführt wurde, ergab sich eine signifikant niedrigere Inzidenz der ROP. Diese lag bei allen Kindern <1000 g Geburtsgewicht bei 33,2 % (Chiang et al. 2004). Die Häufigkeitsangabe der ROP in der Literatur unterliegt einer starken Streuung. Je nach Studie beträgt die Inzidenz der ROP für Kinder ≤1500 g Geburtsgewicht etwa 27-40 % (Brennan et al. 2003, Holmstrom et al. 1993, Schallij-Delfos et al. 1997) Die Häufigkeitsangaben der ROP bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht ≤1000 g variieren zwischen 32,9 % (Kalina und Karr 1982) und 81,6 % (Palmer et al. 1991). Die teils widersprüchlichen Ergebnisse der beschriebenen Literaturangaben könnten u.a. durch geringe Fallzahlen einiger Studien bedingt sein, so dass geringe zufällige Veränderungen das Resultat beeinflussen (Jandeck et al. 2005). Unterschiede bezüglich des jeweiligen Studiendesigns (obere Gewichtsgrenze, prozentualer Anteil an extrem kleinen Frühgeborenen, variable Überlebensraten, unterschiedliches neonatales Management und verschiedene ROP-Screeningleitlinien) erklären die starke Streuung der Literaturangaben zur Häufigkeit der akuten ROP (Müller et al. 2005). Nationale und internationaler Studien zur ROP-Inzidenz sind durch die Betrachtung unterschiedlicher Zeiträume und ihr differentes Studiendesign eigentlich kaum vergleichbar (Schwarz et al. 2011) (siehe Tab. 1).

**Tab.1:** Inzidenz der ROP (alle Stadien) in verschiedenen Ländern und Patientengruppen

Studie	Land	Anzahl (n)	Zeitraum	Gewicht	ROP-Inzidenz (%)
Kalina 1982	USA	155	1960-1980	≤1000 g	32,9
Schwarz 2011	Deutschland	459	1978-2007	≤1000 g	34,0
Palmer 1991	USA	4099	1986-1987	<1251 g	65,8
Shah 2005	Singapur	564	1988-2001	<1500 g	29,2
Bossi 1995	Schweiz	294	1989-1991	≤1000 g	33,0
Jandeck 2005	Deutschland	233	1991-2001	≤1000 g	62,2
Bullard 1999	USA	92	1995-1996	<1251 g	41,3
Reynolds 1998	USA	224	1995-1997	≤1000 g	70,1
Chiang 2004	USA	4245	1996-2000	≤1000 g	33,2
Larsson 2002	Schweden	253	1998-2000	≤1500 g	36,4
Hoogerwerf 2010	Niederlande	201	2001-2005	≤1000 g	41,8
Fortes Filho 2009	Brasilien	467	2002-2008	≤1500 g	23,8

## **1.3 Physiologische Entwicklung des retinalen Gefäßsystems**

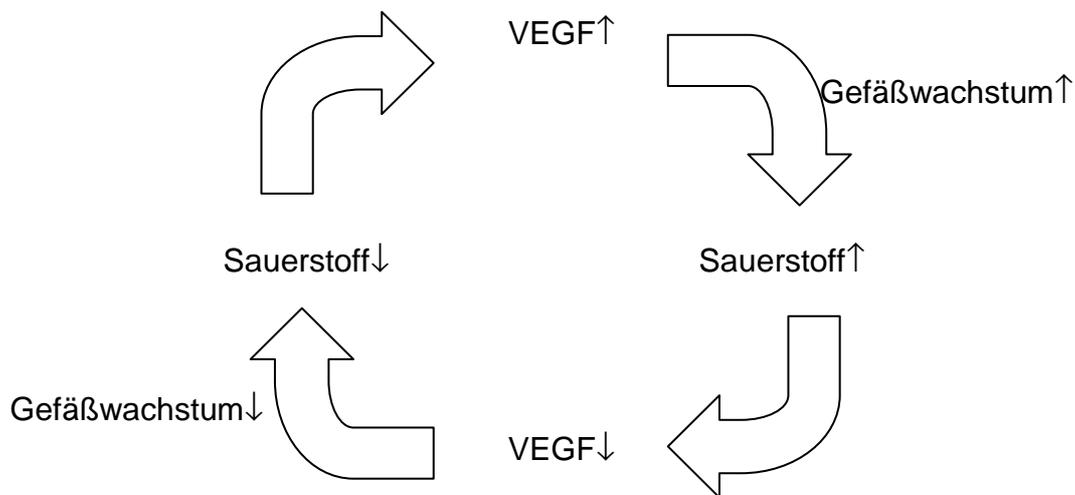
### **1.3.1 Vaskulogenese**

Die normale vaskuläre Entwicklung der Retina beginnt während der 14. Embryonalwoche und besteht aus zwei Phasen (Hughes et al. 2000, Fleck und McIntosh 2008). Bereits vor der 14. Schwangerschaftswoche sind Netz- und Aderhaut in ihrer gesamten Fläche angelegt. Die Retina wird über die Aderhaut (Choroidea) *per diffusionem* versorgt, da der retinale Blutkreislauf noch fehlt (Staubach et al. 2002). Zwischen der 14. und 15. Schwangerschaftswoche wachsen spindelförmige, mesenchymale Vorläuferzellen ausgehend vom Sehnerv in die oberflächliche Schicht der Retina. Diese erste Phase der vaskulären Entwicklung ist durch den Vorgang der Vaskulogenese geprägt, der *de-novo*-Bildung von Blutgefäßen aus endothelialen Vorläuferzellen. Die Spindelzellen bilden Stränge, die sich zu einfachen Röhren entwickeln und wachsen entlang der späteren Hauptgefäßstraßen zentrifugal von der Papille zur Ora serrata. Sie differenzieren zu Endothelzellen und bilden mit Perizyten und Gefäßmuskelzellen ein oberflächliches primitives Netzwerk um die Papille (Heckmann 2008, Staubach et al. 2002).

### **1.3.2 Angiogenese**

In der zweiten Phase der vaskulären Entwicklung der Retina beginnt überlappend zur Vaskulogenese zwischen der 15. und 20. Embryonalwoche die Angiogenese, die als die Entwicklung neuer Blutgefäße durch Aussprossung von bereits vorhandenen Blutgefäßen definiert ist. Nach der 20. Embryonalwoche ist die Vaskulogenese abgeschlossen und der weitere Verlauf ausschließlich durch Angiogenese geprägt (Heckmann 2008). Das äußere retinale Gefäßsystem, die peripheren Anteile des inneren retinalen Gefäßsystems und das perifoveale Gefäßsystem werden durch Angiogenese gebildet. Bis zur 35. Schwangerschaftswoche wird die nasale Seite der Retina vollständig vaskularisiert und zum Zeitpunkt der Geburt um die 40. Schwangerschaftswoche ist auch in der temporalen Peripherie die Entwicklung des Gefäßsystems abgeschlossen (Holmström et al. 1996). Die Angiogenese wird im Gegensatz zur Vaskulogenese durch den Sauerstoffpartialdruck beeinflusst (Jandeck 2009). Durch die Entwicklung der neuralen Retina entsteht eine physiologische Hypoxie, die der Angiogenese als Stimulus dient (Heckmann 2008). VEGF (vascular endothelial growth factor) und andere angiogene Faktoren stimulieren hierbei die Angiogenese. VEGF wird primär von Astrozyten und Müller-Zellen (retinaler Glia) bei

Hypoxie freigesetzt. Hierbei fungiert das nukleäre Protein HIF-1 (hypoxia inducible factor-1) als Transkriptionsfaktor für VEGF. Unter hypoxischen Bedingungen wird HIF-1 verlangsamt abgebaut und reichert sich im Zellkern an (Heckmann 2008). Es besteht ein Regelkreis: bei Hypoxie wird VEGF sezerniert und fördert das Gefäßwachstum. Durch die neu gebildeten Gefäße steigt das Sauerstoffangebot an und VEGF sinkt ab. Dieser Regelkreis ermöglicht ein geordnetes Wachstum der Gefäße (Staubach und Lagreze 2002).



**Abb. 1:** Wechselwirkungen zwischen Sauerstoffangebot und VEGF-Expression

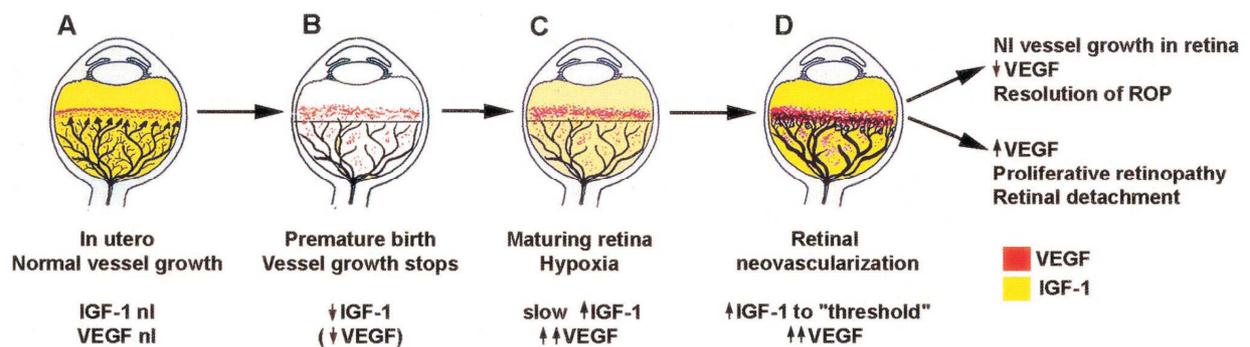
## 1.4 Pathogenese der ROP

Die ROP hat ihre Ursache in einer Störung der retinalen Gefäßentwicklung des Frühgeborenen, deren multifaktorielle Pathogenese noch nicht abschließend geklärt ist und kontrovers diskutiert wird (Jandek et al. 2004). Die aktuellen Konzepte beruhen auf einem biphasischen Modell (Smith 2008). VEGF, HIF-1 und dem Wachstumsfaktor IGF-1 (insuline like growth factor) wird hierbei eine große Bedeutung beigemessen (Abb. 2).

### 1.4.1 Vasoobliterative Phase

Diese Phase entwickelt sich beim Frühgeborenen vom Zeitpunkt der Geburt bis zu einem postmenstruellen Alter von 30-32 Schwangerschaftswochen (Heckmann 2008). Während der Entwicklung *in utero* ist die Sauerstoffkonzentration deutlich niedriger als nach der Geburt. Mit Einsetzen der Lungenatmung und Verschluss der fetalen Shunts steigt der arterielle Sauerstoffpartialdruck stark an. Reifgeborene Kinder tolerieren

diesen Anstieg problemlos - ihre Netzhaut ist bereits vollständig vaskularisiert. Bei Frühgeborenen ist die Netzhautperipherie hingegen noch nicht vollständig vaskularisiert. Durch die Hyperoxie sinkt die VEGF-Konzentration ab, die normale Gefäßentwicklung sistiert und bereits vorhandene Gefäße bilden sich zurück (Pierce et al. 1995). Zudem entstehen Sauerstoffradikale, welche die Spindelzellen schädigen, die hierdurch ihre Fähigkeit zur Migration verlieren (Kretzer und Hittner 1988).



**Abb. 2:** Regulation der Gefäßentwicklung durch IGF-1 (insuline like growth factor) und VEGF (vascular endothelial growth factor) bei der ROP (aus: Hellstrom et al. 2001)

IGF-1 nl = Normaler Spiegel von IGF-1, VEGF nl = Normaler Spiegel von VEGF, NI vessel growth in retina = Normales retinales Gefäßwachstum. (A) In utero finden sich normale Level an VEGF an der Wachstumsfront der Gefäße. IGF-1 ist ausreichend vorhanden, um das Gefäßwachstum zu ermöglichen. (B) Bei einer Frühgeburt ist IGF-1 nicht in ausreichender Menge vorhanden, das vaskuläre Wachstum stagniert trotz der Anwesenheit von VEGF. Durch die niedrigen IGF-1-Spiegel und das stagnierende Gefäßwachstum bildet sich eine Demarkationslinie an der Wachstumsfront aus. Hohe Sauerstoffsättigungen (Frühgeburt) unterdrücken das VEGF und hemmen somit das Gefäßwachstum. (C) Wenn das Frühgeborene heranreift, wird die sich entwickelnde, aber nicht vaskulierte Netzhaut hypoxisch. VEGF steigt in Netzhaut und Glaskörper an. Mit zunehmender Reife steigen auch die IGF-1-Spiegel langsam an. (D) Wenn die IGF-1-Spiegel im Alter von  $\approx 34$  Schwangerschaftswochen einen Schwellenwert erreichen, kommt es bei hohen VEGF-Spiegeln im Glaskörperraum getriggert durch VEGF zu einer überschießenden Proliferation von Endothelzellen. Neovaskularisationen entstehen an der Demarkationslinie und wachsen in den Glaskörperraum. Wenn der VEGF-Spiegel im Glaskörper sinkt, kann sich ein normales Gefäßwachstum entwickeln. Bei normalem Gefäßwachstum und Blutfluss unterdrückt der Sauerstoff die Expression von VEGF, so dass es dann nicht mehr überproduziert wird. Wenn Hypoxie (und erhöhte Konzentrationen von VEGF) jedoch bestehen bleiben, können weitere Neovaskularisationen und Fibrosen entstehen, die zu einer Netzhautablösung führen können.

### **1.4.2 Neovaskularisierung**

Die zweite Phase der ROP-Entstehung beginnt im Alter von 32-34 Gestationswochen. Die weitere Reifung der Retina des Frühgeborenen führt durch den Gefäßverlust zu einem ansteigenden Sauerstoffbedarf und zu einer Hypoxie des Gewebes. Die Hypoxie ist etwa 6 Wochen nach Frühgeburt am ausgeprägtesten (Staubach und Lagreze 2002). In der Folge wird VEGF vermehrt gebildet. Mit zunehmender Reifung des Kindes steigt die IGF-1-Konzentration langsam an. Der Wachstumsfaktor IGF-1 beeinflusst wahrscheinlich als übergeordneter Regulator die Expression von VEGF. Wird eine bestimmte Schwelle überschritten, kommt es bei erhöhter VEGF-Konzentration im Glaskörperraum zu einer „Aktivierung“ des VEGF (Jandeck 2009). In der Folge wird die Angiogenese erneut stimuliert und es entstehen überschießende ungeordnete Gefäßbildungen, sogenannte Neovaskularisationen. Hält die Hypoxie weiter an, sprießen die Neovaskularisationen in den Glaskörper hinein, bilden sekundär Traktionen und können schließlich zur Netzhautablösung führen (Staubach und Lagreze 2002). Die Erkrankung kann je nach Ausprägung bis zur Erblindung führen (Jandeck 2009).

## **1.5 Klassifikation der ROP**

Die internationale Klassifikation der Frühgeborenenretinopathie wurde 1984 vom „Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity“ festgelegt und 1987 sowie 2005 ergänzt (The International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity 1984, 1987 und 2005). Die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen zwischen internationalen Zentren wurde durch die Klassifikation ermöglicht. Die an klinischen Bedürfnissen orientierte Klassifikation ist somit zum Standard geworden. Sie teilt die pathologischen Veränderungen in fünf Krankheitsstadien ein, ordnet sie drei verschiedenen Zonen der Netzhaut zu und beschreibt das Aussehen der retinalen Gefäße.

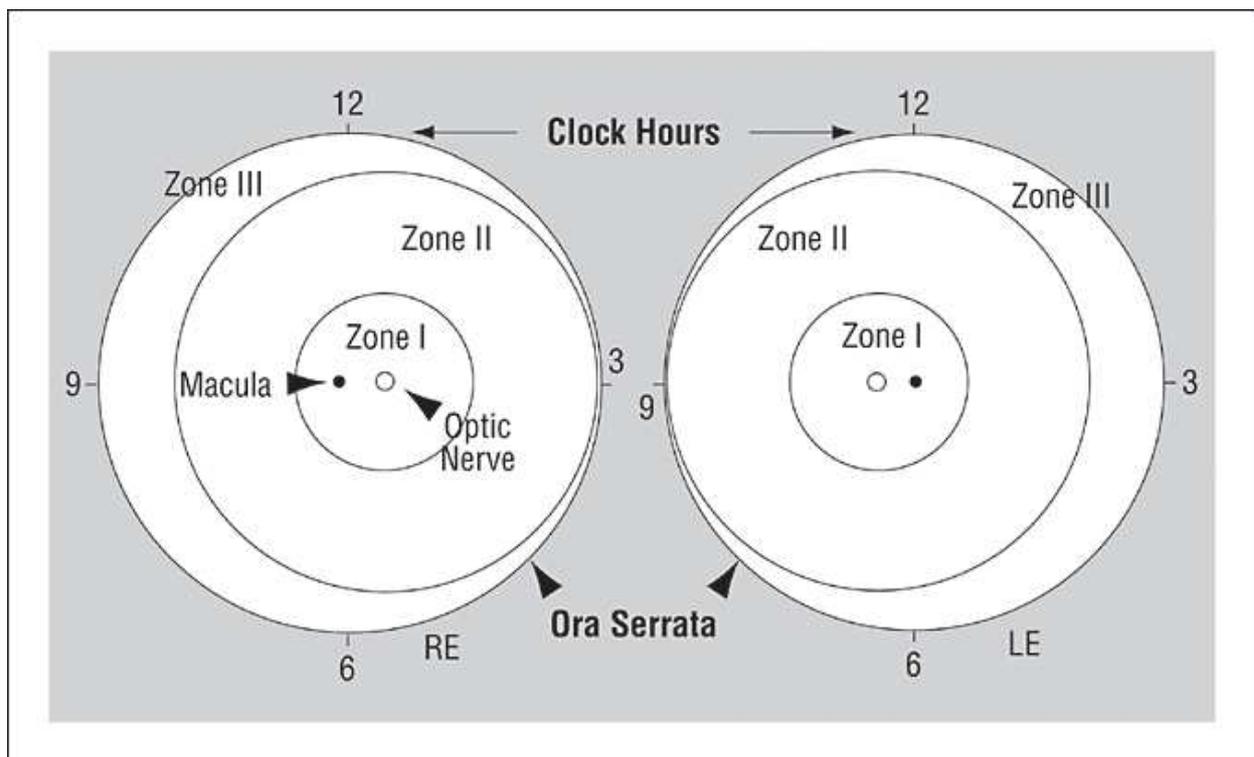
### **1.5.1 Zoneneinteilung**

Die Einteilung in Zonen orientiert sich an der Papille, die Ausgangspunkt der Vaskularisation ist. Sie dokumentiert, wie weit die krankhaften Veränderungen in die Peripherie vorgedrungen sind.

*Zone I* umfasst die zentrale Netzhaut innerhalb eines Kreises um die Papille mit dem Radius des doppelten Papillen-Fovea-Abstands.

Zone II schließt sich peripher an die erste Zone an und hat einen Radius, der dem Abstand von der Papille zur nasalen Ora serrata entspricht

Zone III entspricht der verbleibenden temporalen peripheren Netzhaut außerhalb der zweiten Zone. Da dieser sichelförmige Netzhautabschnitt in der physiologischen Entwicklung zuletzt vaskularisiert wird (The International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity 1984), sind Veränderungen in diesem Bereich in der Regel nicht therapiebedürftig (Staubach und Lagreze 2002). Eine Frühgeborenenretinopathie in Zone I ist im Hinblick auf den Visus am ungünstigsten.



**Abb. 3:** Schemazeichnung zur Zoneneinteilung der ROP nach der internationalen Klassifikation von 2005 (aus: The International Classification of Retinopathy of Prematurity 2005)

### 1.5.2 Ausdehnung der Erkrankung

Um die Ausdehnung der Erkrankung zu beschreiben wird der Fundus in 30 °Sektoren eingeteilt, die nach Stunden im Uhrzeigersinn benannt werden. Diese Stundeneinteilung ermöglicht eine präzise Angabe des Ausmaßes und der Lokalisation der pathologischen Veränderungen (The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity 1984).

### 1.5.3 Stadieneinteilung

Im *Stadium 1* der ROP hat sich zwischen vaskulärer und avaskulärer Netzhaut eine im Netzhautniveau liegende Demarkationslinie gebildet. Diese dünne weiße Linie entspricht histologisch der Akkumulation von Spindelzellen (Staubach und Lagreze 2002).

Im *Stadium 2* verdickt sich die Linie zu einer prominenten Leiste und liegt leicht über dem Netzhautniveau.

Das *Stadium 3* ist zusätzlich zur prominenten Leiste durch extraretinale fibrovaskuläre Proliferationen - sogenannte Neovaskularisationen - gekennzeichnet, die auch in den Glaskörper einwachsen können. Je nach Menge und Ausdehnung der Neovaskularisationen entscheidet sich, ob eine Therapieindikation vorliegt (Jandeck et al. 2004, The International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity 1984).

Im *Stadium 4* kommt es durch Traktion oder Exsudation zu einer partiellen Netzhautablösung. Im Stadium 4a ist die Makula nicht betroffen, im Stadium 4b besteht eine partielle Netzhautablösung unter Einbeziehung der Makula (The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity 1987).

*Stadium 5* umfasst die totale, meist trichterförmige Ablösung der Netzhaut (totale Amotio retinae) und ist damit der schwerste Grad oder das Endstadium der Erkrankung (The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity 1987).

