

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Stefan Clemens

der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Niedermolekulares und unfraktioniertes Heparin in der Therapie venöser retinaler  
Verschlüsse – Eine retrospektive Analyse**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin  
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2011

vorgelegt von:  
Daniel Röschl  
geb. am: 13.04.1983  
in: Stade

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Stefan Clemens

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Gisbert Richard

Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Tag der Disputation: 24.05.2012

# Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| 1 Einleitung.....  | 6  |
| 1.1 Einleitung.....  | 6  |
| 1.2 Literaturübersicht.....  | 7  |
| 1.2.1 Epidemiologie.....   | 7  |
| 1.2.2 Einteilung.....  | 8  |
| 1.2.3 Klinisches Bild.....   | 9  |
| 1.2.4 Risikofaktoren.....  | 9  |
| 1.2.5 Ätiologie und Pathogenese.....   | 12 |
| 1.2.6 Visusentwicklung.....  | 14 |
| 1.2.7 Therapie.....  | 15 |
| 1.2.7.1 Laserkoagulation.....  | 15 |
| 1.2.7.2 Intravitreale Injektionen.....   | 16 |
| 1.2.7.3 Chirurgische Therapien.....  | 17 |
| 1.2.7.4 Medikamentöse Therapie.....  | 18 |
| 1.2.7.4.1 Hämodilutionstherapie.....   | 18 |
| 1.2.7.4.2 Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern.....                        | 18 |
| 1.2.7.4.3 Antikoagulation.....   | 19 |
| 1.2.7.4.3.1 Eigenschaften von unfraktioniertem und<br>niedermolekularem Heparin..... | 19 |
| 1.2.7.4.3.2 Therapie retinaler Venenverschlüsse mit Heparin.....                     | 20 |
| 1.3 Zielsetzung der Arbeit.....  | 22 |
| 2 Methoden und Patienten.....  | 23 |
| 2.1 Patienten.....   | 23 |
| 2.2 Ablauf der Behandlung.....   | 24 |
| 2.3 Methode.....   | 27 |
| 2.4 Statistische Auswertung.....   | 28 |
| 3 Ergebnisse.....  | 29 |
| 3.1 Ergebnisse der Gesamtpopulation.....   | 29 |

|   |    |
|---|----|
| 3.1.1 Risikofaktoren und Vorerkrankungen.....   | 29 |
| 3.1.2 Vorbestehende Medikation mit Antikoagulantien und<br>Thrombozytenaggregationshemmern..... | 30 |
| 3.1.3 Lokalisation der Venenverschlüsse.....  | 30 |
| 3.1.4 Ischämieverhalten.....  | 31 |
| 3.1.5 Visusentwicklung.....   | 32 |
| 3.1.6 Komplikationen.....   | 34 |
| 3.2 Ergebnisse der Therapiegruppen.....   | 35 |
| 3.2.1 Vergleichbarkeit der Therapiegruppen.....   | 35 |
| 3.2.2 Veränderung des Visus zwischen stationärer Aufnahme und letzter<br>Konsultation.....      | 36 |
| 3.2.3 Veränderungen des mittleren Visus.....  | 38 |
| 3.2.4 Komplikationen.....   | 44 |
| 4 Diskussion.....   | 48 |
| 4.1 Epidemiologische Charakteristika.....   | 48 |
| 4.2 Verschlusstyp und Verschlusslokalisation.....   | 49 |
| 4.3 Vorerkrankungen.....  | 50 |
| 4.4 Vorbestehende Medikation mit Antikoagulantien und<br>Thrombozytenaggregationshemmern.....   | 51 |
| 4.5 Visusentwicklung.....   | 52 |
| 4.6 Komplikationen.....   | 56 |
| 4.7 Vergleichbarkeit der Therapiegruppen und Einschränkungen der<br>Untersuchung.....           | 59 |
| 5 Zusammenfassung.....  | 61 |
| 6 Anhang.....   | 62 |
| 7 Literatur.....  | 63 |

## Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Mit retinalen Venenverschlüssen assoziierte Erkrankungen und Risikofaktoren.....                          | 11 |
| Tabelle 2: Vorerkrankungen.....  | 29 |
| Tabelle 3: Vorbestehende Medikation mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern.....                    | 30 |
| Tabelle 4: Ischämische bzw. nicht ischämische Verschlüsse.....   | 31 |
| Tabelle 5: Visusveränderung um zwei oder mehr Visusstufen.....   | 32 |
| Tabelle 6: Visusentwicklung.....   | 33 |
| Tabelle 7: Häufigkeit von Komplikationen.....  | 34 |
| Tabelle 8: Demographische Charakteristika der Therapiegruppen.....   | 35 |
| Tabelle 9: Verteilung der Vorerkrankungen innerhalb der Therapiegruppen.....   | 35 |
| Tabelle 10: Klinische Charakteristika der Therapiegruppen.....   | 35 |
| Tabelle 11: Visusveränderung zwischen erster und letzter Visusbestimmung<br>Alle Verschlüsse.....                    | 36 |
| Tabelle 12: Visusveränderung zwischen erster und letzter Visusbestimmung<br>Alle Zentralvenenverschlüsse.....        | 36 |
| Tabelle 13: Visusveränderung zwischen erster und letzter Visusbestimmung<br>Alle Venenastverschlüsse.....            | 36 |
| Tabelle 14: Visusveränderung zwischen erster und letzter Visusbestimmung<br>Alle ischämischen Verschlüsse.....       | 37 |
| Tabelle 15: Visusveränderung zwischen erster und letzter Visusbestimmung<br>Alle nicht ischämischen Verschlüsse..... | 37 |
| Tabelle 16: Visusentwicklung aller Verschlüsse.....  | 39 |
| Tabelle 17: Visusentwicklung der Zentralvenenverschlüsse.....  | 40 |
| Tabelle 18: Visusentwicklung der Venenastverschlüsse.....  | 41 |
| Tabelle 19: Visusentwicklung der ischämischen Verschlüsse.....   | 42 |
| Tabelle 20: Visusentwicklung der nicht ischämischen Verschlüsse.....   | 43 |
| Tabelle 21: Komplikationen aller Verschlüsse.....  | 45 |

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 22: Komplikationen aller Zentralvenenverschlüsse.....      | 46 |
| Tabelle 23: Komplikationen der Venenastverschlüsse.....            | 46 |
| Tabelle 24: Komplikationen der ischämischen Verschlüsse.....       | 47 |
| Tabelle 25: Komplikationen der nicht ischämischen Verschlüsse..... | 47 |
| Tabelle 26: Visusstufen.....                                       | 62 |

## Abkürzungsverzeichnis

|      |  |
|------|--|
| ACE  | Angiotensin Converting Enzyme            |
| aPTT | aktivierte Partielle Thromboplastinzeit  |
| ASS  | Acetylsalicylsäure                       |
| BVOS | Branch Vein Occlusion Study              |
| CVOS | Central Vein Occlusion Study             |
| HIT  | Heparininduzierte Thrombozytopenie       |
| IE   | Internationale Einheit                   |
| INR  | International Normalized Ratio           |
| KHK  | Koronare Herzkrankheit                   |
| NMH  | Niedermolekulares Heparin                |
| NV   | Neovaskularisationen                     |
| pAVK | periphere Arterielle Verschlusskrankheit |
| TVT  | tiefe Venenthrombose                     |
| UFH  | Unfraktioniertes Heparin                 |
| VAV  | Venenastverschluss                       |
| VEGF | Vascular Endothelial Growth Factor       |
| ZVV  | Zentralvenenverschluss                   |

# **1 Einleitung**

## **1.1 Einleitung**

Retinale Venenverschlüsse sind nach der Diabetischen Retinopathie die zweithäufigste Gefäßerkrankung des Auges und stellen somit eine bedeutende Ursache für einseitigen Visusverlust dar [73]. Obwohl seit längerem zahlreiche Therapieansätze bestehen, konnten nur wenige davon ihre Wirksamkeit in randomisierten kontrollierten Studien beweisen. Hierzu zählt in erster Linie die Laserkoagulation, die bereits seit mehreren Jahrzehnten fester Bestandteil der Therapie retinaler Venenverschlüsse ist. Zu den bisher weniger gut belegten Therapien gehört der Einsatz von Antikoagulantien bei frischen retinalen Venenverschlüssen [15, 70]. Nachdem in den letzten Jahren eine Überlegenheit von niedermolekularen Heparinen gegenüber ASS in kleineren Studien gezeigt werden konnte [1, 19–21], sollen in dieser Untersuchung das niedermolekulare Heparin Enoxaparin mit unfraktioniertem Heparin hinsichtlich Visusentwicklung und dem Auftreten von neovaskulären Komplikationen verglichen werden.



## **1.2 Literaturübersicht**

### **1.2.1 Epidemiologie**

Die Prävalenz retinaler Venenverschlüsse beträgt nach Ergebnissen populationsbasierter Studien 0,3% bis 1,6% [66, 97]. In einer großen Metaanalyse, in der die Daten von 68.751 Studienteilnehmern ausgewertet wurden, wird die Prävalenz mit 0,52% angegeben. Davon entfallen 0,44% auf Venenastverschlüsse und 0,08% auf Zentralvenenverschlüsse. Ausgehend von diesen Daten schätzen die Autoren, dass weltweit circa 16,4 Millionen Menschen von einem retinalen Venenverschluss betroffen sind [75].

Die 5-Jahres-Inzidenz der Erkrankung wird in der Beaver Dam Eye Study mit 0,8% angegeben [53]. In Übereinstimmung damit beträgt die 10-Jahres-Inzidenz in der Blue Mountains Eye Study 1,6%, wovon 1,2% auf Venenastverschlüsse und 0,4% auf Zentralvenenverschlüsse entfallen [14]. Während in populationsbasierten Studien keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Geschlechtsverteilung gefunden werden konnten [14, 53], waren in einer Untersuchung von Hayreh et al. überwiegend Männer von retinalen Venenverschlüssen betroffen. Der Männer/Frauen-Quotient betrug hier 1,2/1 [39]. Andere Autoren berichten, dass Patienten, die in jüngerem Lebensalter an retinalen Venenverschlüssen erkranken vorwiegend Männer sind [15, 25].

Sowohl Inzidenz als auch Prävalenz der Erkrankung nehmen mit steigendem Alter zu [14, 75]. Die meisten Venenverschlüsse ereignen sich zwischen dem 60. und dem 70. Lebensjahr [15]. Dementsprechend liegt das Durchschnittsalter in vielen klinischen Studien in diesem Bereich [11, 33, 49, 79, 87, 96]. Dennoch tritt ein beachtlicher Anteil der Venenverschlüsse auch in jüngerem Lebensalter auf. So ereignen sich 16% der Zentralvenenverschlüsse und 5% der Venenastverschlüsse bei Patienten unter 45 Jahren [39].

## 1.2.2 Einteilung

Nach der Verschlusslokalisation werden retinale Venenverschlüsse in Zentralvenenverschlüsse, Stammvenenverschlüsse, Hauptvenenastverschlüsse und makuläre Venenastverschlüsse eingeteilt. Stammvenenverschlüsse, die auch Hemizentralvenenverschlüsse genannt werden, betreffen die obere oder die untere Netzhauthälfte und werden durch einen Verschluss eines Venenstammes verursacht. Dies setzt eine anatomische Variante voraus, bei der sich die Zentralvene noch im Nervus opticus in einen oberen und unteren Venenstamm aufteilt [12, 38]. Hauptvenenastverschlüssen liegt ein Verschluss eines Quadranten versorgenden Venenastes zu Grunde. Dies ist in den meisten Fällen die Vena temporalis superior (44-66%), gefolgt von der Vena temporalis inferior (22-43%). Verschlüsse der Vena nasalis inferior (3%) und der Vena nasalis superior (1,5-2,7%) sind deutlich seltener [16, 73].

Des Weiteren lassen sich retinale Venenverschlüsse nach dem Ausmaß der Netzhautischämie einteilen. Diese Einteilung orientiert sich an den in der Fluoreszenzangiographie diagnostizierten Perfusionsausfällen. Nehmen diese beim Zentralvenenverschluss ein Netzhautareal von mehr als zehn Papillenflächen bzw. beim Venenastverschluss von mehr als 5 Papillenflächen ein oder bestehen Neovaskularisationen, so spricht man von einem ischämischen Verschluss. Andernfalls wird dieser als nicht ischämisch betrachtet [87]. Liegen großflächige Netzhauthämorrhagien vor, so kann die Fluoreszenzangiographie nicht zur Einteilung verwendet werden. Diese Verschlüsse stellen sich nach Resorption der Blutung oft als ischämisch heraus und weisen ähnlich wie die ischämischen Verschlüsse eine hohe Rate an Neovaskularisationen auf [87]. Mit funktionellen Untersuchungen wie der Visusbestimmung, der Perimetrie, des afferenten Pupillardefizits und der Elektroretinographie können dennoch indirekt Aussagen zur retinalen Ischämie gemacht werden [38].

Bei Diagnosestellung macht der Anteil der ischämischen Verschlüsse unter den Venenastverschlüssen in etwa zwei Drittel aus [73]. Bei den

Zentralvenenverschlüssen überwiegen im Kontrast dazu die nicht ischämischen Verschlüssen mit 64% gegenüber 36% [72]. Allerdings kommt es im weiteren Verlauf zur Konversion nicht ischämischer in ischämische Zentralvenenverschlüsse. Diese Konversionsrate wird in der Central Vein Occlusion Study nach vier Monaten auf 15% und nach drei Jahren auf 34% beziffert [88].

### **1.2.3 Klinisches Bild**

Die Diagnose eines retinalen Venenverschlusses kann ophthalmoskopisch gestellt werden. Beim Zentralvenenverschluss imponieren dilatierte und stark geschlängelte Venen, Cotton-Wool-Herde und retinale Exsudate. Die Netzhaut ist ödematös verändert, mit Ausbildung eines Papillen- und Makulaödems. Retinale Hämorrhagien können in unterschiedlichen Ausprägungen vorhanden sein, angefangen bei punkt- und fleckförmigen, über streifige bis hin zu flächenhaften Blutungen [13, 58]. Das Ausmaß dieser Befunde kann Hinweise auf das Vorliegen eines ischämischen bzw. nicht ischämischen Verschlusses liefern, wobei eine sichere Unterscheidung der beiden Verlaufsformen ophthalmoskopisch nicht möglich ist und in der Regel den Einsatz der Fluoreszenzangiographie erfordert[40]. Während die genannten Veränderungen beim Zentralvenenverschluss in allen Netzhautquadranten vorhanden sind, treten sie beim Venenastverschluss nur im Versorgungsgebiet des Venenastes auf [61].

### **1.2.4 Risikofaktoren**

In der Literatur werden zahlreiche Merkmale beschrieben, die mit dem Auftreten von retinalen Venenverschlüssen assoziiert sind. Nicht alle davon konnten als unabhängige Risikofaktoren bestätigt werden.

Im Bereich der systemischen Risikofaktoren liegt die beste Evidenz für die Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus vor [14, 53, 89, 90, 100]. Hayreh et al. konnten in einer großen prospektiven Studie zeigen, dass eine Arterielle

Hypertonie signifikant häufiger bei Venenastverschlüssen (59%) als bei Zentralvenenverschlüssen (40%) besteht [42]. In der Central Vein Occlusion Study wurde allerdings die Prävalenz der Arteriellen Hypertonie unter den Patienten mit Zentralvenenverschluss mit 61% deutlich höher beschrieben [88]. Da die Arterielle Hypertonie vor allem bei ischämischen Verlaufsformen des Zentralvenenverschlusses anzutreffen ist, kann sie möglicherweise auch einen Risikofaktor für einen ischämischen Verlauf darstellen [42]. Ein Diabetes mellitus findet sich bei 10% der Zentralvenenverschlüsse und bei 8,6% der Venenastverschlüsse [42].

