

Aus der Augenklinik des Klinikums der Universität München

Ludwig-Maximilians-Universität, München

Direktor: Prof. Dr. med. Siegfried Priglinger

Vaskuläre Netzhauterkrankungen

Habilitationsschrift

Zum Erwerb der Venia Legendi

Für das Fach

Augenheilkunde

vorgelegt von

Dr. Thomas C. Kreuzer

2022

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	3
2. Eigene Arbeiten zum Thema	6
3. Zusammenfassung	19
4. Literaturverzeichnis	20

1. Einleitung:

Zu den häufigsten retinalen Gefäßerkrankungen gehören die diabetische Retinopathie sowie die venösen, retinalen Gefäßverschlüsse. Die initiale Pathologie der diabetischen Retinopathie besteht in Veränderungen der kapillären Mikrovaskulatur mit Pericytenverlust und Verdickung der kapillären Basalmembran.[1] Im weiteren Verlauf zeigen sich ein zunehmender Kapillarverlust und die Ausbildung von Mikroaneurysmata als Folge der vermehrten Glykosylierung des Gefäßendothels aufgrund unzureichender Blutzuckerregulation.[2]

Bei den venösen, retinalen Gefäßverschlüssen spielen als Risikofaktoren vor allem das Alter, arterieller Hypertonus, erhöhter intraokularer Druck (Glaukom), eine reduzierte Blutviskosität sowie Hyperkoagulabilität als Risikofaktoren eine Rolle.[3, 4]

Beiden Erkrankungen zeigen eine Visusminderung durch sekundäre Ödembildung innerhalb der Netzhaut im Bereich der Makula (zystoides Makulaödem) sowie mögliche retinale Ischämie durch den Verlust von Kapillargefäßen.

Die grundlegende Therapie sowie Prophylaxe einer diabetischen Netzhauterkrankung liegen in der Behandlung der gestörten Blutzuckerregulation und Herstellung einer normoglykämischen Stoffwechselsituation.[5, 6] Durch gute Blutzuckerregulation lässt sich das Risiko einer Progression der Retinopathie um bis zu 70% senken. Die diabetische Retinopathie unterteilt sich in die häufigere nicht-proliferative und die proliferative Form. Hauptursache für eine Visusminderung ist das diabetische Makulaödem, bei der proliferativen Form zusätzlich die Glaskörperblutung. Die Therapie des diabetischen Makulaödems erfolgt heute überwiegend durch die Behandlung mittels intravitreal applizierten

Hemmstoffen des vascular endothelial growth factors (VEGF) (z.B. Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept) oder intravitreale Injektion von Corticosteroiden (Dexamethason, Fluocinolon). Die proliferative diabetische Retinopathie wird in der Regel mittels panretinaler Laserkoagulation behandelt, auch der Einsatz von VEGF-Hemmstoffen spielt heute hier eine zunehmende Rolle.[7]

Bei den venösen retinalen Gefäßverschlüssen wird zwischen dem Zentralvenenverschluss und den häufigeren Venenastverschlüssen unterschieden. Letztere werden für den Patienten in Form einer akuten Visusminderung i.d.R. nur evident, sofern sie das Abflussgebiet der Makula betreffen. Venöse Gefäßverschlüsse der Netzhaut unterteilt man in die häufigere nicht-ischämische und die seltenere ischämische Form. Bei ischämischen Verschlüssen besteht aufgrund eines deutlichen Kapillargefäßverlustes im vorgeschalteten Abflussgebiet eine reduzierte Prognose bezüglich der Sehschärfe.[8] Hauptursachen für die Visusminderung sind neben einer möglichen Ischämie das Auftreten eines zystoiden Makulaödems. Während bei einem venösen retinalen Gefäßverschluss vor allem bei jungen Patienten unter dem 45. Lebensjahr die Abklärung hinsichtlich Hyperkoagulopathien zur Ursachenbestimmung wichtig ist, spielen bei Patienten über dem 45. Lebensjahr vor allem Atherosklerose, arterieller Hypertonus und lokale Risikofaktoren wie Glaukom eine Rolle. Wichtig ist ebenso die internistische Abklärung eines Diabetes mellitus sowie bei Vorliegen von erhöhtem Hämatokritwerten der Ausschluss eines Apnoe-Syndroms. [9, 10]

Die Therapie der venösen, retinalen Gefäßverschlüsse mit Makulaödem beinhaltet ebenso wie beim diabetischen Makulaödem heute die intravitreale Gabe von VEGF-Hemmstoffen oder Glukokortikoiden. Die

isovolämische Hemodilution mittels Plasmaexpander zur Behandlung eines hohen Hämatokrits wird vor allem in Mitteleuropa als eine zusätzliche Behandlungsoption bei Zentralvenenverschluss gesehen.[11] Arbeiten von Hansen et al zeigten Erfolge bei der Behandlung retinaler Gefäßverschlüsse.[12-15] Allerdings wird diese Therapieform weiterhin international nicht als allgemein anerkannt betrachtet.

