

Strokovni prispevek/Professional article

VID NEDONOŠENČKOV

ANALIZA NEDONOŠENČKOV, ROJENIH V LJUBLJANSKI PORODNIŠNICI 1990-1999

VISUAL OUTCOME IN PRETERM INFANTS

ANALYSIS OF PRETERM INFANTS BORN IN LJUBLJANA 1990-1999

*Branka Stirn-Kranjc¹, Lilijana Kornhauser-Cerar²*¹ Očesna klinika, Klinični center, Zaloška 29, 1525 Ljubljana² Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Klinični center, Šljajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

Prispelo 2001-02-19, sprejeto 2001-04-08; ZDRAV VESTN 2002; 71: Supl. II: 105-8

Ključne besede: *vid; okvare vida; retinopatija nedonošenčka; epidemiologija***Izvleček** – Izhodišča. Boljša obporodna oskrba je povečala preživetje tudi zelo nezrelih nedonošenčkov. Kljub temu je nedonošenost še povezana s slabovidnostjo ali slepoto z 10- do 18-odstotnim deležem med slepimi in slabovidnimi. Za očno izida vidne funkcije nedonošenčkov, rojenih v ljubljanski porodnišnici, smo naredili analizo za nedonošenčke, rojene v obdobju 1990-1999.**Metode.** Podan je oftalmološki pogled na nedonošenost in z njo povezane težave. Napravljena je retrospektivna študija na podlagi podatkov Kliničnega oddelka za perinatologijo ljubljanske porodnišnice in oftalmoloških pregledov pri odkrivanju retinopatije nedonošenčka (ROP), njenem zdravljenju in sledenju razvoja vida. V zadnjih desetih letih smo pregledali preko 1300 nedonošenčkov, analiza pa zajema 594 nedonošenčkov, rojenih s porodno težo ≤ 1500 g in gestacijsko starostjo ≤ 30 tednov, ki smo jih oftalmološko spremljali vsaj eno leto, povprečno pa 3 leta in pol. Povezavo z ROP oziroma vidno okvaro smo iskali glede na spol, gestacijsko starost, porodno težo, umetno ventilacijo, izmenjalno krvno transfuzijo, kronično pljučno bolezen, hialinsko-membransko bolezen pljuč, sepsa, intraventrikularno krvavitev, hiperbilirubinemijo.**Rezultati.** Preživetje živorojenih novorojencev s porodno težo ≤ 1500 g in gestacijsko starostjo ≤ 30 tednov za ljubljansko porodnišnico v obdobju 1990-1999 je bilo 65-87% (povprečno 77,3%). ROP, stadij 1, 2 smo ugotovili pri 33 otrocih s porodno težo pod 900 g in pri 10 s porodno težo 900-1200 g (skupaj v 8%). ROP, stadij 3-5 (z ali brez »plus disease«) je imelo 7 otrok (pod 6%). Mrežnico smo kriokoagulirali ali fotokoagulirali (argon laser) pri 6 otrocih, pri 1 je bil napravljen vitreoretinalni poseg (funkcionalno neuspešen). V analizirani skupini so oslepelili (vidna ostrina $< 0,05$) 4 otroci (pod 1%), vsi so preboleli sepsa. Škiljenje smo zabeležili pri 6,9% otrok, kar je bilo v sorazmerju z višjo refrakcijsko napako, predvsem miopijo. Hujšo atrofijo papile nervi optici smo že prvo leto sledenja opazili pri 2% otrok, kar je imelo za posledico slabšo vidno ostrino $\leq 0,3$. Nizka porodna teža, umetna ventilacija, sepsa, transfuzija krvi so v povezavi s pojavom ROP, medtem ko asfiksija, intraventrikularne krvavitve in periventrikularna levkomalacija močnejše vplivajo na razvoj postretinalne okvare vida.**Key words:** *vision; visual impairment; retinopathy of prematurity; epidemiology***Abstract** – Background. Improved perinatal care has increased the survival rate of prematurely born infants. An epidemiological fact that 6-18% and more visually impaired children were prematurely born, emphasises the effect of premature birth on both visual function and development. Despite better knowledge on retinopathy of prematurity (ROP) it is stressed not to underestimate refractive errors, strabismus and visual impairment after brain lesions, being more common in preterm babies.**Methods.** Over 1300 preterm infants with a birth weight of 1500 g or less and gestational age of 30 weeks or less, born in Maternity Hospital of Ljubljana, Slovenia in the period 1990-1999 were examined according to contemporary paediatric ophthalmologic recommendations. At least one year ophthalmologic follow-up (average 3.5 years) of 594 prematurely born infants with high neonatal risk factors for ROP and with general health problems, was performed. Sex, gestational age, birth weight, artificial ventilation, exchange blood transfusion, bronchopulmonary dysplasia, respiratory distress syndrome, apnoea, septicaemia, intraventricular haemorrhage, hyperbilirubinemia were analysed for correlation with ROP and visual impairment.**Results.** The survival rate of the studied preterm infants was 65-87% (mean 77.3%). ROP stage 1, 2 has developed in 33 children with a birth weight under 900 g and in 10 with a birth weight 900-1200 g (altogether in 8%). ROP stage 3-5 has been registered (with or without plus disease) in 7 children (below 6%). In 6 children cryo or argon laser photocoagulation has been performed and vitreoretinal surgery in 1 child (without functional results). In the studied group altogether 4 children (below 1%) became blind (visual acuity $< 0,05$), all of them have had septicaemia. Squint has been registered in 6.9% of children, and has correlated with higher refractive error, mostly myopia. Severe optic nerve atrophy has been noticed already in the first year of follow-up in 2% of children, causing visual loss $\leq 0,3$. Low gestational age, need for artificial ventilation, septicaemia and at least one exchange transfusion have shown a significant correlation with ROP. Severe asphyxia has been present in 1.4% of the children, severe intraventricular haemorrhage (grade III-IV) in 5.1%, and periven-