Dyslipoproteinämie, Nikotinkonsum und Übergewicht werden zwar überwiegend, aber nicht von allen Autoren als Risikofaktoren bewertet [14, 42, 53, 89, 100]. Auch hinsichtlich der Bedeutung der meisten Koagulopathien als Risikofaktoren für retinale Venenverschlüsse herrscht in der Literatur kein Konsens [13, 30, 48, 94, 100]. In einer Metaanalyse vieler kleinerer Fall-Kontroll-Studien konnten Janssen et al. Hyperhomocysteinämie und Anti-Cardiolipin-Antikörper als Risikofaktoren bestätigen. Für die Faktor-V-Leiden-Mutation, den Methylentetrahydrofolatreduktase-Mangel und die Prothrombin-Genmutation konnte dagegen nur eine schwächere nicht statistisch signifikante Assoziation gezeigt werden [50].

Von den bisher beschriebenen systemischen Risikofaktoren lassen sich die lokalen bzw. okulären Risikofaktoren abgrenzen. Hier ist in erster Linie das primär chronische Offenwinkelglaukom zu nennen. Es besteht in 11-31% der Zentralvenenverschlüsse und konnte in zahlreichen Studien als Risikofaktor für diesen Verschlusstyp bestätigt werden [54, 58, 88, 90]. Für die Entstehung von Venenastverschlüssen scheint es keine pathogenetische Bedeutung zu haben [43]. Eine Aufstellung der systemischen und lokalen Risikofaktoren bzw. assoziierten Erkrankungen kann Tabelle 1 entnommen werden.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Dyslipoproteinämie
- Adipositas
- Nikotinabusus

Rheologische Besonderheiten

- Erhöhter Hämatokrit
- Erhöhte Viskosität
- Erhöhte Erythrozytenaggregation
- Erniedrigte Verformbarkeit der Erythrozyten

Blutgerinnungsstörungen

- Heteromocysteinämie
- Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
- Anti-Cardiolipin-Antikörper
- Faktor-V-Leiden-Mutation
- Faktor-VIII-Mangel

Hyperviskositätssyndrom

- Polyzythämia vera
- Makroglobulinämie
- Multipl. Myelom
- Leukämien

Lokale Risikofaktoren

- primär chronisches Offenwinkelglaukom
- Trauma
- retinale Vaskulitis
- Drusenpapille
- Papillenödem
- Arteriovenöse Malformation

Medikamente

- Diuretika
- Orale Kontrazeptiva

*Tabelle 1: Mit retinalen Venenverschlüssen assoziierte Erkrankungen und Risikofaktoren nach Hansen [32]*

## 1.2.5 Ätiologie und Pathogenese

Bei Erstbeschreibung des klinischen Bildes des Zentralvenenverschlusses 1855 durch Liebreich wurde dieses zunächst als „Apoplexia Retinae“ bezeichnet [60]. 1878 deutete Michel auf Grundlage von Fallbeobachtungen und histopathologischen Untersuchungen das Krankheitsbild als „spontane Thrombose der Vena Centralis“ [65]. Aufgrund der sich deutlich von der Phlebothrombose unterscheidenden Pathophysiologie wird aktuell der Begriff „retinaler Venenverschluss“ bevorzugt. Die Pathogenese der Erkrankung ist als multifaktoriell anzusehen, wobei die einzelnen Faktoren von Patient zu Patient einen unterschiedlichen Stellenwert einnehmen [38].

Große pathophysiologische Bedeutung kommt der mechanischen Kompression der Vene zu. Diese erfolgt in erster Linie durch die benachbarte meist arteriosklerotisch veränderte Arterie, welche gemeinsam mit der Vene in derselben bindegewebigen Hülle verläuft. Beim Venenastverschluss liegt der Verschluss in der Regel an einer arteriovenösen Kreuzungsstelle, bei der die Vene hinter der Arterie liegt [73]. Beim Zentralvenenverschluss konnten Green et al. in einer pathologischen Studie den Verschlussort der Zentralvene in der Nähe der Lamina cribrosa lokalisieren [29].

Ausgehend von anatomischen und fluoreszenzangiographischen Beobachtungen postuliert Hayreh, dass der Verschlussort nicht oder nur in den seltensten Fällen auf Höhe der Lamina cribrosa liegt, sondern in der Regel hinter dieser. Aufgrund der besseren Kollateralisierung der posterioren Vena centralis retinae nimmt der Ischämiegrad zu, je weiter anterior der Verschluss liegt [43].

Neben dem Einfluss der benachbarten Arterie kann das Lumen der Vene durch Endothelzellproliferation eingeengt werden. Bei vorbestehendem Glaukom übersteigt der intraokuläre Druck den Druck in der Zentralvene, so dass es im Bereich der Papille zur Kompression der Vene kommt [38].

Die Verringerung des Gefäßquerschnitts durch die oben genannte Faktoren führt

zu einer Stase des Blutflusses und zur Ausbildung eines Thrombus. Dies kann durch zwei weitere Faktoren begünstigt werden. Dies sind zum einen Endothelläsionen, die beispielsweise durch Traumata oder durch entzündliche Gefäßprozesse hervorgerufen werden [32]. Zum anderen tragen auch veränderte Eigenschaften des Blutes wie eine Erhöhung der Viskosität oder eine Hyperkoagulabilität zur Entstehung des Thrombus bei [38].

Für die Pathogenese von Zentralvenenverschlüssen sind darüber hinaus auch Blutdruckabfälle von Bedeutung. Liegt bereits eine relevante Einengung der Zentralvene vor, so kann bei einem Blutdruckabfall der Druck in der Zentralarterie dem in der Zentralvene entsprechen, was zu einem Erliegen des Blutflusses führt. Da es während der Nachtstunden physiologischerweise zu einem Blutdruckabfall kommt, treten Zentralvenenverschlüsse bevorzugt nachts auf [38, 41].

Durch die schlechtere Sauerstoffversorgung und die Erhöhung des Drucks in den Kapillaren kommt es zur Schädigung der Endothelzellen und zum Zusammenbrechen der Blut-Retina-Schranke [80]. Aufgrund der retinalen Ischämie wird Vascular endothelial growth factor (VEGF-A) ausgeschüttet. Dies führt über eine Steigerung der Gefäßpermeabilität zu einer Extravasation von Blutplasma und zur Ausbildung eines retinalen Ödems [51, 68], was bei einer Beteiligung der Makula mit einem Visusverlust verbunden ist [32]. Das retinale Ödem führt wiederum zu einer Verschlechterung der Mikrozirkulation, wodurch die retinale Ischämie verstärkt wird [51].

VEGF wirkt zudem als angiogenetischer Wachstumsfaktor und fördert so die Bildung von Neovaskularisationen [5]. Beim Zentralvenenverschluss treten diese bevorzugt an der Iris als Rubeosis iridis und im Kammerwinkel auf, wo sie den Kammerwasserabfluss behindern und so zu einem Sekundärglaukom führen können. Das Risiko für die Entwicklung eines Sekundärglaukoms liegt bei ischämischen Verschlüssen bei 45%, bezogen auf alle Zentralvenenverschlüsse sind dies circa 10% [43]. Bei Venenastverschlüssen ist diese Lokalisation der

Neovaskularisationen seltener. Sie treten hier bevorzugt in den vom Verschluss betroffenen Netzhautarealen als retinale oder papilläre Neovaskularisationen auf [38] und betreffen 22% der Venenastverschlüsse [86]. Eine weitere Komplikation retinaler Venenverschlüsse ist das Auftreten einer Glaskörperblutung. Als Blutungsquelle kommen hierbei zum einen retinale und papilläre Neovaskularisationen in Frage. Zum anderen kann auch eine retinale Blutung die Membrana limitans interna durchbrechen und so zu einer Glaskörperblutung führen [38].

### **1.2.6 Visusentwicklung**

Die Visusentwicklung ist bei Zentralvenenverschlüssen maßgeblich von der initialen Sehschärfe abhängig. So verbesserte sich in der CVOS bei 79% der Patienten der Visus nicht, wenn er initial weniger als 0,1 betrug. War der Visus dagegen 0,5 oder besser, so blieb er in 65% der Fälle in diesem Bereich. Patienten mit einem Visus von 0,1 bis 0,5 verbesserten sich in 19% der Fälle und verschlechterten sich in 37% der Fälle [88]. In einer Studie von Quinlan et al. konnten diese Beobachtungen bestätigt werden [72].

Für Venenastverschlüsse konnte in der BVOS ein Zusammenhang zwischen initialer Sehschärfe und Visusprognose nicht nachgewiesen werden. Hier verbesserte sich der Visus bei 37% und verschlechterte sich bei 17% der Patienten [85].



## 1.2.7 Therapie

### 1.2.7.1 Laserkoagulation

Mit der Lasertherapie bei retinalen Venenverschlüssen werden zwei Therapieziele verfolgt. Während die GRID-Lasertherapie eine Reduktion des Makulaödems anstrebt, soll bei der Scatter- und bei der panretinalen Laserkoagulation die Ischämie verringert und so das Auftreten von Neovaskularisationen vermindert werden.

In der Branch Vein Occlusion Study konnte bei Hauptvenenastverschlüssen mit Makulaödem, einem Verschlussalter von 3-18 Monaten und einem Visus unter 0,5 eine Visusverbesserung durch die GRID-Laserkoagulation nachgewiesen werden [85], so dass für diese Patienten eine Behandlungsempfehlung für die GRID-Laserkoagulation besteht [15]. Für entsprechend behandelte Zentralvenenverschlüsse konnte in der Central Vein Occlusion Study keine Visusverbesserung gezeigt werden [88].

Bei ischämischen Zentralvenenverschlüssen kann eine panretinale Laserkoagulation durchgeführt werden, um das Risiko für Neovaskularisationen zu senken [13]. Nach Ergebnissen der Central Vein Occlusion Study ist eine prophylaktische panretinale Laserkoagulation gegenüber der Durchführung bei bereits aufgetretener Rubeosis iridis nicht überlegen [88]. Dennoch wird Ihre Anwendung bei ausgedehnter Ischämie oder Complianceproblemen für sinnvoll erachtet [13, 78].

Bei Venenastverschlüssen mit ausgedehnten nicht perfundierten Arealen kann in diesen Netzhautabschnitten eine Scatter-Photokoagulation durchgeführt werden. In der Branch Vein Occlusion Study konnte diese Therapie das Auftreten von Glaskörperblutungen und Neovaskularisationen signifikant vermindern [86].

### **1.2.7.2 Intravitreale Injektionen**

Zur Behandlung des Makulaödems bei retinalen Venenverschlüssen besteht die Möglichkeit intravitrealer Injektionen von Corticosteroiden wie Triamcinolon oder Dexamethason oder VEGF-Inhibitoren wie Bevacizumab oder Ranibizumab. In zahlreichen klinischen Studien konnte die Wirksamkeit dieser Substanzen bewiesen werden, allerdings auch ihre begrenzte Wirkungsdauer, so dass oft wiederholte Nachinjektionen notwendig sind [13].

Corticosteroide vermindern die Gefäßpermeabilität und hemmen die Genexpression von VEGF. Als Nebenwirkung kann es zu Erhöhung des Augeninnendrucks bis hin zum Glaukom, zur Katarakt und in seltenen Fällen zur Endophthalmitis kommen [15]. Triamcinolon wurde in der prospektiven und randomisierten SCORE Studie untersucht. Hier zeigte sich eine signifikante Visusbesserung bei Zentralvenenverschlüssen [49], die aber bei Venenastverschlüssen nicht nachgewiesen werden konnte [79]. Dexamethason wird aufgrund der kurzen Halbwertszeit als slow release Applikation angewendet. In der GENEVA Studie gelang der Nachweis einer signifikanten Visusverbesserung bei der Therapie von Zentralvenen- und bei Venenastverschlüssen mit intravitrealem Dexamethason [31].

Die VEGF-Inhibitoren sind gegen VEGF gerichtete Antikörper, bzw. Antikörperfragmente, die den Vascular endothelial growth factor neutralisieren können [55] und so eine Rückbildung von Makulaödem und Neovaskularisationen ermöglichen [9, 17]. Im Vergleich zu den Corticosteroiden weisen sie ein günstigeres Nebenwirkungsprofil auf [2, 24]. Obwohl Bevacizumab (Avastin®) vielfach klinisch angewendet wurde, existieren bisher keine randomisierten kontrollierten Studien [13]. In zahlreichen retrospektiven oder prospektiven nicht kontrollierten Untersuchungen konnte eine Visusverbesserung festgestellt werden [46, 52, 55, 98].

Die Wirksamkeit des Antikörperfragments Ranibizumab (Lucentis®) bei Zentralvenen- und Venenastverschlüssen ist hingegen besser belegt [6, 8].

### **1.2.7.3 Chirurgische Therapien**

Chirurgische Therapien haben bei retinalen Venenverschlüssen eine untergeordnete Bedeutung und kommen nur in ausgewählten Einzelfällen zur Anwendung. Daher soll hier nur kurz auf die Radiäre Optikoneurotomie und auf die Sheathotomie eingegangen werden.

Bei der Radiären Optikoneurotomie (RON), die bei Zentralvenenverschlüssen angewendet werden kann, wird nach einer Vitrektomie der Skleraring am Papillenrand parallel zum Verlauf der Nervenfasern inzidiert, mit dem Ziel, den venösen Abstrom in der Zentralvene zu verbessern. Aufgrund der mit dem Eingriff verbundenen Risiken einer Bulbusperforation und einer Verletzung der Zentralarterie, sowie den häufig auftretenden Gesichtsfelddefekten, wurde das Verfahren in vielen Zentren wieder verlassen oder wird nur noch in ausgewählten Fällen angewendet [3, 13, 23].

Die Sheathotomie ist ein Verfahren zur Behandlung von Venenastverschlüssen, bei dem nach einer Vitrektomie die gemeinsame Adventitia von Arterie und Vene im Bereich der arteriovenösen Kreuzungsstelle gespalten und die beiden Gefäße voneinander getrennt werden. Es konnten positive Effekte auf die Entwicklung von Makulaödem und Sehschärfe verzeichnet werden [23]. Allerdings zeigen zwei kleine randomisierte kontrollierte Studien, dass diese Effekte nicht über die alleinige Wirkung einer Vitrektomie hinausgehen [56, 99].

#### **1.2.7.4 Medikamentöse Therapie**

##### **1.2.7.4.1 Hämodilutionstherapie**

Ziel der Hämodilutionstherapie ist es, den Hämatokrit zu senken und so über eine Verminderung der Blutviskosität die retinale Mikrozirkulation zu verbessern. Man unterscheidet hierbei die isovolämische von der hypervolämischen Hämodilution.