Beim mindestens drei Monate persistierenden Makulaödem nach Venenastverschluss bestand die etablierte Therapie bis 2011 aufgrund der Daten aus der 1984 publizierte BVOS-Studie in einer diffusen milden Laserkoagulation der Makula.[16] Die funktionellen Ergebnisse dieser Behandlung waren mit 65% der Augen in der Behandlungsgruppe mit mindesten drei Zeilen Sehschärfengewinn überschaubar.

Ziel dieser Habilitationsarbeit war die Überprüfung neuer und heute teilweise etablierter therapeutischer Maßnahmen zur Behandlung retinaler Gefäßerkrankungen und die Überprüfung des Effekts der systemischen isovolämischen Hemodilution beim Zentralvenenverschluss. Da erhöhter Augeninnendruck einen bekannten Risikofaktor für das Auftreten venöser Gefäßverschlüsse der Netzhaut darstellt, erfolgte eine innovative Untersuchung der intraokularen Druckwerte während des häufigsten operativen Eingriffs in der Augenheilkunde der Cataractoperation.

2. Eigene Arbeiten zum Thema

2.1. Venöse Gefäßverschlüsse:

Intravitreal bevacizumab for the treatment of macular

ödema secondary to branch retinal vein occlusion – 2007 - Br J Ophthalmol

Thomas Christian Kreutzer, Claudia Alge, Armin Wolf, Daniel Kook, Johannes Burger, Rupert Strauss, Christian Kunze, Christos Haritoglou, Anselm Kampik, Siegfried Priglinger

Nachdem erste Arbeiten in Kurzserien Erfolge bei der Behandlung des Makulaödems nach venösen retinalen Gefäßverschlüssen mit intravitreal appliziertem Bevacizumab zeigten, erfolgte an der Augenklinik der LMU eine interventionelle, prospektive Fallserie mit dem Ziel der langfristigen Evaluation des Therapieerfolgs und der Sicherheit der Behandlung des Makulaödems mit intravitrealer Injektion von Bevacizumab nach venösem Venenastverschluss. Hierzu wurden 34 Augen von 34 Patienten mit unbehandeltem oder zuletzt vor mindestens sechs Monaten behandeltem, aber persistierendem Makulaödem nach Venenastverschluss kontrolliert in 4-wöchigem Abstand untersucht. Zu Beginn und nach vier Wochen erhielten alle Augen eine intravitreale Injektion von 1,25mg Bevacizumab, weitere Injektionen erfolgten bei fortwährendem Therapieerfolg und -bedarf und ausbleibenden Nebenwirkungen.

Wir konnten zeigen, dass sowohl frustran vorbehandelte als auch vor allem behandlungsnaive Augen mit Makulaödem nach Venenastverschluss von einer intravitrealen Bevacizumab-Therapie deutlich profitierten und dabei in kürzerer Zeit gegenüber der Laserbehandlung diese Behandlungsergebnisse erzielten.

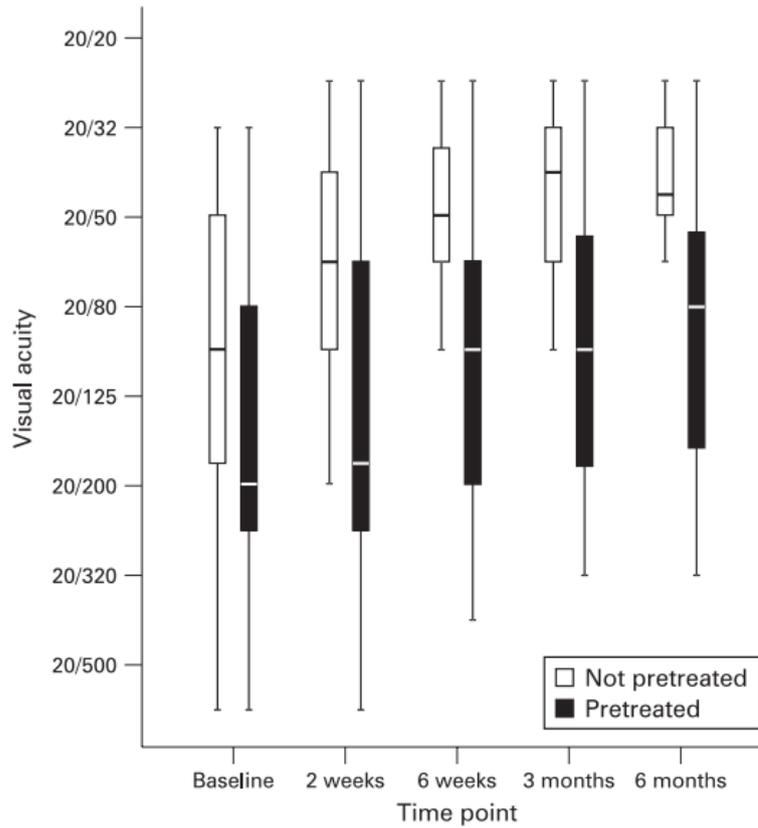


Figure 1 Comparison of visual acuity results between pretreated (n = 14) and non-pretreated (n = 20) cases of branch retinal vein occlusion.