Zaključki. ROP na ljubljanskem območju ne predstavlja epidemiološkega problema. Pediatrična oftalmologija pa je dolžna organizirati odkrivanje in zdravljenje ROP ter slediti razvoju vida pri nedonošenčkih predvsem zaradi naraščajočih postretinalnih vidnih okvar, refrakcijskih napak in ambliopije.

Uvod

Retinopatijo nedonošenčka (ROP) so spoznali prvič v letu 1942 (1), ko so opisali histološke spremembe pri napredovali, cikatrialni ROP; imenovali so jo retrolentalna fibroplazija. Ugotovili so, da gre za spremembe, nastale po rojstvu, a povezane s prezgodnjim rojstvom otroka in zdravljenjem s kisikom (2).

Patogeneza ROP

V nastanku sodeluje več dejavnikov, prizadeti pa so najhujše bolni in najbolj nezreli otroci (3, 4). Kisik je povezan z razvojem ROP, ker pa do ROP pride tudi pri hiper- in hipoksiji ter pri nihanju kisika v krvi, ostaja patogenetski mehanizem vpliva kisika nerešen (5). Genetski dejavniki z ROP še nimajo prave povezave, domneva pa se tudi možnost intrauterine okvare genetskih mehanizmov dozorevanja retinalne vaskularizacije že v nosečnosti (6). Rastni dejavnik žilnega endotelija (VEGF) pri ROP sproži neovaskularizacijo (7, 8). Vsi mehanizmi njegovega uravnavanja še niso poznani, zato nezrelost kot taka ostaja najpomembnejši dejavnik tveganja za ROP.