Eine „*plus disease*“ besteht, wenn zu den pathologischen Veränderungen am Fundus vermehrte arterielle Gefäßschlängelung (Tortuositas vasorum) und venöse Dilatation der Gefäße am hinteren Pol hinzukommen. Auch Irisgefäßerweiterung, Rigidität der Pupille (schlechte Erweiterbarkeit) und Glaskörpertrübungen und –blutungen werden als „*plus disease*“ gewertet. Die „*plus disease*“ kann ab Stadium 2 vorkommen und stellt ein Warnsignal für eine rasche Verschlechterung dar (Staubach und Lagreze 2002, Wallace et al. 2000). Sind weniger als 2 Quadranten von Tortuositas und Dilatation betroffen wird dies als „*prae-plus*“ bezeichnet. Als Sonderform der Erkrankung mit einem sehr hohen Risiko für ein schlechtes Endergebnis wurde 2005 die „aggressive posteriore ROP“ (AP-ROP) abgegrenzt (The International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity 2005).

## **1.6 Screening und Therapie**

### **1.6.1 Screening**

Alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 32 Wochen (bei nicht sicher bekanntem Gestationsalter  $\leq 1500$  g Geburtsgewicht) und Frühgeborene zwischen 32 und 36 Wochen, die postnatal mehr als 3 Tage Sauerstoff erhalten haben, werden nach der deutschen ROP-Screening-Leitlinie der Arbeitsgruppe der Retinologischen Gesellschaft von 2008 (Jandeck et al. 2008) regelmäßig untersucht. Die erste Screening-Untersuchung für die Frühgeborenenretinopathie findet in der 6. postnatalen Woche statt, denn mindestens so viel Zeit benötigt die unreife Netzhaut, bis sich ein therapiebedürftiges Stadium entwickelt hat (Staubach und Lagreze 2002, Jandeck et al. 2008). Frühestens wird allerdings in der 31. Schwangerschaftswoche untersucht, denn vor einem postmenstruellen Alter von 31 Wochen war in keiner Studie die Behandlung einer Frühgeborenenretinopathie notwendig (Fielder und Levene 1992, Kellner et al. 1995). Besteht kein behandlungsbedürftiges Stadium, so finden je nach Augenhintergrundbefund Folgeuntersuchungen im Abstand von wenigen Tagen bis zu 2 Wochen statt. Wöchentliche Untersuchungen sollten bei einer Vaskularisationsgrenze in Zone I oder zentraler Zone II ohne oder mit ROP erfolgen, sowie bei einer Vaskularisationsgrenze in Zone II mit ROP Stadium 2 oder 3 und bei jeder ROP mit „plus disease“. Bei sehr rasch progredienter ROP und/oder sehr unreifer Netzhaut können kürzere Kontrollabstände notwendig sein. Zweiwöchentliche Kontrollabstände sollten bei einer Vaskularisationsgrenze in peripherer Zone II ohne ROP oder mit ROP Stadium 1 erfolgen. Befindet sich die Vaskularisationsgrenze in Zone III, finden ebenfalls zweiwöchentliche Untersuchungen statt.

Wird über mehrere Untersuchungstermine ein rückläufiger Befund festgestellt oder ist der errechnete Geburtstermin erreicht, werden die Untersuchungsabstände verlängert. Das Screening kann beendet werden, wenn die Netzhaut peripher zirkulär vollständig vaskularisiert ist oder eine deutliche Regression der peripheren Netzhautveränderungen der akuten ROP zu erkennen ist, aber nicht vor dem errechneten Geburtstermin (Jandeck et al. 2008).

### 1.6.2 Therapie

In den meisten Fällen verläuft die ROP mild, so dass keine behandlungsbedürftigen Stadien erreicht werden. In diesen Fällen bildet sich die ROP spontan zurück (Palmer 1991). Im Rahmen der multizentrischen CRYO-ROP Studie wurde der Begriff der „threshold disease“ als eine Erkrankung definiert, die in 50 % der Fälle zu einer Netzhautablösung führt (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group 1988, Phelps 2001).

Die Indikation zur Behandlung mittels Laserkoagulation wird nach der deutschen Leitlinie von 2008 gestellt (Jandeck et al. 2008). Liegt die Vaskularisationsgrenze in der Zone I und besteht zusätzlich eine „plus disease“ in mindestens 2 Quadranten oder besteht zusätzlich ein Stadium 3 ohne „plus disease“, wird behandelt. Liegt die Vaskularisationsgrenze in der Zone II, ist eine Behandlung bei Stadium 3 mit extraretinalen Proliferationen über mindestens fünf zusammenhängenden oder acht nicht zusammenhängenden Stundenarealen in Verbindung mit einer „plus disease“ in mindestens 2 Quadranten („threshold disease“) indiziert. Im Einzelfall kann bei rascher Progression oder beginnender Verziehung der Netzhaut eine frühere Therapie angezeigt sein (Jandeck et al. 2008). Um die drohende Netzhautablösung zu verhindern, sollte zeitnah innerhalb von wenigen Tagen behandelt werden. Ziel ist es, bestehende Neovaskularisationen zu beseitigen und neue zu verhindern. Hierzu stehen das Verfahren der Kryotherapie und die Laserkoagulation zur Verfügung. Mit der indirekten Laserkoagulation (Diodenlaser, Argonlaser) lassen sich im Vergleich zur Kryokoagulation bessere anatomische, funktionelle und refraktive Ergebnisse erzielen. Sie hat sich als Standardverfahren der Therapie etabliert (Brooks et al. 1999, Jandeck et al. 2008).

Die Kryotherapie wird heutzutage aufgrund von Nebenwirkungen und schlechterer Behandlungsergebnisse nur noch selten eingesetzt (Staubach und Lagreze 2002). Bei beiden Behandlungsmethoden wird das avaskuläre Areal peripher der Leiste koaguliert (Jandeck et al. 2004). Hierdurch werden die VEGF-bildenden Areale beseitigt und die Neovaskularisation kommt zum Stillstand (Staubach und Lagreze 2002).

Zur Therapie der fortgeschrittenen Stadien 4 und 5 der ROP bestehen zurzeit keine einheitlichen Richtlinien. Als mögliche Verfahren stehen die Glaskörperentfernung (Vitrektomie), sowie eindellende Operationen (Aufnähen einer Plombe oder Anlegen einer Cerclage) zur Verfügung (Staubach und Lagreze 2002). Auch wenn die Netzhaut wieder angelegt werden kann, besteht eine deutliche Diskrepanz zwischen

anatomischem und funktionellem Erfolg, so dass die Therapieentscheidung in Stadium 4 und 5 individuell getroffen werden sollte (Jandeck et al. 2008).

Trotz optimaler Laserkoagulationsbehandlung sind die Visusergebnisse insgesamt unbefriedigend und mögliche Nebenwirkungen und Spätveränderungen wie Astigmatismus, Myopie und Traktionsablatio können auftreten (Jandeck et al. 2008). Zurzeit wird an weniger destruktiven Therapiemöglichkeiten gearbeitet. Gegenwärtig scheint die Hemmung von VEGF durch intravitreale Gabe von humanisierten Antikörpern wie Bevacizumab (Avastin) vielversprechend (Lalwani et al. 2008, Chung et al. 2007). In einer aktuellen Studie wurde die intravitreale Bevacizumab-Monotherapie mit der herkömmlichen Laser-Therapie bei 150 Säuglingen mit ROP im Stadium 3 plus verglichen. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Bevacizumab-Monotherapie in der Zone I, der jedoch für die Zone II-Erkrankung nicht statistisch signifikant war (Mintz-Hittner et al. 2011).

## **1.7 Prävention**

Es wurden verschiedene prophylaktische Maßnahmen untersucht, um die ROP-Entstehung zu verhindern. Der bisherige Erfolg dieser Maßnahmen ist bescheiden. Die LIGHT-ROP-Studie (Reynolds et al. 1998) untersuchte, ob eine sofortige postnatale Lichtreduktion das Entstehen von freien Radikalen in der Retina verhindern kann. Diese Maßnahme erwies sich als unwirksam. Die prophylaktische Gabe von intramuskulär appliziertem Vitamin A senkte die Erkrankungshäufigkeit der BPD (bronchopulmonalen Dysplasie) und in geringem Maße auch der ROP (Darlow und Graham 2007). Die prophylaktische Gabe von hochdosiertem Vitamin E konnte in einigen Studien den Schweregrad der ROP vermindern (Liu et al. 2005, Raju et al. 1997). Allerdings traten unter der Therapie schwere Nebenwirkungen wie nekrotisierende Enterokolitis, Sepsis und Hirnblutungen auf, so dass die Prophylaxe mit Vitamin E nicht durchgeführt wird (Muller 1992). Intravenöses D-Penicillamin scheint die ROP-Rate zu senken, Untersuchungen zur Verträglichkeit sowie Langzeitergebnisse liegen noch nicht vor (Christensen et al. 2007). Die Gabe von Muttermilch scheint die ROP-Inzidenz zu senken (Hylander et al. 2001) oder den Schweregrad einer ROP zu mildern (Okamoto et al. 2007). Da die Frühgeborenenretinopathie eine Erkrankung der Frühgeborenen ist, kann sie am effektivsten durch Maßnahmen verhindert werden, die zur Vermeidung einer Frühgeburt beitragen (Pelken und Maier 2008).

## **1.8 Risikofaktoren und Stand der Forschung**

Zu den Risikofaktoren der ROP wurden seit den 1950er Jahren viele Studien durchgeführt. Sowohl auf mütterlicher als auch auf kindlicher Seite wurden Risikofaktoren postuliert und zum Teil bestätigt. Bei den meisten dieser Faktoren ist jedoch unklar, ob sie unabhängig die ROP-Entstehung beeinflussen oder nur mit den Risikofaktoren Unreife und Sauerstoffbehandlung assoziiert sind (Pelken und Maier 2008).

### **1.8.1 Gesicherte Risikofaktoren**

Nach dem heutigen Wissensstand ist kein einzelner Risikofaktor für die ROP-Entstehung verantwortlich. Die Entwicklung der Erkrankung wird derzeit als multifaktorielles Geschehen gesehen, das vorwiegend durch die Unreife des Kindes bedingt ist (Jandeck et al. 2004, Hussain et al. 1999). Stärkster Risikofaktor ist die extreme Frühgeburtlichkeit (Darlow et al. 2005, Holmström et al. 1996, Liu et al. 2005). Reifere Kinder erkranken vermutlich aufgrund von schweren Komorbiditäten (Fortes Filho et al. 2010).

- **Gestationsalter und Geburtsgewicht**

In zahlreichen Studien korreliert die Inzidenz der ROP in hohem Maß mit dem Gestationsalter (Cooke et al. 1993, Dani et al. 2001, Englert et al. 2001, Holmström et al. 1996, Gleissner et al. 2003, Seiberth und Linderkamp 2000, Wallace et al. 2000). Je niedriger das Gestationsalter, desto höher ist das Risiko für das Entstehen einer ROP. Mit zunehmendem Gestationsalter nimmt hingegen die Schwere der Erkrankung ab. In der Studie von Müller et al. waren alle Kinder mit 24 vollendeten SSW von einer ROP Grad 2 und 3 betroffen, wohingegen Frühgeborene mit einem Gestationsalter  $\geq 29$  SSW mehrheitlich keine ROP oder maximal ROP Grad 2 aufwiesen (Müller et al. 2005).

Neben dem Gestationsalter konnte das Geburtsgewicht als wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung der ROP identifiziert werden (Akkoyun et al. 2006, Allegaert et al. 2003, Darlow et al. 2005, Seiberth und Linderkamp 2000). Gestationsalter und Geburtsgewicht korrelieren stark miteinander. Dennoch konnte bei frühgeborenen Kindern gleichen Gestationsalters das Geburtsgewicht als unabhängiger Risikofaktor für die ROP-Entstehung identifiziert werden (Darlow et al. 2005). Ein Geburtsgewicht  $< 10$ . Perzentile (SGA) und ein Geburtsgewicht  $< 25$ . Perzentile sind mit einem ansteigenden Risiko für eine behandlungsbedürftige ROP verbunden (relatives Risiko: 3,7 und 4,5) (Allegaert et al. 2003). In einer anderen Studie war ein Geburtsgewicht unter der 3.

Perzentile gegenüber Geburtsgewichten zwischen der 25. und 75. Perzentile mit einem vierfach höheren Risiko (Adjusted Odds Ratio) für eine schwere ROP-Entwicklung assoziiert (Darlow et al. 2005).

- **Sauerstofftherapie und Beatmung**

Seit den 1950er Jahren ist die unkontrollierte Sauerstoffbeatmung als weiterer wesentlicher Risikofaktor bekannt. Hierbei scheinen außer einer unphysiologisch hohen Sauerstoffkonzentration auch die Dauer der Sauerstoffexposition (Hussain et al. 1999, The Italian ROP Study Group 1997, The STOP-ROP Multicenter Study Group 2000) und Sauerstoffschwankungen (York et al. 2004) eine entscheidende Rolle zu spielen. Die ROP entwickelt sich demnach umso häufiger, je unreifer das Frühgeborene ist und je unkontrollierter bzw. inadäquater die Sauerstofftherapie durchgeführt wird. Der sparsame Einsatz von Sauerstoff ist deshalb die wichtigste Maßnahme zur Prävention der ROP (Pelken und Maier 2008).

Auch die mechanische Beatmung geht in mehreren Studien mit einem signifikant höheren Risiko für die Entwicklung einer ROP einher (Akkoyun et al. 2006, Allegaert et al. 2004, Gleissner et al. 2003, Karna et al. 2005, Müller et al. 2005, Seiberth und Linderkamp 2000, Shah et al. 2005, Zecca et al. 2006).

### **1.8.2 Ungesicherte Risikofaktoren**

Eine Vielzahl von Risikofaktoren konnte bisher nicht gesichert werden. Kontrovers diskutiert werden folgende infantile und maternale Risikofaktoren:

- Bluttransfusionen (Allegaert et al. 2004, Brooks et al. 1999, Cooke et al. 1993, Dani et al. 2001, Fortes Filho et al. 2010, Gleissner et al. 2003, Hesse et al. 1997, Ikeda und Kuriyama 2004, Inder et al. 1997, Jandeck 2009, Mayer und Hornung 2003, Romagnoli 2009, Seiberth und Linderkamp 2000, Shohat et al. 1983, Termote et al. 2005)
- Frühgeborenenanämie (Rekha und Battu 1996, Liu et al. 2009, Ugurbas et al. 2010)
- systemische Infektionen (Bharwani und Dhanireddy 2008, Haroon Parupia und Dhanireddy 2001, Fortes Filho et al. 2010, Ikeda und Kuriyama 2004, Liu et al. 2005, Manzoni et al. 2006, Mittal et al. 1998, Wallace et al. 2000, Yanovitch et al. 2006)

- geringe postnatale Gewichtsentwicklung und geringe Konzentration von IGF-1 (Hellström et al. 2003 und 2009, Lofqvist et al. 2006 und 2009, Wallace et al. 2000)
- ein geringer 5-Minuten-APGAR-Wert (Mittal et al. 1998, The Italian ROP Study Group 1997)
- Dauer der parenteralen Ernährung (Vanhaesebrouk et al. 2008, Wallace et al. 2000)
- Surfactant-Therapie (Ikeda und Kuriyama 2004)
- Lungenblutung (Shah et al. 2005)
- intraventrikuläre Hirnblutung (Lad et al. 2008, Liu et al. 2005)
- Körner-Bossi-Index  $<1,0$  (GG  $<1000$  g, GA  $<29$  SSW, Beatmungsdauer  $>3$  Tage) (Mayer und Hornung 2003)
- Hyperglykämie (Blanco et al. 2006)
- Blutzuckerschwankungen (Mayer und Hornung 2003)
- Dopamin-Therapie (Liu et al. 2005)
- Antibiotika-Therapie (Yanovitch et al. 2006)
- Atemnotsyndrom (Akkoyun et al. 2006, Lad et al. 2008)
- männliches Geschlecht (Darlow et al. 2005)
- Ethnizität: hellhäutige Menschen („Caucasian“), Spanier (Karna et al. 2005, Lad et al. 2008)
- Erythropoetin-Therapie (Suk et al. 2008)
- Dauer der CPAP-Atemunterstützung (Shah et al. 2005)
- postnatale Hypoxie (Liu et al. 2009, Shohat et al. 1983)
- postnatale Hypokapnie/Hyperkapnie (Shohat et al. 1983)
- postnatale Steroide (Haroon Parupia und Dhanireddy 2001, Karna et al. 2005, Liu et al. 2005, Termote et al. 2000)
- Niereninsuffizienz (Allegaert et al. 2004)
- essentielle Hypertonie vor der Schwangerschaft (Holmström et al. 1996),
- Präeklampsie (Shah et al. 2005)
- vaginale Entbindung (Manzoni et al. 2007)

## **1.9. Frühgeborenenanämie**

Die Frühgeborenenanämie ist in der Hochrisikogruppe der ELBW-Frühgeborenen ein häufiges Symptom, das regelmäßig durch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten therapiert wird. Sowohl eine Anämie *per se*, als auch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten stehen im Verdacht, eine ROP zu verursachen.

### **1.9.1 Pathophysiologie der Trimenonanämie**

Die fetale Erythropoese findet überwiegend in Leber und Milz statt. Erst im letzten Trimenon übernimmt weitgehend das Knochenmark diese Aufgabe, wobei das fetale Hämoglobin (HbF) nun allmählich bis in die ersten Lebensmonate hinein durch adultes Hämoglobin (HbA) ersetzt wird. Auch die Erythropoetinproduktion findet pränatal in der Leber statt und geht etwa zum Zeitpunkt der Geburt auf die Niere über. Mit der Geburt steigt durch die Umstellung von der placentaren zur pulmonalen Oxygenierung die Sauerstoffverfügbarkeit stark an. Die Erythropoetinproduktion wird gedrosselt und es resultiert eine hyporegeneratorische Anämie, die durch niedrige Retikulozytenzahlen trotz absinkenden Hämatokrits gekennzeichnet ist (Maier 2006). Dieser Vorgang, bei dem Hämoglobin- und Erythrozytenkonzentration abfallen, vollzieht sich bei allen Neugeborenen in den ersten Lebensmonaten und wird daher auch als Trimenonanämie oder Trimenonreduktion bezeichnet. Im Alter von 40 Gestationswochen beträgt die Hämoglobinkonzentration 16,5-20 g/dl und fällt nach einem kurzen Anstieg auf einen Wert von 10 g/dl im Alter von 3-6 Monaten ab (Maier 2006). Die Trimenonanämie wird durch eine Rechtsverschiebung der Sauerstoff-Dissoziationskurve und die damit erleichterte Abgabe von Sauerstoff an das Gewebe kompensiert und dadurch im Normalfall symptomlos toleriert (Dallmann 1981). Die Periode des Hämoglobinabfalls wird auch als „physiologisch“ bezeichnet (Ohls 2007).

### **1.9.2 Pathophysiologie der Frühgeborenenanämie**

Bei Frühgeborenen wird dieser physiologische Vorgang durch verschiedene Faktoren verstärkt und ist dann als pathologisch zu betrachten. Frühgeborene werden mit einem deutlich niedrigeren Hämatokrit und einer niedrigeren Hämoglobinkonzentration geboren als reife Neugeborene und der postnatale Hämoglobinabfall verläuft in kürzerer Zeit. Der Tiefpunkt wird bereits ein bis zwei Monate nach der Geburt erreicht, wobei die Hämoglobinkonzentration umso stärker abfällt, je unreifer das Frühgeborene ist (Ohls 2007). Bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 1000 und 1500 g sinkt

die Hämoglobinkonzentration von 16 g/dl auf 8 g/dl, Frühgeborene unter 1000 g Geburtsgewicht können einen Tiefpunkt von 7 g/dl erreichen (Dallmann 1981, Stockman JA 3rd 1986). Zudem sind die Erythropoetin-Konzentrationen von anämischen Frühgeborenen signifikant niedriger als die von Reifgeborenen (Stockman JA 3rd et al. 1984). Des Weiteren verdoppeln Frühgeborene ihr Geburtsgewicht innerhalb von 2 Monaten, während reife Neugeborene hierzu 6 Monate benötigen. Die rasche Gewichtszunahme führt zu einer Hämodilution, welche die Frühgeborenanämie zusätzlich verstärkt (Maier 2006). Ein weiterer bedeutender Faktor bei der Entstehung der Frühgeborenenanämie ist eine hämorrhagische Komponente durch perinatale Blutungen und diagnostische Blutverluste (Maier 2006). Durch die verkürzte Schwangerschaftsdauer sind die Eisenspeicher der Frühgeborenen schlecht gefüllt und werden durch Blutentnahmen weiter entleert. Der Eisenmangel wird durch den geringen Eisengehalt der Muttermilch und häufig auftretende Nahrungsmittelunverträglichkeiten noch verstärkt (Maier 2006).

### **1.9.3 Symptome der Frühgeborenenanämie**

Viele Frühgeborene tolerieren den Blutverlust symptomlos, einige entwickeln jedoch die Symptome einer echten Anämie. Die geringe Sauerstofftransportkapazität des Hämoglobins führt hierbei zu einer Hypoxämie mit nachfolgender Gewebhypoxie. Sind Atem-oder Kreislaufzentrum des Gehirns betroffen, resultieren Tachypnoe, Tachykardie, Bradykardie und Apnoephasen mit Sauerstoffsättigungsabfall (Perlman und Volpe 1985). Lethargie, Trinkschwäche, Blässe, mangelnde Gewichtszunahme und Azidose sind als weitere Symptome der Frühgeborenenanämie in der Literatur beschrieben worden (Roberton 1987). Besonders kranke Frühgeborene reagieren aufgrund ihres unreifen Atemzentrums und rasch eintretender Anämie äußerst empfindlich auf Hypoxämie. Es resultieren Apnoephasen, die durch Herzfrequenzabfall und Hypoxämie zu zerebralen Perfusionsstörungen und in der Folge zu Gehirnschäden führen können (Poets et al. 1994).