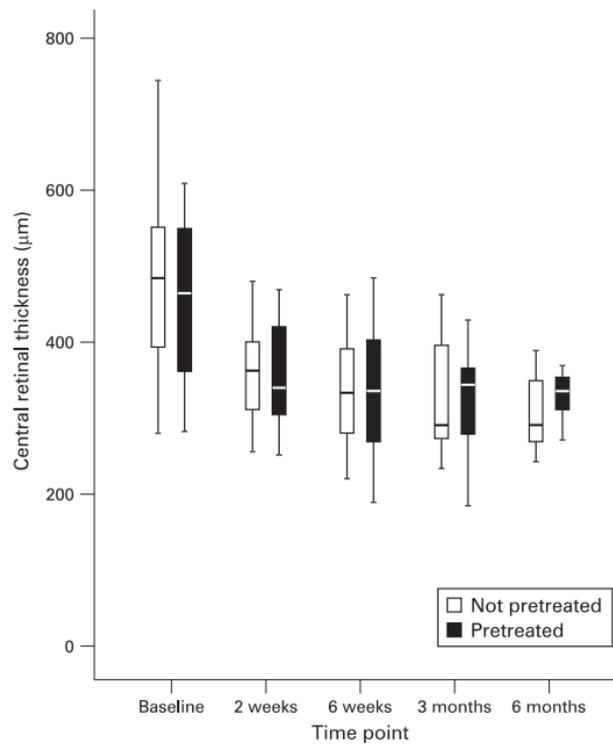


Figure 3 Comparison of central retinal thickness (measured by optical coherence tomography) between pretreated (n = 14) and non-pretreated (n = 20) cases of branch retinal vein occlusion.

INTRAVITREAL BEVACIZUMAB INJECTIONS FOR TREATMENT OF

CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION Six-Month Results of a Prospective Trial
- 2007 – Retina

SIEGFRIED G. PRIGLINGER, ARMIN H. WOLF, **THOMAS CHRISTIAN KREUTZER**,
DANIEL KOOK, ANJA HOFER, RUPERT STRAUSS, CLAUDIA S. ALGE, CHRISTIAN
KUNZE, CHRISTOS HARITOGLOU, ANSELM KAMPIK

Im gleichen Zeitraum erfolgte auch die interventionelle, prospektive und standardisierte Untersuchung der Sicherheit und des Therapieerfolgs von Patienten mit Makulaödem nach Zentralvenenverschluss mit intravitrealer Injektion von Bevacizumab. Eingeschlossen wurden 46 Augen von 46 Patienten nach zuletzt mindestens sechs Monate unbehandeltem oder behandlungsnaivem Zentralvenenverschluss. Sowohl ischämische als auch nicht ischämische Formen des Zentralvenenverschlusses wurden inkludiert. Die Patienten wurden sechs Monate alle vier Wochen standardisiert untersucht. Alle Augen erhielten zu Beginn und nach vier Wochen eine intravitreale Injektion von 1,25mg Bevacizumab, weitere Injektionen erfolgten bei fortwährendem Therapieerfolg und -bedarf und ausbleibenden Nebenwirkungen.

Wir konnten zeigen, dass sowohl ischämische als auch nicht ischämische Formen des Zentralvenenverschlusses von der Therapie profitierten. Insgesamt zeigten die funktionellen Therapieergebnisse verglichen mit der damals etablierten Therapie eine deutliche Prognoseverbesserung.

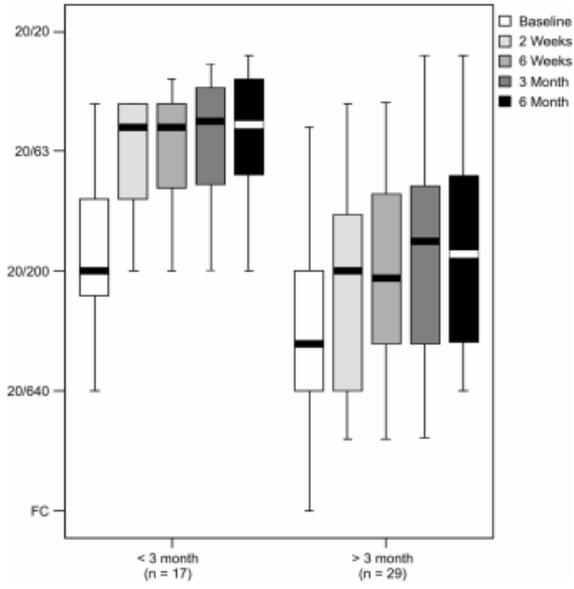


Fig. 2. Visual acuity (Snellen chart) depending on history of central retinal vein occlusion. FC, finger counting.