Klasifikacija in odkrivanje ROP

ROP (retinopathy of prematurity) je dobila ime 1984 in tudi novo klasifikacijo (8, 9). Mrežnica je razdeljena v tri območja, center predstavlja papila očesnega živca. ROP je razdeljena na pet stadijev. ROP 1 predstavlja belo demarkacijsko črto, ki jasno loči centralno vaskularizirano od periferne neovaskularizirane retine. ROP 2 je stadij, ko se demarkacijska črta dvigne v greben. Pri ROP 3 je že vidna fibrovaskularna proliferacija z grebena, kjer preneha normalna vaskularizacija retine v steklovino. ROP 4 pomeni subtotalno ablacijo retine – fovealno ali ekstrafovealno, ROP 5 pa totalno ablacijo retine. Dodatna sprememba je »plus disease«, za katero so značilne tortuozne in dilatirane žile. ROP 1 in 2 večinoma izzvenita spontano in ne vplivata na normalni razvoj očesa. Napredujoči stadiji pa lahko poleg refrakcijskih anomalij, zlasti miopije, ter razvoja strabizma hudo okvarijo vidno funkcijo. Kot zapleti so tudi pojav sekundarnega glavkoma, katarakte, degeneracije roženice. Za odkrivanje ROP se v deželah z razvitim zdravstvom po dogovoru z oftalmološko stroko pregledujejo nedonošenčki z gestacijsko starostjo ≤ 30 tednov in porodno težo ≤ 1500 g oziroma celo 1200 g, ker predstavljata starost in teža novorojenca še vedno najpomembnejši dejavnik ogroženosti za razvoj ROP. Ker pred 4. tednom življenja še ne pride do razvoja ROP, se za prvi oftalmološki pregled priporoča 5. do 7. teden življenja nedonošenčka ali pa 31.–34. gestacijski teden. Sledenje je odvisno od ogroženosti nedonošenčka, tj. stanja vaskularizacije mrežnice.

Zdravljenje ROP

Transskleralna kriokoagulacija periferne ishemične retine se je uveljavila za zdravljenje napredujočih stadijev ROP (10). Ta poseg naj bi z redukcijo ishemične retine tudi ustavil sproščanje angiogene faktorja, ki bolezenski proces verjetno spro-

tricular leucomalacia in 4.1% of the examined children. Their association with ROP has not been significant, but these variables seem to influence strongly the postretinal visual development.

Conclusions. ROP in children born in the Ljubljana region doesn't seem to be an epidemiological problem, however it is the responsibility of paediatric ophthalmologists to organise screening and therapy programmes for ROP and to follow up the preterm infants' visual development, with a special attention to increasing postretinal visual impairment, refractive errors and amblyopia.

ža. Mednarodni rezultati (11) so pokazali, da s posegom na »pragu bolezni« (ROP 3 v predelu 5 ali več ur skupaj, ali pa osmih ur kumulativno) krioterapija ustavi napredovanje ROP le v okrog 50%, zato nekateri domnevajo (12), da bi poseg v zgodnejšem stadiju ROP morda rezultate izboljšal. Alternativa je laserska fotokoagulacija retine, ki naj bi imela manj sistemskih in lokalnih zapletov, vendar tudi to zdravljenje ni bistveno bolj uspešno. Pri napredovali ROP z ablacijo retine so kirurški posegi z vitrektomijo anatomsko uspešni, funkcionalni rezultati pa so žal še zelo slabi (13).

Otrokov vid

Otroku vid predstavlja vir informacij o okolju, je najpomembnejši čut za njegov splošni razvoj in učenje. Človeški novorojenec že vidi, vendar mora biti dražljaj veliko večji, svetlejši in kontrastnejši. Že prve mesece po rojstvu sledi kritično obdobje za razvoj binokularnega vida, nato pa večletno razvijanje sposobnosti interpretacije možganov, kaj se vidi (orientacija, oblika, spoznava obrazov, gibanje, globina, ločevanje slike od vzorčnega ozadja, interpretacija simbolov) (14). Plastičnost vidnega sistema obstoji lahko do zaključka otrokove rasti. Gre za tesno povezavo med občutljivim procesom okulomotorne kontrole, nastankom slik na obeh mrežnicah ter njihovo analizo v možganih, kar pa je pri nedonošenčku lahko moteno, tudi če ni prišlo do jasnega razvoja ROP.