### **1.9.4 Risikofaktor Frühgeborenenanämie**

Einige wenige Studien untersuchten bisher den Zusammenhang zwischen Frühgeborenenanämie und ROP-Entstehung (Bossi et al. 1984, Brooks et al 1999, Englert et al. 2001, Holtermann und Schmidt 1965, Liu et al. 2009, Rekha und Battu 1996, Ugurbas et al. 2010). Die Ergebnisse sind nicht eindeutig. Viele Faktoren, insbesondere

die Gabe von Bluttransfusionen, beeinflussen den Hämatokritwert. Die kontroversen Ergebnisse der Studien könnten demnach dadurch begründet sein, dass ein Großteil der Studienkinder Erythrozytentransfusionen erhielt. Nach einer Bluttransfusion steigt der Hämatokritwert an und die Anämiesymptome sind kurzzeitig behoben. Aufgrund dieser Koabhängigkeit ist es schwierig, die Beziehung zwischen ROP und Anämie zu untersuchen (Englert et al. 2001).

#### **1.9.5 Therapie und Prävention der Frühgeborenenanämie: Erythrozytentransfusion**

Die einzige Therapieoption der klinisch relevanten Anämie von Früh- und Reifgeborenen stellt nach wie vor die Gabe von Erythrozytenkonzentraten dar. Die Erythrozytentransfusion ist jedoch mit einer Vielzahl von Risiken behaftet. An erster Stelle stehen immunologische Transfusionsreaktionen sowie die Übertragung von Infektionen (Bundesärztekammer 2003). Als weitere Risiken gelten Eisenüberladung, Hypervolämie und die Ausbildung einer ROP durch häufige Bluttransfusionen (Seiberth und Linderkamp 2000).

Durch prophylaktische Konzepte lässt sich der Transfusionsbedarf bei Frühgeborenen erheblich senken, selbst in der Gruppe <750 g Geburtsgewicht (Rabe et al. 2008). Hierzu gehören die Reduktion der Blutentnahmen, die Stimulation der Erythropoese durch Erythropoietin und Eisen, der Beginn der parenteralen Ernährung innerhalb der ersten 24-36 Lebensstunden (Gabe von Protein und Lipiden) sowie ein verzögertes Abnabeln (Maier 2006, Rabe et al. 2008). Diese Maßnahmen sind meist jedoch nicht effizient genug, um eine Erythrozytentransfusion zu verhindern.

#### **1.10. Bluttransfusionen bei Frühgeborenen**

Kranke Frühgeborene sind die am häufigsten transfundierten Patienten (Widness 2008). Bei extrem untergewichtigen Frühgeborenen ist die Wahrscheinlichkeit der Fremdblutgabe höher als bei schwereren Frühgeborenen. Sie sind oft schwerkrank und benötigen eine noch intensivere Therapie und Pflege, erleiden durch Blutentnahmen höhere Blutverluste im Verhältnis zu ihrem Körpergewicht und die schnelle Gewichtsentwicklung führt zu einer stärkeren Hämodilution (Maier et al. 2000). So erhalten Frühgeborene unter 1000 g Geburtsgewicht im Laufe ihres stationären Aufenthalts mindestens eine Bluttransfusion in Deutschland (Maier et al. 2002).

### **1.10.1 Transfusionsindikationen bei Frühgeborenen**

Die Indikation zur Transfusion ist prinzipiell gegeben, wenn durch eine Anämie und der hieraus resultierenden Gewebhypoxie eine Schädigung des Körpers droht. Die Ausbildung einer Gewebhypoxie kann aber mit den heutigen diagnostischen Mitteln nicht quantitativ festgestellt werden. Aktuelle Indikationsempfehlungen beruhen weitgehend auf Expertenmeinungen und sind nicht gesichert (Bundesärztekammer 2003 und 2008, Gibson et al. 2004, Maier et al. 2000). Die derzeitigen Transfusionsleitlinien basieren in erster Linie auf definierten Hämoglobin- und Hämatokritwerten. Grundsätzlich gilt: Je älter das Kind ist, desto niedriger ist der Grenzwert von Hämoglobin und Hämatokrit, der eine Transfusion rechtfertigt. Es lassen sich aber keine absoluten oder allgemein gültigen Grenzwerte für Hämoglobin und Hämatokrit festlegen (Bundesärztekammer 2003). Der Hämatokritwert spiegelt nicht das zirkulierende Erythrozytenvolumen wider und liefert somit keine ausreichende Information über die Notwendigkeit zu transfundieren (Jones et al. 1990). Angaben in Richt- und Leitlinien beruhen zum erheblichen Teil auf klinischer Erfahrung und müssen im Einzelfall kritisch geprüft werden (Bundesärztekammer 2003). Dies hat dazu geführt, dass die Transfusionspraxis zwischen verschiedenen Kliniken erheblich variiert (Bednarek 1998).

Um die Transfusionsentscheidung zu treffen, wird vor allem der klinische Zustand des Kindes beurteilt. In den meisten Leitlinien werden Situationen definiert, in denen die Indikation zur Erythrozytentransfusion liberaler gestellt werden kann. Hierfür werden die sogenannten Anämiezeichen herangezogen. Diese klinischen Zeichen sind aber unspezifisch und ihre Interpretation hängt von der Erfahrung des jeweiligen Arztes ab. Zudem wird der Effekt der Bluttransfusionen auf die Anämiezeichen kontrovers diskutiert (Maier et al. 2000).

Die Bundesärztekammer hat 2008 für Deutschland ein Schema veröffentlicht, das bei der Entscheidungsfindung für oder gegen eine Erythrozytentransfusion bei Früh- und Neugeborenen und Säuglingen bis zum 4. Lebensmonat helfen soll (Tab. 2).

**Tab. 2:** Indikationen zur EK-Transfusion bei Früh-und Neugeborenen (Bundesärztekammer 2008)

Alter (Tage)	Mittlerer HK-Normwert (%)	HK-Grenze und/oder	Transfusionsindikation: Indikationsliste
1	56	<40	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beatmung, O<sub>2</sub>-Bedarf (FiO<sub>2</sub>) &gt;0,4 oder</li> <li>• lebensbedrohliche Symptome durch Anämie und/oder Hypovolämie</li> <li>• geplante Operationen</li> </ul>
<15	50	<35	
15-28	45	<30	
>28	40	<25	

Insgesamt sind die Transfusionsempfehlungen ständig restriktiver geworden, wodurch die Anzahl der Bluttransfusionen in den letzten Jahren stark gesenkt werden konnte. Wesentlich hierzu beigetragen hat neben der restriktiveren Transfusionsstrategie die Gabe von Erythropoetin (Maier et al. 2002). Kirpalani und Bell untersuchten anhand von Vergleichsstudien restriktive versus liberale Transfusionskriterien bezüglich des Outcomes der Frühgeborenen. Kirpalani konnte keinen signifikanten Unterschied im Outcome feststellen und schlussfolgerte, der Hämoglobinwert der Transfusionsgrenzen könnte um 10 g/l nach unten verschoben werden (Bell et al. 2005, Kirpalani et al. 2006). Bell stellte signifikant mehr Hirnblutungen und Apnoen in der restriktiven Gruppe fest. Unglücklicherweise wurde in beiden Studien keine Langzeituntersuchung zur neurologischen Entwicklung der Kinder durchgeführt. So ist nicht klar, ob restriktivere Transfusionsempfehlungen mit einer erhöhten Rate an neurologischen Langzeitkomplikationen assoziiert sind (Bell et al. 2005). Eine neue Studie zu diesem Thema konnte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Überlebensraten, dem Auftreten von Zerebralpareesen und des neurologischen Outcomes, sowie Seh- und Hörstörungen an 430 ELBW-Kindern im Alter von 18-21 Monaten feststellen (Whyte et al. 2009).

### 1.10.2 Bluttransfusionen als Risikofaktor der ROP

#### *Physiologische Gesichtspunkte*

Transfundierte Zellen haben eine auf die Hälfte reduzierte Lebensdauer und das enthaltene Eisen wird nach der Entfernung dieser Zellen aus dem Blutkreislauf freigesetzt und gespeichert. Die Serumkonzentrationen der eisenbindenden Proteine Caeruloplasmin und Transferrin sind bei Frühgeborenen unter 33 Wochen sehr gering, zudem ist Transferrin schneller gesättigt (Siimes et al. 1974). Durch die Eisenüberladung könnten über eine Fenton-Reaktion freie Hydroxyl-Radikale aus

Superoxiden und Sauerstoffperoxid entstehen, die in der Lage sind, die Retina zu schädigen (Gutteridge 1982). Möglicherweise schützt fetales Hämoglobin mit seiner höheren Sauerstoffaffinität und geringeren Sauerstoffabgabe an das Gewebe die Retina vor einer Hyperoxämie (Teoh et al. 1995). Transfusionen adulten Blutes könnten demnach durch die niedrige Sauerstoffaffinität, die vermehrte Konzentration freien Eisens im Gewebe und den erhöhten Verbrauch von Apotransferrin, den oxidativen Stress im Gewebe erhöhen und somit die ROP-Entwicklung begünstigen (Hirano et al. 2001, Inder et al. 1997). Bisher konnten diese Zusammenhänge jedoch nicht eindeutig geklärt werden.

### ***Klinische Ergebnisse***

Zahlreiche Studien postulieren einen Zusammenhang zwischen der Gabe von Bluttransfusionen und der ROP-Entstehung (Allegaert et al. 2004, Brooks et al. 1999, Cooke et al. 1993, Dani et al. 2001, Fortes Filho et al. 2010, Gleissner et al. 2003, Hesse et al. 1997, Ikeda und Kuriyama 2004, Inder et al. 1997, Jandeck 2009, Mayer und Hornung 2003, Romagnoli 2009, Seiberth und Linderkamp 2000, Shohat et al. 1983, Termote et al. 2005). Hepner beschrieb bereits 1952 einen Zusammenhang zwischen der Gabe von Bluttransfusionen und dem erhöhten Risiko einer Retinopathie (Hepner 1952). Jahrzehnte später wurde dieser Verdacht erneut geäußert (Patz und Kinsey 1971, Shohat et al. 1983). In den Studien von Cooke und Hesse erhöhte sich bei Frühgeborenen unter 33 SSW das ROP-Risiko in Abhängigkeit vom transfundierten Blutvolumen (Cooke et al. 1993, Hesse et al. 1997). Je mehr Bluttransfusionen erfolgten, desto höher war das Risiko an einer ROP zu erkranken. Termote beschrieb die Anzahl der Bluttransfusionen in den ersten sechs Lebenswochen neben Gestationsalter und Gestationsgewicht als signifikanten Risikofaktor und entwarf eine Formel, die für das Frühgeborenen-Screening der ROP geeignet schien (Termote et al. 2005). Nicht alle Studien postulieren einen Zusammenhang zwischen Bluttransfusionen und ROP-Entstehung. Hesse konnte keinen Zusammenhang zwischen Eisenmetabolismus (Eisen-, Transferrin- und Ferritin-Serumkonzentration) und ROP-Entstehung finden (Hesse et al. 1997). Im Gegensatz hierzu stellte Inder eine Korrelation von Bluttransfusionsvolumen, Eisenkonzentration und ROP fest. Eine erhöhte Eisenkonzentration im Serum und erhöhte Transferrinsättigung am 7. Lebenstag waren mit einem erhöhten Risiko für eine ROP assoziiert (Inder et al. 1997). Dani konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des Serum-

Eisenspiegels und der ROP-Entstehung feststellen (Dani et al. 2001). Wenngleich mehrere Autoren Bluttransfusionen zu den gesicherten Risikofaktoren zählen (Jandeck et al. 2004), stellen andere Autoren einen Zusammenhang bislang infrage (Pelken und Maier 2008). Die Häufigkeit von Bluttransfusionen ist mit dem Geburtsgewicht (invers) und der Schwere der Erkrankung korreliert, möglicherweise handelt es sich bei diesem Zusammenhang lediglich um einen Konfundierungseffekt (Seiberth und Linderkamp 2000).

## **2. Zielsetzung der Arbeit**

### **2.1 Zusammenfassung: Einleitung**

Die Frühgeborenenretinopathie ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung. Niedriges Geburtsgewicht und Gestationsalter sowie Sauerstofftherapie konnten durch zahlreiche Studien als wesentliche Risikofaktoren identifiziert werden. Einige weitere Faktoren sind hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Entstehung einer ROP umstritten. Ein von der Sauerstofftoxizität abgeleiteter und pathophysiologisch gut erklärbarer Faktor ist die Transfusion mit adulten Erythrozyten. Durch die im Vergleich zu fetalem Hämoglobin nach rechts verschobene Sauerstoffbindungskurve erhöht sich bei transfundierten Frühgeborenen der Sauerstoffpartialdruck. Dies könnte, analog zur Erhöhung des Sauerstoffpartialdruckes im Atemgas, das Risiko für die Entstehung einer ROP erhöhen.

### **2.2 Zielsetzung**

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob der Hämatokritwert bei Aufnahme und/oder die Menge des transfundierten Blutes unabhängige Risikofaktoren für das Entstehen einer ROP darstellen. Es wurden nur Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g (ELBW) in die Studie einbezogen. Durch diese Beschränkung sollte die Studienpopulation hinsichtlich Geburtsgewicht und Schwangerschaftsdauer homogener sein und eine höhere ROP-Inzidenz aufweisen. Gleichzeitig stellt in dieser Hochrisikogruppe die Frühgeborenanämie eine häufige Erkrankung dar, die regelmäßig durch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten therapiert wird. Bei Einhaltung der Transfusionskriterien sollte der Hämatokritwert bei Aufnahme die spätere Transfusionsfrequenz beeinflussen. Zahlreiche Studien beschreiben Bluttransfusionen als Risikofaktor der ROP. Doch nur wenige Studien beschäftigten sich mit der Frage, in welchem zeitlichen Zusammenhang das Bluttransfusionsvolumen mit der ROP-Entstehung steht. Folgende Fragestellungen sollten beantwortet werden:

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen Bluttransfusionsvolumen oder Anzahl der Bluttransfusionen und ROP-Entstehung? Ist der Transfusionszeitraum entscheidend für die ROP-Entstehung?

Ein direkter Zusammenhang zwischen Bluttransfusionsvolumen und ROP-Entstehung könnte in der klinischen Praxis die Transfusionsentscheidung beeinflussen und dazu beitragen, dass präventive Maßnahmen zur Vermeidung einer Bluttransfusion noch verstärkt werden müssten. Sollte es eine „sensible Phase“ geben, in der Transfusionen eine ROP-Entstehung begünstigen, so könnten präventive Maßnahmen in diesem Zeitraum erfolgen. Um die Fragestellung zu beantworten, wurden direkt postnatal bis zu einem Alter von 28 Lebenstagen die Transfusionsanzahl, das absolute Transfusionsvolumen sowie das Verhältnis zwischen Transfusionsvolumen bezogen auf das Körpergewicht für den Gesamtzeitraum von 28 Lebenstagen erhoben.

2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen Aufnahmehämatokrit und ROP-Entstehung?

Ein niedriger Ausgangshämatokrit trägt zur Entstehung der Frühgeborenenanämie bei und beeinflusst maßgeblich die Transfusionsentscheidung. Untersucht werden sollte, ob ein niedriger Aufnahmehämatokrit stellvertretend für eine Anämie einen Risikofaktor für die ROP-Entstehung darstellt. Des Weiteren wurde analysiert, ob ein höherer Aufnahmehämatokrit mit einem geringeren Risiko für Transfusionen verbunden ist. Sollten vermehrte Transfusionen mit einem höheren Risiko für eine ROP-Entwicklung assoziiert sein, könnten dann präventive Maßnahmen wie spätes Abnabeln zu einer Reduktion von Transfusionen beitragen. Zu diesem Zweck wurde der Aufnahmehämatokrit sowie die maximalen und minimalen Hämatokritwerte der ersten 28 Lebenstage ermittelt.

### **3. Patienten und Methoden**

Um herauszufinden, welche Risikofaktoren in der Pathogenese der ROP eine wesentliche Rolle spielen, wurden 26 potentielle Risikofaktoren untersucht. Es wurde eine retrospektive Studie entworfen, in der die Daten von ELBW-Frühgeborenen gesammelt und mit dem Mittel der multivariaten statistischen Analyse ausgewertet wurden. Aus der Literatur sind zahlreiche potentielle Risikofaktoren bekannt. Diese und weitere potentielle Risikofaktoren wurden eingehend untersucht.

#### **3.1 Studienpopulation**

In dieser Arbeit wurden ELBW-Frühgeborene untersucht, die im Zeitraum vom 12. 09. 2003 bis zum 30. 12. 2007 an der Universitätsklinik Charité, Campus Mitte, zur Welt kamen. Von den 162 im Universitätsklinikum geborenen ELBW-Frühgeborenen verstarben während des Aufenthalts 21 Kinder, die von der Studie ausgeschlossen wurden. Von sieben Kindern war die Dokumentation unvollständig. Von den verbleibenden 134 ELBW-Frühgeborenen waren die Daten vollständig und konnten ausgewertet werden.

#### **3.2 Augenärztliche Untersuchungen**

Von den 134 ELBW-Frühgeborenen hatten alle Kinder mindestens eine augenärztliche Untersuchung während des stationären Aufenthaltes. Die Ergebnisse wurden aus standardisierten Augenärztlichen Untersuchungsbögen (siehe Anhang) der Universitäts-Augenklinik der Charité Mitte, erfasst. Das ROP-Screening erfolgte durch indirekte binokuläre Ophthalmoskopie bei medikamentöser Mydriasis (Tropicamid 0,5 %, Phenylephrin 2,5 %) unter Anwendung eines Lidsperrers oder Desmarreschen Lidhakens nach einer Tropfanästhesie des Bindehautsackes (Oxybuprocain 0,4 %). In der Regel erfolgte die erste augenärztliche Untersuchung in der 6. postnatalen Woche, aber nicht vor einem postmenstruellen Alter von 31 Wochen. Bestand kein behandlungsbedürftiges Stadium, wurden Folgeuntersuchungen gemäß den Leitlinien zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen durchgeführt (Jandeck et al. 2008). Die Befunderhebung erfolgte gemäß der Internationalen Klassifikation (The International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity 1984 und 1987).

### **3.3 Transfusionskriterien**

Nach folgenden Transfusionskriterien erfolgten die EK-Transfusionen: Beatmete Frühgeborene und Frühgeborene, die jünger als 14 Tage alt waren und Anämiezeichen zeigten, erhielten Transfusionen bei einem Hämatokrit  $<40\%$  (entspricht etwa Hämoglobin  $<8,7\text{ mmol/l}$ ). Spontan atmende Frühgeborene, die älter als 14 Tage alt waren und eine inspiratorische Sauerstofffraktion  $<0,4$  aufwiesen, erhielten bei einem Hämatokrit  $<32\%$  (Hämoglobinwert  $<6,8\text{ mmol/l}$ ) und Anämiezeichen Transfusionen. Wiesen diese Frühgeborenen keine Anämiezeichen auf, wurden sie bei einem Hämatokritwert  $<27\%$  (Hämoglobinwert  $<5,6\text{ mmol/l}$ ) transfundiert (Transfusionskriterien mod. nach Maier 1994).

Bei einer Transfusion wurden ca. 20 ml Erythrozytenkonzentrat pro kg Körpergewicht verabreicht. Kein Kind wurde während des Studienzeitraumes mit rekombinantem EPO behandelt.

### **3.4 Datenerhebung**

26 potentielle Risikofaktoren wurden retrospektiv untersucht. Zusätzlich zu den Faktoren, die mit der Unreife der frühgeborenen Kinder assoziiert sind, wie Gestationsalter und Geburtsgewicht, erfolgte eine Analyse der Faktoren, die im Zusammenhang mit Schwangerschaft und Geburt stehen. Weiterhin wurden Faktoren untersucht, die mit den typischen Erkrankungen und Therapien der ELBW-Frühgeborenen assoziiert sind.