Bei der Hypervolämischen Hämodilution wird die Blutviskosität durch die Infusion eines Plasmaexpanders wie beispielsweise Hydroxyäthylstärke oder Dextran gesenkt. Eine stärkere Senkung wird bei der isovolämischen Hämodilution erreicht, bei der zusätzlich Aderlässe durchgeführt werden [15]. Als Zielhämatokrit werden meist Werte von 0,30 bis 0,38 angestrebt. Für die Hämodilutionstherapie konnte in zahlreichen kleineren randomisierten Studien eine moderate, aber signifikante Visusverbesserung gezeigt werden [11, 28, 35, 33, 34, 36, 96, 95], sodass ihr Einsatz bei frischen Zentralvenen- und Venenastverschlüssen empfohlen wird [13].

##### **1.2.7.4.2 Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern**

Thrombozytenaggregationshemmer sind integraler Bestandteil bei der Prophylaxe und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. Auf der Grundlage, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren für die Entstehung von retinalen Venenverschlüssen von zentraler Bedeutung sind, wurden Thrombozytenaggregationshemmer auch für diese Indikation angewandt. So finden sich in der Literatur einige Studien, die Behandlungserfolge mit Acetylsalicylsäure oder Ticlopidin beschreiben [47, 77]. Demgegenüber stehen Berichte von vermehrten retinalen Blutungen unter ASS, die den Verlauf der Erkrankung negativ beeinflussen [38]. Auch die Wirksamkeit von ASS in der Prophylaxe von retinalen Venenverschlüssen ist fraglich, zumal in der Beaver Dam Eye Study gezeigt werden konnte, dass ASS die Inzidenz von retinalen Venenverschlüssen nicht senkt [53]. In einer Fall-Kontroll-Studie wird ASS sogar

als Risikofaktor für die Entstehung von Zentralvenenverschlüssen betrachtet [54]. Somit wird vom Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern zur Therapie von retinalen Venenverschlüssen abgeraten, sofern sie nicht aus internistischer Sicht indiziert sind [15, 63].

### **1.2.7.4.3 Antikoagulation**

#### **1.2.7.4.3.1 Eigenschaften von unfraktioniertem und niedermolekularem Heparin**

Heparin ist ein Glucosaminoglycan, das natürlicherweise in den Sekretgranula von Mastzellen vorkommt. Nach Bindung an Antithrombin kann es dessen Wirkung verstärken und so die Blutgerinnung hemmen. Pharmakologische Bedeutung haben unfraktioniertes Heparin und niedermolekulares Heparin. Ersteres ist ähnlich dem natürlich vorkommenden Heparin eine heterogene Mischung von Glucosaminoglykanen unterschiedlicher Kettenlänge. Niedermolekulares Heparin setzt sich dagegen ausschließlich aus kurzkettigen Heparinmolekülen zusammen und entfaltet seine gerinnungshemmende Wirkung vornehmlich über die Hemmung des Gerinnungsfaktors Xa [69].

In der klinischen Anwendung zeichnet sich niedermolekulares Heparin gegenüber unfraktioniertem durch eine längere Halbwertszeit und ein gleichmäßigeres Wirkungsprofil aus, was eine Anwendung ohne regelmäßige Bestimmung der Gerinnungsparameter ermöglicht [69]. Darüber hinaus tritt die gefürchtetste Komplikation der Therapie mit unfraktioniertem Heparin, die Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT), unter niedermolekularem Heparin bedeutend seltener auf [62].

Seit der Einführung niedermolekularer Heparine haben diese das unfraktionierte Heparin bereits in vielen Anwendungsgebieten verdrängt. So konnte gezeigt werden, dass ihre Anwendung zur Thromboseprophylaxe [26, 27] und zur Therapie der tiefen Beinvenenthrombose [4, 74] effektiver und sicherer als die Behandlung mit unfraktioniertem Heparin ist. Bei der Therapie der

Lungenembolie sind beide Behandlungen gleichwertig [81].

In zahlreichen experimentellen Arbeiten konnte eine enge Verknüpfung des Stoffwechsels der Blutgerinnung mit dem der Angiogenese nachgewiesen werden. So interagieren Heparine mit einer Vielzahl von Angiogenesefaktoren, darunter auch Vascular endothelial growth factor (VEGF-A) [69]. Dabei konnte gezeigt werden, dass Heparinfragmente geringer Kettenlänge die Rezeptorbindung von VEGF-A inhibieren, während sie bei Heparinfragmenten größerer Kettenlänge verstärkt wird [69, 82]. Die Bedeutung dieser Mechanismen für die Entstehung okulärer Neovaskularisationen ist allerdings noch unklar.

#### **1.2.7.4.3.2 Therapie retinaler Venenverschlüsse mit Heparin**

Im Jahr 1938 wurde die erste therapeutische Anwendung von unfraktioniertem Heparin bei einem Zentralvenenverschluss von Holmin et al. beschrieben [45]. Vannas et al. publizierten 1966 eine große kontrollierte, aber nicht randomisierte Studie, bei der die Behandlung mit Heparin, die Behandlung mit Heparin und Vitamin-K-Antagonisten und die Behandlung ohne Antikoagulantien miteinander verglichen wurden. Hier zeigte sich ein Vorteil der beiden mit Antikoagulantien behandelten Gruppen bezüglich der Visusentwicklung und des Auftretens des Sekundärglaukoms [93]. Demgegenüber existieren auch Studien, in denen eine Anwendung von Heparin nicht mit einer Visusverbesserung verbunden war [71]. Aufgrund des Mangels an großen kontrollierten und randomisierten Studien und der Beobachtungen von vermehrten retinalen Hämorrhagien unter Antikoagulantien [38] ist der Einsatz von unfraktioniertem Heparin bei retinalen Venenverschlüssen nach wie vor umstritten [15, 70].

Seit ihrer Markteinführung wurden auch niedermolekulare Heparine zunehmend in der Therapie retinaler Venenverschlüsse eingesetzt. Hierzu waren zunächst nur Daten aus kleineren Fallserien verfügbar, welche eine positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs nahelegten [76, 84].

Seit dem Jahr 2008 sind auch randomisierte kontrollierte Studien publiziert

worden, in denen der therapeutische Einsatz von niedermolekularem Heparin mit der Gabe von ASS verglichen wurde. Farahvash et al. randomisierten 93 Patienten mit frischen Zentralvenenverschlüssen auf zwei Therapiegruppen, in denen Dalteparin bzw. ASS über 20 Tage verabreicht wurden. Nach einer Nachbeobachtungszeit von sechs Monaten konnte in der Dalteparin-Gruppe ein besserer Visus und ein selteneres Auftreten einer Rubeosis iridis nachgewiesen werden [19, 20]. In einer entsprechenden Studie an 87 Venenastverschlüssen bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Therapiegruppen [21].

Ageno et al. verglichen bei 67 retinalen Venenverschlüssen eine Behandlung mit Parnaparin mit der Gabe von ASS. Hier zeigte sich nach 6 Monaten ebenfalls eine verbesserte Visusentwicklung [1].

In einem Review [83] und einer Metaanalyse [59] dieser drei Studien konnten die positiven Ergebnisse bestätigt werden, wobei die Evidenz nach Ansicht der Autoren aufgrund methodischer Schwächen und der begrenzten Größe der Studien nicht ausreicht um eine eindeutige Therapieempfehlung aussprechen zu können.

### **1.3 Zielsetzung der Arbeit**

Obwohl Antikoagulantien seit über 70 Jahren in der Therapie retinaler Venenverschlüsse Verwendung finden, ist ihr Einsatz nach wie vor umstritten [13, 15, 38]. Die zuvor angeführten Studien [1, 19–21], machen eine therapeutische Überlegenheit niedermolekularer Heparine gegenüber ASS wahrscheinlich. Dass dies auf positive Effekte der niedermolekularen Heparine zurückzuführen ist und nicht auf negative Effekte von ASS ist bislang nur eine Annahme, da Studien, die niedermolekulare Heparine mit Placebo, mit unfraktioniertem Heparin oder mit anderen Antikoagulantien vergleichen, nicht verfügbar sind [59].

In der vorliegenden Arbeit soll die Therapie retinaler Venenverschlüsse mit niedermolekularem Heparin der Behandlung mit unfraktioniertem Heparin gegenübergestellt werden. Ziel der Arbeit ist es dabei, Aussagen über Unterschiede bezüglich Visusentwicklung und neovaskulären Komplikationen zu treffen.

Darüber hinaus soll das untersuchte Patientengut hinsichtlich demographischer und klinischer Eigenschaften charakterisiert werden.



## 2 Methoden und Patienten

### 2.1 Patienten

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive vergleichende Untersuchung. Hierfür wurden die Krankenakten aller Patienten ausgewertet, die zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2008 wegen eines retinalen Venenverschlusses an der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Greifswald stationär behandelt wurden.

Als weiteres Einschlusskriterium wurde mindestens eine ambulante Nachkontrolle gefordert.

Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein eines Sekundärglaukoms oder einer Diabetischen Retinopathie bei Erstvorstellung. Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, deren Venenverschluss bei Aufnahme laut anamnestischer Angaben bereits älter als sechs Wochen war.

Der Beobachtungszeitraum umfasste mindestens einen Monat und wurde auf 48 Monate begrenzt. Unter der Berücksichtigung aller Verschlüsse lag er bei durchschnittlich  $13,7 \pm 9,8$  Monaten, bei den Venenastverschlüssen betrug er  $14,3 \pm 10,2$  und bei den Zentralvenenverschlüssen  $13,0 \pm 9,6$  Monate.

Bei Frauen ereigneten sich 27 Verschlüsse (40,9%) gegenüber 39 Verschlüssen (59,1%) bei Männern. Das Alter zum Zeitpunkt des Verschlusses lag zwischen 26 und 93 Jahren und betrug im Mittel  $65,8 \pm 14,0$  Jahre (Venenastverschlüsse:  $\bar{x}$   $65,2 \pm 14,3$ , Zentralvenenverschlüsse:  $\bar{x}$   $66,4 \pm 13,8$ ). Die Patienten, die 50 Jahre oder jünger waren, waren in 63,6 % der Fälle männlich.

Erlitt ein Patient ein Rezidiv oder einen retinalen Venenverschluss auf der Gegenseite, so wurde dieser als gesonderter Fall betrachtet. Dementsprechend wurden 65 Verschlüsse an 64 Augen von 63 Patienten untersucht.

## **2.2 Ablauf der Behandlung**

Bei Aufnahme sowie jeder Kontrolluntersuchung wurde bei allen Patienten der Visus mit dem Sehzeichenprojektor Nidek CP670 aus einer Entfernung von sechs Metern oder mit Lesetafeln der Firma Oculus bestimmt. Der Augenninnendruck wurde mit der Applanationstonometrie nach Goldmann gemessen. Eine Untersuchung des vorderen Augenabschnitts und des Augenhintergrundes in Mydriasis erfolgte mit Hilfe der Spaltlampe und der indirekten Ophthalmoskopie. Die weitere Diagnostik im Verlauf des stationären Aufenthaltes umfasste Laboruntersuchungen, Fundusfotografie und gegebenenfalls eine Doppler-Sonographie der Halsgefäße. Sofern eine Quantifizierung des Makulaödems sinnvoll erschien, wurde eine optische Kohärenztomographie (OCT) durchgeführt. Mithilfe der Fluoreszenzangiographie wurde das Ausmaß der Ischämie festgestellt. Wurden dabei bei einem Zentralvenenverschluss avaskuläre Areale mit einem Durchmesser von zehn Papillenflächen festgestellt oder bei einem Venenastverschluss von fünf Papillenflächen, so wurde der Verschluss als ischämisch klassifiziert. Wenn keine Fluoreszenzangiographie vorlag, orientierte sich diese Einteilung an der Netzhautfotografie.

Während des zehntägigen stationären Aufenthaltes wurden die Patienten mit einer Hämodilutionsbehandlung und einer Antikoagulation behandelt.

Die Hämodilutionstherapie war entweder isovolämisch oder hypervolämisch. Eine isovolämische Hämodilution wurde durchgeführt, wenn der Hämatokrit größer als 0,42 war und keine Kontraindikationen für diese Behandlung vorlagen. Als Kontraindikationen galten Anämie, respiratorische Insuffizienz, ein wenige Monate zurückliegender Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, schwere hämorrhagische Diathese und ein reduzierter Allgemeinzustand. Bei der überwiegenden Anzahl der Patienten war der Hämatokritwert allerdings kleiner als 0,42 oder es lagen Kontraindikationen für die isovolämische Hämodilution vor, zumeist ein reduzierter Allgemeinzustand oder eine Anämie. In diesen Fällen fand eine hypervolämische Hämodilution statt.

Zusätzlich zur Hämodilutionsbehandlung wurden die Patienten für die Dauer des stationären Aufenthalts antikoaguliert. Dies geschah in der Regel mit dem niedermolekularen Heparin Enoxaparin-Natrium (Clexane®) oder mit unfraktioniertem Heparin (Heparin-Natrium-ratiopharm®).

Enoxaparin wurde in therapeutischer Dosierung (1mg/kg KG, 2 x täglich) subkutan appliziert.

Kam unfraktioniertes Heparin zur Anwendung, wurde es mit einem Perfusorsystem wie folgt dosiert:

5000 IE Heparin i.v. als Bolus, 1000 IE Heparin i.v. /Stunde.

Dabei wurde die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) in regelmäßigen Abständen bestimmt und die Erhaltungsdosis des Heparins angepasst, mit dem Ziel, eine Verlängerung der aPTT auf 50-70 Sekunden zu erreichen.

Bestand bei einem Patienten bereits eine orale Antikoagulation (z.B. mit Falithrom®), so wurde diese fortgeführt und auf eine weitere Antikoagulationsbehandlung verzichtet.

Gegen Ende des stationären Aufenthalts wurde in der Regel eine Rezidivprophylaxe mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS 100mg) oder mit einem Vitamin-K-Antagonisten (Falithrom®) eingeleitet. Diese Therapieentscheidung wurde individuell und unter Berücksichtigung eines internistischen Konsils getroffen. Eine Venenthrombose oder Lungenembolie in der Vorgeschichte oder ein Vorhofflimmern sprachen hier für die Anwendung von Falithrom®. Eine Koronare Herzkrankheit, eine periphere Arterielle Verschlusskrankheit, eine Sturzgefährdung, der Verdacht einer malignen Erkrankung oder Complianceprobleme führten eher zu einer Therapie mit ASS. Mitunter wurde auch auf eine Rezidivprophylaxe verzichtet, beispielsweise wenn der Patient unter einer Blutungsneigung litt.

Nach der Entlassung fanden die Kontrolluntersuchungen in der Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Greifswald statt. Ihre Häufigkeit folgte keinem festen Schema, sondern orientierte sich an der individuellen

Therapie- und Kontrollbedürftigkeit der Patienten.

Zur Vermeidung neovaskulärer Komplikationen wurde bei ischämischen Zentralvenenverschlüssen eine prophylaktische panretinale Laserkoagulation durchgeführt. Dies geschah in der Regel nach 4-12 Wochen, sobald sich eine Resorption der retinalen Blutungen abzeichnete, spätestens jedoch bei Feststellung einer Rubeosis iridis. Analog dazu wurden Patienten mit ischämischen Venenastverschluss mit einer prophylaktischen „Scatter“-Laserkoagulation behandelt. Lag bei erhaltener Perfusion der Makularegion ein visusminderndes Makulaödem vor, so wurde bei Venenastverschlüssen eine „Grid“-Laserkoagulation durchgeführt.

Für Augen mit chronisch-cystoidem Makulaödem bestand die Möglichkeit intravitrealer Injektionen von Triamcinolon (8mg) oder Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>, 0,05mg). Bei besonders schweren Verschlüssen erfolgte zeitnah eine Netzhaut-Kryokoagulation.