Metode in bolniki

Pregledali smo oftalmološke in neonatološke podatke preživelih nedonošenčkov, rojenih v ljubljanski Porodnišnici, Ginekološka klinika Ljubljana, za obdobje 1990 do vključno 1999. Vsi so bili zdravljeni in oskrbovani na Enoti za intenzivno nego in terapijo nedonošenčkov Ginekološke klinike v Ljubljani. Oftalmološke preglede v porodnišnici je v neonatalnem obdobju opravljal ves čas isti preiskovalec, specialist oftalmolog, prav tako jih je glede na oftalmološko stanje isti specialist sledil kasneje na Očesni kliniki Ljubljana. V porodnišnici so se oftalmološki pregledi opravljali ciljno z iskanjem očesnih anomalij in ROP, na Očesni kliniki Ljubljana pa je potekalo zdravljenje ROP (kriokoagulacija ali laserska koagulacija retine z argonom), sledenje regresije, napredovanja ROP, opazovanje papile vidnega živca, pregled sprednjih očesnih delov, optičnih medijev, zenic ter spremljanje razvoja vida (določanje vidne ostrine, funkcije, ugotavljanje dozorevanja makule lutee in fiksacije, strabizma, refrakcijskih napak) po ustaljenih oftalmoloških metodah, po potrebi tudi z ultrazvočno biometrijo zrkel, ehografijo zrkel in orbit, elektrofiziologijo. V tem desetletnem obdobju je bilo oftalmološko pregledanih prek 1300 nedonošenčkov z gestacijsko starostjo ≤ 30 tednov in porodno težo ≤ 1500 g. V analizo glede pojavnosti ROP, slepote, strabizma, višje refrakcijske napake ali atrofije optikusa smo vključili 594 rizičnih nedonošenčkov, ki smo jih predhodno oftalmološko sledili vsaj eno leto, v povprečju pa 3,5 leta. Korelacijo z ROP in/ali okvaro vida smo iskali po spo-

Tab. 1. ROP in izguba vida pri nedonošenčkih z gestacijsko starostjo ≤ 30 tednov in porodno težo ≤ 1500 g, rojenih v ljubljanski Porodnišnici, Ginekološka klinika Ljubljana, 1990–1999.

Tab. 1. ROP and visual loss in preterm infants with gestational age ≤ 30 weeks and birth weight ≤ 1500 g, born in Maternity Hospital Ljubljana, Univ. Clinic of Gynaecology, 1990–1999.

Leto Year	ROP 1, 2		ROP 3-5	Koagulacija retine Retinal coagulation	Visus $\leq 0,05$ Visual acuity $\leq 0,05$
	≤ 900 g	≤ 1200 g			
1990	2		2	2	
1991	2		1		
1992	7	4			
1993	3	1	2	2	2
1994	2	1			
1995	1	3	1	1	
1996	8				*
1997	2		1	1	1
1998	4	1			
1999	1	1 plus			
N	33	10	7	6	3 + *

N - število otrok / n
number of preterm infants / n

n - 594 sledenih otrok, Očesna klinika Ljubljana
594 preterm followed-up children, Univ. Eye Clinic Ljubljana

ROP skupno 50/594 (8,4%), koagulacija retine 6/594 otrok (1%)

ROP 50 cases (8.4%), retinal coagulation 6 infants (1%)

slepi - 2 otroka (pod 26 t., pod 600 g), 1 (760 g) + * kong. toksoplazmoza (28 t., 1580 g)

blind - 2 infants (under 26 wks, less 600 g), 1 (760 g) + * cong. Toxoplasmosis (28 wks, 1580 g)

plus - »plus disease«

lu, gestacijski starosti, porodni teži, umetni ventilaciji, glede na število dni dodajanja kisika, transfuzije krvi, hialinsko membransko bolezen pljuč in bronhopulmonalno displazijo, asfiksijo, sepsa, intraventrikularno krvavitev, hiperbilirubinemijo. Izračunali smo tudi preživetje živorojenih novorojencev s kriterijem gestacijske starosti ≤ 30 tednov in porodno težo ≤ 1500 g za to desetletno obdobje.