Folgende pädiatrische und ophthalmologische Befunde wurden retrospektiv aus den Akten der Universitätsklinik Charité, Campus Mitte, erhoben:

#### **Schwangerschaft und Geburt:**

- Gestationsalter (w)
- Geburtsgewicht (g)
- Geschlecht (m/w)
- pränatale Vorsorge (ja/nein)
- Geburtsmodus (spontan/per sectio)
- Einlingsgeburt/Mehrlingsgeburt
- APGAR-Wert nach 5 min

## **Sauerstoff / Beatmung**

- endotracheale Beatmung bei Erstversorgung (ja/nein)
- CPAP, Anzahl der Tage (d) und Stunden (h) in den ersten 28 Lebenstagen, wöchentlich summiert
- Beatmungstage (d) in den ersten 28 Lebenstagen
- Sauerstoffkonzentration in der Einatemluft (FiO<sub>2</sub>) >0,3 bzw. >0,5; Anzahl der Stunden (h) in den ersten 28 Lebenstagen
- arterielle Blutgase: minimaler und maximaler Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>) in [mmHg], Anzahl der Stunden (h) in den ersten 24 Lebensstunden
- arterielle Blutgase: minimaler und maximaler Kohlendioxidpartialdruck (PaCO<sub>2</sub>) [mmHg], Anzahl der Stunden (h) in den ersten 24 Lebensstunden

## **Infektion**

- Infektion in den ersten 28 Lebenstagen (ja/nein)
- positive Blutkultur in den ersten 28 Lebenstagen (ja/nein)
- C-reaktives Protein (CRP) in [mg/dl], Aufnahmewert sowie maximale und minimale Werte der ersten 28 Lebenstage, wöchentlich summiert
- Interleukin-6 (IL-6) in [ng/l], Aufnahmewert sowie maximale und minimale Werte der ersten 28 Lebenstage, wöchentlich summiert
- Antibiotika-Gabe in Tagen (d) in den ersten 28 Lebenstagen

## **Morbiditäten/Therapien**

- nekrotisierende Enterokolitis Stadium IIa oder höher (ja/nein)
- intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) (ja/nein), Klassifikation nach Papile
- bronchopulmonale Dysplasie (BPD) (ja/nein), definiert als Sauerstoffgabe am 28. Lebenstag
- Surfactantgabe bei Erstversorgung (ja/nein)
- antenatale Steroidgabe (ja/nein)
- postnatale Steroidgabe (ja/nein)

## **Anämie**

- Hämatokrit (HK) in [l/l], Aufnahmewert sowie maximale und minimale Werte der ersten 28 Lebenstage, wöchentlich summiert

## **Erythrozyten-Transfusionen**

- Transfusionsanzahl (n) der ersten vier Lebenswochen, wöchentlich summiert
- absolutes Transfusionsvolumen [ml], wöchentlich summiert
- Transfusionsvolumen bezogen auf das Körpergewicht [ml/kgKG] für den Gesamtzeitraum von 28 Lebenstagen

## **ROP**

- Stadium (schlechtestes Stadium der ROP nach der internationalen Klassifikation (The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity 1984 und 1987), das bei den augenärztlichen Untersuchungen an einem Auge innerhalb des Klinikaufenthaltes festgestellt wurde)
- Zone (Zone I-III)
- Plus disease (Gefäßerweiterung und Tortuositas am hinteren Augenpol über mindestens 2 Quadranten)
- retinale Laser-oder Kryotherapie (ja/nein)

### **3.4.1 Einteilung in ROP-und NON-ROP-Gruppe**

Die 134 Patienten wurden in eine ROP-Gruppe und eine NON-ROP-Gruppe eingeteilt, um eine bessere Übersicht und Vergleichbarkeit der Risikofaktoren zu erhalten. Die Gruppenzuordnung erfolgte nach klinischen Gesichtspunkten: da Kinder mit einem ROP-Stadium 1 nicht behandlungsbedürftig sind und sich dieses Stadium im weiteren Verlauf in allen drei Fällen spontan zurückbildete, fassten wir Kinder mit ROP Stadium  $\leq 1$  zur NON-ROP-Gruppe zusammen. Kinder mit einem Stadium  $\geq 2$  wurden der ROP-Gruppe zugeordnet. Die Gruppe der NON-ROP-Kinder (Stadium  $\leq 1$ ) umfasste 95 Kinder (70,9 %), die ROP-Gruppe (Stadium  $\geq 2$ ) 39 Kinder (29,1 %).

### **3.5 Datenauswertung und Statistik**

Um die Patientengruppen hinsichtlich quantitativer Merkmale zu beschreiben, wurden absolute und relative Häufigkeiten oder Median und Range berechnet.

Der Einfluss der Patientencharakteristika und klinischen Parameter auf die ROP-Erkrankung im Vergleich von NON-ROP-und ROP-Gruppe wurde mittels univariater und multivariater Tests ausgewertet. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden

Patientengruppen wurden bei qualitativen, nominalskalierten Merkmalen wie Geschlecht, Entbindungsmodus und pränataler Vorsorge mittels Chi-Quadrat-Test oder Fisher's exaktem Test berechnet. Bei quantitativen Messwerten erfolgte die Berechnung der statistischen Signifikanz mittels U-Test nach Whitney-Mann, da die meisten Messwerte keine Normalverteilung aufwiesen. Korrelationen zwischen den erhobenen Variablen wurden mittels Spearmans Rangkorrelationskoeffizientem berechnet.

Receiver operating characteristic (ROC) Kurven wurden erstellt, um optimale Cut-Off-Werte der Patientencharakteristika zu erhalten, die das relative Risiko einer ROP-Entwicklung optimal bestimmen. Die optimalen Cut-Off-Werte werden derart bestimmt, dass die Anzahl korrekt klassifizierter Fälle bezüglich der ROP-Rate größtmöglich wird. Für die Berechnung des relativen Risikos, an einer ROP zu erkranken, erfolgte die Umwandlung metrischer Daten in dichotome Daten auf der Basis der Cut-Off-Werte.

Es wurden 26 potentielle Risikofaktoren auf ihre Signifikanz getestet. Je mehr Risikofaktoren (Hypothesen) getestet werden („multiples Testen“), desto höher wird jedoch die Wahrscheinlichkeit, dass eine davon fälschlich als zutreffend angenommen wird. Die versuchsbezogene Irrtumswahrscheinlichkeit für ein Mehrhypothesenproblem ist größer als  $\alpha$ . Die einfachste Korrekturmöglichkeit für dieses Problem ist die Bonferroni-Methode. Das multiple Signifikanzniveau erhält man, indem man jeden einzelnen Test zum Niveau  $\alpha / k$  durchführt, wobei  $k$  der Anzahl der Hypothesen entspricht (Bender et al. 2007) und somit, in der vorliegenden Studie maximal 26 beträgt. Das neue, adjustierte Signifikanzniveau ist demnach  $\alpha = 0,05 / 26 = 0,0019$  (aufgerundet 0,002).

Im Anschluss an die univariaten Analysen wurden statistisch signifikante Faktoren einer multivariaten Analyse unterzogen. Um die stärksten Einflussfaktoren der ROP-Entwicklung zu identifizieren, erfolgte eine multivariate logistische Regressionsanalyse mit „backward selection“.

Für die statistische Auswertung fanden die Statistikprogramme MEDCALC (Version 11, Med Calc Software, Maraiakerke Belgium) und Statgraphics Centurion (Version 15, Stat Point Inc., Herndon, Virginia, USA) Verwendung. Das Signifikanzniveau wurde als  $p=0,05$  festgelegt. Nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur betrug das neue Signifikanzniveau  $p=0,002$ .

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Patientencharakteristika und klinische Parameter**

Um die Patientenpopulation hinsichtlich der ROP-Erkrankung zu untersuchen, wurden von allen 134 ELBW-Frühgeborenen potentielle Risikofaktoren erhoben. Zusätzlich zu den Faktoren, die mit der Unreife der frühgeborenen Kinder assoziiert sind, wie Gestationsalter und Geburtsgewicht, wurden perinatale Faktoren analysiert. Weiterhin wurden Faktoren untersucht, die mit den typischen Erkrankungen und Therapien der ELBW-Frühgeborenen assoziiert sind. Insgesamt wurden 26 potentielle Risikofaktoren analysiert. Um eine bessere Übersicht über die Daten zu erhalten und eine Vergleichbarkeit mit anderen Zentren zu schaffen, wurden die Patientencharakteristika und klinischen Parameter (Tabelle 3) nach klinischen Gesichtspunkten in Unterkategorien (Schwangerschaft und Geburt, Sauerstoff/Beatmung, Infektion, Morbiditäten, Anämie, Transfusionen und ROP) unterteilt.

Für fünf klinische Parameter (Kohlendioxidpartialdruck ( $p\text{CO}_2$ ), Hämatokrit (HK), C-reaktives Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) und interventrikuläre Hämorrhagie (IVH) Stadium 3 und 4) konnten wegen fehlender Angaben nicht von allen 134 Patienten Werte ermittelt werden. Aus diesem Grund ist die Fallzahl (N) in allen Tabellen angegeben.

**Tabelle 3:** Patientencharakteristika und klinische Parameter der Studienpopulation (dargestellt sind Median (Range) oder N (%))

	Fälle (n)	Median (Range) oder N (%)
<b>Schwangerschaft und Geburt</b>		
Gestationsalter (w)	134	26,86 (23,29 - 34,43)
Geburtsgewicht (g)	134	805 (410 - 995)
männliches Geschlecht	134	72 (53,73%)
pränatale Vorsorge	134	131 (97,8%)
vaginale Entbindung	134	25 (18,66%)
Mehrlingsgeburt	134	42 (31,3%)
APGAR nach 5 min <7	134	53 (39,55%)
<b>Sauerstoff/Beatmung</b>		
endotracheale Beatmung bei Erstversorgung	134	97 (72,39%)
CPAP (d) in den ersten 28 Lebenstagen	134	11 (0 - 28)
Beatmung (d) in den ersten 28 Lebenstagen	134	8 (0 - 28)
FiO <sub>2</sub> >0,3 (h) in den ersten 28 Lebenstagen	134	15,5 (0 - 404)
PCO <sub>2</sub> max-min (mmHg) der ersten 24 Lebensstunden	131	18 (0-125)
<b>Infektion</b>		
Infektion in den ersten 28 Lebenstagen	134	97 (72,39%)
positive Blutkultur in den ersten 28 Lebenstagen	134	39 (29,1%)
CRP Wert (mg/dl) bei Aufnahme	124	0 (0 - 3,26)
Il-6-Wert (ng/l) bei Aufnahme	117	17 (0 - 5000)
Antibiotika-Gabe (d) in den ersten 28 Lebenstagen	134	12 (0 - 28)
<b>Morbiditäten/Therapien</b>		
NEC	134	15 (11,19%)
IVH Stadium 3 und 4	132	9 (6,72%)
BPD	134	95 (70,9%)
Surfactantgabe bei Erstversorgung	134	92 (68,66%)
antenatale Steroide	134	115 (85,8%)
postnatale Steroide	134	20 (14,93%)
<b>Anämie</b>		
Hämatokrit (l/l) bei Aufnahme	134	0,44 (0,17 - 0,69)
niedrigster Hämatokrit (l/l) der ersten Lebenswoche	132	0,37 (0,21 - 0,53)
<b>Transfusionen</b>		
Transfusionen (ml/ kg KG) in den ersten 28 Lebenstagen	134	59 (0 - 229)
<b>ROP</b>		
Stadium 0	134	92 (68,66%)
Stadium 1	134	3 (2,24%)
Stadium 2	134	11 (8,21%)
Stadium 3	134	26 (19,4%)
Stadium 4	134	2 (1,5%)
Plus disease	134	33 (24,63%)
ROP-Operation	134	19 (14,18%)

IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie; BPD: bronchopulmonale Dysplasie; NEC: nekrotisierende Enterokolitis

## 4.2 Vergleich von NON-ROP und ROP-Gruppe

Die Patientencharakteristika und klinischen Parameter im Vergleich von ROP- und NON-ROP-Gruppe sind in Tabelle 4 dargestellt. Der formale Aufbau mit der Unterteilung in Unterkategorien entspricht Tabelle 3.

In der univariaten Analyse konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen NON-ROP und ROP-Gruppe bezüglich der Parameter männliches Geschlecht, pränatale Vorsorge, vaginale Entbindung und Mehrlingsgeburt festgestellt werden (Tabelle 4). Antenatale Steroide, eine positive Blutkultur in den ersten 28 Lebenstagen sowie die Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis wiesen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen ROP- und NON-ROP-Gruppe auf. Alle weiteren untersuchten Parameter waren statistisch signifikant verschieden ( $p \leq 0,05$ ). Es zeigte sich insgesamt, dass die Kinder der ROP-Gruppe im Vergleich zur NON-ROP-Gruppe deutlich unreifer und kränker sind.

Deutliche Unterschiede ( $p < 0,0001$ ) zeigten sich beim Gestationsalter und dem Geburtsgewicht, einem 5-Minuten-Apgarwert  $< 7$ , der Anzahl der Beatmungstage, der Therapiedauer einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration ( $FiO_2$ )  $> 0,3$  in Stunden, der Therapiedauer einer Antibiotika-Gabe in Tagen und dem Transfusionsvolumen in Milliliter pro kg Körpergewicht.

Große Unterschiede ( $p < 0,001$ ) zeigten sich im Gruppenvergleich bei 4 weiteren Parametern: die Kinder der ROP-Gruppe erkrankten häufiger an einer bronchopulmonalen Dysplasie und benötigten länger postnatale Steroide und der niedrigste Hämatokritwert der ersten Lebenswoche war bei ihnen deutlich niedriger als in der NON-ROP-Gruppe. Zudem wiesen die ROP-Kinder eine signifikant kürzere CPAP-Therapiedauer in den ersten 28 Lebenstagen auf als die NON-ROP-Kinder.

Ohne Bonferroni-Korrektur benötigte die ROP-Gruppe statistisch signifikant eine häufigere endotracheale Beatmung ( $p \leq 0,014$ ) und Surfactantgabe ( $p = 0,011$ ) bei der Erstversorgung. Der Kohlendioxidpartialdruck der ersten 24 Stunden zeigte in der ROP-Gruppe eine signifikant größere Schwankungsbreite ( $p = 0,006$ ) und diese Kinder erlitten häufiger eine höhergradige intraventrikuläre Hämorrhagie ( $p = 0,009$ ). Die Infektionsparameter CRP bei Aufnahme ( $p = 0,013$ ) und IL-6 bei Aufnahme ( $p = 0,007$ ) waren in der ROP-Gruppe statistisch signifikant höher und es wurde häufiger eine Infektion ( $p = 0,014$ ) diagnostiziert.

#### 4.2.1 Bonferroni-Korrektur

Nach Bonferroni-Korrektur beträgt das adjustierte Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05 / 26 = 0,0019$  (aufgerundet 0,002). Damit ergeben sich 11 potentielle Risikofaktoren als statistisch signifikant (Tabelle 4, signifikante p-Werte sind hervorgehoben).

**Tabelle 4:** Parameter von NON-ROP und ROP-Gruppe (dargestellt sind Fälle (n), Median (Range) oder N (%), signifikante p-Werte nach Bonferroni-Korrektur sind hervorgehoben)

	NON-ROP (n=95)	ROP (n=39)	p-Wert
<b>Stammdaten</b>			
GA (w)	27,29 (24,0 - 34,43)	25,86 (23,29 - 29,71)	<0,001
BW (g)	856 (428 - 995)	730 (410 - 990)	<0,001
männliches Geschlecht	50 (52,63%)	22 (56,41%)	0,690
pränatale Vorsorge	94 (98,95%)	37 (94,87%)	0,148
vaginale Entbindung	17 (17,89%)	8 (20,51%)	0,724
Mehrlingsgeburt	27 (28,42%)	15 (38,46%)	0,255
APGAR nach 5 min <7	28 (29,5%)	25 (64,1%)	<0,001
<b>Sauerstoff/Beatmung</b>			
endotracheale Beatmung bei Erstversorgung	63 (66,32%)	34 (87,18%)	0,014
CPAP (d) in den ersten 28 Lebenstagen	12 (0 - 28)	7 (0 - 21)	<0,001
Beatmung (d) in den ersten 28 Lebenstagen	4 (0 - 28)	20 (0,1 - 28)	<0,001
FiO <sub>2</sub> >0,3 (h) in den ersten 28 Lebenstagen	9 (0 - 314)	52 (0 - 404)	<0,001
PCO <sub>2</sub> max-min (mmHg) der ersten 24 Lebensstunden	n=92 16,5 (0 - 125)	25 (7 - 89)	0,006
<b>Infektion</b>			
Infektion in den ersten 28 Lebenstagen	63 (66,32%)	34 (87,18%)	0,014
positive Blutkultur in den ersten 28 Lebenstagen	24 (25,26%)	15 (38,46%)	0,127
CRP Wert (mg/dl) bei Aufnahme	n=90 0 (0 - 2,73)	n=34 0 (0 - 3,26)	0,013
Il-6-Wert (ng/l) bei Aufnahme	n=85 0 (0 - 1771)	n=32 46 (0 - 5000)	0,007
Antibiotika-Gabe (d) in den ersten 28 Lebenstagen	11 (0 - 28)	17 (6 - 28)	<0,001
<b>Morbiditäten/Therapien</b>			
NEC	10 (10,53%)	5 (12,82%)	0,702
IVH Stadium 3 und 4	n=94 3 (3,19%)	n=38 6 (15,79%)	0,009
BPD	59 (62,11%)	36 (92,31%)	<0,001
Surfactantgabe bei Erstversorgung	59 (62,11%)	33 (84,62%)	0,011
antenatale Steroide	82 (86,23%)	33 (84,62%)	0,798
postnatale Steroide	8 (8,42%)	12 (30,77%)	<0,001
<b>Anämie</b>			
Hämatokrit (l/l) bei Aufnahme	0,45 (0,17 - 0,69)	0,41 (0,3 - 0,5)	0,003
niedrigster Hämatokrit (l/l) der ersten Lebenswoche	n=93 0,37 (0,22 - 0,53)	0,35 (0,21 - 0,43)	<0,001
<b>Transfusionen</b>			
Transfusionen (ml/ kg KG) in den ersten 28 Lebenstagen	48 (0 - 157)	91 (24 - 229)	<0,001

ROP: Retinopathia praematurorum; IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie; BPD: bronchopulmonale Dysplasie

Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse zum Vergleich der Parameter von NON-ROP und ROP-Gruppe nach Lebenswochen findet sich im Anhang unter 8.1: Tab. Ia: Sauerstoff, Tab. IIa: Beatmung, Tab. IIIa: IL-6-Werte, Tab. VIa: CRP-Werte, Tab. Va: Anämie, Tab. VIa: Transfusionen.

### 4.3 ROC-Kurven-Analyse

Nachdem signifikante Unterschiede zwischen der ROP-Gruppe und der NON-ROP-Gruppe hinsichtlich der untersuchten Parameter deutlich wurden, wurde untersucht, wie hoch die Wahrscheinlichkeit (relatives Risiko) für Kinder in der Hochrisikogruppe ist, an der ROP zu erkranken, wenn bei ihnen die untersuchten Parameter oberhalb eines Cut-Off-Wertes liegen. Um das relative Risiko (mittels Vierfelder-Tafel) berechnen zu können, erfolgte die Überführung der signifikanten metrischen Parameter in dichotome Parameter. Hierzu werden Schwellwerte (Cut-Off-Punkte) des jeweiligen metrischen Parameters benötigt, die eine bestmögliche Differenzierung beider Patientengruppen ermöglichen. Eine hierzu geeignete objektive Methode ist die ROC-Kurven-Analyse (*receiver operating characteristic curve*). Hierbei werden die Wertepaare von 1-Spezifität und Sensitivität eines diagnostischen Tests für alle möglichen Cut-Off-Punkte innerhalb des Messbereiches gegeneinander aufgetragen. Als optimaler Cut-Off-Wert für die Überführung in dichotome Variablen (unterhalb Trennwert/ oberhalb Trennwert) wird der Wert ausgewählt, für den die Anzahl der richtig eingeordneten Kinder maximal ist.

Die statistisch signifikanten metrischen Parameter der Tabelle 4 wurden durch die Bestimmung von optimalen Cut-Off-Werten mittels einer ROC-Kurven-Analyse in dichotome Parameter überführt (Tabelle 5, detaillierte Darstellung der Ergebnisse zur ROC-Analyse findet sich im Anhang unter 8.1. Tab Ib: Sauerstoff, Tab. IIb: Beatmung, Tab. IIIb: IL-6-Werte, Tab. IVb: CRP-Werte, Tab. Vb: Anämie, Tab. VIb: Transfusionen). Der p-Wert nach Hanley und McNeil prüft, in welchem Maße die normierte AUC-Kurve (=Fläche unter der ROC-Kurve) von 0,5 abweicht (kein Unterschied). Ist der p-Wert eines Parameters statistisch nicht signifikant, gibt es keinen Hinweis darauf, dass dieser Parameter die ROP-Erkrankung beeinflusst.

Für alle potentiellen acht metrischen Risikofaktoren konnten signifikante p-Werte mit  $p < 0.0001$  ermittelt werden. Deutliche Unterschiede zeigten sich beim Gestationsalter, dem Geburtsgewicht, der Anzahl der Beatmungstage, der Therapiedauer einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration ( $FiO_2$ )  $> 0,3$  in Stunden, der Therapiedauer einer Antibiotika-Gabe in Tagen, dem niedrigsten Hämatokritwert der ersten Lebenswoche und dem Transfusionsvolumen in Milliliter pro kg Körpergewicht. Auch die CPAP-Therapiedauer war hochsignifikant ( $p < 0.0002$ ).

**Tabelle 5:** ROC-Analyse der metrischen Patientencharakteristika und metrischen klinischen Parametern der ersten 28 Lebenstage und ihr Einfluss auf das relative Risiko an einer ROP zu erkranken

	<b>Cut-Off-Point</b>	<b>AUC mit 95% CI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Schwangerschaft und Geburt</b>			
GA (w)	≤26,43	0,753 (0,672 - 0,824)	<0,001
BW (g)	≤820	0,693 (0,607 - 0,770)	<0,001
<b>Sauerstoff/Beatmung</b>			
CPAP (d) in den ersten 28 Lebenstagen	≤10	0,678 (0,591 - 0,756)	<0,001
Beatmung (d) in den ersten 28 Lebenstagen	>7	0,855 (0,783 - 0,910)	<0,001
FiO <sub>2</sub> >0,3 (h) in den ersten 28 Lebenstagen	>169	0,701 (0,616 - 0,777)	<0,001
<b>Infektion</b>			
Antibiotika-Gabe (d) in den ersten 28 Lebenstagen	>16	0,720 (0,636 - 0,794)	<0,001
<b>Anämie</b>			
niedrigster Hämatokrit [l/l] der ersten Lebenswoche	≤0,38	0,683 (0,597 - 0,762)	<0,001
<b>Transfusionen</b>			
Transfusionen (ml/ kg KG) in den ersten 28 Lebenstagen	>58	0,813 (0,736 - 0,875)	<0,001

#### 4.4 Effekt der Parameter auf das relative Risiko (RR) der ROP-Entstehung

Durch die Umwandlung metrischer Daten in dichotome wurde das relative Risiko, an einer ROP zu erkranken, hinsichtlich der Patientencharakteristika und klinischen Parameter berechnet (Tabelle 6, detaillierte Darstellung der Ergebnisse im Anhang unter 8.1: Tab. Ic: Sauerstoff, Tab.IIc: Beatmung, Tab. IIIc: IL-6-Werte, Tab. IVc: CRP-Werte, Tab. Vc: Anämie, Tab. VIc: Transfusionen). Tabelle 6 zeigt die 11 statistisch hochsignifikanten Risikofaktoren der ROP und ihr relatives Risiko für die ROP-Erkrankung.