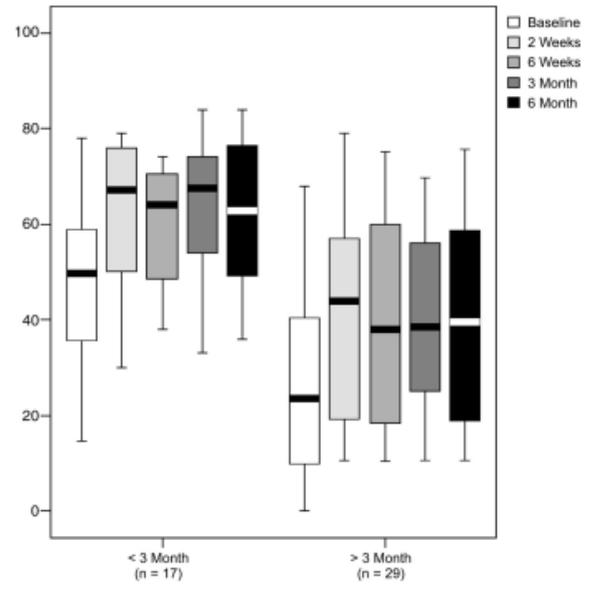


Fig. 3. Letter score on ETDRS charts depending on history of central retinal vein occlusion.

Intravitreal Ranibizumab versus Isovolemic Hemodilution in the Treatment of Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Results of a Prospective, Randomized, Multicenter Trial – 2015 – Ophthalmologica

Thomas C. Kreutzer, Armin Wolf, Martin Dirisamer, Rupert W. Strauss,
Paul Foerster, Nicolas Feltgen, Amelie Pielen, Lars-Olof Hattenbach,
Anselm Kampik, Siegfried G. Priglinger, RAVO Study Group

Nachdem 2007 die Zulassung von Ranibizumab (Lucentis®), ein monoklonales humanisiertes Antikörperfragment mit Hemmung aller Isoformen von VEGF-A für die Behandlung der exsudativen altersbedingten Makuladegeneration erfolgte, startete 2008 eine prospektive, randomisiert, kontrolliert, multizentrische, Untersucher initiierte Studie unter Leitung der Augenklinik der LMU, welche die Sicherheit und den Therapieerfolg einer Behandlung des frischen Makulaödems nach Zentralvenenverschluss mittels isovolämischer Hemodilution und einer sofort oder verzögert eingeleiteten intravitrealen Therapie mit Ranibizumab untersuchte. Studienzentren waren München, Linz, Freiburg und Ludwigshafen. Die 58 Augen von 58 Patienten wurden randomisiert in zwei Behandlungsgruppen aufgeteilt. Die Zuteilung erfolgte in die Behandlungsgruppen I (n=28) und II (n = 30) und die behandelten Augen wurden 12 Monate vier-wöchentlich untersucht und ggfls. behandelt. Patienten mussten eine Visusminderung aufgrund eines Makulaödems nach unbehandeltem Zentralvenenverschluss seit \leq acht Wochen aufweisen. Alle Patienten erhielten in den ersten acht Wochen eine isovolämische Hemodilution mit 6%-iger HEAS Lösung bis zu einem Zielhämatokrit von 36 Vol%. Augen in Gruppe I erhielten von Beginn an intravitreale Injektionen von 0,5mg Ranibizumab alle vier Wochen, während Augen in Gruppe II diese

Behandlung bei Bedarf ab der achten Studienwoche erhalten konnten. Eine Fortführung der intravitrealen Therapie erfolgte nach spezifischen Kriterien. Wir konnten zeigen, dass die intravitreale Therapie mit Ranibizumab zu ausgeprägten funktionellen Erfolgen bei der Behandlung des Makulaödems nach Zentralvenenverschluss führt. Die verzögerte Initiierung der intravitrealen Behandlung zeigte in Gruppe II nach 12 Monaten vergleichbare funktionelle Ergebnisse. Die funktionelle Verbesserung war jedoch überwiegend auf die Ranibizumab-Behandlung zurückzuführen.