ROP smo razdelili in obravnavali po mednarodno uveljavljeni klasifikaciji ter priporočilih za odkrivanje in zdravljenje ROP (8, 9).

Rezultati

V ljubljanski Porodnišnici je bilo v obdobju 1990–1999 z gestacijsko starostjo ≤ 30 tednov in porodno težo ≤ 1500 g rojenih povprečno 1,5% novorojenčkov. Njihovo preživetje živorojenih je bilo 65–87%, povprečno 77,3%. Tabela 1 kaže incidenco ROP 1-5 za posamezno leto 1990–1999, število otrok, kjer je bila potrebna krio- oziroma fotokoagulacija retine ter število slepih nedonošenčkov (vidna ostrina $< 0,05$). ROP smo registrirali od 1,5% do 14,7%, skupno za desetletno obdobje iz skupine 594 sledenih nedonošenčkov pa v 8,4%. Večina teh otrok je bila umetno ventilirana zaradi hialinsko-membranske bolezni pljuč ali apnoičnih atak ob sepsi. Vsi ti otroci so prejeli tudi vsaj 1 transfuzijo krvi. Krio- oziroma fotokoagulacija retine je bila napravljena pri 6 otrocih (1%), pri enem pa vitrektomija (brez funkcionalnega uspeha). Ta skupina nedonošenčkov je razvila ROP 3-5. Oslepeli so (vidna ostrina $< 0,05$) 4 otroci (0,67%). Dva od njih sta bila rojena z gestacijsko starostjo pod 26 tednov in porodno težo pod 600 g, 1 pa s porodno težo 760 g, vsi trije so preboleli težko virusno ali bakterijsko okužbo (CMV, E. coli). 1 deklica izmed teh 4 otrok je imela kongenitalno toksoplazmozo (rojena z 28 tedni, 1580 g) z obojestransko mikrooftalmijo in spremembami osrednjega živčevja. V analizirani skupini 594 nedonošenčkov smo ob sledenju že prvo leto registrirali strabizem v 6,9% (večinoma kon-

Tab. 2. Strabizem, refrakcija in hujša atrofija vidnega živca pri nedonošenčkih z gestacijsko starostjo ≤ 30 tednov in porodno težo ≤ 1500 g, rojenih v ljubljanski Porodnišnici, Ginekološka klinika Ljubljana, 1990–1999.

Tab. 2. Squint, refractive error and severe optic nerve atrophy in preterm infants with gestational age ≤ 30 weeks and birth weight ≤ 1500 g, born in Maternity Hospital Ljubljana, Univ. Clinic of Gynaecology, 1990–1999.

Leto Year	Strabizem Squint	Refrakcija Refraction	Atrofia n. optici Optic nerve atrophy	Visus $\leq 0,3$
1990	3c.	3m. 3a.		3
1991	2c.	3m.		1
1992	4c. 4d.	3m.		1
1993	5c. 2d.	6m.		2
1994	4c.	3m.		
1995	2c.	4m.		2
1996	3c. 2d.	3m.		2
1997	4c.	2m.		1
1998	3c. 2d.	2m. 1h.		2
1999	1c.	2m.		
N	31c. 10d.	31m. 4a., h.		13