## **2.3 Methode**

Entsprechend ihrer Behandlung mit niedermolekularem oder unfraktioniertem Heparin wurden die Fälle in zwei Therapiegruppen eingeteilt, die im Folgenden als NMH-Gruppe und UFH-Gruppe bezeichnet werden. Erstere umfasste 40 Fälle, letztere 14. Des Weiteren wurde eine Subgruppenanalyse vorgenommen, bei der die Einteilung nach dem Ischämieverhalten bei Therapiebeginn (ischämisch gegenüber nicht ischämisch) und nach der Verschlusslokalisation (Venenastverschluss gegenüber Zentralvenenverschluss) erfolgte. Die Verschlüsse in der Gruppe der Venenastverschlüsse betrafen dabei die obere oder untere Netzhauthälfte (Stammvenenverschluss), einen Netzhautquadranten (Hauptvenenastverschluss) oder ausschließlich den Bereich der Makula (makulärer Venenastverschluss).

Bei der Auswertung der Krankenakten ging jeweils der bestkorrigierte Visus zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, zur Entlassung, nach drei, sechs, neun und zwölf Monaten in die Analyse ein, sowie der Visus bei der letzten Konsultation. Da die ambulanten Kontrolluntersuchungen nicht exakt am 90., 180., 270. und 360. Tag stattfanden, wurde hier jeweils der Visus der Kontrolle verwendet, die diesen Daten am nächsten kam. Dabei wurde eine Abweichung von maximal 45 Tagen toleriert.

Für die Untersuchung der Visusentwicklung wurden Mittelwert und Standardabweichung ermittelt. Dies ist insofern problematisch, als dass die Angabe des arithmetischen Mittels metrisch skalierten Größen vorbehalten ist. Da es sich beim Visus aber um eine ordinal skalierte Größe handelt, wäre die Angabe des Medians korrekter [92]. In der vorliegenden Arbeit wurden dennoch Mittelwert und Standardabweichung verwendet, um eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Veröffentlichungen zu gewährleisten.

Aufgrund dieser Problematik wurde zusätzlich ein anderes Verfahren zur Beurteilung von Visusveränderungen verwendet. So wurde bei jedem Venenverschluss untersucht, ob sich zwischen erster und letzter Visuskontrolle der

Visus wesentlich verbessert bzw. verschlechtert hatte.

Hierbei galt eine Steigerung des Visus um zwei oder mehr Stufen als

Verbesserung, eine Minderung um zwei oder mehr Stufen als Verschlechterung.

Die sich an der DIN EN ISO 8596 orientierenden Visusstufen sind der Tabelle 26 im Anhang zu entnehmen.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Herrn Dr. rer. nat.

Kolyschkow des Universitätsrechenzentrums Greifswald.

Für jegliche Berechnungen wurde SPSS® Version 16.0 verwendet. Metrische

Variablen wurden dabei mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf

Normalverteilung untersucht. Da die Visusergebnisse nicht normalverteilt waren,

kamen hier als nicht-parametrische Tests der Wilcoxon Test für verbundene

Stichproben bzw. der Whitney-Mann-U-Test für unverbundene Stichproben zur

Anwendung. Exakte Modifikationen dieser Tests wurden angewendet, wenn es

sich um kleine Stichproben handelte. Bei allen binären Variablen wie

beispielsweise dem Vorhandensein eines Sekundärglaukoms wurde der Exakte

Test nach Fisher verwendet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Ergebnisse der Gesamtpopulation

#### 3.1.1 Risikofaktoren und Vorerkrankungen

Die häufigste im Patientenkollektiv gefundene Vorerkrankung war mit 86,7 % (n=56) die Arterielle Hypertonie. Weitere wesentliche Vorerkrankungen waren der Diabetes mellitus mit 24,6% (n=16), das Glaukom mit 21,5% (n=14) und die Koronare Herzkrankheit mit 20% (n=13). Eine tiefe Beinvenenthrombose, eine periphere Arterielle Verschlusskrankheit oder ein Apoplex fand sich dagegen seltener in der Anamnese. Ein Patient hatte mit einem Morbus Bechterew eine Vorerkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis. Eine Drusenpapille ließ sich bei keinem Patienten diagnostizieren.

|            | Art. Hypertonie | Diabetes mellitus | Koronare Herzkrankheit | Apoplex    | pAVK       | Beinvenenthrombose | Glaukom      |
|------------|-----------------|-------------------|------------------------|------------|------------|--------------------|--------------|
| Häufigkeit | 86,2% (n=56)    | 24,6% (n=16)      | 20% (n=13)             | 4,6% (n=3) | 4,6% (n=3) | 10,8% (n=7)        | 21,5% (n=14) |

Tabelle 2: Vorerkrankungen

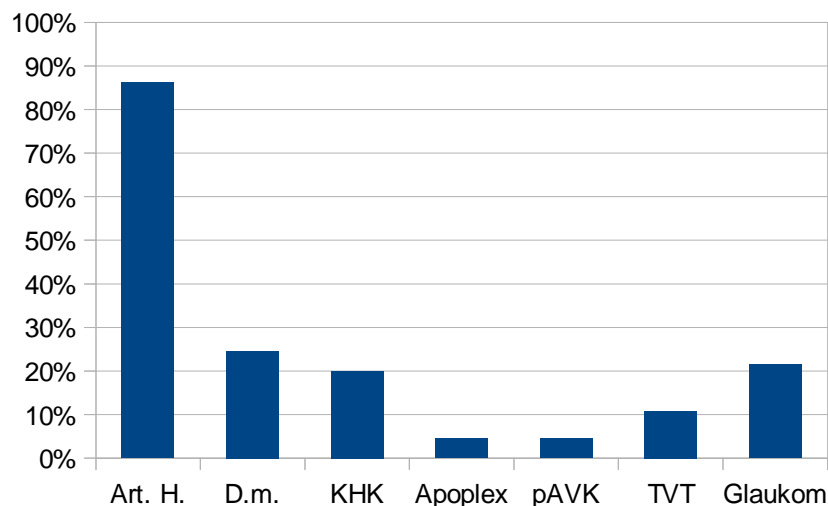


Abbildung 1: Häufigkeit von Vorerkrankungen

Art. H.: Arterielle Hypertonie, D.m.: Diabetes mellitus, KHK: Koronare Herzkrankheit, pAVK: periphere Arterielle Verschlusskrankheit, TVT: tiefe Beinvenenthrombose

### 3.1.2 Vorbestehende Medikation mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern

Ein erheblicher Anteil der Patienten (43,1%, n=28) war mit gerinnungshemmenden Medikamenten vorbehandelt. Dabei handelte es sich um Acetylsalicylsäure (ASS 100mg/d) (30,6%, n=20), Clopidogrel (Plavix® 75mg/d) (4,6%, n=3) und Phenprocoumon (Falithrom®) (9,2%, n=6). Hierbei bestand bei einem Patienten mit der Einnahme von ASS und Clopidogrel eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung. Bei den mit Phenprocoumon behandelten Patienten betrug die mittlere INR  $2,6 \pm 0,50$ . Fünf dieser sechs Patienten waren zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme mit einer INR > 2 wirksam antikoaguliert.

|            | ASS, 100 mg/d | Clopidogrel, 75 mg/d | Phenprocoumon |
|------------|---------------|----------------------|---------------|
| Häufigkeit | 30,6% (n=20)  | 4,6% (n=3)           | 9,2% (n=6)    |

Tabelle 3: Vorbestehende Medikation mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern

### 3.1.3 Lokalisation der Venenverschlüsse

Hinsichtlich der Seitenlokalisation waren beide Augen nahezu gleich häufig betroffen. Von den 65 Venenverschlüssen traten 33 (50,8%) am rechten Auge und 32 (49,2%) am linken Auge auf. Es handelte sich in 34 Fällen (52,3%) um Zentralvenenverschlüsse, in 31 Fällen um Venenastverschlüsse (47,7%). Letztere unterteilten sich in 14 Hauptvenenastverschlüsse (21,5%), 12 Stammvenenverschlüsse (18,5%) und 5 makuläre Venenastverschlüsse (7,7%).

Die Hauptvenenastverschlüsse waren überwiegend (85,7%, n=12) im temporal oberen Netzhautquadranten lokalisiert. In zwei Fällen (14,3%) war der temporal untere Quadrant betroffen. Verschlüsse an den nasalen Quadranten konnten nicht verzeichnet werden.

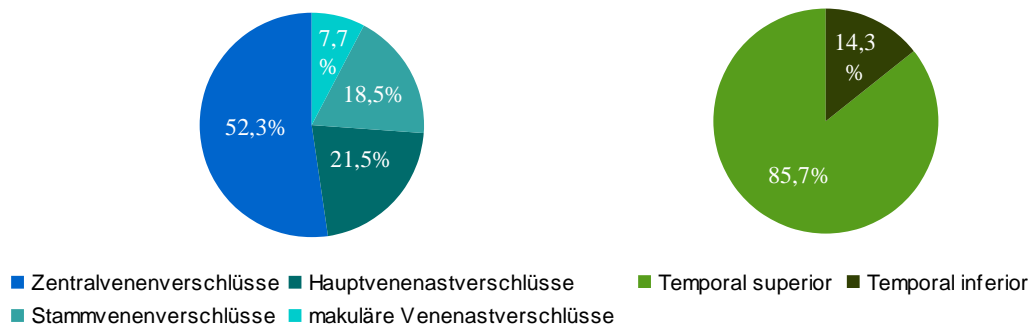


Abbildung 3: Verschlussstyp

Abbildung 2: Verschlusslokalisation

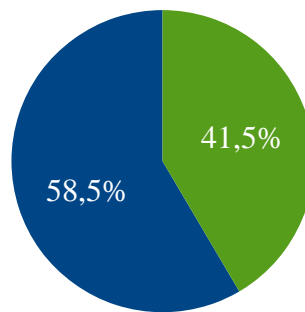


### 3.1.4 Ischämieverhalten

Die überwiegende Anzahl der untersuchten Venenverschlüsse (58,5%, n=38) wurden als ischämisch klassifiziert. Dies traf sowohl für die Gruppe der Zentralvenenverschlüsse (55,9%, n=19 ischämisch) als auch auf die Venenastverschlüsse (61,3%, n=19 ischämisch) zu.

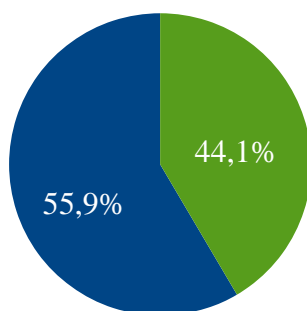
|                         | Ischämisch   | Nicht ischämisch |
|-------------------------|--------------|------------------|
| alle Verschlüsse        | 58,5% (n=38) | 41,5% (n=27)     |
| Zentralvenenverschlüsse | 55,9% (n=19) | 44,1% (n=15)     |
| Venenastverschlüsse     | 61,3% (n=19) | 38,7% (n=12)     |

Tabelle 4: Anteil ischämischer bzw. nicht ischämischer Verschlüsse



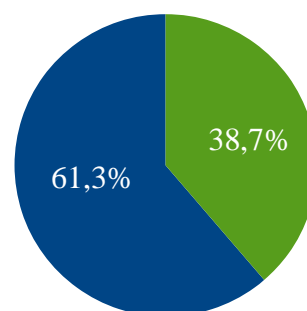
■ Ischämisch ■ Nicht ischämisch

Abbildung 4: Ischämieverhalten aller Verschlüsse



■ Ischämisch ■ Nicht ischämisch

Abbildung 5: Ischämieverhalten der Zentralvenenverschlüsse



■ Ischämisch ■ Nicht ischämisch

Abbildung 6: Ischämieverhalten der Venenastverschlüsse

### 3.1.5 Visusentwicklung

Betrachtet man die Veränderung des Visus zwischen der ersten Bestimmung bei der stationären Aufnahme und der letzten Bestimmung, so lag bei 32,8 % (n=21) der Fälle eine Verschlechterung um zwei oder mehr Visusstufen vor. Eine Visusverbesserung um zwei oder mehr Stufen fand sich dagegen nur in 18,8% (n=12) der Fälle.

In der Gruppe der Zentralvenenverschlüsse verschlechterte sich der Visus in 32,4% (n=11) der Fälle. Eine Verbesserung ließ sich nur in 11,8% der Verschlüsse feststellen. Demgegenüber war bei den Venenastverschlüssen der Anteil der Fälle mit Visusverbesserung mit 26,7% (n=8) höher. Eine Verschlechterung trat in 33,3% (n=10) der Fälle auf.

|                         | Visusverbesserung | Visusverschlechterung |
|-------------------------|-------------------|-----------------------|
| Alle Verschlüsse        | 18,8% (n=12)      | 32,8% (n=21)          |
| Zentralvenenverschlüsse | 11,8% (n=4)       | 32,4% (n=11)          |
| Venenastverschlüsse     | 26,7% (n=8)       | 33,3% (n=10)          |

*Tabelle 5: Anteil der Fälle mit Visusveränderung um zwei oder mehr Visusstufen*

Betrachtet man die Entwicklung der Visusmittelwerte, so zeigt sich ein ähnliches Bild. Dabei liegt in der Gesamtpopulation der initiale Visus im Mittel bei 0,31, bei den Zentralvenenverschlüssen bei 0,21 sowie bei den Venenastverschlüssen bei 0,42. Auffällig ist, dass der Visus bei allen Verschlusslokalisationen nach Ablauf der zehntägigen stationären Behandlung niedriger ist. Dieser Visusabfall ist in der Gesamtpopulation und in der Gruppe der Zentralvenenverschlüsse statistisch signifikant (p=0,016 bzw. p=0,013). Bei den Venenastverschlüssen ist diese initiale Visusminderung geringer ausgeprägt und statistisch nicht signifikant.