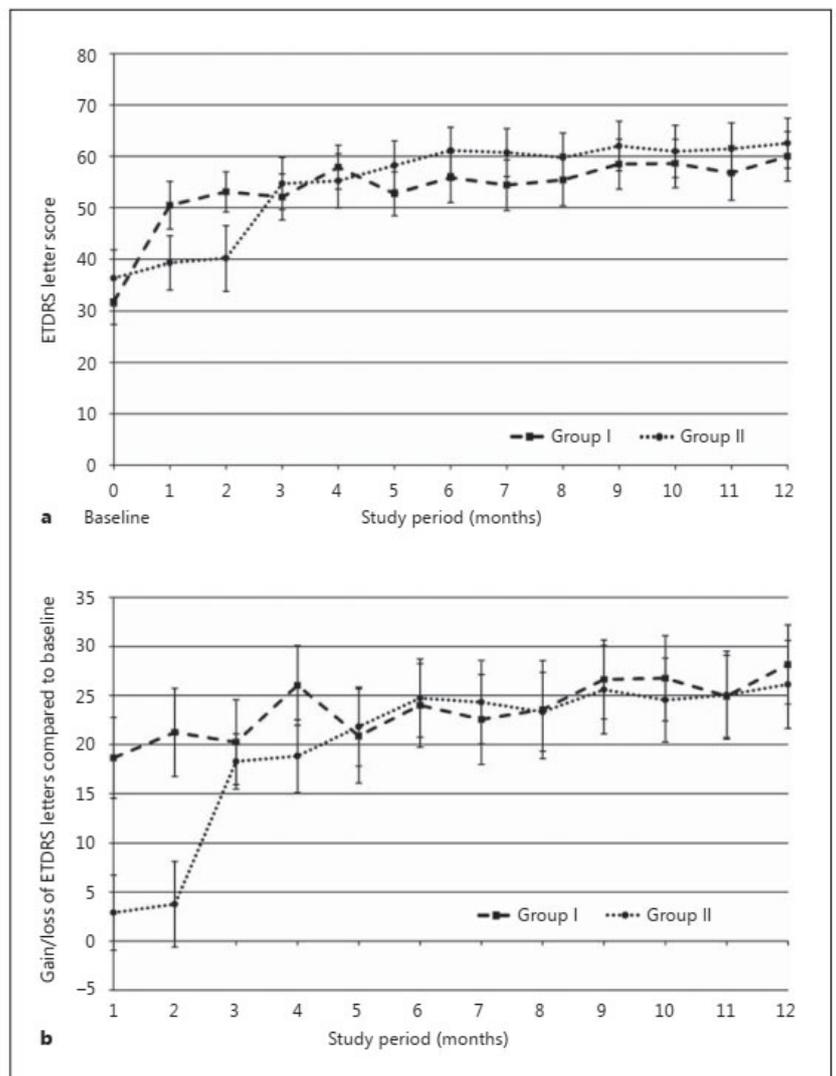


Fig. 1. a Mean ETDRS letter score (\pm SE) in group I (IH with prompt IVI of ranibizumab 0.5 mg) and group II (IH with IVI of ranibizumab 0.5 mg deferred for 2 months). **b** Mean change in best-corrected visual acuity in ETDRS letters (\pm SE) compared to baseline in group I and group II.

Entwicklung eines augenärztlichen klinischen Informationssystems für bettenführende Augenkliniken – 2015 – Ophthalmologe

Karsten U. Kortüm, Michael Müller, Andre Babenko, Anselm Kampik, **Thomas C Kreuzer**

Im Rahmen der Umstellung und Einrichtung einer digitalen Patientenakte an der Augenklinik des Klinikums der Universität München 2013, erfolgte eine Anpassung der Softwareoberfläche an die Bedürfnisse des Fachs Augenheilkunde. Diese hatte zum Ziel, die Dokumentation gegenüber der einer Papierakte möglichst nachzuempfinden und damit die bekannten Arbeitsabläufe möglichst wenig zu beeinflussen, jedoch ein Fundament für die standardisierte Erhebung von Befunddaten und Diagnostik zur weiteren wissenschaftlichen Auswertung zu verbessern. Darüber hinaus sollten die Vorteile der digitalen Dateneingabe durch Reduktion redundanter Erfassungen möglichst genutzt und der schnelle Zugriff auf Daten aus allen Bereichen der Augenklinik unterstützt werden.

Wir konnten die Prozesse der Datenerhebung unter teilstandardisierten Vorgaben in allen Spezialbereichen der Augenklinik bis in den Operationsbereich abbilden und dabei die Basis für eine zukünftige wissenschaftliche Nutzung unter Verbesserung der Arbeitsabläufe erreichen.