N - število otrok / n
number of preterm infants / n

n - 594 sledenih otrok, Očesna klinika Ljubljana

594 preterm followed-up children, Univ. Eye Clinic Ljubljana

c. - konvergentni strabizem, d. - divergentni strabizem, m. - miopija, a. - astigmatizem, h. - hipermetropija; vse $\geq 4,0$ dioptrije

c. - convergent squint, d. - divergent squint, m. - myopia, a. - astigmatism, h. - hypermetropia; all $\geq 4,0$ diopters

vergentni), ki je ustrezal tudi višji refrakcijski napaki (nad 4,0 dioptrije) v 5,9%, večinoma miopiji. Hujša atrofija papile vidnega živca, ki je imela za posledico nižjo vidno ostrino (od 0,1–0,3), je bila že v prvem letu prisotna pri 2% otrok (tab. 2). V pregledani skupini nedonošenčkov smo registrirali pri 23% težko okužbo (bakterijske priložne in hospitalne okužbe, kot so sepsa, pljučnica, meningitis), pri 1,4% primerov težko asfiksijo (s krči, komo, zelo abnormnim nevrološkim statusom), pri 5,1% možgansko krvavitev težje stopnje (z dilatacijo ventriklov oziroma intracerebralnim infarkt) in pri 4,1% periventrikularno levkomalacijo. Težka stopnja hialinsko-membranske bolezni pljuč je bila prisotna v 3,4%, kronična pljučna bolezen (odvisnost od dodatka kisika po 36. tednu gestacijske starosti) pa pri 4,3% nedonošenčkov.

Razpravljanje

Delež nedonošenčkov z zelo nizko porodno težo je v Porodnišnici Ljubljana večji od tistega v ostalih slovenskih porodnišnicah in bližnjih evropskih državah (1,5% proti 0,7%), in to zaradi organiziranosti naše zdravstvene službe tako, da so v Ljubljano kot terciarni perinatalni center s »transportom in utero« iz drugih porodnišnic premeščene nosečnice, pri katerih se pričakuje prezgodnji porod. Preživetje teh otrok pa je primerljivo s preživetjem tistih, ki se rodijo prezgodaj v državah evropske skupnosti ali ZDA. Podobno velja za incidenco ROP, vključno s težkimi oblikami, kjer je po dosedanjih spoznanjih potrebna koagulacija retine, ali vitrektomija (15, 16). Po številu in uspehu (50%) teh posegov ne odstopamo od podatkov v literaturi (17, 18). ROP smo večinoma opazovali pri nedonošenčkih s porodno težo pod 900 g, nad 1200 g pa praktično ne več, razen v enem primeru konatalne okužbe s toksoplazmozo. Tudi nizko število oslepelih zaradi ROP iz opravljene analize kaže na uspešnost intenzivnega neonatalnega zdravljenja in nege ter oftalmološke podpore. Skupini oslepelih nedonošenčkov je bila skupna nizka gestacijska starost (pod 30 tednov), potreba po umetni ventilaciji, infekt, vsaj 1 transfuzija krvi. Kljub temu da so oslepeli 3 dečki in le ena deklica, spola kot rizičnega dejavnika za razvoj ROP ne moremo izpostaviti, prav tako ni bilo povezave med razvo-

jem ROP in oceno stanja po Apgarjevi, s pljučno boleznijo, odvisnostjo od dodatka kisika, s stopnjo zlatenice ali s stopnjo možganske krvavitve oziroma periventrikularne levkomalacije. Pri opazovanih primerih atrofije papile očesnega živca, strabizma in/ali višje refrakcijske napake (zlasti miopije) pa obstoja tesna zveza med asfiksijo, težjo stopnjo možganske krvavitve in periventrikularno levkomalacijo. Opazovane očesne spremembe (tab. 1 in tab. 2) in zapleti z odstopanjem v razvoju, rasti in zdravju pri pregledanih nedonošenčkih v zadnjem desetletju ne kažejo niti upadanja niti porasta, je pa pričakovan porast postretinalnih okvar zaradi preživetja vedno manj zrelih in težje bolnih otrok. Podobna opažanja smo zasledili tudi v raziskavah zadnjih let (19–21). Razvoj vida je pri zelo nezrelih in bolnih nedonošenčkih zanesljivo moten, stanje pa še poslabša prizadetost osrednjega živčevja, ki se večinoma kaže kot umska manjrazvitost, cerebralna paraliza, epilepsija. Zato se oftalmologova skrb za nedonošenčka ne konča po končani ogroženosti nedonošenčka za razvoj ROP, temveč je umestno njegovo spremljanje vsaj v šolsko obdobje. Po novejših spoznanjih o vidu pri človeku je plastičnost vidnega sistema prisotna do konca rasti (22), najintenzivnejši procesi pri tem pa potekajo že prve mesece in leta življenja. Tudi proces emetropizacije je pri nedonošenčku prva leta spremenjen na račun miopizacije. Možganska okvara je lahko povezana z agnozijo in motnjami percepcije, interpretacije vidnega sveta, za kar je potrebna primerna habilitacijska strategija.