Es zeigte sich, dass eine Beatmungsdauer von >7 Tagen mit einem hohen relativen Risiko von 11,65 für die ROP-Erkrankung verbunden ist. Somit ist die Beatmungsdauer der stärkste Risikofaktor für die ROP-Entstehung. Ein Transfusionsvolumen >58 ml geht ebenfalls mit einem sehr hohen relativen Risiko von 8,49 für eine ROP-Entwicklung einher.

Das Risiko für eine ROP-Erkrankung ist unter Kindern, die an einer bronchopulmonalen Dysplasie erkranken 4,93-mal so hoch wie unter nichterkrankten Kindern. Ein Hämatokritwert  $<0,38$  in der ersten Lebenswoche erhöht das Risiko für eine ROP-Entwicklung um das 4,67-fache. Ein niedriges Geburtsgewicht  $\leq 820$  Gramm ist mit einem relativen Risiko von 4,33 verbunden, ein Gestationsalter  $\leq 26,43$  Wochen mit einem relativen Risiko von 3,0.

Eine Sauerstofftherapie mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration  $>0,3$  von über 169 Stunden ( $\sim 7$  Tagen) erhöht das Risiko für die ROP-Erkrankung um den Faktor 3,36. Umgekehrt ist eine kürzere CPAP-Therapiedauer von  $\leq 10$  Tagen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von 2,62 für die ROP-Erkrankung verbunden.

Ein niedriger APGAR-Wert  $<7$  erhöht die Wahrscheinlichkeit einer ROP-Entwicklung um den Faktor 2,73. Die postnatale Gabe von Steroiden ist mit einem relativen Risiko von 2,53 mit der ROP-Entwicklung verbunden.

**Tabelle 6:** Effekt der Patientencharakteristika und klinischen Parameter auf das relative Risiko (RR) an einer ROP zu erkranken (ROP-Inzidenz dargestellt in Anzahl N (%))

	Cut Off-Punkt	ROP-Inzidenz in der Risikogruppe	ROP-Inzidenz in der Nicht-Risikogruppe	RR mit 95 % CI
<b>Schwangerschaft und Geburt</b>				
Gestationsalter (w)	≤26,43	25/50 (50,00%)	14/84 (16,67%)	<b>3,0</b> (1,73-5,21)
Geburtsgewicht (g)	≤820	33/75 (44,00%)	6/59 (10,17%)	<b>4,33</b> (1,94-9,63)
APGAR nach 5 min	<7	25/53 (47,17%)	14/81 (17,28%)	<b>2,73</b> (1,57-4,76)
<b>Sauerstoff/ Beatmung</b>				
CPAP (d) in den ersten 28 LT	≤10	28/66 (42,42%)	11/68 (16,18%)	<b>2,62</b> (1,43-4,83)
Beatmung (d) in den ersten 28 LT	>7	36/68 (52,94%)	3/66 (4,55%)	<b>11,65</b> (3,77-35,99)
FiO <sub>2</sub> >0,3 (h) in den ersten 28 LT	>169	16/23 (69,57%)	23/111 (20,72%)	<b>3,36</b> (2,13-5,28)
<b>Infektion</b>				
Antibiotika-Gabe (d) in den ersten 28 LT	>16	20/37 (54,05%)	19/97 (19,59%)	<b>2,76</b> (1,67-4,55)
<b>Morbiditäten/Therapien</b>				
BPD	Ja	36/95 (37,89%)	3/39 (7,69%)	<b>4,93</b> (1,61-15,06)
postnatale Steroide	Ja	12/20 (60,00%)	27/114 (23,68%)	<b>2,53</b> (1,56-4,12)
<b>Anämie</b>				
niedrigster Hämatokrit [l/l] d. 1. LW	<0,38	36/95 (37,89%)	3/37 (8,11%)	<b>4,67</b> (1,53-14,25)
<b>Transfusionen</b>				
Transfusionen (ml/kg KG) i. d. ersten 28 LT	>58	35/68 (51,47%)	4/66 (6,06%)	<b>8,49</b> (3,19-22,57)

ROP: Retinopathia praematurorum; IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie; BPD: bronchopulmonale Dysplasie; LW: Lebenswochen; LT: Lebenstage

#### 4.5 Ermittlung von Risikofaktoren für die ROP mit der logistischen Regression

Mit dem multivariaten Verfahren der logistischen Regression können Risikofaktoren („erklärende Variablen“) für ein zweistufiges (dichotomes) Zielkriterium bestimmt werden. Aus den Regressionskoeffizienten lässt sich die Stärke der einzelnen Faktoren ermitteln, wobei die gegenseitige Beeinflussung der Risikofaktoren berücksichtigt wird (Bender et al. 2007 und Sieber 2008).

Die meisten Patientencharakteristika und klinischen Parameter (Tabelle 6) korrelieren stark miteinander (z.B. Geburtsgewicht und Gestationsalter mit  $r=0,424$  oder

Beatmungstage und Dauer der Sauerstofftherapie  $FiO_2 > 0,3$  mit  $r=0,613$ ), wodurch möglicherweise die diagnostische Aussagekraft der Parameter aus Tabelle 6 geschmälert wird. Aus diesem Grund führten wir bei den elf statistisch hochsignifikanten Parametern der univariaten Analyse (Tabelle 6) eine multivariate Analyse mittels logistischer Regression mit „backward selection“ durch, um die wichtigsten Risikofaktoren der ROP zu identifizieren und ihren Einfluss auf die Entwicklung einer ROP vor dem Hintergrund der anderen Einflussfaktoren zu bestimmen.

Es konnte ein statistisch signifikantes Regressionsmodell ( $p < 0,0001$ ) für die Wahrscheinlichkeit, an einer ROP zu erkranken gefunden werden. Durch die „backward selection“ konnten drei unabhängige Prädiktoren der ROP-Erkrankung identifiziert werden (Tabelle 7).

Das finale Regressionsmodell enthält folgende signifikante Einflussfaktoren: Beatmungstage  $> 7$ , Transfusionsvolumen  $> 58$  ml/kg Körpergewicht und Sauerstofftherapie mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration  $> 0,3$  von über 169 Stunden ( $\sim 7$  Tagen).

Im Detail lautet das Modell:

$$p(\text{ROP} = 1) = \frac{1}{1 + e^{-z}} \text{ mit } z = -3,56 + 2,05 \times \text{BT} + 1,54 \times \text{TA} + 1,19 \times \text{OX}$$

(BT= Beatmungstage der ersten 28 Lebenstage  $> 7$ , TA=Transfusionsvolumen der ersten 28 Lebenstage  $> 58$  ml/kgKG, OX= Sauerstofftherapiedauer der ersten 28 Lebenstage  $> 169$  Stunden mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration  $> 30$  %)

**Tabelle 7:** Koeffizienten und Odds Ratios des finalen Regressionsmodells mit N=134 kompletten Datensätzen (95 NON-ROP-Kinder, 34 ROP-Kinder)

Variable	Koeffizient	Std.fehler	Odds ratio mit 95% CI	P-Wert
Anzahl der Beatmungstage >7	2,05	0,72	7,75 (1,89 – 31,75)	<b>0,004</b>
Transfusionsvolumen >58 ml/kg KG	1,54	0,66	4,66 (1,28 – 16,95)	<b>0,020</b>
Sauerstofftherapiedauer >169 h mit FiO <sub>2</sub> >0,3	1,19	0,59	3,29 (1,04 – 10,35)	<b>0,042</b>
Konstant	-3,56			

Die Anwendung des finalen Regressionsmodells auf unsere Patientendaten zeigt, dass bei Reklassifizierung mit einem Cut-Off-Wert des Regressionsmodells von  $p=0,4$  75,8 % der NON-ROP-Kinder und 87,2 % der ROP-Kinder korrekt zugeordnet wurden. Damit sind insgesamt 78,4 % aller Kinder richtig zugeordnet worden. Dabei entwickelten nur fünf von 39 Kindern (12,8 %) ohne Risikofaktoren ( $p<0,4$ ) eine ROP, wohingegen 23 von 95 Kindern (24,2 %) mit signifikanten Risikofaktoren ( $p\geq 0,4$ ) nicht an einer ROP erkrankten.

#### 4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die retrospektive Auswertung hat gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen Bluttransfusionsvolumen und ROP-Entstehung existiert. Sowohl die Anzahl, als auch das Transfusionsvolumen waren bei den ROP-Kindern in den ersten vier Lebenswochen signifikant höher als bei den NON-ROP-Kindern. Der Transfusionszeitraum der ersten vier Lebenswochen stellt demnach eine „sensible Phase“ für die ROP-Entstehung dar. Ein Transfusionsvolumen >58 ml/kg Körpergewicht in den ersten 28 Lebenstagen geht in unserer Studie mit einem über acht-fachen Relative Risiko (RR) einer ROP-Erkrankung einher. Bereits eine einzige Erythrozytentransfusion, verabreicht in der ersten Lebenswoche, resultiert in einem über drei-fachen Risiko für die Entwicklung einer ROP.

Ein niedriger Aufnahmehämatokrit - stellvertretend für eine Anämie - konnte in unserer Studie hingegen nicht als unabhängiger Risikofaktor für die ROP-Entstehung identifiziert werden.

Hierüber hinaus konnten neben der Gabe von Bluttransfusionen zwei weitere unabhängige Risikofaktoren für die ROP-Entstehung gefunden werden: die

Beatmungsdauer von mehr als sieben Tagen in den ersten 28 Lebenstagen als stärksten Risikofaktor und die Sauerstofftherapie mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration  $>0,3$  von über 169 Stunden ( $\sim 7$  Tagen) in den ersten 28 Lebenstagen. Diese drei Risikofaktoren beeinflussen in unserer Studie statistisch signifikant die ROP-Entstehung; sie sind mit einem erhöhten Risiko für eine ROP  $\geq$  Grad 2 verbunden.

## **5. Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurden Risikofaktoren für die Entstehung einer ROP untersucht. Dazu wurden die Daten von 134 Frühgeborenen, die mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g im Zeitraum von September 2003 bis Dezember 2007 an der Universitätsklinik Charité, Campus Mitte, geboren wurden, erhoben.

### **5.1 Inzidenz**

Je nach Studie beträgt die Inzidenz der ROP für Kinder  $\leq 1500$  g Geburtsgewicht etwa 27-40 % (Brennan et al. 2003, Holmstrom et al. 1993, Schalij-Delfos et al. 1997). Bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht  $\leq 1000$  g variieren die Angaben über die Häufigkeit einer ROP zwischen 32,9 % (Kalina und Karr 1982) und 81,6 % (Palmer et al. 1991). In der vorliegenden Arbeit liegt die ROP-Inzidenz bei 29,1 % und somit geringfügig unter der ROP-Inzidenz aus den Ergebnissen von Schwarz (Schwarz et al. 2011), Kalina (Kalina und Karr 1982), Bossi (Bossi et al. 1995) und Chiang (Chiang et al. 2004) (siehe Einleitung, Tab.1). Schwarz et al. untersuchten die ROP-Inzidenz ebenfalls am Patientengut der Universitätsklinik Charité Campus Mitte für den Beobachtungszeitraum von 1978-2007. Sie ermittelten für Frühgeborene  $< 1000$  g eine ROP-Inzidenz von 34,0 % und konnten eine nicht signifikante Abnahme der ROP-Inzidenz im Vergleich der Beobachtungszeiträume 1987-1992 und 1993-2007 von 44,8 % auf 31,5 % feststellen. Die geringere ROP-Inzidenz für den hier untersuchten Beobachtungszeitraum 2003-2007 kann durch diesen Trend erklärt werden. Die abnehmende ROP-Inzidenz könnte in der verbesserten neonatologischen Intensivmedizin im Untersuchungszeitraum begründet sein. Seit 2003 erfolgte die Surfactant-Gabe bei Frühgeborenen  $< 28$  Gestationswochen zur Prävention eines Atemnotsyndroms im Kreißsaal häufig nach dem INSURE-Prinzip (Intubation, Surfactant, Extubation). Seit 2006 wird die Kreißsaal-Reanimation mit Raumluft anstatt mit Sauerstoff begonnen und es erfolgt eine frühzeitige CPAP-Anwendung, um eine Intubationsbeatmung zu vermeiden (Schwarz et al. 2011).

### **5.2 Gestationsalter und Geburtsgewicht als Risikofaktor der ROP**

Aus der Literatur geht hervor, dass das Risiko, an einer ROP zu erkranken, mit sinkendem Gestationsalter und Geburtsgewicht zunimmt (Seiberth und Linderkamp 2000). In dieser Studie waren bei der univariaten Analyse sowohl ein Gestationsalter

≤26,4 SSW als auch ein Geburtsgewicht ≤820 g mit einem erhöhten ROP-Risiko verbunden (Tabelle 6). Dies entspricht aktuellen Studienergebnissen, in denen Frühgeborene mit höhergradiger ROP in hochentwickelten Ländern ein Geburtsgewicht <800 g und ein Gestationsalter <26 SSW aufweisen (Gilbert et al. 2005). Gestationsalter und Geburtsgewicht korrelieren stark miteinander. Nach der multivariaten Analyse mittels logistischer Regression konnten beide Variablen nicht als unabhängige ROP-Risikofaktoren identifiziert werden. Vermutlich führt die Gewichtsbeschränkung auf Kinder <1000 g dazu, dass der Risikofaktor Geburtsgewicht innerhalb der untersuchten Population an Bedeutung verliert, da die untersuchte Population in Bezug auf das Geburtsgewicht zu geringe Unterschiede aufweist. Das eng mit dem Geburtsgewicht korrelierte Gestationsalter verliert vor diesem Hintergrund ebenso an Bedeutung. Andere Risikofaktoren gewinnen innerhalb der recht gleichförmigen Population von ELBW-Frühgeborenen an Einfluss.

### **5.3 Sauerstoff und Beatmung als Risikofaktor der ROP**

Hyperoxie ist neben der Unreife als wesentlicher Risikofaktor aus der Literatur bekannt. Oft wird das Sauerstoffangebot durch Beatmung und Sauerstofftherapie zusätzlich gesteigert. Bisher lassen sich keine kritischen Sauerstoffexpositionsgrenzen ( $\text{FiO}_2$ ,  $\text{PaO}_2$  oder Expositionsdauer) definieren, nach deren Überschreiten eine ROP verursacht wird.

In der Literatur führt eine Sauerstoffkonzentration von >40 % (Lanman 1954) oder >50 % (Kinsey und Hemphill 1955, Kinsey 1956) zu einer Erhöhung der ROP-Inzidenz. Allerdings tritt die ROP auch bei geringerer Sauerstoffkonzentration auf. In der vorliegenden Arbeit war in der univariaten Analyse eine inspiratorische Sauerstoffkonzentration von >30 % von mehr als sieben Tagen in den ersten vier Lebenswochen mit einem 3,4-fach erhöhten Risiko einer ROP-Erkrankung verbunden. Nach der multivariaten Analyse konnte die inspiratorische Sauerstoffkonzentration als unabhängiger Risikofaktor bestätigt werden.

Stärkster Risikofaktor ist die maschinelle Beatmung. Eine Beatmungsdauer von mehr als sieben Tagen ist mit einem 11,65-fach höheren Risiko für eine ROP-Entwicklung verbunden. Die Beatmungsdauer ist ein unabhängiger Risikofaktor. Dieses Ergebnis ist mit Daten aus der Literatur vergleichbar: Eine Beatmungsdauer von mehr als sieben Tagen ist mit einem ansteigenden Risiko für eine ROP-Entwicklung verbunden (Seiberth und Linderkamp 2000). Eine Beatmungsdauer von mehr als 28 Tagen geht

mit einem über vier-fach höheren Risiko für eine ROP  $\geq$  Grad 3 einher (Brown et al. 1990).

Der Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ ) der ersten 24 Lebensstunden war hingegen in der ROP-Gruppe niedriger als in der NON-ROP-Gruppe ( $p=0,028$ ), allerdings war das Ergebnis nach der Durchführung der Bonferroni-Korrektur nicht mehr signifikant. Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit den Ergebnissen aus der Literatur und ist möglicherweise auf den kurzen Untersuchungszeitraum (die ersten 24 Lebensstunden) zurückzuführen. Eine postnatal gestörte Adaptation könnte die Ursache für die geringeren  $\text{PaO}_2$ -Werte in der ROP-Gruppe darstellen.

#### **5.4 Bluttransfusionsvolumen und die Anzahl der Bluttransfusionen korrelieren mit der ROP-Entstehung. Der Transfusionszeitpunkt ist entscheidend für die ROP-Entstehung**

Der Zusammenhang von Bluttransfusionen als Risikofaktor, neben Gestationsalter und Geburtsgewicht, ist in der Literatur gut dokumentiert (Allegaert et al. 2004, Brooks et al. 1999, Cooke et al. 1993, Dani et al. 2001, Fortes Filho et al. 2010, Gleissner et al. 2003, Hesse et al. 1997, Ikeda und Kuriyama 2004, Inder et al. 1997, Jandeck 2009, Mayer und Hornung 2003, Romagnoli 2009, Seiberth und Linderkamp 2000, Shohat et al. 1983, Termote et al. 2005). Sowohl die Anzahl der Transfusionen (Allegaert et al. 2004, Gleissner et al. 2003, Termote et al. 2005) als auch das Transfusionsvolumen (Dani et al. 2001) wurden als Risikofaktor der ROP postuliert. In der Studie von Allegaert et al. war eine mittlere Anzahl von 10,8 Bluttransfusionen (gegenüber von 6,4 Bluttransfusionen in der Kontrollgruppe) mit einer behandlungsbedürftigen ROP verbunden (Allegaert et al. 2004). Termote et al. errechneten eine ROP-Screeningformel, nach der neben Gestationsalter und Geburtsgewicht eine Bluttransfusionsanzahl von  $\geq$  vier Bluttransfusionen (bei einem Bluttransfusionsvolumen je Transfusion von 20 ml/kg/KG) in den ersten vier Lebenswochen mit einem erhöhten Risiko einer ROP-Entwicklung verbunden ist (Termote et al. 2005).

Einige Studien zu Bluttransfusionen als Risikofaktor der ROP konnten keinen Zusammenhang feststellen. Brooks et al. führten eine prospektive verdeckte Studie mit 50 Frühgeborenen  $<1251$  g Geburtsgewicht durch, um Bluttransfusionen und Anämie als Risikofaktoren der ROP zu untersuchen (Brooks et al 1999). Sie konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gruppen bezüglich der Hämatokritwerte

und der Anzahl an Bluttransfusionen feststellen. Allerdings begann die Studie erst am 29. Lebenstag, so dass der Zeitraum der ersten vier Lebenswochen nicht erfasst wurde. Gerade dieser Zeitraum ist es aber, in dem Umstellungsmechanismen des kindlichen Körpers an das extrauterine Leben, klinische Interventionen wie Beatmung und Bluttransfusionen stattfinden und zur Schädigung der Retina führen. Zudem ist aufgrund der geringen Fallzahl eine Aussage über Risikofaktoren kritisch zu bewerten. In der Studie von Brooks et al. beendeten nur 34 der 50 Kinder die komplette Studie. Zudem war die ROP-Inzidenz mit 76 % überdurchschnittlich hoch, was darauf hindeuten kann, dass andere, wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung einer ROP in der untersuchten Population vorlagen.

In dieser Arbeit konnten Bluttransfusionen als ein signifikanter Risikofaktor der ROP identifiziert werden. Hierbei zeigte sich, dass sowohl das Bluttransfusionsvolumen als auch die Anzahl an Bluttransfusionen in den ersten vier Lebenswochen mit einem größeren Risiko einer ROP-Erkrankung einhergehen (Tabelle 6). Bereits Bluttransfusionen in der ersten Lebenswoche  $>19$  ml/kg Körpergewicht sind mit einem über dreifach höheren ROP-Risiko verbunden. Ein Bluttransfusionsvolumen  $>27$  ml/kg Körpergewicht in den ersten zwei Lebenswochen geht mit einem 8-fachen Risiko, ein Bluttransfusionsvolumen  $>58$  ml/kg Körpergewicht in den ersten vier Lebenswochen geht mit einem 8,5-fachen Risiko für eine ROP-Erkrankung einher. Die ersten vier Lebenswochen stellen demnach eine „sensible Phase“ für den Risikofaktor Bluttransfusion in Hinblick auf die ROP-Erkrankung dar. Diese Aussage deckt sich mit dem Ergebnis von Termote (Termote et al. 2005). Nach der logistischen Regression konnte das Bluttransfusionsvolumen (ml/kg Körpergewicht) in den ersten vier Lebenswochen als unabhängiger Risikofaktor der ROP-Erkrankung bestätigt werden.