Im weiteren Verlauf des Jahres nach der stationären Behandlung verschlechtert sich der mittlere Visus in der Gesamtpopulation und der Gruppe der Zentralvenenverschlüsse dezent. Statistisch signifikant ist diese Verschlechterung allerdings nur bei den Zentralvenenverschlüssen nach sechs (p=0,028) und neun Monaten (p=0,008). Bei den Venenastverschlüssen bleibt der mittlere Visus

zwischen Entlassung und Monat 9 im Wesentlichen unverändert, gefolgt von einer moderaten, statistisch nicht signifikanten Besserung in Monat 12. Die letzte Kontrolle des Visus erfolgte durchschnittlich nach  $13,7 \pm 9,8$  Monaten. In der Gesamtpopulation entsprach der dabei ermittelte Visus dem Visus bei Aufnahme (0,31). Auch bei den Zentralvenenverschlüssen und den Venenastverschlüssen zeigte sich in dieser letzten Kontrollen gegenüber dem Ausgangsvisus keine statistisch signifikante Veränderung. Die Entwicklung des mittleren Visus ist in Tabelle 5 und Abbildung 7 dargestellt.

| Verschlu-<br>styp |   | bei<br>Aufnahme | bei<br>Entlassung | nach 3<br>Monaten | nach 6<br>Monaten | nach 9<br>Monaten | nach 12<br>Monaten | letzte<br>Kontrolle |             |
|-------------------|---|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|---------------------|-------------|
| Alle              | N | 64              | 63                | 49                | 44                | 38                | 26                 | 65                  |             |
| Verschlüsse       |   | Mittelwert      | 0,31 ± 0,31       | 0,24 ± 0,25       | 0,26 ± 0,32       | 0,27 ± 0,32       | 0,20 ± 0,28        | 0,20 ± 0,24         | 0,31 ± 0,37 |
|                   |   | p-Wert*         |                   | 0,016             | 0,444             | 0,459             | 0,059              | 0,164               | 0,540       |
| ZVV               | N | 34              | 34                | 27                | 20                | 21                | 17                 | 34                  |             |
|                   |   | Mittelwert      | 0,21 ± 0,26       | 0,13 ± 0,14       | 0,18 ± 0,26       | 0,12 ± 0,28       | 0,09 ± 0,17        | 0,08 ± 0,07         | 0,17 ± 0,32 |
|                   |   | p-Wert*         |                   | 0,013             | 0,297             | 0,028             | 0,008              | 0,063               | 0,093       |
| VAV               | N | 30              | 29                | 22                | 24                | 17                | 9                  | 31                  |             |
|                   |   | Mittelwert      | 0,42 ± 0,32       | 0,37 ± 0,28       | 0,36 ± 0,35       | 0,39 ± 0,31       | 0,34 ± 0,32        | 0,43 ± 0,28         | 0,46 ± 0,37 |
|                   |   | p-Wert*         |                   | 0,289             | 0,808             | 0,370             | 0,609              | 0,731               | 0,647       |

Tabelle 6: Visusentwicklung \* Signifikanz gegenüber dem Visus bei Aufnahme

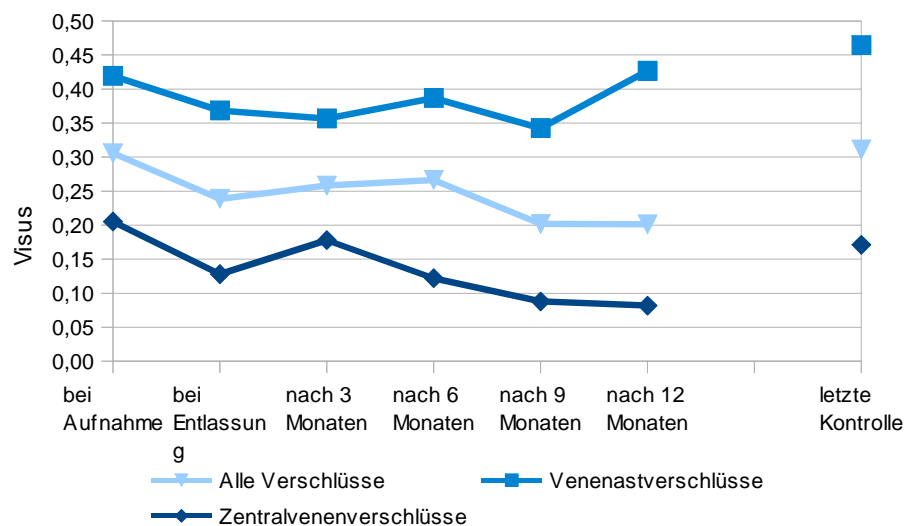


Abbildung 7: Visusentwicklung

### 3.1.6 Komplikationen

Die Rubeosis iridis war die mit 16,9% (n=11) die häufigste Komplikation. Ein Sekundärglaukom entwickelte sich in 13,4% (n=9) der Fälle. Papilläre Neovaskularisationen sowie anderweitig auf der Netzhaut lokalisierte Neovaskularisationen fanden sich in jeweils 9,2% (n=6) der Fälle.

Mit Ausnahme der sonstigen retinalen Neovaskularisationen waren alle Komplikationen häufiger bei Zentralvenenverschlüssen als bei Venenastverschlüssen anzutreffen.

|                         | Rubeosis iridis | Papilläre NV | Sonstige retinale NV | Sekundärglaukom |
|-------------------------|-----------------|--------------|----------------------|-----------------|
| alle Verschlüsse        | 16,9% (n=11)    | 9,2% (n=6)   | 9,2% (n=6)           | 13,8% (n=9)     |
| Zentralvenenverschlüsse | 26,5% (n=9)     | 11,8% (n=4)  | 5,9% (n=2)           | 23,5% (n=8)     |
| Venenastverschlüsse     | 6,5% (n=2)      | 6,5% (n=2)   | 12,9% (n=4)          | 3,2% (n=1)      |

Tabelle 7: Häufigkeit von Komplikationen, NV: Neovaskularisationen

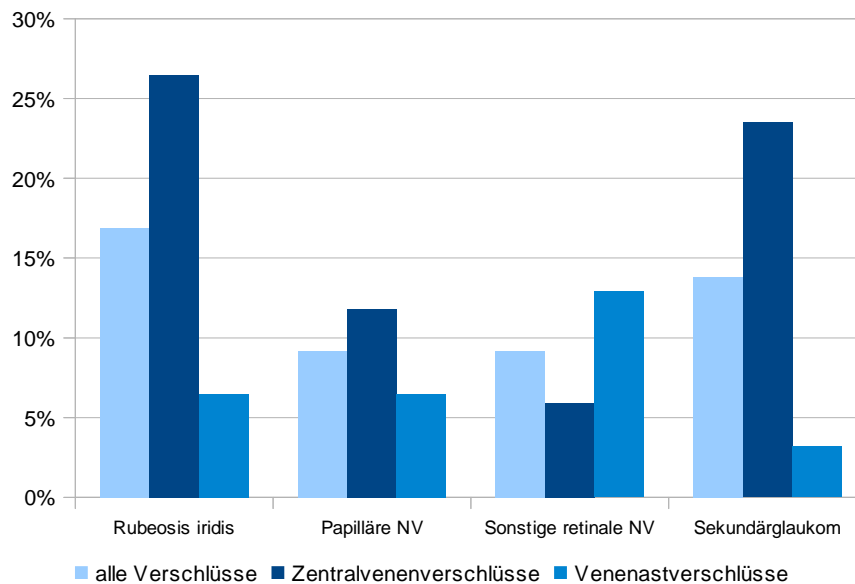


Abbildung 8: Häufigkeit von Komplikationen, NV: Neovaskularisationen

## 3.2 Ergebnisse der Therapiegruppen

### 3.2.1 Vergleichbarkeit der Therapiegruppen

Zwischen den beiden Therapiegruppen bestanden hinsichtlich demographischer Daten, Vorerkrankungen und klinischer Daten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme einige Unterschiede, von denen allerdings keiner statistisch signifikant war (siehe Tabellen 7-9). Während eine Arterielle Hypertonie in der NMH-Gruppe häufiger vorlag (92,5% vs. 71,4%), war ein vorbestehendes Glaukom hier seltener als in der UFH-Gruppe festzustellen (12,5% vs. 35,7%). Des Weiteren zeichnet sich die NMH-Gruppe durch eine etwas geringere Rate an Zentralvenenverschlüssen (52,5% vs. 64,3%) sowie einem leichten Überschuss an ischämischen Verschlüssen aus (65% vs. 42,9%). Als wichtigster Prognosefaktor wies der initiale Visus ebenfalls geringe, nicht statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Therapiegruppen auf. Dieser war in der NMH-Gruppe mit 0,34 gegenüber 0,24 in der UFH Gruppe etwas besser.

|        | Alter in Jahren | Geschlecht                                   |
|--------|-----------------|--|
| NMH    | 64,55 ± 13,95   | 65,0% (n=26) männlich, 35,0% (n=14) weiblich |
| UFH    | 63,43 ± 13,49   | 64,3% (n=9) männlich, 35,7% (n=5) weiblich   |
| p-Wert | 0,685           | 1,000  |

Tabelle 8: Demographische Charakteristika der Therapiegruppen

|        | Art. Hypertonie | Diabetes mellitus | Koronare Herzkrankheit | Apoplex  | pAVK       | Beinvenenthrombose | Glaukom     |
|--------|-----------------|-------------------|------------------------|----------|------------|--------------------|-------------|
| NMH    | 92,5% (n=37)    | 22,5% (n=9)       | 17,5% (n=7)            | 5% (n=2) | 5% (n=2)   | 12,5% (n=5)        | 12,5% (n=5) |
| UFH    | 71,4% (n=10)    | 21,4% (n=3)       | 28,6% (n=4)            | 0% (n=0) | 7,1% (n=1) | 0% (n=0)           | 35,7% (n=5) |
| p-Wert | 0,065           | 1,000             | 0,448                  | 1,000    | 1,000      | 0,311              | 0,103       |

Tabelle 9: Verteilung der Vorerkrankungen innerhalb der Therapiegruppen

|        | Verschlusstyp                      | Anteil ischämischer Verschlüsse | Initialer Visus |
|--------|------------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| NMH    | 52,5% (n=21) ZVV, 47,5% (n=19) VAV | 65,0% (n=26)                    | 0,34 ± 0,34     |
| UFH    | 64,3% (n=9) ZVV, 35,7% (n=5) VAV   | 42,9% (n=6)                     | 0,24 ± 0,26     |
| p-Wert | 0,540                              | 0,311                           | 0,458           |

Tabelle 10: Klinische Charakteristika der Therapiegruppen

### 3.2.2 Veränderung des Visus zwischen stationärer Aufnahme und letzter Konsultation

Vergleicht man den Visus bei stationärer Aufnahme und den Visus bei der letzten Konsultation, so fällt auf, dass eine Verbesserung um zwei oder mehr Zeilen in der mit unfraktioniertem Heparin behandelten Therapiegruppe häufiger ist, während eine Verschlechterung um zwei oder mehr Visusstufen in der mit niedermolekularem Heparin therapierten Gruppe häufiger festzustellen ist. Wie der Abbildung 9 und den Tabellen 10-14 zu entnehmen ist, ist dieser Trend im Wesentlichen in allen untersuchten Subgruppen (Zentralvenenverschlüsse, Venenastverschlüsse, alle ischämischen Verschlüsse, alle nicht ischämischen Verschlüsse) nachzuvollziehen. Statistisch signifikant ist er allerdings weder in der Gesamtpopulation noch in der Subgruppenanalyse.

|            | Verbesserung | Verschlechterung |
|------------|--------------|------------------|
| NMH (n=40) | 17,5% (n=7)  | 35,0% (n=14)     |
| UFH (n=14) | 28,6% (n=4)  | 21,4% (n=3)      |
| p-Wert     | 0,448        | 0,507            |

Tabelle 11: Visusveränderung zwischen erster und letzter Visusbestimmung, Alle Verschlüsse

|            | Verbesserung | Verschlechterung |
|------------|--------------|------------------|
| NMH (n=21) | 4,8% (n=1)   | 33,7% (n=7)      |
| UFH (n=9)  | 22,2% (n=2)  | 22,2% (n=2)      |
| p-Wert     | 0,207        | 0,681            |

Tabelle 12: Visusveränderung zwischen erster und letzter Visusbestimmung, Alle Zentralvenenverschlüsse

|            | Verbesserung | Verschlechterung |
|------------|--------------|------------------|
| NMH (n=19) | 31,6% (n=6)  | 36,8% (n=7)      |
| UFH (n=5)  | 40% (n=2)    | 20% (n=1)        |
| p-Wert     | 1,000        | 0,631            |

Tabelle 13: Visusveränderung zwischen erster und letzter Visusbestimmung, Alle Venenastverschlüsse

|            | Verbesserung | Verschlechterung |
|------------|--------------|------------------|
| NMH (n=26) | 11,5% (n=3)  | 26,9% (n=7)      |
| UFH (n=6)  | 16,7% (n=1)  | 33,3% (n=2)      |
| p-Wert     | 1,000        | 1,000            |

Tabelle 14: Visusveränderung zwischen erster und letzter Visusbestimmung, Alle ischämischen Verschlüsse

|            | Verbesserung | Verschlechterung |
|------------|--------------|------------------|
| NMH (n=14) | 28,6% (n=4)  | 50% (n=7)        |
| UFH (n=8)  | 37,5% (n=3)  | 12,5% (n=1)      |
| p-Wert     | 1,000        | 0,167            |

Tabelle 15: Visusveränderung zwischen erster und letzter Visusbestimmung, Alle nicht ischämischen Verschlüsse

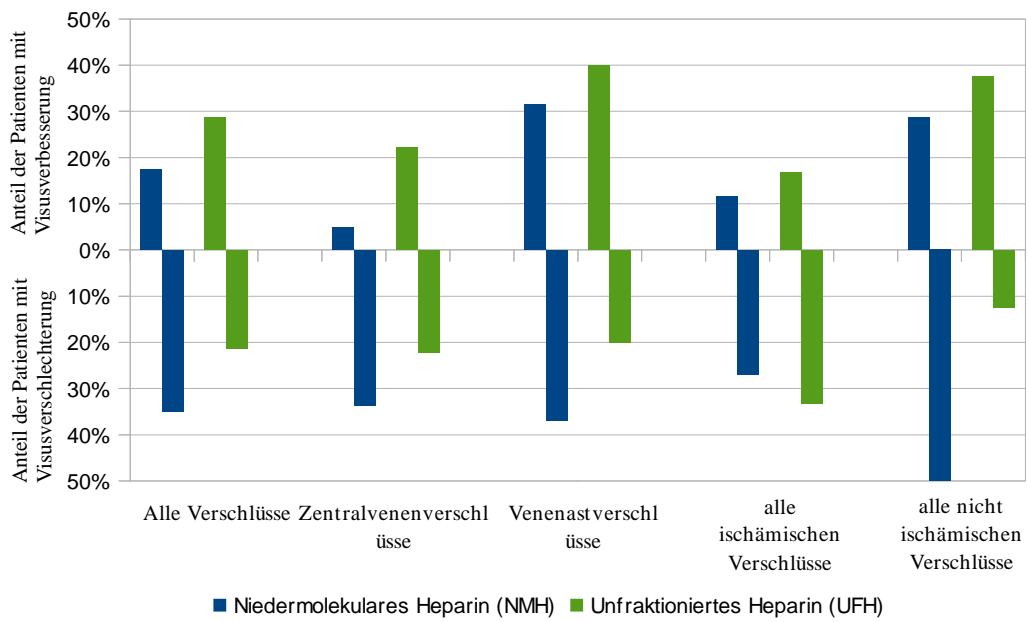


Abbildung 9: Visusveränderungen um zwei oder mehr Visusstufen

### 3.2.3 Veränderungen des mittleren Visus

Der initiale Visus lag in der NMH-Gruppe im Mittel mit  $0,34 \pm 0,34$  etwas über dem Visus der UFH-Gruppe ( $0,24 \pm 0,26$ ). Dieser Unterschied fand sich in allen Subgruppen, war aber statistisch nicht signifikant. Zum Ende des stationären Aufenthaltes wurde sowohl in der NMH-Gruppe als auch in der UFH-Gruppe ein Visusabfall festgestellt, der auch in allen Subgruppen nachweisbar war. Während dieser Abfall in der UFH-Gruppe nur gering ausgeprägt war (auf  $0,20 \pm 0,19$ ), fiel er in der NMH-Gruppe deutlicher aus (auf  $0,27 \pm 0,28$ ) und war statistisch signifikant ( $p=0,017$ ). Betrachtet man die Subgruppen, so lässt sich die stärkste Ausprägung dieses initialen Visusabfalls in den Subgruppen der Zentralvenenverschlüsse ( $0,12 \pm 0,12$ ;  $p=0,005$ ) und der ischämischen Verschlüsse ( $0,26 \pm 0,30$ ,  $p=0,017$ ) lokalisieren.