Literatura

1. Terry T. Extreme prematurity and fibroblastic outgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 1942; 25: 203–4.
2. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause for retrolental fibroplasia. *Med J Austr* 1951; 2: 48–50.
3. Ben Sira I, Nissenkorn I, Kremer I. Retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol* 1988; 33: 1–16.
4. Schaffer D, Palmer E, Plotsky D, Metz H, Flynn J, Tung B et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmol* 1993; 100: 230–7.
5. Flynn J. The premature retina: a model for the in vivo study of molecular genetics? *Eye* 1992; 2: 161–5.
6. Committee for the classification of retinopathy of prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1130–4.
7. Smith LEH, Kopchick JJ, Chen W, Knapp J, Kinose F, Daley D, Foley E, Smith RG, Schaefer JM. Essential role of growth hormone in ischemia induced retinal neovascularization. *Science* 1997; 276: 1706–9.
8. Burja S. Vpliv kisika na izločanje rastnih faktorjev žilnega endotelija in retinopatija nedonošenčkov. *Slov Pediatr* 2000; 7: Suppl 1: 204–7.
9. International committee for the classification of late stages of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 905–12.
10. Nagata M. Treatment of acute proliferative retrolental fibroplasia with xenon-arc photocoagulation. *Jpn J Ophthalmol* 1977; 21: 436–59.
11. Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 339–44.
12. Wachtmeister L, Algvere P, Gjöterberg M. Efficacy of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 1992; 70: 389–94.
13. Stirn-Kranjc B. Retinopatija, slabovidnost in slepota nedonošenčka. *Slov Pediatr* 2000; 7: Suppl 1: 201–3.
14. Stirn Kranjc B. Oftalmologova vloga pri slepih in slabovidnih otrocih. In: Zbornica zdravstvene nege ed. Zbornik predavanj: Za prijaznejšo komunikacijo s slepimi in slabovidnimi. Ljubljana: Očesna klinika Ljubljana, 2000: 7–10.
15. Rennie J. Rosie Maternity Hospital Cambridge, 44th annual paediatric report 1992. 1993: 1–30.
16. Holmström G. Ophthalmological aspects of prematurity. Stockholm: Kongl Carolinska Institutet, 1996: 5–35.
17. Connolly BP, McNamara JA, Regillo CD, Tasman W, Sharma S. Visual outcomes after laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1999; 106: 1734–7.
18. Whitfill CR, Drack AV. Avoidance and treatment of retinopathy of prematurity. *Semin Pediatr Surg* 2000; 9: 103–5.
19. Keith CG, Doyle LW. Retinopathy of prematurity in infants weighing 1000–1499 g at birth. *J Paediatr Child Health* 1995; 31: 134–6.
20. Fledelius HC, Kjer B, Rosenberg T. Retinopathy of prematurity in a Copenhagen high-risk sample 1997–1998. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 362–5.
21. Fledelius HC, Dahl H. Retinopathy of prematurity, a decrease in frequency and severity. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 359–61.
22. Lumer E, Friston KJ, Rees G. Neural correlates of perceptual rivalry in the human brain. *Science* 1998; 240: 1930–3.