„Smart eye data“ Entwicklung eines Fundaments für medizinische Forschung
mittels Smart-Data Applikationen – 2016 – Ophthalmologe

Karsten Kortüm, Michael Müller, Christoph Hirneiß, Andre Babenko, Daniel Nasseh, Christoph Kern, Anselm Kampik, Siegfried Priglinger, **Thomas C. Kreuzer**

Um eine weitere wissenschaftliche Auswertung der seit 2013 nun digital vorhandenen Behandlungsdaten zu erreichen, mussten diagnostische, bildgebende Verfahren sowie Daten aus Behandlungszeiten vor der Digitalisierung miterfasst werden. Hierzu wurde die Einrichtung eines bildverarbeiteten PACS Speichersystems, welches die Informationen von bildgebenden Geräten in Zusammenarbeit mit der digitalen Patientenakte unter Austausch einer eindeutigen Patientenidentifikation speichert, eingerichtet. Numerische Daten aus Analysegeräten konnten über Nutzung verschiedener Exportschnittstellen in eine spezielle Forschungsdatenbank weitergereicht werden. Um eine möglichst schnelle und intuitive Auswertungsmöglichkeit zu schaffen, wurde eine speziell für die Smart Data Evaluation genutzte Softwarelösung Qlikview® angeschafft und die Oberfläche an die Bedürfnisse der Augenklinik angepasst. Da aus vordigitalen Zeiten gespeicherte Arztberichte mit einer gewissen Standardisierung im klinischen Informationssystem vorlagen, wurden diese ebenso mittels eines extra programmierten Skripts ausgelesen und in die Forschungsdatenbank übernommen.

Wir konnten die Möglichkeit für den Bau eines Datenfundaments aufzeigen, welches bildgebende und numerische Daten aus diagnostischen Geräten in Kombination mit den klinischen Befunden und dokumentierten Therapiemaßnahmen innerhalb einer universitären Augenklinik auslesen und in einer Forschungsdatenbank ablegen kann. Diese bildet die Möglichkeit

einer Vielzahl von Auswertungsoptionen auch seltener Erkrankungen über einen langen Behandlungszeitraum.

Inzidenz von Zentralvenen- und Venenastverschlüssen während der Fußballweltmeisterschaft 2014. Eine Datenbankanalyse. – 2016 – Ophthalmologe

Felice Lob, Karsten Kortüm, Michael Müller, Joseph März, Simon Leicht, Katrin Prause, Siegfried Priglinger, **Thomas C. Kreutzer**

Eine der ersten Auswertungen aus der neu erstellten Forschungsdatenbank war die Beurteilung der Prävalenz von venösen Gefäßverschlüssen der Netzhaut während der Fußballweltmeisterschaft 2014 im Vergleich zum gleichen Zeitraum ein Jahr zuvor. Hierzu wurde mithilfe der Forschungsdatenbank eine Auswertung durchgeführt, welche innerhalb eines der definierten Zeiträume alle neu diagnostizierten, venösen Gefäßverschlüsse an der Augenklinik detektierte.

Wir konnten zeigen, dass es während der Fußballweltmeisterschaft 2014 zu einem signifikanten Anstieg an in der Augenklinik der LMU diagnostizierten venösen Gefäßverschlüssen gegenüber dem Vorjahreszeitraum 2013 kam. Da bekannte Einflüsse wie Temperatur und damit verbundene Beeinflussung des Wasserhaushalts keinen entscheidenden Unterschied aufwiesen, scheinen noch unbekannte Faktoren eine mögliche Rolle beim Auftreten von Gefäßverschlüssen zu spielen.

LONG-TERM EFFECT OF INTRAVITREAL BEVACIZUMAB (AVASTIN) IN PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSE DIABETIC MACULAR EDEMA – 2008 – Retina

DANIEL KOOK, ARMIN WOLF, **THOMAS KREUTZER**, ALJOSCHA NEUBAUER, RUPERT STRAUSS, MICHAEL ULBIG, ANSLEM KAMPIK, CHRISTOS HARITOGLOU

Das chronische diabetische Makulaödem stellt eine Herausforderung für die ophthalmologische Therapie dar. Auch hier spielt VEGF in der Pathogenese eine entscheidende Rolle. Wir führten eine prospektive, nicht kontrollierte Fallserie bei Patienten mit therapierefraktärem oder nur geringfügig auf die bestehende Therapie ansprechendem, chronischen diabetischen Makulaödem durch eine investigative Behandlung mit intravitrealer Injektion von 1,25mg Bevacizumab durch. Wir konnten über einen Behandlungszeitraum von sechs und 12 Monaten zeigen, dass trotz hohem Anteil an schweren und zuvor therapiefrustranen Fällen mit ischämischem diabetischen Makulaödem ein Großteil der Augen von der Behandlung mit Bevacizumab profitierten. Die Studie war eine der ersten, welche auch über einen längeren Zeitraum einen Therapieerfolg durch eine Behandlung mit dem VEGF-Hemmstoff Bevacizumab nachweisen konnte.