Im weiteren Verlauf zeigt sich in der NMH-Gruppe eine konstante Visusentwicklung auf den Niveau des Visus bei Entlassung, welcher dann in etwa dem Visus bei der letzten Konsultation entspricht. Der Unterschied zwischen erster und letzter Visusbestimmung ist dabei lediglich in der Subgruppe der Zentralvenenverschlüsse signifikant ( $p=0,035$ ).

In der UFH-Gruppe sowie in allen Subgruppen ist der weitere Verlauf durch eine erneute Visusverbesserung bis zum dritten Monat gekennzeichnet. Die Visusmittelwerte der Monate 6-12 sind aufgrund geringer Fallzahlen nur eingeschränkt zu beurteilen. Der Visus bei der letzten Konsultation ist nach Therapie mit unfraktioniertem Heparin in allen Subgruppen besser als der initiale Visus, ohne dabei eine statistische Signifikanz zu erreichen. Am geringsten ist diese Visusverbesserung in der Gruppe der ischämischen Verschlüsse. Hier liegt der in der letzten Kontrolle festgestellte Visus unter dem der NMH-Gruppe.

Zwischen den Therapiegruppen besteht allerdings zu keinem Zeitpunkt und in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Visusunterschied.



## Visusentwicklung aller Venenverschlüsse

|          |                 | bei Auf-<br>nahme | bei Ent-<br>lassung | nach 3<br>Monaten | nach 6<br>Monaten | nach 9<br>Monaten | nach 12<br>Monaten | letzte<br>Kontrolle |
|----------|-----------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| NMH      | N               | 40                | 40                  | 29                | 27                | 23                | 18                 | 40                  |
|          | Mittel-<br>wert | 0,34 ± 0,34       | 0,27 ± 0,28         | 0,23 ± 0,28       | 0,29 ± 0,33       | 0,21 ± 0,28       | 0,20 ± 0,24        | 0,29 ± 0,36         |
|          | p-Wert*         |                   | 0,017               | 0,114             | 0,915             | 0,045             | 0,084              | 0,216               |
| UFH      | N               | 14                | 14                  | 12                | 9                 | 9                 | 4                  | 14                  |
|          | Mittel-<br>wert | 0,24 ± 0,26       | 0,20 ± 0,19         | 0,39 ± 0,38       | 0,25 ± 0,30       | 0,24 ± 0,33       | 0,09 ± 0,09        | 0,39 ± 0,42         |
|          | p-Wert*         |                   | 0,780               | 0,036             | 0,889             | 0,953             | 0,465              | 0,270               |
| p-Wert** |                 | 0,458             | 0,699               | 0,227             | 0,641             | 0,621             | 0,300              | 0,905               |

Tabelle 16: Visusentwicklung aller Verschlüsse, \* Signifikanz gegenüber dem Visus bei Aufnahme, \*\* Signifikanz des Visusunterschiedes zwischen den Therapiegruppen

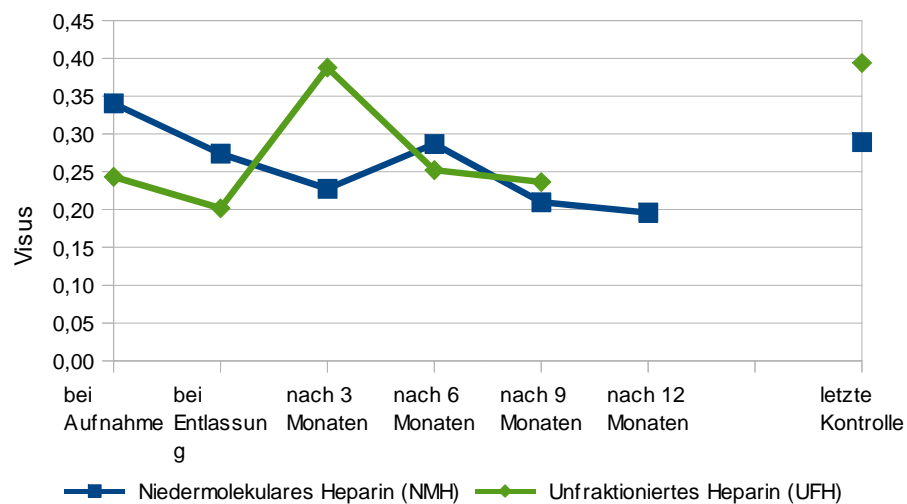


Abbildung 10: Visusentwicklung aller Verschlüsse, Mittelwerte mit  $n < 5$  nicht dargestellt

## Visusentwicklung aller Zentralvenenverschlüsse

|     |            | bei Aufnahme | bei Entlassung | nach 3 Monaten | nach 6 Monaten | nach 9 Monaten | nach 12 Monaten | letzte Kontrolle |
|-----|------------|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|
| NMH | N          | 21           | 21             | 17             | 13             | 13             | 13              | 21               |
|     | Mittelwert | 0,22 ± 0,29  | 0,12 ± 0,12    | 0,13 ± 0,16    | 0,17 ± 0,33    | 0,07 ± 0,07    | 0,09 ± 0,07     | 0,13 ± 0,27      |
|     | p-Wert*    |              | 0,005          | 0,055          | 0,248          | 0,033          | 0,041           | 0,035            |
| UFH | N          | 9            | 9              | 7              | 4              | 5              | 3               | 9                |
|     | Mittelwert | 0,18 ± 0,24  | 0,16 ± 0,19    | 0,35 ± 0,43    | 0,03 ± 0,05    | 0,17 ± 0,35    | 0,05 ± 0,07     | 0,31 ± 0,44      |
|     | p-Wert*    |              | 0,944          | 0,344          | 0,141          | 0,492          | 1,000           | 0,777            |
|     | p-Wert**   | 0,965        | 0,533          | 0,494          | 0,102          | 0,246          | 0,296           | 1,000            |

Tabelle 17: Visusentwicklung der Zentralvenenverschlüsse\* Signifikanz gegenüber dem Visus bei Aufnahme,  
\*\* Signifikanz des Visusunterschiedes zwischen den Therapiegruppen

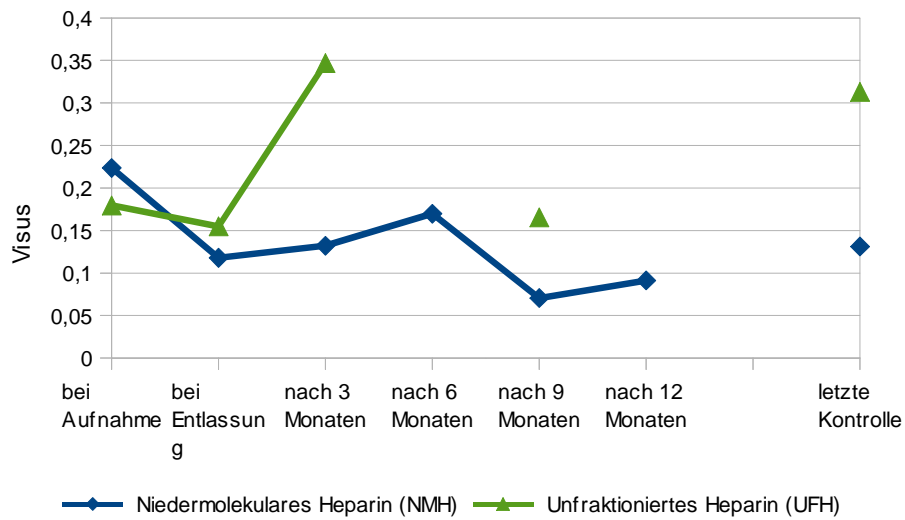


Abbildung 11: Visusentwicklung der Zentralvenenverschlüsse, Mittelwerte mit  $n < 5$  nicht dargestellt

## Visusentwicklung aller Venenastverschlüsse

|     |            | bei Auf-<br>nahme | bei Ent-<br>lassung | nach 3<br>Monaten | nach 6<br>Monaten | nach 9<br>Monaten | nach 12<br>Monaten | letzte<br>Kontrolle |
|-----|------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| NMH | N          | 19                | 19                  | 12                | 14                | 10                | 5                  | 19                  |
|     | Mittelwert | 0,47 ± 0,35       | 0,45 ± 0,30         | 0,36 ± 0,35       | 0,40 ± 0,30       | 0,39 ± 0,35       | 0,47 ± 0,32        | 0,46 ± 0,37         |
|     | p-Wert*    |                   | 0,431               | 0,722             | 0,410             | 0,374             | 0,581              | 0,962               |
| UFH | N          | 5                 | 5                   | 5                 | 5                 | 4                 | 1                  | 5                   |
|     | Mittelwert | 0,36 ± 0,28       | 0,29 ± 0,18         | 0,45 ± 0,34       | 0,43 ± 0,28       | 0,33 ± 0,32       | 0,20               | 0,54 ± 0,36         |
|     | p-Wert*    |                   | 0,588               | 0,068             | 0,273             | 1,000             |                    | 0,273               |
|     | p-Wert**   | 0,489             | 0,297               | 0,506             | 0,687             | 0,733             | 0,333              | 0,731               |

Tabelle 18: Visusentwicklung der Venenastverschlüsse, \* Signifikanz gegenüber dem Visus bei Aufnahme,  
\*\* Signifikanz des Visusunterschiedes zwischen den Therapiegruppen

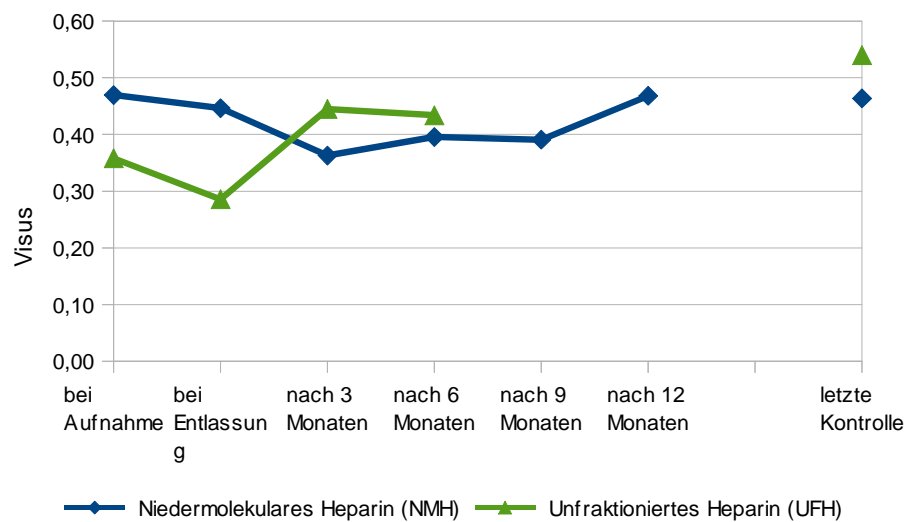


Abbildung 12: Visusentwicklung der Venenastverschlüsse, Mittelwerte mit  $n < 5$  nicht dargestellt

## Visusentwicklung aller ischämischen Venenverschlüsse

|     |            | bei Aufnahme | bei Entlassung | nach 3 Monaten | nach 6 Monaten | nach 9 Monaten | nach 12 Monaten | letzte Kontrolle |
|-----|------------|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|
| NMH | N          | 26           | 26             | 18             | 19             | 16             | 12              | 26               |
|     | Mittelwert | 0,33 ± 0,37  | 0,26 ± 0,30    | 0,21 ± 0,31    | 0,28 ± 0,35    | 0,19 ± 0,26    | 0,15 ± 0,16     | 0,26 ± 0,35      |
|     | p-Wert*    |              | 0,017          | 0,158          | 0,897          | 0,136          | 0,233           | 0,153            |
| UFH | N          | 6            | 6              | 5              | 4              | 5              | 2               | 6                |
|     | Mittelwert | 0,14 ± 0,15  | 0,13 ± 0,15    | 0,19 ± 0,21    | 0,24 ± 0,28    | 0,22 ± 0,33    | 0,11 ± 0,12     | 0,18 ± 0,31      |
|     | p-Wert*    |              | 0,893          | 0,279          | 1,000          | 0,892          | 0,180           | 0,916            |
|     | p-Wert**   | 0,381        | 0,689          | 0,801          | 0,969          | 0,780          | 0,791           | 0,381            |

Tabelle 19: Visusentwicklung der ischämischen Verschlüsse, \* Signifikanz gegenüber dem Visus bei Aufnahme, \*\* Signifikanz des Visusunterschiedes zwischen den Therapiegruppen

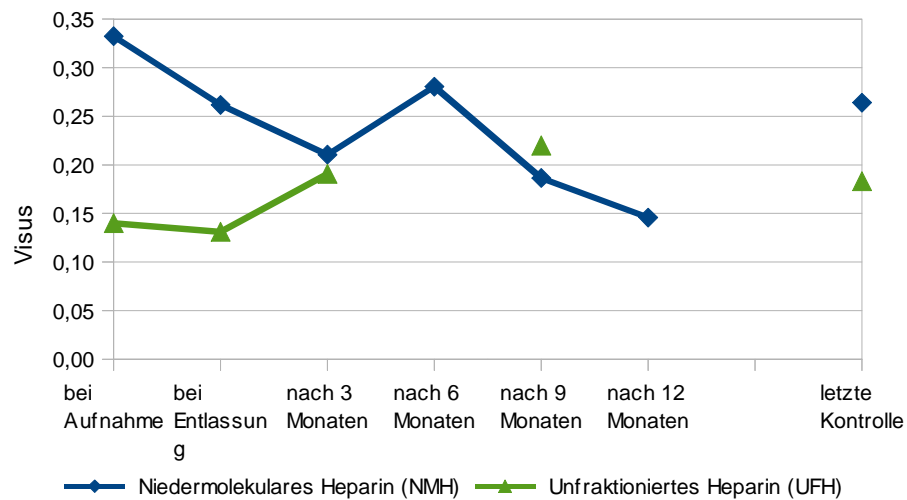


Abbildung 13: Visusentwicklung der ischämischen Verschlüsse, Mittelwerte mit  $n < 5$  nicht dargestellt

## Visusentwicklung aller nicht ischämischen Venenverschlüsse

|     |            | bei Aufnahme | bei Entlassung | nach 3 Monaten | nach 6 Monaten | nach 9 Monaten | nach 12 Monaten | letzte Kontrolle |
|-----|------------|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|
| NMH | N          | 14           | 14             | 11             | 8              | 7              | 6               | 14               |
|     | Mittelwert | 0,36 ± 0,28  | 0,30 ± 0,23    | 0,26 ± 0,22    | 0,30 ± 0,32    | 0,26 ± 0,33    | 0,30 ± 0,35     | 0,34 ± 0,38      |
|     | p-Wert*    |              | 0,357          | 0,441          | 0,866          | 0,249          | 0,173           | 0,861            |
| UFH | N          | 8            | 8              | 7              | 5              | 4              | 2               | 8                |
|     | Mittelwert | 0,32 ± 0,31  | 0,25 ± 0,21    | 0,53 ± 0,42    | 0,26 ± 0,34    | 0,26 ± 0,37    | 0,06 ± 0,09     | 0,55 ± 0,43      |
|     | p-Wert*    |              | 0,944          | 0,344          | 0,141          | 0,492          | 1,000           | 0,777            |
|     | p-Wert**   | 0,664        | 0,616          | 0,151          | 0,524          | 0,648          | 0,286           | 0,714            |