### **5.5 Der Aufnahmehämatokrit ist kein unabhängiger Risikofaktor der ROP**

Nur wenige Studien konnten eine Anämie als Risikofaktor der ROP identifizieren (Rekha und Battu 1996, Liu et al. 2009, Ugurbas et al. 2010). Rekha und Battu untersuchten 100 Frühgeborene in einem neonatalen Zentrum in Singapur. Die Dauer der Sauerstofftherapie und die Erkrankung an einer Anämie konnten nach multivariater Analyse als signifikante unabhängige Prädiktoren der ROP identifiziert werden (Rekha und Battu 1996). Allerdings ist fraglich, ob eine Anämie per se, oder aber die zur Therapie der Anämie erfolgte Gabe der Bluttransfusionen einen Risikofaktor der ROP

darstellen. Viele Faktoren, insbesondere die Gabe von Bluttransfusionen, beeinflussen den Hämatokritwert. Aus diesem Grund ist es schwierig, die Beziehung zwischen ROP und Anämie zu untersuchen.

In der vorliegenden Untersuchung war ein niedriger Aufnahmehämatokrit nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur nicht mehr statistisch signifikant. Ein niedriger Hämatokrit der ersten Lebenswoche  $<0,38$  [l/l] ist hingegen mit einem signifikant erhöhten ROP-Risiko verbunden. Für die Lebenswochen 2-4 zeigte sich ein reziproker Zusammenhang zwischen Hämatokritwerten und ROP, dieser war jedoch nicht statistisch signifikant. Je höher die Hämatokritwerte, desto größer war das Risiko, eine ROP zu entwickeln. Erhält ein Frühgeborenes eine Erythrozytentransfusion, ist die Anämie zeitweise behoben und die Hämatokritwerte steigen an. Diese Koabhängigkeit haben wir durch die wochenweise Analyse der Hämatokritwerte und der Transfusionsvolumina berücksichtigt und stellten fest, dass die minimalen und maximalen Hämatokritwerte der Frühgeborenen in der ROP-Gruppe im zeitlichen Verlauf anstiegen. Diese Beobachtung ist möglicherweise auf die im Vergleich zur NON-ROP-Gruppe größeren Transfusionsvolumina zurückzuführen, die einen zeitweiligen Anstieg des Hämatokritwertes bewirken. Die Transfusionsentscheidung hängt neben dem Hämatokritwert wesentlich von der Beatmung und dem Sauerstoffbedarf ab. Um diese Confounder zu berücksichtigen, wurden die Daten mittels der logistischen Regression analysiert. Ein Hämatokrit der ersten Lebenswoche  $<0,38$  [l/l] konnte hierbei nicht als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden. Es könnte demnach sein, dass nicht eine Anämie per se einen Risikofaktor der ROP darstellt, sondern die nachfolgenden Bluttransfusionen, mit denen die Anämie therapiert wird.

Auch andere Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen Hämoglobinwerten und ROP nachweisen (Bossi et al. 1984). Englert et al. führten eine Studie an 87 ELBW-Kindern durch, die Anämie als Risikofaktor der ROP untersuchte (Englert et al. 2001). Es stellte sich heraus, dass eine Anämie kein unabhängiger Risikofaktor war. Im Gegenteil - Kinder mit schwerer Anämie über einen längeren Zeitraum und weniger Transfusionen entwickelten eine mildere ROP als Kinder mit schwerer Anämie über einen kürzeren Zeitraum und häufigeren Transfusionen. Englert schlussfolgerte, dass anämische und klinisch asymptomatische Kinder durch eine restriktive Transfusionsstrategie kein erhöhtes ROP-Risiko haben. Da Anämie und Transfusionen aber stark

kodependent sind, ist eine Interpretation zu Ursache und Wirkung dieser Faktoren schwierig.

## **5.6 Methodendiskussion**

Die ROP-Erkrankung ist multifaktoriell bedingt, so dass die Risikofaktoren stark voneinander abhängen. Obwohl die multivariate Analyse die bevorzugte Analyse-methode ist, sind die Ergebnisse oft unsicher und potentielle Risikofaktoren werden durch den Einfluss stark korrelierender Faktoren verdeckt (Ikeda und Kuriyama 2004). Durch das statistische Mittel der logistischen Regression konnten in der vorliegenden Arbeit die wesentlichen Risikofaktoren identifiziert werden. Im finalen Regressionsmodell waren drei unabhängige Risikofaktoren, die die ROP-Entstehung in den ersten vier Lebenswochen beeinflussen: eine Intubationsdauer von über sieben Tagen, eine inspiratorische Sauerstoffkonzentration  $>30\%$  von über sieben Tagen und ein Transfusionsvolumen  $>58$  ml/kg Körpergewicht. Diese drei Risikofaktoren stellen gleichzeitig Prädiktoren der ROP dar, die im finalen Regressionsmodell das Risiko einer ROP-Entwicklung  $\geq$  Grad 2 zu  $87\%$  vorhersagen können. Allerdings ist die Aussage der vorliegenden Studie begrenzt. Zum einen wurde eine begrenzte Anzahl von potentiellen Risikofaktoren der ROP untersucht. Es mag jedoch weitere, bislang unbekannte Risikofaktoren der ROP geben. Zum anderen ist es möglich, dass der prädiktive Wert des Regressionsmodells überschätzt wird. Daher sollte das finale Regressionsmodell an einer weiteren Patientenpopulation evaluiert werden.

## **5.7 Fazit und Ausblick**

Die Frühgeborenenretinopathie stellt weltweit ein großes Problem in der Neonatologie dar. Heute sind durch die verbesserten Überlebenschancen Frühgeborener vorwiegend VLBW- und ELBW-Kinder von dieser Erkrankung betroffen. Je nach Ausprägung kann die ROP zur Erblindung führen. Zahlreiche Risikofaktoren wurden bisher mit zum Teil sehr unterschiedlichen Ergebnissen untersucht. Als gesichert können gelten: die Unreife der Kinder (niedriges Gestationsalter und Geburtsgewicht), sowie die Wirkung von Sauerstoff (Pelken und Maier 2008). Immer wieder werden auch gehäufte Bluttransfusionen und die Anämie als potentielle Risikofaktoren in der Literatur beschrieben. Ein Pathomechanismus ist jedoch nach wie vor nicht bekannt. Zudem wurden vorwiegend VLBW-Kinder untersucht, nur eine Studie untersuchte Bluttransfusionen und Anämie als Risikofaktor der ROP an ELBW-Frühgeborenen (Englert et al. 2001). Die Fallzahl dieser Studie war jedoch relativ gering (87 Kinder).

Aufgrund der verbesserten Intensivmedizin werden die Kinder, die eine ROP infolge von Frühgeburtlichkeit erleiden, immer jünger, so dass die Inzidenz der ROP gerade bei den ELBW-Kindern am höchsten ist. Bluttransfusionen erfolgen immer dann, wenn eine klinisch bedeutsame Anämie mit Gewebhypoxie vorliegt. Hierbei werden die gängigen Transfusionsrichtlinien, basierend auf Hämoglobin- und Hämatokritwerten, dem Beatmungsstatus und der Klinik, zur Entscheidungsfindung herangezogen. Der Hämatokrit spiegelt jedoch nicht das zirkulierende Erythrozytenvolumen wider (Jones et al. 1990) und die Interpretation der Klinik ist stark untersucherabhängig. Dies hat dazu geführt, dass die Transfusionspraxis zwischen verschiedenen Kliniken erheblich variiert (Bednarek 1998).

Die vorliegende Arbeit untersucht zum ersten Mal die potentiellen Risikofaktoren Bluttransfusionen und Anämie an einer größeren Anzahl ELBW-Frühgeborener.

Sowohl das Bluttransfusionsvolumen als auch die Anzahl an Bluttransfusionen in den ersten vier Lebenswochen gingen mit einem größeren Risiko einer ROP-Erkrankung einher. Ein Transfusionsvolumen  $>58$  ml/kg Körpergewicht in den ersten 28 Lebenstagen ist mit einem 8,5-fachen relative Risiko (RR) einer ROP-Erkrankung verbunden.

Der Transfusionszeitpunkt ist demnach entscheidend für die ROP-Entstehung. Frühe Transfusionen erhöhen das Risiko einer ROP-Entstehung. Die ersten 28 Lebenstage stellen eine „sensible Phase“ für den Risikofaktor Bluttransfusion in Hinblick auf die ROP-Erkrankung dar. Der Aufnahmehämatokrit stellvertretend für eine Anämie konnte hingegen nicht als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden. In der univariaten Analyse zeigte sich, dass ein niedrigerer Aufnahmehämatokrit mit einem höheren ROP-Risiko einhergeht. Nach multivariater Analyse ist nur die Anzahl der Bluttransfusionen, nicht aber ein niedriger Aufnahmehämatokrit mit einem erhöhten ROP-Risiko verbunden. Es könnte demnach sein, dass die initial stark anämischen Kinder die größte Anzahl an ROP-riskanten Bluttransfusionen erhielten und ein niedriger Hämatokrit an sich nicht ursächlich für eine ROP-Entwicklung ist. Demnach kann die Anämie in dieser Untersuchung nicht als Risikofaktor der ROP bestätigt werden.

Um das ROP-Risiko insgesamt für ELBW-Kinder zu senken, sind eine Reduktion der Beatmungstage, eine Reduktion der Tage mit erhöhter inspiratorischer Sauerstoffkonzentration, sowie eine Reduktion der Bluttransfusionen entscheidend. Vermeidungsstrategien für Bluttransfusionen sollten bei gefährdeten Frühgeborenen besonders im Zeitraum der ersten vier Lebenswochen verstärkt ergriffen werden, um

das Risiko der ROP-Erkrankung zu minimieren. Präventive Maßnahmen können das zirkulierende Blutvolumen erhöhen und somit die Transfusionshäufigkeit verringern. Hierzu gehören das verzögerte Abnabeln von >30 Sekunden (Kugelman et al. 2007, Rabe et al. 2008), die Gabe von Rh-EPO (Maier et al. 2002, Schneider et al. 2008), Eisensupplementierung, die Minimierung des diagnostischen Blutverlusts, eine restriktive Einstellung zu Bluttransfusionen und das Einhalten von Transfusionskriterien (Maier 2006). Durch ein verzögertes Abnabeln von >30 Sekunden, die frühzeitige Supplementation von Protein und Eisen in Kombination mit strikteren Transfusionsgrenzen kann die Transfusionshäufigkeit um die Hälfte reduziert werden (Rabe et al. 2009).

Weitere Studien sollten untersuchen, inwieweit eine Reduktion der frühen Erythrozytentransfusionen zu einer Senkung des ROP-Risikos führt. In unserer Studie geht das Vorliegen einer Anämie nicht mit einem erhöhten ROP-Risiko einher. Aufgrund der Koabhängigkeit von Anämie und Transfusionen, sind aber weitere Studien zu diesen Faktoren nötig, um eine Anämie als Risikofaktor sicher auszuschließen zu können.

## 6. Zusammenfassung

Die Frühgeborenenretinopathie stellt ein großes Problem in der Neonatologie dar. Sie stellt die bedeutendste nicht lebensbedrohliche Komplikation bei der Behandlung von sehr unreifen Frühgeborenen dar und zählt zu den drei häufigsten Ursachen kindlicher Blindheit in den Industrienationen. Aufgrund der verbesserten neonatologischen Betreuung sind heute vorwiegend ELBW-Frühgeborene von dieser Erkrankung betroffen. Voraussetzung für die Prävention der ROP ist die Kenntnis ihrer Risikofaktoren. Zu diesem Thema existieren zahlreiche Studien mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen. Zwei Risikofaktoren können dennoch als gesichert gelten: Die Unreife der Kinder (niedriges Gestationsalter und Geburtsgewicht), sowie die Wirkung von Sauerstoff. Einige weitere Faktoren sind hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Entstehung einer ROP umstritten. Sowohl eine Anämie per se, als auch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten stehen im Verdacht, eine ROP zu verursachen. Kranke Frühgeborene sind die am häufigsten transfundierten Patienten. Sie sind oft schwerkrank und erleiden höhere Blutverluste im Verhältnis zu ihrem Körpergewicht. Einzige Therapieoption einer klinisch relevanten Anämie ist nach wie vor die Erythrozytentransfusion. Bei extrem untergewichtigen Frühgeborenen ist die Wahrscheinlichkeit der Fremdblutgabe höher als bei schwereren Frühgeborenen. Die meisten vorausgegangenen Studien zu Bluttransfusionen und ROP beziehen sich auf VLBW-Frühgeborene, nur sehr wenige Studien wurden mit ELBW-Frühgeborenen durchgeführt und waren wegen der geringen Fallzahl schwer zu interpretieren. Zudem sind die ROP-Studien durch unterschiedliche ROP-Definitionen, differente Untersuchungszeiträume und Einschlusskriterien und unterschiedliche weitere untersuchte Risikofaktoren kaum vergleichbar. Aus diesem Grund konnte die Gabe von Bluttransfusionen bisher nicht als Risikofaktor gesichert werden.

Dies ist die erste Studie, die an einer größeren Anzahl ELBW-Frühgeborener untersucht, inwieweit der Hämatokrit bei Aufnahme und/oder die Menge des transfundierten Blutes unabhängige Risikofaktoren für das Entstehen einer ROP darstellen. Hierzu wurden systematisch Bluttransfusionsvolumen und –anzahl sowie Hämatokritwerte in den ersten vier Lebenswochen bestimmt. Zusätzlich wurden 26 potentielle Risikofaktoren analysiert. Zur Auswertung wurden die untersuchten Frühgeborenen in eine ROP-Gruppe (Stadium  $\geq 2$ ) und eine NON-ROP-Gruppe (Stadium  $\leq 1$ ) eingeteilt. Nach univariater Analyse der einzelnen Risikofaktoren erfolgte

eine multivariate Analyse mittels logistischer Regression. Drei Risikofaktoren beeinflussen in dieser Arbeit statistisch signifikant die ROP-Entstehung: eine Beatmungsdauer von mehr als sieben Tagen, eine Sauerstofftherapie mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration  $>0,3$  von über sieben Tagen und ein Transfusionsvolumen  $>58$  ml/kg Körpergewicht in den ersten 28 Lebenstagen.

Die aus der Literatur bekannten Risikofaktoren Beatmungsdauer und Sauerstofftherapie konnten durch diese Studie bestätigt werden. Vermehrte Bluttransfusionen sind in der vorliegenden Arbeit eindeutig mit einem stark erhöhten Risiko für eine ROP-Entwicklung verbunden. Ein Transfusionsvolumen  $>58$  ml/kg Körpergewicht in den ersten 28 Lebenstagen geht mit einem 8,5-fachen Risiko (CI 3,19-22,57) einer ROP-Erkrankung einher. Der Transfusionszeitpunkt ist demnach entscheidend für die ROP-Entstehung. Die ersten vier Lebenswochen stellen eine „sensible Phase“ für den Risikofaktor Bluttransfusion in Hinblick auf die ROP-Erkrankung dar. Eine entscheidende Maßnahme, um die ROP-Inzidenz bei ELBW-Kindern zu senken, könnte demnach eine Reduktion des transfundierten Blutvolumens in den ersten 28 Tagen sein. Präventive Maßnahmen könnten verzögertes Abnabeln von  $>30$  Sekunden, die frühzeitige Supplementation von Protein und Eisen in Kombination mit strikteren Transfusionsgrenzen sein. Mit diesen Maßnahmen kann die Transfusionshäufigkeit um die Hälfte reduziert werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2006;**10**:449-53.
2. Allegaert K, De Coen K, Devlieger H. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. *Br J Ophthalmol*. 2004;**88**:239-42.
3. Allegaert K, Vanhole C, Casteels I et al. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2003;**7**:34-7.
4. Andruscavage L, Weissgold DJ. Screening for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2002;**86**:1127-30.
5. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol*. 1954;**38**:397-430.
6. Bednarek FJ, Weisberger S, Richardson DK et al. Variations in blood transfusions among newborn intensive care units. SNAP II Study Group. *J Pediatr*. 1998;**133**:601-7.
7. Bell EF, Strauss RG, Widness JA et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics*. 2005;**115**:1685-91.
8. Bender R, Lange S, Ziegler A. Multiples Testen. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;**132 Suppl 1**:e26-9.
9. Bharwani SK, Dhanireddy R. Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a meta-review. *J Perinatol*. 2008;**28**:61-6.
10. Blanco CL, Baillargeon JG, Morrison RL et al. Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities. *J Perinatol*. 2006;**26**:737-41.
11. Bolton DPG, Cross KW. Further observations on cost of preventing retrolental fibroplasia. *The Lancet* 1974;**303**:445-8.
12. Bossi E, Koerner F. Retinopathy of prematurity. *Intensive Care Med*. 1995;**21**:241-6.
13. Bossi E, Koerner F, Flury B et al. Retinopathy of prematurity: a risk factor analysis with univariate and multivariate statistics. *Helv Paediatr Acta*. 1984;**39**:307-17.
14. Brennan R, Gnanaraj L, Cottrell DG. Retinopathy of prematurity in practice. I: screening for threshold disease. *Eye*. 2003;**17**:183-8.

15. Brooks SE, Johnson M, Wallace DK et al. Treatment outcome in fellow eyes after laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 1999;**127**:56-61.
16. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D et al. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: A prospective, randomized study. *Pediatrics.* 1999;**104**:514-8.
17. Brown DR, Biglan AW, Stretavsky MM. Retinopathy of prematurity: the relationship with intraventricular hemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1990;**27**:268-71.
18. Bullard SR, Donahue SP, Feman SS et al. The decreasing incidence and severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 1999;**3**:46-52.
19. Bundesärztekammer. Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 3. Auflage; *Deutscher Ärzte-Verlag*; Köln 2003.
20. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage; *Deutscher Ärzte-Verlag*; Köln 2008.
21. Chiang MF, Arons RR, Flynn JT et al. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000: analysis of a comprehensive New York state patient database. *Ophthalmology.* 2004;**111**:1317-25.
22. Christensen RD, Alder SC, Richards SC et al. D-Penicillamine administration and the incidence of retinopathy of prematurity. *J Perinatol.* 2007;**27**:103-11.
23. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS et al. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;**245**:1727-30.
24. Cooke RW, Clark D, Hickey-Dwyer M et al. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr.* 1993;**152**:833-6.
25. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol.* 1988;**106**:471-9.
26. Dallman PR. Anemia of prematurity. *Annu Rev Med.* 1981;**32**:143-60.
27. Dani C, Reali MF, Bertini G et al. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev.* 2001;**62**:57-63.
28. Darlow BA, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ et al. on behalf of the Australian and New Zealand Neonatal Network. Prenatal Risk Factors for Severe Retinopathy of Prematurity Among Very Preterm Infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Pediatrics.* 2005;**115**:990–6.

29. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;**17**:CD000501.
30. Darlow BA, Elder MJ, Horwood LJ et al.; Australian and New Zealand Neonatal Network. Does observer bias contribute to variations in the rate of retinopathy of prematurity between centres? *Clin Experiment Ophthalmol.* 2008;**36**:43–6.
31. Dogra MR, Narang S, Biswas C et al. Threshold retinopathy of prematurity: ocular changes and sequelae following cryotherapy. *Indian J Ophthalmol.* 2001;**49**:97-101.
32. Englert JA, Saunders RA, Purohit D et al. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2001;**21**:21-6.
33. Fielder AR. The impact of low birth weight on the visual pathway. *Br J Ophthalmol.* 1998;**82**:1-2.
34. Fielder AR, Levene MI. Screening for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child.* 1992;**67**:860-7.
35. Fleck BW, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. *Early Hum Dev* 2008;**84**:83-8.
36. Fledelius HC. Retinopathy of prematurity in Denmark. Epidemiological considerations and screening limits. *Eur J Ophthalmol.* 1996;**6**:183-6.
37. Fledelius HC, Dahl H. Retinopathy of prematurity, a decrease in frequency and severity. Trends over 16 years in a Danish county. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;**78**:359-61.
38. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB et al. Prevalence of retinopathy of prematurity: an institutional cross-sectional study of preterm infants in Brazil. *Rev Panam Salud Publica.* 2009;**26**:216-20.
39. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB et al. The influence of gestational age on the dynamic behavior of other risk factors associated with retinopathy of prematurity (ROP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;**248**:893-900.
40. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L et al. International NO-ROP Group. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics.* 2005;**115**:518-25.
41. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev.* 2008;**84**:77-82
42. Gibson BE, Todd A, Roberts I et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol.* 2004;**124**:433-53.

43. Gleissner MW, Spantzel T, Bücken-Nott HJ et al. Risikofaktoren für die Entstehung einer Frühgeborenenretinopathie bei einem Gestationsalter von 32 bis 36 Schwangerschaftswochen. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2003;**207**:24-8.
44. Good WV, Hardy RJ, Dobson V et al.; Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics.* 2005;**116**:15–23.
45. Gutteridge JM. The role of superoxide and hydroxyl radicals in phospholipid peroxidation catalysed by iron salts. *FEBS Lett.* 1982;**150**:454-8.
46. Hameed B, Shyamanur K, Kotecha S et al. Trends in the incidence of severe retinopathy of prematurity in a geographically defined population over a 10-year period. *Pediatrics.* 2004;**113**:1653-7.
47. Haroon Parupia MF, Dhanireddy R. Association of postnatal dexamethasone use and fungal sepsis in the development of severe retinopathy of prematurity and progression to laser therapy in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol.* 2001;**21**:242-7.
48. Hatfield EM. Blindness in infants and young children. *Sight Sav Rev.* 1972;**42**:69-89.
49. Heckmann M. Pathogenese der Retinopathia praematurorum. *Ophthalmologe.* 2008;**105**:1101-07.
50. Hellström A, Engström E, Hård AL et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics.* 2003;**112**:1016-20.
51. Hellström A, Hård AL, Engström E et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics.* 2009;**123**:e638-45.
52. Hellström A, Perruzzi C, Ju M et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;**98**:5804-8.
53. Hepner WR Jr. Retrolental fibroplasia; animal studies; induced vascular engorgement and hyperplasia of the iris, tunica vasculosa lentis and retina in kittens. *Pediatrics.* 1952;**9**:602-6.
54. Hesse L, Eberl W, Schlaud M et al. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr.* 1997;**156**:465-70.
55. Hirano K, Morinobu T, Kim H et al. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;**84**:F188-93.