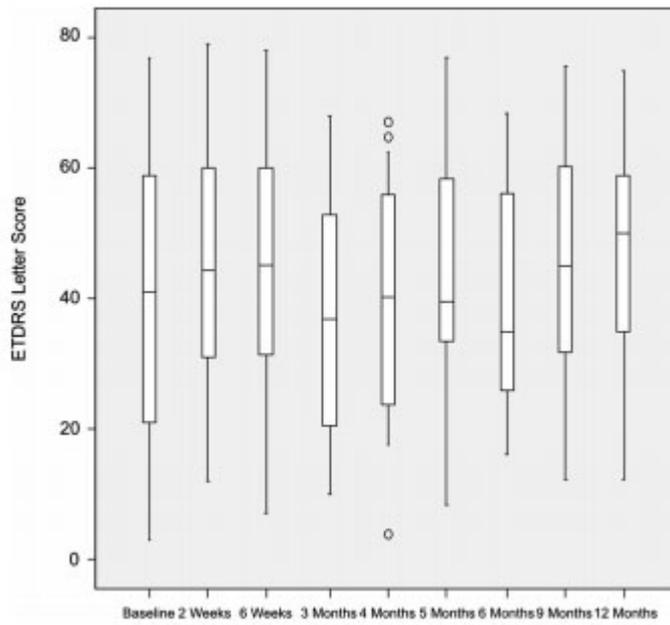


Fig. 1. Development of visual acuity (ETDRS letter score) evaluated from baseline until 12 months follow-up.

Comparison of Intravitreal Bevacizumab versus Triamcinolone for the Treatment of Diffuse Diabetic Macular Edema – 2010 – Ophthalmologica

Thomas C. Kreutzer, Rashid Al Saeidi, Daniel Kook, Armin Wolf,

Michael W. Ulbig, Aljoscha S. Neubauer, Christos Haritoglou

Die intravitreale Behandlung mit dem Steroid Triamcinolon in einer Konzentration von 4mg war lange eine der wenigen Alternativoptionen zu einer diffusen oder fokalen Laserbehandlung beim chronischen, diffusen diabetischen Makulaödem. Nachteile der lokalen Steroidtherapie bestanden in der Steigerung der Cataractentwicklung und möglicher Induktion eines Steroidglaukoms. Wir führten eine retrospektive, Fall- gematchte Untersuchung zum Vergleich einer einmaligen von Triamcinoloninjektion 4mg gegenüber einer dreimaligen, monatlichen Injektion von 1,25mg Bevacizumab bei diabetischem Makulaödem durch. Wir konnten zeigen, dass der Therapieerfolg einer einmaligen, intravitrealen Gabe von 4mg Triamconolonacetat einer dreimaligen monatlichen Gabe von 1,25mg Bevacizumab über einen Behandlungszeitraum von drei Monaten vergleichbar war. Dies ermöglichte weiterhin eine individualisierte, Risiko-/ Nutzen- basierte Therapieentscheidung bei Patienten mit chronisch, diffusem diabetischen Makulaödem.

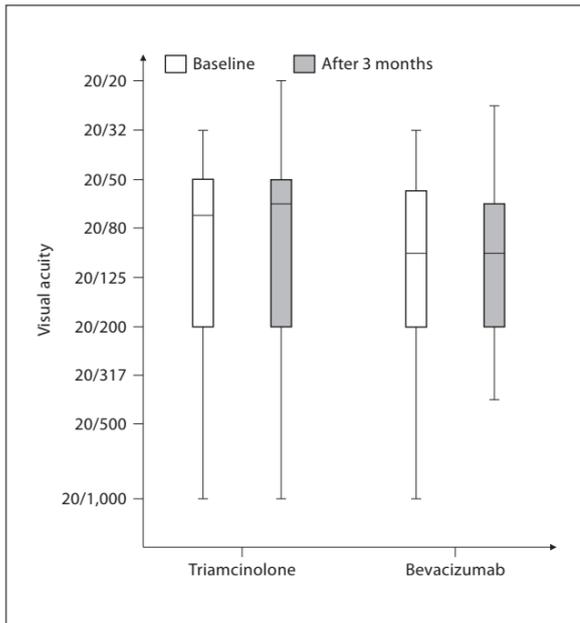


Fig. 3. Boxplot of CRT results measured by OCT comparing triamcinolone- and bevacizumab-treated eyes. Boxes represent values within the 25 and 75% percentile, while the line inside the box indicates the median.

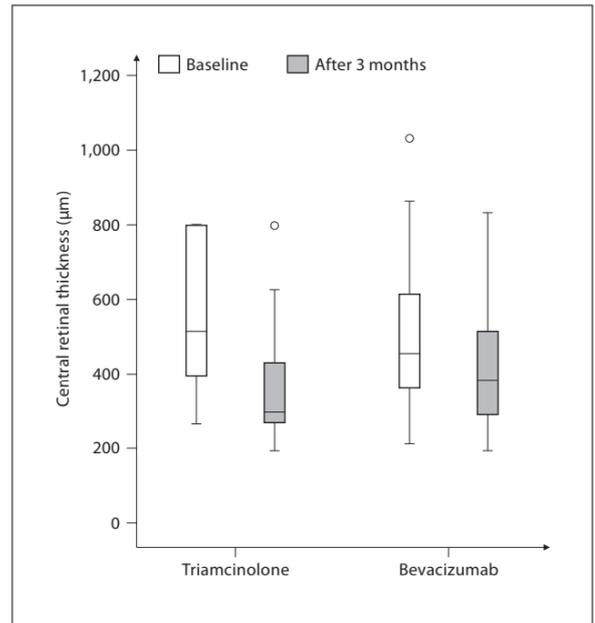


Fig. 4. Boxplot of VA scores comparing triamcinolone- and bevacizumab-treated eyes. Boxes represent values within the 25 and 75% percentile, while the line inside the box indicates the median.