Tabelle 20: Visusentwicklung der nicht ischämischen Verschlüsse, \* Signifikanz gegenüber dem Visus bei Aufnahme, \*\* Signifikanz des Visusunterschiedes zwischen den Therapiegruppen

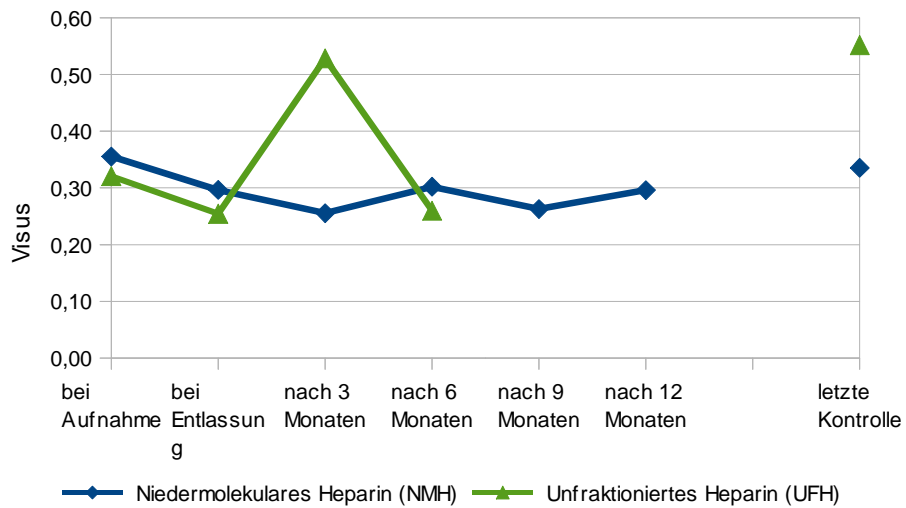


Abbildung 14: Visusentwicklung der nicht ischämischen Verschlüsse, Mittelwerte mit  $n < 5$  nicht dargestellt

### 3.2.4 Komplikationen

In der UFH-Gruppe ließ sich gegenüber der NMH-Gruppe eine deutlich erhöhte Komplikationsrate feststellen. Dies betraf vor allen Dingen das Auftreten eines Sekundärglaukoms, welches nach Therapie mit unfraktioniertem Heparin in 35,7% (n=5) der Fälle auftrat. In der NMH-Gruppe waren es nur 7,5% (n=3). Dieser Unterschied ließ sich in allen Subgruppen nachvollziehen, mit Ausnahme der Gruppe der Venenastverschlüsse, in der kein Sekundärglaukom unter unfraktioniertem Heparin auftrat. Statistisch signifikant war der Unterschied in der Gesamtgruppe ( $p=0,021$ ), darüber hinaus in der Subgruppe der Zentralvenenverschlüsse ( $p=0,014$ ) und der ischämischen Verschlüsse ( $p=0,034$ ).

Auch das Auftreten einer Rubeosis iridis war in der UFH-Gruppe mit 35,7% (n=5) gegenüber der NMH-Gruppe mit 12,5% (n=5) deutlich häufiger. Die Verteilung auf die Subgruppen entsprach in etwa der Verteilung des Sekundärglaukoms. Eine statistische Signifikanz wurde bei der Rubeosis iridis nur in den Subgruppen der Zentralvenenverschlüsse und der ischämischen Verschlüsse erreicht.

Papilläre Neovaskularisationen traten ebenfalls in der UFH-Gruppe häufiger auf (21,4%, n=3 vs. 7,5%, n=3). Andere retinale Neovaskularisationen traten dagegen nur in der NMH-Gruppe auf (12,5%, n=5). Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich für diese beiden letztgenannten Komplikationen allerdings nicht.

## Komplikationen aller Venenverschlüsse

|        | Rubeosis iridis | Papilläre NV | Sonstige retinale NV | Sekundärglaukom |
|--------|-----------------|--------------|----------------------|-----------------|
| NMH    | 12,5% (n=5)     | 7,5% (n=3)   | 12,5% (n=5)          | 7,5% (n=3)      |
| UFH    | 35,7% (n=5)     | 21,4% (n=3)  | 0% (n=0)             | 35,7% (n=5)     |
| p-Wert | 0,103           | 0,173        | 0,311                | 0,021           |

Tabelle 21: Komplikationen aller Verschlüsse, NV: Neovaskularisationen

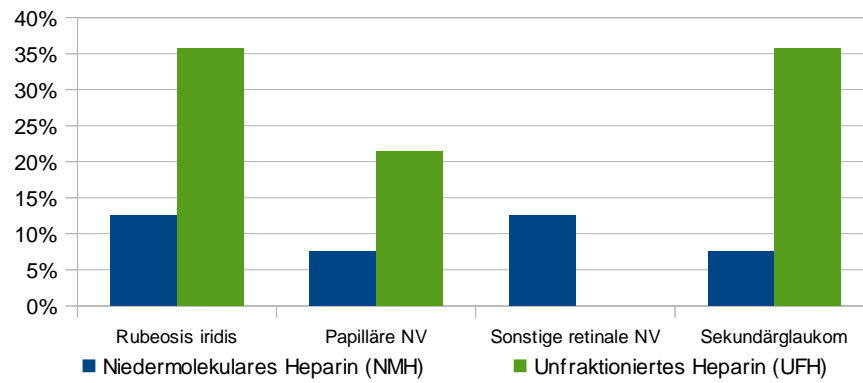


Abbildung 15: Komplikationen aller Verschlüsse, NV: Neovaskularisationen

## Komplikationen aller Zentralvenenverschlüsse

|        | Rubeosis iridis | Papilläre NV | Sonstige retinale NV | Sekundärglaukom |
|--------|-----------------|--------------|----------------------|-----------------|
| NMH    | 14,3% (n=3)     | 9,5% (n=2)   | 9,5% (n=2)           | 9,5% (n=2)      |
| UFH    | 55,6% (n=5)     | 22,2% (n=2)  | 0% (n=0)             | 55,6% (n=5)     |
| p-Wert | 0,032           | 0,563        | 1,000                | 0,014           |

Tabelle 22: Komplikationen aller Zentralvenenverschlüsse, NV: Neovaskularisationen

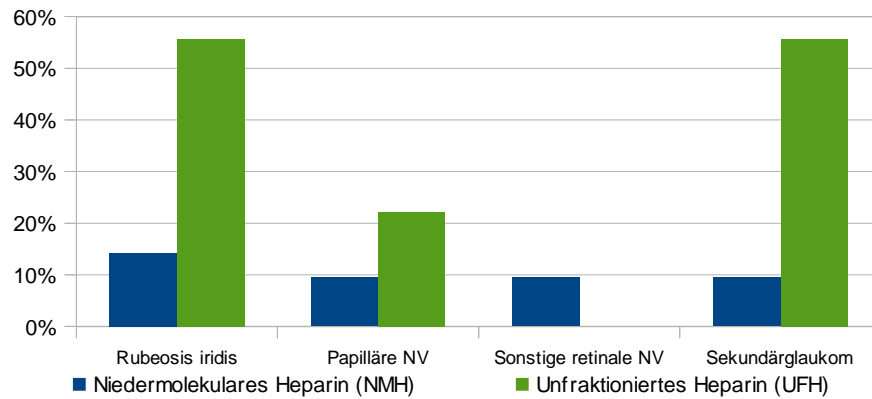


Abbildung 16: Komplikationen der Zentralvenenverschlüsse, NV: Neovaskularisationen

## Komplikationen aller Venenastverschlüsse

|        | Rubeosis iridis | Papilläre NV | Sonstige retinale NV | Sekundärglaukom |
|--------|-----------------|--------------|----------------------|-----------------|
| NMH    | 10,5% (n=2)     | 5,3% (n=1)   | 15,8% (n=3)          | 5,3% (n=1)      |
| UFH    | 0% (n=0)        | 20,0% (n=1)  | 0% (n=0)             | 0% (n=0)        |
| p-Wert | 1,000           | 0,380        | 1,000                | 1,000           |

Tabelle 23: Komplikationen der Venenastverschlüsse, NV: Neovaskularisationen

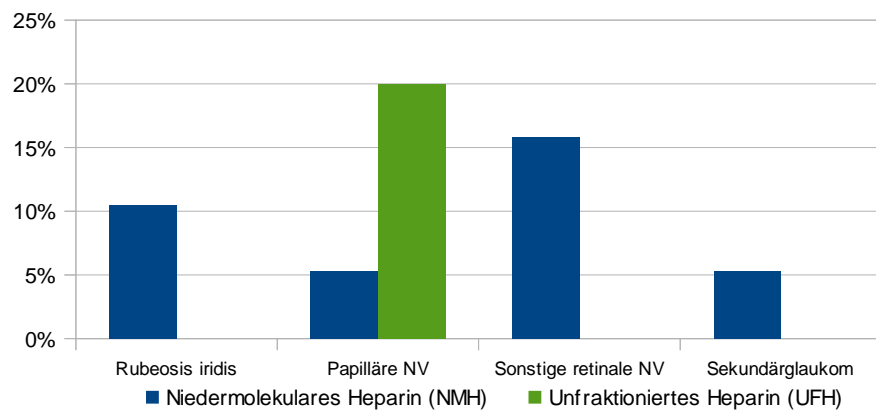


Abbildung 17: Komplikationen der Venenastverschlüsse, NV: Neovaskularisationen



## Komplikationen aller ischämischen Venenverschlüsse

|        | Rubeosis iridis | Papilläre NV | Sonstige retinale NV | Sekundärglaukom |
|--------|-----------------|--------------|----------------------|-----------------|
| NMH    | 15,4% (n=4)     | 7,7% (n=2)   | 11,5% (n=3)          | 7,7% (n=2)      |
| UFH    | 50,0% (n=3)     | 50,0% (n=3)  | 0% (n=0)             | 50,0% (n=3)     |
| p-Wert | 0,101           | 0,034        | 1,000                | 0,034           |

Tabella 24: Komplikationen der ischämischen Verschlüsse, NV: Neovaskularisationen

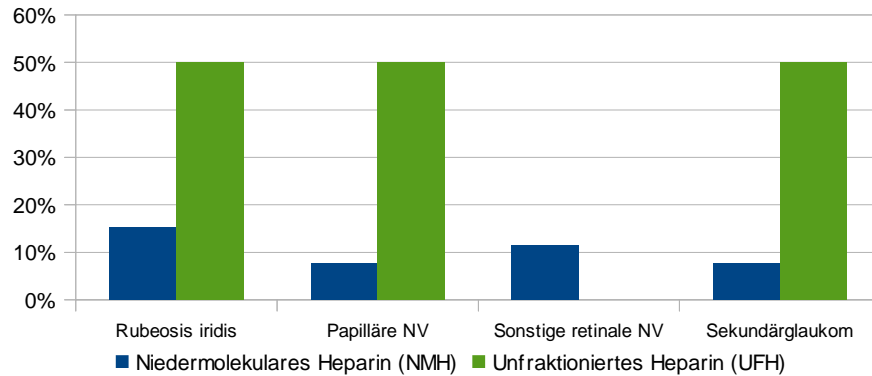


Abbildung 18: Komplikationen der ischämischen Verschlüsse, NV: Neovaskularisationen

## Komplikationen aller nicht ischämischen Venenverschlüsse

|        | Rubeosis iridis | Papilläre NV | Sonstige retinale NV | Sekundärglaukom |
|--------|-----------------|--------------|----------------------|-----------------|
| NMH    | 7,1% (n=1)      | 7,1% (n=1)   | 14,3% (n=2)          | 7,1% (n=1)      |
| UFH    | 25,0% (n=2)     | 0% (n=0)     | 0% (n=0)             | 25,0% (n=2)     |
| p-Wert | 0,527           | 1,000        | 0,515                | 0,527           |

Tabella 25: Komplikationen der nicht ischämischen Verschlüsse, NV: Neovaskularisationen

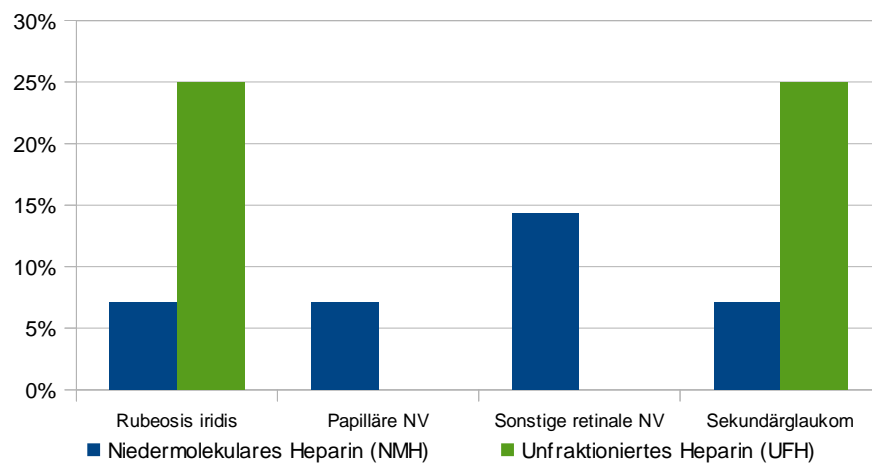


Abbildung 19: Komplikationen der nicht ischämischen Verschlüsse, NV: Neovaskularisationen

## 4 Diskussion

### 4.1 *Epidemiologische Charakteristika*

Aufgrund der Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren kommen retinale Venenverschlüsse in höherem Lebensalter häufiger vor. In dieser Untersuchung lag der Altersdurchschnitt bei 65,8 Jahren. Er unterschied sich bei den Venenastverschlüssen (Ø 65,2 Jahre) nur unwesentlich von den Zentralvenenverschlüssen (Ø 66,4 Jahre). Dies entspricht auch dem Durchschnittsalter in vielen anderen klinischen Studien [11, 33, 49, 79, 87, 96]. In den Studien, die sich mit der Anwendung niedermolekularer Heparine bei retinalen Venenverschlüssen befassen, sind die Studienpopulationen mit durchschnittlich 55-58 Jahren etwas jünger [1, 19–21]. Dies ist am ehesten auf die härteren Ausschlusskriterien dieser Studien zurückzuführen. Der Anteil der Patienten, bei denen das Verschlussereignis vor dem 45. Lebensjahr stattfand, beziffert sich in dieser Untersuchung auf 4,3% der Venenastverschlüsse. Dies entspricht in etwa dem in einer Studie von Hayreh et al. gefundenen Anteil. Demgegenüber lag der Anteil junger Patienten bei den Zentralvenenverschlüssen in unserer Untersuchung mit 4,7% unter den von Hayreh et al. beschriebenen 16% [39]. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung konnte in der vorliegenden Arbeit ähnlich wie bei Hayreh et al. ein Überwiegen des männlichen Geschlechts verzeichnet werden [39]. Die in der Literatur beschriebene Dominanz des männlichen Geschlechts bei jüngeren Patienten ließ sich auch in unserer Auswertung nachvollziehen. Wie in der Studie von Fong et al. [25] waren bei den Patienten, die beim Verschlussereignis 50 Jahre oder jünger waren, mit 63,6% knapp doppelt so viele Männer wie Frauen betroffen.