56. Holmström G, el Azazi M, Jacobson L et al. A population based, prospective study of the development of ROP in prematurely born children in the Stockholm area of Sweden. *Br J Ophthalmol*. 1993;**77**:417-23.
57. Holmström G, Thomassen P, Broberger U. Maternal risk factors for retinopathy of prematurity--a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996;**75**:628-35.
58. Holtermann W, Schmidt M. Retrolental Fibroplasia. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1964;**144**:704-10.
59. Hoogerwerf A, Schalijs-Delfos NE, van Schooneveld MJ et al. Incidence of Retinopathy of Prematurity over the Last Decade in the Central Netherlands. *Neonatology*. 2010;**98**:137-42.
60. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;**41**:1217-28.
61. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics*. 1999;**104**:e26.
62. Hylander MA, Strobino DM, Pezzullo JC et al. Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birthweight infants. *J Perinatol*. 2001;**21**:356-62.
63. Ikeda H, Kuriyama S. Risk factors for retinopathy of prematurity requiring photocoagulation. *Jpn J Ophthalmol*. 2004;**48**:68-71.
64. Inder TE, Clemett RS, Austin NC et al. High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr*. 1997;**131**:541-4.
65. Jandeck C. Neue Therapieansätze in der Behandlung der Frühgeborenenretinopathie. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2009;**226**:914-9.
66. Jandeck C, Kellner U, Foerster MH. [Retinopathy of prematurity]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2004;**221**:147-59.
67. Jandeck C, Kellner U, Heimann H et al. Screening for retinopathy of prematurity: results of one centre between 1991 and 2002. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2005;**222**:577-85.
68. Jandeck C, Kellner U, Kossel H et al. Retinopathy of prematurity in infants of birth weight >2000 g after haemorrhagic shock at birth. *Br J Ophthalmol*. 1996;**80**:728-31.
69. Jandeck C, Kellner U, Lorenz B et al. Arbeitsgruppe der Retinologischen Gesellschaft zur Erstellung der Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen. Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008;**225**:123-30.

70. Jones JG, Holland BM, Hudson IRB et al. Total circulating red cells versus haematocrit as the primary descriptor of oxygen transport by the blood. *Br J Haematol.* 1990;**76**:288-94.
71. Kalina RE, Karr, DJ. Retrolental fibroplasia. Experience over two decades in one institution. *Ophthalmology.* 1982;**89**:91-5.
72. Karna P, Muttineni J, Angell L et al.. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2005;**5**:18.
73. Kellner U, Jandeck C, Helbig H et al. Überprüfung publizierter Empfehlungen für Screening-Untersuchungen bei Retinopathia praematurorum. *Ophthalmologe* 1995;**92**:681-4.
74. Kinsey VE, Hemphill FM. Etiology of retrolental fibroplasia and preliminary report of cooperative study of retrolental fibroplasia. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1955;**59**:15-24.
75. Kinsey VE. Retrolental fibroplasia; cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *AMA Arch Ophthalmol.* 1956;**56**:481-543.
76. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2006 Sep;**149**:301-7.
77. Kretzer FL, Hittner HM. Retinopathy of prematurity: clinical implications of retinal development. *Arch Dis Child.* 1988;**63**:1151-67.
78. Kugelman A, Borenstein-Levin L, Riskin A et al. Immediate versus delayed umbilical cord clamping in premature neonates born <35 weeks: a prospective, randomized, controlled study. *Am J Perinatol.* 2007;**24**:307-15.
79. Lad EM, Nguyen TC, Morton JM et al. Retinopathy of prematurity in the United States. *Br J Ophthalmol.* 2008;**92**:320-25.
80. Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina.* 2008;**28**:S13-8.
81. Lanman JT, Guy LP, Dancis J. Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *J Am Med Assoc.* 1954;**155**:223-6.
82. Larsson E, Carle-Petrelus B, Cernerud G et al. Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. *Br J Ophthalmol.* 2002;**86**:1122-6.
83. Liu L, Tian T, Zheng CX et al. Risk factors and laser therapy for retinopathy of prematurity in neonatal intensive care unit. *World J Pediatr.* 2009;**5**:304-7.
84. Liu PM, Fang PC, Huang CB et al. Risk factors of retinopathy of prematurity in premature infants weighing less than 1600 g. *Am J Perinatol.* 2005;**22**:115-20.

85. Lucey JF, Dangman B. A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics*. 1984;**73**:82-96.
86. Maier RF, Sonntag J, Walka MM et al. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. *J Pediatr*. 2000;**136**:220-4.
87. Maier RF. Anämien des Früh- und Neugeborenen. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter R, Hrsg. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Heidelberg 2006; *Springer Medizin Verlag*, Sektion I, 278-84.
88. Maier RF, Obladen M, Müller-Hansen I et al. European Multicenter Erythropoietin Beta Study Group. Early treatment with erythropoietin beta ameliorates anemia and reduces transfusion requirements in infants with birth weights below 1000 g. *J Pediatr*. 2002;**141**:8-15.
89. Maier RF, Obladen M, Scigalla P et al. The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. European Multicentre Erythropoietin Study Group. *N Engl J Med*. 1994;**330**:1173-8.
90. Manzoni P, Farina D, Maestri A et al. Mode of delivery and threshold retinopathy of prematurity in pre-term ELBW neonates. *Acta Paediatr*. 2007;**96**:221-6.
91. Manzoni P, Maestri A, Leonessa M et al. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *J Perinatol*. 2006;**26**:23-30.
92. Mayer UM, Hornung D. [Evaluation of a prospective card for prematures: retro- and prospective evaluation of 2393 histories]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2003;**220**:44-50. German.
93. McDonald AD. Cerebral palsy in children of very low birth weight. *Arch Dis Child* 1963;**38**:579-88.
94. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;**364**:603-15.
95. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida Sepsis and Association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 1998;**101**:654-7.
96. Muller DP. Vitamin E therapy in retinopathy of prematurity. *Eye*. 1992;**6**:221-5.
97. Müller H, Weiss C, Kuntz S et al. Are there predictors for proliferative retinopathy of prematurity and is supplemental oxygen a useful conservative treatment option? *Klin Padiatr*. 2005;**217**:53-60.
98. Ohls RK. Transfusions in the preterm infant. *Neo Reviews* 2007;**8**:377-86.
99. Okamoto T, Shirai M, Kokubo M et al. Human milk reduces the risk of retinal detachment in extremely low-birthweight infants. *Pediatr Int*. 2007;**49**:894-7.

100. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1991;**98**:1628-40.
101. Patz A, Kinsey VE. Retrolental fibroplasia: the pediatrician's dilemma. *Pediatrics*. 1971;**48**:509-10.
102. Patz A, Hoek LE, De La Cruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. *Am J Ophthalmol*. 1952;**35**:1248-52.
103. Pelken L, Maier RF. Risk factors and prevention of retinopathy of prematurity. *Ophthalmologie*. 2008;**105**:1108-13.
104. Perlman JM, Volpe JJ. Episodes of apnea and bradycardia in the preterm newborn: impact on cerebral circulation. *Pediatrics*. 1985;**76**:333-8.
105. Phelps DL. Retinopathy of Prematurity: History, Classification, and Pathophysiology. *Neoreviews*. 2001;**2**:153-66.
106. Pierce EA, Avery RL, Foley ED et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;**92**:905-9.
107. Poets CF, Samuels MP, Southall DP. Epidemiology and pathophysiology of apnoea of prematurity. *Biol Neonate*. 1994;**65**:211-9.
108. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. A systemic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. *Neonatology*. 2008;**93**:138-44.
109. Rabe H, Alvarez JR, Lawn C et al. A management guideline to reduce the frequency of blood transfusion in very-low-birth-weight infants. *Am J Perinatol*. 2009;**26**:179-83.
110. Raju TN, Langenberg P, Bhutani V et al. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: a reappraisal of published trials. *J Pediatr*. 1997;**131**:844-50.
111. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. *N Engl J Med*. 1998;**338**:1572-6.
112. Rekha S, Battu RR. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Indian Pediatr*. 1996;**33**:999-1003.
113. Robertson NR. Top up transfusions in neonates. *Arch Dis Child*. 1987;**62**:984-6.
114. Romagnoli C. Risk factors and growth factors in ROP. *Early Hum Dev*. 2009;**85**:79-82.
115. Rowlands E, Ionides AC, Chinn S et al. Reduced incidence of retinopathy of prematurity. *B J Ophthalmol*. 2001;**85**:933-5.

116. Schalij-Delfos NE, Cats BP. Retinopathy of prematurity: the continuing threat to vision in preterm infants. Dutch survey from 1986 to 1994. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997;**75**:72-5.
117. Schneider JK, Gardner DK, Cordero L. Use of recombinant human erythropoietin and risk of severe retinopathy in extremely low-birth-weight infants. *Pharmacotherapy.* 2008;**28**:1335-40.
118. Schwarz EC, Grauel EL, Wauer RR. No Increase of Incidence of Retinopathy of Prematurity and Improvement of its Outcome in a University Perinatal Centre Level III - a Prospective Observational Study from 1978 to 2007. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2011;**228**:208-19.
119. Seiberth V, Linderkamp O. [Acute retinopathy of prematurity: shift of the manifestation risk to extremely premature infants by neonatal intensive care medicine]. *Fortschr Ophthalmol.* 1989;**86**:626-30.
120. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica.* 2000;**214**:131-5.
121. Shah VA, Yeo CL, Ling YL et al. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2005;**34**:169-78.
122. Shohat M, Reisner SH, Krikler R et al. Retinopathy of prematurity: incidence and risk factors. *Pediatrics.* 1983;**72**:159-63.
123. Sieber M. Die Ermittlung von Risikofaktoren: Das Verfahren der logistischen Regression. *Praxis.* 2008;**97**:779-83.
124. Siimes MA, Addiego JE Jr, Dallman PR. Ferritin in serum: diagnosis of iron deficiency and iron overload in infants and children. *Blood.* 1974;**43**:581-90.
125. Smith LE. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;**49**:5177-82.
126. Staubach F, Lagreze WA. Frühgeborenenretinopathie. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2002;**150**:302-8.
127. Stockman JA 3rd. Anemia of prematurity. Current concepts in the issue of when to transfuse. *Pediatr Clin North Am.* 1986;**33**:111-28.
128. Stockman JA 3rd, Graeber JE, Clark DA et al. Anemia of prematurity: determinants of the erythropoietin response. *J Pediatr.* 1984;**105**:786-92.
129. Suk KK, Dunbar JA, Liu A et al. Human recombinant erythropoietin and the incidence of retinopathy of prematurity: a multiple regression model. *J AAPOS.* 2008;**12**:233-8.
130. Teoh SL, Boo NY, Ong LC et al. Duration of oxygen therapy and exchange transfusion as risk factors associated with retinopathy of prematurity in very low birthweight infants. *Eye.* 1995;**9**:733-7.

131. Termote JU, Donders AR, Schalij-Delfos NE et al. Can Screening for retinopathy of prematurity be reduced? *Biol Neonate*. 2005;**88**:92-7.
132. Termote JU, Schalij-Delfos NE, Donders AR et al. Do postnatal glucocorticoids and retinopathy of prematurity relate? *AM J Perinatol* 2000;**17**:291-8.
133. Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases-Clinical Aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1942;**40**:262-84.
134. The International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1984;**102**:1130-4.
135. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol*. 1987;**105**:906-12.
136. The International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;**123**:991-999.
137. The Italian ROP Study Group. Italian multicentre study on retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr*. 1997;**156**:939-43.
138. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;**105**:295-310.
139. Ugurbas SC, Gulcan H, Canan H et al. Comparison of UK and US screening criteria for detection of retinopathy of prematurity in a developing nation. *J AAPOS*. 2010;**14**:506-10.
140. Vanhaesebrouck S, Vanhole C, de Zegher F et al. Influence of duration of parenteral nutrition on retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;**93**:F170.
141. Wallace DK, Kylstra JA, Chesnutt DA. Prognostic significance of vascular dilation and tortuosity insufficient for plus disease in retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2000;**4**:224-9.
142. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ et al. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2000;**4**:343-7.
143. Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA et al. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Br J Ophthalmol*. 2002;**86**:696-700.
144. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV et al.; PINTOS Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly

- assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics*. 2009;**123**:207-13.
145. Widness JA. Treatment and Prevention of Neonatal Anemia. *Neoreviews*. 2008;**9**:526-33.
  146. Yanovitch TL, Siatkowski RM, McCaffree M et al. Retinopathy of prematurity in infants with birth weight > or = 1250 grams - incidence, severity, and screening guideline cost-analysis. *J AAPOS*. 2006;**10**:128-34.
  147. York JR, Landers S, Kirby RS et al. Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2004;**24**:82-7.
  148. Zecca E, de Luca D, Costa S et al. Delivery room strategies and outcomes in preterm infants with gestational age 24-28 weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006;**19**:569-74.

## 8. Anhang

**8.1. Tabelle Ia:** Vergleich der Therapiedauer in [h] klassifiziert nach der Sauerstoffkonzentration in der Einatemluft (FiO<sub>2</sub>) der ersten 28 Lebenstagen zwischen NON-ROP und ROP-Gruppe (dargestellt ist der Median (Range), signifikante p-Werte nach Bonferroni-Korrektur sind hervorgehoben).

Um Unterschiede in den Gruppen bezüglich der Sauerstoffkonzentration in der Einatemluft (FiO<sub>2</sub>) zu identifizieren und zu prüfen, ob für den FiO<sub>2</sub> Schwellenwerte existieren, deren Überschreiten eine ROP-Entwicklung begünstigen, wurde die Dauer eines FiO<sub>2</sub>-Wertes >0,3 und >0,5 der ersten 28 Lebenstage erhoben. In der 1. Lebenswoche ließen sich ohne Bonferroni-Korrektur bezüglich der Höhe der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration und der Therapiedauer keine Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. Bei länger andauerndem Sauerstoffbedarf zeigten sich signifikante Unterschiede in den Gruppen. In der 2., 3. und 4. Lebenswoche benötigten die Kinder der ROP-Gruppe eine deutlich längere Therapiedauer mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration >0,3 und >0,5 als die Kinder der NON-ROP-Gruppe. Bei Betrachtung der gesamten vier Lebenswochen war dieser Unterschied ebenfalls signifikant.

Nach Bonferroni-Korrektur beträgt das adjustierte Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05 / 16 = 0,003$ . Hierdurch ist die inspiratorische Sauerstoffkonzentration >0,5 der 3. Lebenswoche nicht mehr signifikant. Alle weiteren Signifikanzen erfahren durch die Korrektur keine Änderung.

Lebenswoche	FiO <sub>2</sub>	Therapiedauer (h)		p-Wert
		NON-ROP (N=95)	ROP (N=39)	
1	>0,3	1 (0,0 - 75,0)	3 (0,0 - 89,0)	0,231
	>0,3 u. <0,5	1,0 (0 - 64)	3,0 (0 - 75)	0,328
	>0,5	0 (0 - 22)	0 (0 - 16)	0,821
2	>0,3	0 (0 - 133)	18,0 (0 - 131)	<0,001
	>0,3 u. <0,5	0 (0 - 107,5)	14,0 (0 - 121)	<0,001
	>0,5	0 (0 - 48,5)	0,5 (0 - 45)	0,002
3	>0,3	0 (0 - 153)	21 (0 - 151)	<0,001
	>0,3 u. <0,5	0 (0 - 110)	21 (0 - 121)	<0,001
	>0,5	0 (0 - 43)	1 (0 - 36)	<0,001
4	>0,3	0 (0 - 144)	8 (0 - 130)	<0,001
	>0,3 u. <0,5	0 (0 - 137)	8 (0 - 121)	<0,001
	>0,5	0 (0 - 41)	0 (0 - 82)	0,015
1-2	>0,3	3 (0 - 164,5)	22 (0 - 150)	<0,001
1-4	>0,3	9 (0 - 314)	52 (0 - 404)	<0,001
	>0,3 u. <0,5	9 (0 - 253)	47 (0 - 324)	<0,001
	>0,5	0 (0 - 76)	3 (0 - 148)	0,003

**Tabelle IIa:** Vergleich der arteriellen Blutgase PaO<sub>2</sub> und PCO<sub>2</sub> in [mmHg] der ersten 24 Lebensstunden zwischen NON-ROP und ROP-Gruppe (dargestellt ist der Median (Range), signifikante p-Werte nach Bonferroni-Korrektur sind hervorgehoben).

Zur Detektion von Differenzen zwischen ROP und NON-ROP Gruppe bezüglich der arteriellen Blutgase PaO<sub>2</sub> und PCO<sub>2</sub> erfolgte die Erhebung des jeweils maximalen und minimalen Wertes dieser Parameter in den ersten 24 Lebensstunden. Zusätzlich sollte geprüft werden, ob Schwankungen des PaO<sub>2</sub> und/oder des PCO<sub>2</sub> die ROP-Entstehung begünstigen. Zu diesem Zweck wurde die Differenz aus maximalem und minimalem PaO<sub>2</sub>, bzw. PCO<sub>2</sub> gebildet.

Beim Vergleich der arteriellen Blutgase zeigten sich ohne Bonferroni-Korrektur signifikante Unterschiede bezüglich des minimalen Sauerstoffpartialdrucks und der Schwankungsbreite des Kohlendioxidpartialdrucks in den beiden Gruppen.

Nach Bonferroni-Korrektur beträgt das adjustierte Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05 / 6 = 0,008$ . Hieraus ergibt sich weiterhin eine signifikant größere Schwankungsbreite des Kohlendioxidpartialdrucks für die ROP-Kinder in den ersten 24 Lebensstunden. Der minimale Sauerstoffpartialdruck zeigt hingegen keine Signifikanz mehr.

arterielle Blutgase		Blutgase [mmHg]		p-Wert
		NON-ROP (N=92)	ROP (N=39)	
PaO <sub>2</sub>	<b>Min.</b>	45,5 (25 - 84)	41,0 (23 - 66)	0,028
	<b>Max.</b>	73,5 (46 - 144)	73 (44 - 141)	0,632
	<b>Max - Min</b>	26 (0 - 112)	31 (10 - 101)	0,224
PCO <sub>2</sub>	<b>Min.</b>	29 (22 - 50)	30 (17 - 40)	0,364
	<b>Max.</b>	47 (31 - 152)	50 (34 - 112)	0,060
	<b>Max - Min</b>	16,5 (0 - 125)	25 (7 - 89)	<b>&lt;0,006</b>

**Tabelle IIIa:** Vergleich der maximalen Interleukin-6-Werte (IL-6) in [ng/l] der ersten 28 Lebenstage zwischen NON-ROP und ROP-Gruppe (dargestellt ist der Median (Range), signifikante p-Werte nach Bonferroni-Korrektur sind hervorgehoben).

Zeitpunkt	IL-6 [ng/l] NON-ROP	IL-6 [ng/l] ROP	p-Wert
<b>Aufnahmewert</b>	N=85 0 (0 - 1771)	N=32 46 (0 - 5000)	<b>&lt;0,007</b>
<b>Maximaler Wert in Woche 1</b>	N=64 13,5 (0 - 4748)	N=22 14 (0 - 652)	0,799
<b>Maximaler Wert in Woche 2</b>	N=60 29,5 (0 - 4085)	N=28 35,5 (0 - 2881)	0,251
<b>Maximaler Wert in Woche 3</b>	N=61 0 (0 - 5000)	N=33 16 (0 - 5000)	0,049
<b>Maximaler Wert in Woche 4</b>	N=58 0 (0 - 5000)	N=25 0 (0 - 1611)	0,871

**Tabelle IVa:** Vergleich der maximalen Werte des C-reaktiven-Protein (CRP) in [mg/dl] der ersten 28 Lebenstage zwischen NON-ROP und ROP-Gruppe (dargestellt ist der Median (Range), signifikante p-Werte nach Bonferroni-Korrektur sind hervorgehoben).

Lebenswoche	CRP [mg/dl] NON-ROP	CRP [mg/dl] ROP	p-Wert
<b>Aufnahmewert</b>	N=90 0 (0 - 2,73)	N=34 0 (0 - 3,26)	0,013
<b>Maximaler Wert in Woche 1</b>	N=94 0,26 (0 - 7,86)	N=39 0,61 (0 - 7,96)	0,106
<b>Maximaler Wert in Woche 2</b>	N=86 0,32 (0 - 12,97)	N=36 0,36 (0 - 10,37)	0,463
<b>Maximaler Wert in Woche 3</b>	N=76 0,32 (0 - 23,32)	N=37 0,79 (0 - 25,15)	0,019
<b>Maximaler Wert in Woche 4</b>	N=68 0,24 (0 - 25,5)	N=34 0,77 (0 - 27)	0,078

Zur Untersuchung des Einflusses einer Infektion auf die ROP-Erkrankung, wurden die Infektionsparameter IL-6 und CRP analysiert. Die Parameter sind im zeitlichen Vergleich für ROP-Gruppe und NON-ROP-Gruppe in Tabelle IIIa und IVa dargestellt. Ohne Bonferroni-Korrektur lassen sich Signifikanzen bezüglich des IL-6- und CRP-Aufnahmewerts, sowie der maximalen IL-6- und CRP-Werte der 3. Lebenswoche verzeichnen.

Nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur mit einem adjustierten Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05 / 5 = 0,01$  lässt sich weiterhin ein signifikant höherer der IL-6-Aufnahmewert in der ROP-Gruppe konstatieren. Alle weiteren Ergebnisse waren hingegen nicht mehr signifikant.

**Tabelle Va:** Vergleich der Hämatokritwerte (Hk) in [I/I] der ersten 28 Lebenstage zwischen NON-ROP und ROP-Gruppe (dargestellt sind die Anzahl der Fälle (N) und der Median (Range), signifikante p-Werte nach Bonferroni-Korrektur sind hervorgehoben).

Die Hämatokritwerte (HK) der ersten 28 Lebenstage wurden für ROP-Gruppe und NON-ROP-Gruppe erhoben, um den Einfluss einer Frühgeborenenanämie auf die ROP-Entwicklung zu untersuchen.

Der Aufnahmehämatokrit sowie der minimale Hämatokritwert der 1., 2. und 4. Lebenswoche zeigten ohne Bonferroni-Korrektur einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die maximalen Hämatokritwerte der Lebenswochen 1-2 zeigten hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen NON-ROP und ROP-Gruppe.

Der maximale Hämatokritwert der 3. und 4. Lebenswoche war bei den ROP-Kindern hingegen deutlich höher: in der 3. Lebenswoche war dieser Unterschied hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ), in der 4. Lebenswoche noch deutlich signifikant ( $p < 0,001$ ).

Nach Bonferroni-Korrektur mit einem adjustierten Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05 / 9 = 0,006$  war der minimale Hämatokritwert der 2. Lebenswoche nicht mehr signifikant. Alle weiteren Signifikanzen blieben bestehen.

Lebenswoche	Hk	Hämatokrit [I/I] NON-ROP	Hämatokrit [I/I] ROP	p-Wert
<b>Aufnahme</b>		N=95 0,45 (0,17 - 0,69)	N=39 0,41 (0,3 - 0,5)	<b>&lt;0,003</b>
<b>1</b>	<b>Min.</b>	N=93 0,37 (0,22 - 0,53)	N=39 0,35 (0,21 - 0,43)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Max.</b>	N=94 0,46 (0,36 - 0,64)	N=39 0,45 (0,4 - 0,57)	0,073
<b>2</b>	<b>Min.</b>	N=90 0,36 (0,27 - 0,5)	N=39 0,34 (0,24 - 0,48)	0,023
	<b>Max.</b>	N=90 0,42 (0,34 - 0,54)	N=39 0,44 (0,35 - 0,5)	0,056
<b>3</b>	<b>Min.</b>	N=95 0,35 (0,28 - 0,5)	N=39 0,35 (0,28 - 0,42)	0,810
	<b>Max.</b>	N=95 0,41 (0,29 - 0,57)	N=39 0,44 (0,31 - 0,53)	<b>&lt;0,001</b>
<b>4</b>	<b>Min.</b>	N=85 0,33 (0,23 - 0,47)	N=37 0,36 (0,26 - 0,45)	<b>&lt;0,002</b>
	<b>Max.</b>	N=85 0,39 (0,27 - 0,51)	N=37 0,42 (0,31 - 0,53)	<b>&lt;0,001</b>

**Tabelle VIa:** Vergleich der Erythrozytentransfusionen der ersten 28 Lebenstage zwischen NON-ROP und ROP-Gruppe (dargestellt sind die Anzahl der Transfusionen (n), das absolute Transfusionsvolumen (ml) und für den Gesamtzeitraum von 28 Lebenstagen zusätzlich das Transfusionsvolumen bezogen auf das Körpergewicht (ml/kgKG), Median (Range), signifikante p-Werte nach Bonferroni-Korrektur sind hervorgehoben).

Um den Zeitpunkt der Transfusion, die Anzahl an Transfusionen und das Transfusionsvolumen hinsichtlich der ROP-Erkrankung zu untersuchen, wurden von ROP-Gruppe und NON-ROP-Gruppe für die ersten 28 Lebenstage wöchentlich summiert die Werte erhoben.

In allen erhobenen Transfusionsparametern zeigten sich ohne Bonferroni-Korrektur signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Sowohl die Anzahl (n) als auch das Volumen (ml) der verabreichten Erythrozytentransfusionen waren in der ROP-Gruppe signifikant höher als in der NON-ROP-Gruppe. Das kumulative Transfusionsvolumen nach 4 Wochen, bezogen auf das Körpergewicht (ml/kg KG), war bei der ROP-Gruppe mit im Mittel 91 ml/kg KG fast doppelt so hoch, wie in der NON-ROP-Gruppe (48 ml/kg KG) ( $p < 0.0001$ ).

Nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur mit einem adjustierten Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05 / 15 = 0,003$  konnte kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Gruppen bezüglich des Transfusionsvolumens in der 4. Lebenswoche verzeichnet werden. Alle weiteren Signifikanzen blieben durch die Bonferroni-Korrektur unangetastet.

Lebenswoche	Erythrozytentransfusionen			p-Wert
	Anzahl/Volumen	NON-ROP (N=95)	ROP (N=39)	
1	n	1 (0 - 4)	2 (0 - 5)	<b>&lt;0,001</b>
	ml	12 (0 - 55)	23 (0 - 60)	<b>&lt;0,001</b>
2	n	1 (0 - 3)	1 (0 - 4)	<b>&lt;0,001</b>
	ml	12 (0 - 45)	16 (0 - 55)	<b>&lt;0,001</b>
3	n	0 (0 - 3)	1 (0 - 6)	<b>&lt;0,001</b>
	ml	0 (0 - 47)	15 (0 - 78)	<b>&lt;0,001</b>
4	n	0 (0 - 5)	1 (0 - 3)	<b>0,009</b>
	ml	0 (0 - 70)	12 (0 - 36)	0,015
1-2	n	2 (0 - 6)	3 (0 - 7)	<b>&lt;0,001</b>
	ml	20 (0 - 76)	44 (0 - 81)	<b>&lt;0,001</b>
1-3	n	2 (0 - 8)	4 (0 - 10)	<b>&lt;0,001</b>
	ml	30 (0 - 100)	56 (0 - 127,5)	<b>&lt;0,001</b>
1-4	n	3 (0 - 10)	5 (1 - 11)	<b>&lt;0,001</b>
	ml	38 (0 - 112)	66 (20 - 143)	<b>&lt;0,001</b>
	ml/kg KG	48 (0 - 157)	91 (24 - 229)	<b>&lt;0,001</b>

**Tabelle Ib:** ROC-Analyse der Sauerstoffkonzentration in der Einatemluft (FiO<sub>2</sub>) in [h] der ersten 28 Lebenstage

Lebenswoche	FiO <sub>2</sub> (h)	Cut-Off-Point	AUC mit 95% CI	p-Wert
2	>0,3	>6	0,691 (0,605 - 0,768)	<0,001
	>0,3 u. <0,5	>11	0,695 (0,610 - 0,772)	<0,001
	>0,5	>0	0,640 (0,552 - 0,721)	0,01
3	>0,3	>61,5	0,714 (0,630 - 0,789)	<0,001
	>0,3 u. <0,5	>58	0,717 (0,633 - 0,792)	<0,001
	>0,5	>3,5	0,675 (0,588 - 0,753)	<0,001
4	>0,3	>0,5	0,683 (0,597 - 0,760)	<0,001
	>0,3 u. <0,5	>0,5	0,680 (0,594 - 0,758)	<0,001
	>0,5	>7	0,600 (0,512 to 0,684)	0,070
1-2	>0,3	>1	0,680 (0,594 to 0,758)	<0,001
1-4	>0,3	>169	0,703 (0,618 to 0,779)	<0,001
	>0,3 u. <0,5	>146	0,701 (0,616 to 0,777)	<0,001
	>0,5	>0	0,657 (0,570 to 0,737)	0,004

**Tabelle IIb:** ROC-Analyse der arteriellen Blutgase PaO<sub>2</sub> und PCO<sub>2</sub> in [mmHg] der ersten 24 Lebensstunden

arterielle Blutgase	Cut-Off-Point	AUC mit 95% CI	p-Wert
PaO <sub>2</sub> Min	≤46	0,621 (0,533 - 0,705)	0,019
PCO <sub>2</sub> Max – Min	>16	0,651 (0,563 - 0,733)	0,005

**Tabelle IIIb:** ROC-Analyse der maximalen Interleukin-6-Werte (IL-6) in [ng/l] der ersten 28 Lebenstage

Lebenswoche	Cut-Off-Point	AUC mit 95% CI	p-Wert
Aufnahme	>151	0,653 (0,560 - 0,739)	0,01
3	>15	0,617 (0,511 - 0,715)	0,059

**Tabelle VIb:** ROC-Analyse der maximalen Werte des C-reaktiven-Protein (CRP) in [mg/dl] der ersten 28 Lebenstage

Lebenswoche	Cut-Off-Point	AUC mit 95% CI	p-Wert
Aufnahme	<0	0,615 (0,523 - 0,701)	0,049
3	>0,08	0,636 (0,540 - 0,724)	0,017

**Tabelle Vb:** ROC-Analyse der Hämatokritwerte (Hk) in [l/l] der ersten 28 Lebenstage

Lebenswoche	Hk	Cut-Off-Point	AUC mit 95% CI	p-Wert
Aufnahme		≤0,39	0,661 0,574 - 0,740	<0,001
1	Min.	≤0,38	0,683 0,597 - 0,762	<0,001
2	Min.	≤0,35	0,626 0,537 - 0,710	0,014
3	Max.	>0,43	0,703 0,618 to 0,778	<0,001
4	Min.	>0,33	0,674 0,583 - 0,756	<0,002
	Max.	>0,4	0,699 0,609 - 0,779	<0,001

**Tabelle VIb:** ROC-Analyse der Erythrozytentransfusionen der ersten 28 Lebenstage (dargestellt sind die Anzahl der Transfusionen (n), das absolute Transfusionsvolumen (ml) und für den Gesamtzeitraum von 28 Lebenstagen zusätzlich das kumulative Transfusionsvolumen, bezogen auf das Körpergewicht (ml/kgKG))

Lebenswoche	Transfusion	Cut-Off- Punkt	AUC mit 95% CI	p-Wert
1	n	>1	0,759 (0,678 - 0,829)	<0,001
	ml	>19	0,734 (0,651 - 0,806)	<0,001
2	n	>0	0,697 (0,612 - 0,774)	<0,001
	ml	>8	0,673 (0,587 - 0,751)	<0,001
3	n	>0	0,709 (0,624 - 0,784)	<0,001
	ml	>0	0,705 (0,620 - 0,780)	<0,001
4	n	>0	0,623 (0,535 - 0,705)	0,025
	ml	>0	0,617 (0,529 - 0,699)	0,034
1-2	n	>2	0,803 (0,725 - 0,866)	<0,001
	ml	>27	0,779 (0,699 - 0,846)	<0,001
1-3	n	>3	0,829 (0,755 - 0,889)	<0,001
	ml	>40	0,816 (0,740 - 0,878)	<0,001
1-4	n	>4	0,829 (0,754 - 0,888)	<0,001
	ml	>49	0,804 (0,727 - 0,868)	<0,001
	ml/ kg KG	>58	0,813 (0,736 - 0,875)	<0,001

**Tabelle Ic** : Effekt der Sauerstoffkonzentration in der Einatemluft (FiO<sub>2</sub>) der ersten 28 Lebenstage auf das relative Risiko (RR) an einer ROP zu erkranken

Lebenswoche	FiO <sub>2</sub>	Cut-Off-Punkt	ROP-Inzidenz in der Risikogruppe	ROP-Inzidenz in der Nicht-Risikogruppe	RR mit 95 % CI
2	>0,3	>6	23/43 (53,49)	16/9 (17,58)	3,04 (1,80-5,14)
	>0,3 u. <0,5	>11	21/36 (58,33)	18/98 (18,37)	3,17 (1,92-5,24)
	>0,5	>0	20/41 (48,78)	19/93 (20,43)	2,39 (1,44-3,97)
3	>0,3	>61,5	16/19 (84,21)	23/115 (20,00)	4,21 (2,78-6,37)
	>0,3 u. <0,5	>58	15/18 (83,33)	24/116 (20,69)	4,03 (2,67-6,08)
	>0,5	>3,5	17/27 (62,96)	22/107 (20,56)	3,06 (1,91-4,91)
4	>0,3	>0,5	28/67 (41,79)	11/67 (16,42)	2,55 (1,38-4,68)
	>0,3 u. <0,5	>0,5	28/67 (41,79)	11/67 (16,42)	2,55 (1,38-4,68)
	>0,5	>7	9/10 (90,00)	30/124 (24,19)	3,72 (2,56-5,41)
1-2	>0,3	>1	34/86 (39,53)	5/48 (10,42)	3,79 (1,59-9,06)
1-4	>0,3	>169	16/23 (69,57)	23/111 (20,72)	3,36 (2,13-5,28)
	>0,3 u. <0,5	>146	16/23 (69,57)	23/111 (20,72)	3,36 (2,13-5,28)
	>0,5	>0	28/72 (38,89)	11/62 (17,74)	2,19 (1,19-4,03)

**Tabelle Ilc** : Effekt der arteriellen Blutgase PaO<sub>2</sub> und PCO<sub>2</sub> [in mmHg] der ersten 24 Lebensstunden auf das relative Risiko (RR) an einer ROP zu erkranken

Arterielle Blutgase		Cut-Off-Punkt	ROP-Inzidenz in der Risikogruppe	ROP-Inzidenz in der Nicht-Risikogruppe	RR mit 95 % CI
PaO <sub>2</sub>	Min	≤46	31/81 (38,27)	8/50 (16,00)	2,39 (1,2-4,78)
PCO <sub>2</sub>	Max-Min	>16	30/76 (39,47)	9/55 (16,36)	2,62 (1,25-4,66)

**Tabelle IIIc** : Effekt der maximalen Interleukin-6-Werte (IL-6 in [ng/l]) der ersten 28 Lebenstage auf das relative Risiko (RR) an einer ROP zu erkranken

Lebenswoche	Cut-Off-Punkt	ROP-Inzidenz in der Risikogruppe	ROP-Inzidenz in der Nicht-Risikogruppe	RR mit 95 % CI
<b>Aufnahme</b>	>151	13/24 (54,17)	19/93 (20,43)	2,65 (1,54-4,57)
<b>3</b>	>15	18/38 (47,37)	15/56 (26,79)	1,77 (1,02-3,06)

**Tabelle IVc** : Effekt der maximalen C-reaktives-Protein-Werte (CRP in [mg/dl]) der ersten 28 Lebenstage auf das relative Risiko (RR) an einer ROP zu erkranken

Lebenswoche	Cut-Off-Punkt	ROP-Inzidenz in der Risikogruppe	ROP-Inzidenz in der Nicht-Risikogruppe	RR mit 95 % CI
<b>Aufnahme</b>	>0	15/34 (44,12)	19/90 (21,11)	2,09 (1,21-3,62)
<b>3</b>	>0,08	32/79 (40,51)	5/34 (14,71)	2,75 (1,17-6,46)

**Tabelle Vc** : Effekt der Hämatokritwerte (Hk in [l/l]) der ersten 28 Lebenstage auf das relative Risiko (RR) an einer ROP zu erkranken

Lebenswoche	Hk	Cut-Off-Punkt	ROP-Inzidenz in der Risikogruppe	ROP-Inzidenz in der Nicht-Risikogruppe	RR mit 95 % CI
<b>Aufnahme</b>		<0,39	18/36 (50,00)	21/98 (21,43)	2,33 (1,415-3,849)
<b>1</b>	<b>Min.</b>	<0,38	36/95 (37,89)	3/37 (8,11)	4,67 (1,53-14,25)
<b>2</b>	<b>Min.</b>	<0,35	26/64 (40,63)	13/65 (20,00)	2,03 (1,15-3,59)
<b>3</b>	<b>Max.</b>	>0,43	25/55 (45,45)	14/79 (17,72)	2,56 (1,47-4,47)
<b>4</b>	<b>Min.</b>	<0,33	27/61 (44,26)	10/61 (16,39)	2,70 (1,43-5,08)
	<b>Max.</b>	>0,4	25/53 (47,17)	12/69 (17,39)	2,71 (1,51-4,88)

**Tabelle VIc:** Effekt der Erythrozytentransfusionen der ersten 28 Lebenstage auf das relative Risiko (RR) an einer ROP zu erkranken (dargestellt sind die Anzahl der Transfusionen (n), das absolute Transfusionsvolumen (ml) und für den Gesamtzeitraum von 28 Lebenstagen zusätzlich das Transfusionsvolumen bezogen auf das Körpergewicht [ml/kg KG])

Lebenswoche	Transfusionen	Cut-Off-Punkt	ROP-Inzidenz in der Risikogruppe	ROP-Inzidenz in der Nicht-Risikogruppe	RR mit 95 % CI
1	n	>1	28/54 (51,85)	11/80 (13,75)	3,77 (2,057-6,913)
	ml	>19	28/58 (48,28)	11/76 (14,47)	3,34 (1,816-6,126)
2	n	>0	32/83 (38,55)	7/51 (13,73)	2,81 (1,341-5,886)
	ml	>8	32/82 (39,02)	7/52 (13,46)	2,89 (1,383-6,078)
3	n	>0	29/63 (46,03)	10/71 (14,08)	3,27 (1,734-6,159)
	ml	>0	29/63 (46,03)	10/71 (14,08)	3,27 (1,734-6,159)
4	n	>0	22/50 (44,00)	17/84 (20,24)	2,17 (1,283-3,684)
	ml	>0	22/50 (44,00)	17/84 (20,24)	2,17 (1,283-3,684)
1-2	n	>2	31/60 (51,67)	8/74 (10,81)	4,78 (2,376-9,611)
	ml	>27	35/70 (50,00)	4/64 (6,25)	8,00 (3,010-21,259)
1-3	n	>3	30/54 (55,56)	9/80 (11,25)	4,94 (2,552-9,555)
	ml	>40	35/69 (50,72)	4/65 (6,15)	8,24 (3,102-21,906)
1-4	n	>4	27/43 (62,79)	12/91 (13,19)	4,76 (2,679-8,464)
	ml	>49	31/58 (53,45)	8/76 (10,53)	5,08 (2,526-10,205)
	ml/kg KG	>58	35/68 (51,47)	4/66 (6,06)	8,49 (3,195-22,571)

## 8.2 Augenärztlicher Untersuchungsbogen der Universitäts-Augenklinik, Charité

### Ophthalmologische Untersuchung

Charité Virchow-Klinikum  
Klinik für Neonatologie

Anmeldedatum \_\_\_\_\_ Station \_\_\_\_\_ Voruntersuchung ja/nein (alter Befund?)

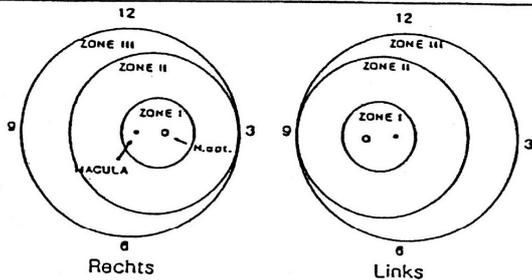
Name: \_\_\_\_\_ Geb.-Datum \_\_\_\_\_

Diagnose: \_\_\_\_\_

Gestationsalter: \_\_/\_ SSW Geburtsgewicht: \_\_\_\_\_ g chronol. Alter: \_\_ Wochen  
zusätzlicher O<sub>2</sub>: von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_ max. O<sub>2</sub>-Konzentration \_\_%

Fragestellung/anamnest. Angaben: \_\_\_\_\_

Dilatation: \_\_ Tropfen Phenylephrin 1,5 % + 0,5 % Tropicamid (pro Auge)  
anderes Medikament: \_\_\_\_\_



Mydriasis ? ja/nein  
Medien klar ? ja/nein

Stadien der RPM

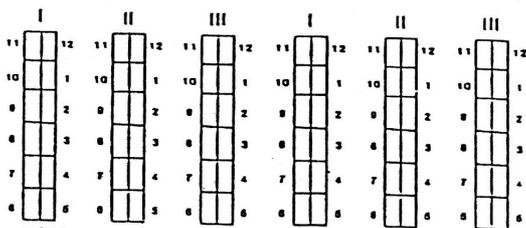
leer = normal

1 = Demarkationslinie

2 = Leiste

3 = extraret. Proliferation

4 = Netzhaut-Ablösung



Befund/Kommentar: \_\_\_\_\_

Art der Therapie/Therapievorschlag: \_\_\_\_\_

Wiedervorstellung: \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift

Telephon/Funker

## **9. Eidesstattliche Erklärung**

„Ich, Jasmin Braunschurger, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Identifikation unabhängiger Risikofaktoren für die Retinopathia praematurorum bei extrem untergewichtigen Frühgeborenen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 20. 10. 2012

Jasmin Braunschurger

## 10. Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Dr. Florian Guthmann für die Möglichkeit, diese Dissertation an der Klinik für Neonatologie am Campus Mitte der Charité Berlin verfassen zu können. Herzlich danken möchte ich ihm auch für die hervorragende Betreuung. Trotz eines beruflichen Ortswechsels stand er mir jederzeit mit Rat und Tat in fachspezifischen Gesprächen zur Seite.

Auch möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. Gerd Schmalisch für die sehr gute statistische Unterstützung bedanken.

Mein Dank geht auch an meinen Mann, der mich stets bestärkt und unterstützt hat.

Ganz besonders danken möchte ich meinen Eltern, die mir Medizinstudium und Doktorarbeit ermöglichten. Sie haben mich nicht nur in finanzieller Hinsicht unterstützt, sondern immer an mich geglaubt. Daher widme ich ihnen diese Arbeit.

Herzlichen Dank.

## **11. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.