3. Zusammenfassung:

Retinale vaskuläre Erkrankungen stellen weiterhin eine therapeutische Herausforderung in der Ophthalmologie dar. Makulaödem und Ischämie verursachen dabei relevante Visusminderung. Wir konnten in unseren Untersuchungen einen Beitrag leisten, neue Therapieansätze wie den Einsatz von Bevacizumab und Ranibizumab, welche der Ödembildung bei venösen Gefäßverschlüssen entgegenwirken, zu evaluieren. Der Effekt einer perfusionsfördernden Maßnahme beim Zentralvenenverschluss, wie der isovolämischen Hämodilution, wurde hierbei ebenso untersucht. Darüber hinaus konnten wir die Grundlage für eine zukünftige Evaluation möglicher Präventions- und Therapiemaßnahmen durch die Entwicklung einer Forschungsdatenbank mit Möglichkeit der selektiven Betrachtung spezifischer Patientenpopulationen zur Überprüfung neuer Therapieansätze schaffen.

4. Literaturverzeichnis:

1. Cogan, D.G., T. Kuwabara. *The mural cell in perspective*. Arch Ophthalmol, **1967**. 78(2): p. 133-9.
2. Kuwabara, T., D.G. Cogan. *Retinal vascular patterns. VII. Acellular change*. Invest Ophthalmol, **1965**. 4(6): p. 1049-64.
3. *Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-control Study Group*. Am J Ophthalmol, **1993**. 116(3): p. 286-96.
4. Martin, S.C., A. Butcher, N. Martin, J. Farmer, P.M. Dobson, W.A. Bartlett, A.F. Jones. *Cardiovascular risk assessment in patients with retinal vein occlusion*. Br J Ophthalmol, **2002**. 86(7): p. 774-6.
5. Writing Team for the Diabetes, C., I. Complications Trial/Epidemiology of Diabetes, G. Complications Research. *Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus*. JAMA, **2002**. 287(19): p. 2563-9.
6. Diabetes, C., I. Complications Trial/Epidemiology of Diabetes, G. Complications Research, J.M. Lachin, S. Genuth, P. Cleary, M.D. Davis, D.M. Nathan. *Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy*. N Engl J Med, **2000**. 342(6): p. 381-9.
7. Zhao, Y., R.P. Singh. *The role of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in the management of proliferative diabetic retinopathy*. Drugs Context, **2018**. 7: p. 212532.
8. Glacet-Bernard, A., G. Coscas, A. Chabanel, A. Zourdani, F. Lelong, M.M. Samama. *Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases*. Ophthalmology, **1996**. 103(4): p. 551-60.

9. Hayreh, S.S., B. Zimmerman, M.J. McCarthy, P. Podhajsky. *Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion*. Am J Ophthalmol, **2001**. 131(1): p. 61-77.
10. Hayreh, S.S., M.B. Zimmerman, P. Podhajsky. *Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics*. Am J Ophthalmol, **1994**. 117(4): p. 429-41.
11. Hansen, L.L. [*Treatment possibilities of central retinal vein occlusion*]. Ophthalmologie, **1994**. 91(1): p. 131-45.
12. Hansen, L.L., P. Danisevskis, H.R. Arntz, G. Hovener, M. Wiederholt. *A randomised prospective study on treatment of central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution and photocoagulation*. Br J Ophthalmol, **1985**. 69(2): p. 108-16.
13. Hansen, L.L., J. Wiek, M. Wiederholt. *A randomised prospective study of treatment of non-ischaemic central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution*. Br J Ophthalmol, **1989**. 73(11): p. 895-9.
14. Hansen, L.L., G. Hovener, C. Mercks, U. Tavakolian, M. Wiederholt. [*Isovolemic hemodilution in patients with retinal branch vein occlusion*]. Fortschr Ophthalmol, **1985**. 82(3): p. 290-2.
15. Hansen, L.L., J. Wiek, R. Arntz. [*Randomized study of the effect of isovolemic hemodilution in retinal branch vein occlusion*]. Fortschr Ophthalmol, **1988**. 85(5): p. 514-6.
16. *Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion*. The Branch Vein Occlusion Study Group. Am J Ophthalmol, **1984**. 98(3): p. 271-82.