## **4.2 Verschlusstyp und Verschlusslokalisierung**

Unter den untersuchten Venenverschlüssen waren Zentralvenenverschlüsse in etwa ebenso häufig wie Venenastverschlüsse. Dies steht in deutlichem Kontrast zu den Ergebnissen großer Epidemiologischer Studien. Sowohl in der Blue Mountains Eye Study [14] als auch in der Beaver Dam Eye Study [53] war die Inzidenz der Venenastverschlüsse dreimal so hoch wie die der Zentralvenenverschlüsse. Auch hinsichtlich des Ischämiegrades konnten in der vorliegenden Arbeit deutliche Unterschiede zu den in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten festgestellt werden. So lag unter den Zentralvenenverschlüssen der Anteil ischämischer Verschlüsse bei 55,9 %, während in der Literatur dieser Anteil nur 36% beträgt [72]. Unter den Venenastverschlüssen entsprach der Anteil ischämischer Verschlüsse mit 61,3% in etwa dem in dem von Rehak et al. beschriebenen [73]. Diese Abweichungen erscheinen plausibel, wenn man berücksichtigt, dass es sich nicht um epidemiologische Daten, sondern um eine retrospektive Studie am Patientengut einer Universitätsklinik handelt. Darüber hinaus wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Kontrolluntersuchung in der Poliklinik für Augenheilkunde wahrnahmen. Somit sind Patienten, die aufgrund einer besseren Prognose bei niedergelassenen Ophthalmologen weiter betreut wurden, in dieser Studie nicht abgebildet.

Betrachtet man die Verteilung der Hauptvenenastverschlüsse auf die einzelnen Netzhautquadranten, fällt ein deutliches Überwiegen des superotemporalen Quadranten (85,7%) auf. Dies konnte in vielen Studien ebenfalls festgestellt werden, allerdings in geringerer Ausprägung [16, 53, 57, 73]. Der niedrigere Anteil von Verschlüssen im superotemporalen Quadranten in epidemiologischen Untersuchungen lässt sich dadurch erklären, dass die Verschlüsse in den übrigen Quadranten aufgrund eines seltener ausgeprägten Makulaödems häufiger asymptomatisch verlaufen und daher in epidemiologischen Studien besser abgebildet werden [14].

### **4.3 Vorerkrankungen**

Mit einer Prävalenz von 93,5% unter den Venenastverschlüssen und von 79,4% unter den Zentralvenenverschlüssen war die Arterielle Hypertonie die häufigste gefundene Vorerkrankung. Sie war damit auch häufiger als in den in der Literatur beschrieben. Hayreh et al beziffern ihre Prävalenz anhand einer prospektiven Untersuchung an über 1000 Patienten bei Venenastverschlüssen auf 59,2% und bei Zentralvenenverschlüssen auf 39,9% [42]. Andere Autoren geben die Häufigkeit der Arteriellen Hypertonie mit 41-70% bei Venenastverschlüssen und mit 37-63% bei Zentralvenenverschlüssen an [54, 58, 57, 79, 88]. Lediglich in der SCORE-Studie erreicht die Prävalenz der Arteriellen Hypertonie bei Zentralvenenverschlüssen 80% [49]. Die hohen Prävalenzraten bei den Zentralvenenverschlüssen in der vorliegenden Untersuchung lassen sich teilweise durch den hohen Anteil an ischämischen Zentralvenenverschlüssen erklären, bei denen eine Arterielle Hypertonie häufiger vorkam (84,2% gegenüber 73,3% bei nicht ischämischen Zentralvenenverschlüssen). Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Hayreh et al. [42]. Eine weitere mögliche Ursache der hohen Hypertonieraten in der vorliegenden Arbeit ist in der angewandten Methodik bei Auswertung der Krankenakten zu suchen. Dabei wurde ein Patient als Hypertoniker klassifiziert, wenn diese Diagnose aus vorliegenden Arztbriefen hervorging, eine Medikation mit antihypertensiven Medikamenten bestand oder der Patient während des stationären Aufenthaltes auf ein solches Medikament eingestellt wurde. Da Betablocker oder ACE-Hemmer auch ohne das Vorliegen einer Hypertonie beispielsweise aufgrund eines Vorhofflimmerns oder einer Herzinsuffizienz eingesetzt werden, kann dies zu falsch positiven Werten führen und die Prävalenz der Arteriellen Hypertonie in der Untersuchung erhöhen.

Auch ein Diabetes mellitus (24,6% gegenüber 7-16% in der Literatur [42, 54, 58, 57, 88]), ein vorangegangener Apoplex (4,6% gegenüber 2,3% [42]) eine KHK (20% gegenüber 10,2% [42]) und eine vorangegangene Beinvenenthrombose (10,8% gegenüber 0,6% [42]) waren in der vorliegenden Untersuchung häufiger

feststellbar als von anderen Autoren beschrieben.

Die Häufigkeit einer pAVK (4,6% gegenüber 6,8% [42]) sowie die eines Glaukoms (21,5% gegenüber 11-31% [54, 58, 88]) entsprachen in etwa den in der Literatur publizierten Werten.

#### ***4.4 Vorbestehende Medikation mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern***

In 43,1% der Fälle ereignete sich der retinale Venenverschluss, obwohl eine Vorbehandlung mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern bestand. So konnten Verschlüsse sowohl unter ASS und Clopidogrel als auch unter wirksamer Antikoagulation mit Phenprocoumon verzeichnet werden. Daraus lässt sich schließen, dass keine dieser Substanzen sicher vor dem Auftreten von retinalen Venenverschlüssen schützt. Dies deckt sich mit den Beobachtungen anderer Autoren [7, 18, 67]. Ob eine Therapie mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern die Inzidenz der Erkrankung senkt, lässt sich aufgrund des Studiendesigns dieser Untersuchung nicht nachweisen oder widerlegen. Die Ergebnisse der Beaver Dam Eye Study [53] sowie von mehreren Fall-Kontroll-Studien [54, 91] sprechen allerdings gegen einen präventiven Effekt von ASS und Phenprocoumon.

## **4.5 Visusentwicklung**

Die Auswertung der Visusergebnisse stützt sich vor allen Dingen auf den Anteil der Patienten mit Visusverbesserung bzw. Verschlechterung sowie auf die Veränderungen der Visusmittelwerte zwischen Erstvorstellung und letzter Konsultation. Die Ergebnisse nach drei, sechs, neun und zwölf Monaten sind weniger verlässlich, da ihnen eine wesentlich geringere Fallzahlen zu Grunde liegt. So konnte in beiden Therapiegruppen bei weniger als der Hälfte der Fälle ein Visus nach zwölf Monaten erfasst werden. Es fällt außerdem auf, dass mit sinkender Fallzahl auch die Visusmittelwerte niedriger ausfallen. Dies ist am wahrscheinlichsten darauf zurückzuführen, dass Patienten mit unkomplizierteren Verläufen von niedergelassenen Ophthalmologen weiterbetreut wurden. Der Visus bei der letzten Konsultation ist somit ein verlässlicherer Parameter, wobei der Zeitpunkt dieser letzten Konsultation erheblich differiert.

Zwischen der stationären Aufnahme und der Entlassung nach 10 Tagen ist in beiden Therapiegruppen in allen Subgruppen ein Abfall des mittleren Visus nachweisbar. Dieser ist in NMH-Gruppe deutlicher ausgeprägt und betrifft dort vor allen Dingen die ischämischen Verschlüsse und die Zentralvenenverschlüsse. Da er somit vor allem bei den schwereren Verschlüssen auftrat, ist er möglicherweise durch den natürlichen Verlauf der Erkrankung zu erklären. Ein solcher früher Visusabfall ist in der Literatur allerdings bisher nicht beschrieben worden. In den meisten Studien zur Therapie retinaler Venenverschlüsse werden frühe Visusveränderungen nicht publiziert oder zeigen neutrale oder positive Visusentwicklungen [37]. Ob dieser initiale Visusabfall eine Folge der Therapie ist, lässt sich aus den Daten unserer Untersuchung nicht mit Sicherheit ableiten. Für eine Assoziation mit der Therapie mit niedermolekularem Heparin spricht, dass der Visusabfall nur in der NMH-Gruppe statistisch signifikant war. Da aber auch in der UFH-Gruppe die Sehschärfe schlechter wurde, besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen. Prinzipiell ist eine Zunahme von retinalen Blutungen unter der Antikoagulation möglich und sofern

diese im Bereich der Makula liegen, geht ein Visusverlust damit einher. Ob dies in unserem Patientenkollektiv der Fall war, lässt sich in einer retrospektiven Arbeit wie dieser nur schwer nachvollziehen. Hier wäre eine prospektive Untersuchung, bei der die Blutungen vor und nach der Therapie beispielsweise mittels Fundusfotografien quantifiziert werden, sinnvoll. Wenn man aber eine Blutung als Pathomechanismus annehmen würde, erscheint allerdings nicht plausibel, dass der Effekt in der NMH-Gruppe ausgeprägter ist, zumal Blutungskomplikationen unter niedermolekularen Heparinen in anderen Einsatzgebieten seltener sind als unter unfraktioniertem Heparin [22].

Theoretisch denkbar ist allerdings auch, dass der Visusabfall auf einen systematischen Messfehler zurückzuführen ist, da die Visusbestimmung am Ende des stationären Aufenthaltes mit einem anderen Sehzeichenprojektor und in anderen Räumlichkeiten durchgeführt wurde. Eine weitere mögliche Fehlerquelle geht von der Variabilität des visusmindernden Makulaödems aus. Bei der geringen Fallzahl in unserer Untersuchung ist möglich, dass die Visuswerte durch zufällige Schwankungen der Ausprägung des Makulaödems beeinflusst wurden.

Betrachtet man die Visusunterschiede zwischen Erstvorstellung und letzter Konsultation der Zentralvenenverschlüsse unabhängig von der gewählten Therapie, so wird ein dezenter Visusabfall ersichtlich. Während er sich in 32,4% der Fälle um zwei oder mehr Visusstufen verschlechterte, ist eine derartige Verbesserung in nur 11,8% der Fälle eingetreten. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen von Quinlan et al. [72] und der Central Vein Occlusion Study [88] für die Patientengruppe mit initialem Visus von 0,1-0,4. In letzterer konnte eine Verbesserung in 19% und eine Verschlechterung in 37% der Fälle festgestellt werden.

Bei entsprechender Betrachtung aller Venenastverschlüsse zeigt sich ein stabiler Visusverlauf. Eine Besserung trat annähernd ebenso häufig (26,7%) auf wie eine Verschlechterung (33,3%). Verglichen mit den Visusergebnissen der Branch Vein Occlusion Study [85] ist dieser Visusverlauf ungünstiger. Allerdings wurden in der

BVOS nur Patienten mit Hauptvenenast- oder makulärem Venenastverschluss eingeschlossen, nicht aber Patienten mit Stammvenenverschluss. Auch galten hier ausgedehnte retinale Blutungen oder Blutungen, die die Fovea mit einschließen, als Ausschlusskriterien, was den günstigeren Visusverlauf in der BVOS erklären kann.

Vergleicht man die Visusergebnisse der NMH-Gruppe mit denen der UFH-Gruppe, so zeigt erstere einen schlechteren Visusverlauf, unabhängig davon, ob man sich die Veränderungen des Visusmittelwertes oder auf den Anteil der Verschlüsse mit Verbesserung oder Verschlechterung beruft. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren allerdings zu keinem Zeitpunkt und auch in keiner Subgruppe statistisch signifikant. In der Literatur ist bisher keine vergleichende Untersuchung von unfraktioniertem Heparin und niedermolekularem Heparinen bei retinalen Venenverschlüssen beschrieben. In einer randomisierten kontrollierten Studie von Ageno et al. [1] wurden in der NMH-Gruppe bei vergleichbarem initialem Visus ein besserer Visusverlauf beschrieben. Allerdings war dabei der Anteil an Venenastverschlüssen mit 71,4% in der Studienpopulation deutlich höher als in unserer Untersuchung, was zu den besseren Ergebnissen beigetragen haben kann.

Am deutlichsten ist der Visusabfall der mit niedermolekularem Heparin behandelten Patienten in der Gruppe der Zentralvenenverschlüsse. Hier war der Abfall zum Ausgangsvisus statistisch signifikant, allerdings ohne dass ein signifikanter Unterschied zur UFH-Gruppe bestand. Farahvash et al. [19, 20] erreichten dagegen bei mit Dalteparin behandelten Zentralvenenverschlüssen eine geringe Visusverbesserung. Diese günstige Visusentwicklung dieser Therapiegruppe ist insofern bemerkenswert, als dass der mittlere initiale Visus als wichtigster Prognosefaktor dort mit 0,05 deutlich niedriger war, als in unserer Untersuchung. Als mögliche Ursache für die vorteilhafte Visusentwicklung kann hier das geringere Verschlussalter in der Studie von Faravash et al. eine Rolle spielen. So lag die maximale Zeitspanne vom Auftreten der Symptome bis zum Therapiebeginn in der vorliegenden Untersuchung bei 6 Wochen, während



Farahvash et al. hier 30 Tage als Grenzwert ansetzten. Darüber hinaus wurden die Patienten in der Studie von Faravash et al. mit 20 Tagen doppelt so lange mit niedermolekularem Heparin behandelt.

Auch bei den Venenastverschlüssen entwickelte sich der Visus der UFH-Gruppe besser als in der NMH-Gruppe, wobei dieser Effekt nicht statistisch signifikant war. Farahvash et al. verglichen analog zu oben genannter Studie Dalteparin und Aspirin bei der Therapie von Venenastverschlüssen [21]. Zwar zeigte sich hier anders als in unserer Untersuchung eine Visusverbesserung in der NMH-Gruppe, doch war diese auch dort nicht statistisch signifikant.

Betrachtet man alle nicht ischämischen retinalen Verschlüsse, so beobachtet man ähnlich den Ergebnissen der Gesamtpopulation ein bessere Visusentwicklung der UFH-Gruppe ohne statistische Signifikanz. Bei den ischämischen Verschlüssen hingegen scheint die Visusentwicklung in der NMH-Gruppe vorteilhafter zu sein. Hier verschlechtert sich der Visus bei einem geringeren Anteil der Patienten als in der UFH-Gruppe. Auch der Mittelwert des Visus bei der letzten Kontrolle ist in der NMH-Gruppe höher. Diese Ergebnisse sollten allerdings nicht überbewertet werden, da in dieser Subgruppe der initiale Visus der UFH-Gruppe (0,14) deutlich schlechter als in der NMH-Gruppe (0,33) war.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bezüglich der Visusentwicklung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den mit unfraktioniertem Heparin und niedermolekularem Heparin behandelten Patientengruppen bestehen. Ob die nicht signifikanten Visusunterschiede Ausdruck einer Unterlegenheit der niedermolekularen Heparine gegenüber dem unfraktionierten Heparin in Hinblick auf die Visusentwicklung sind, lässt sich aus unserer Untersuchung nicht ableiten. Eine solche Unterlegenheit ist nach den positiven Ergebnissen von Ageno et al. [1] und Faravash et al. [19–21] eher unwahrscheinlich.

## **4.6 Komplikationen**

Bei den Zentralvenenverschlüssen wurde in 26,5% der Fälle eine Rubeosis iridis und in 23,5% der Fälle ein Sekundärglaukom festgestellt. Diese Häufigkeit entspricht in etwa den in der Literatur publizierten Daten. So wurden in der CVOS in 35% der ischämischen und in 10% der initial nicht ischämischen Zentralvenenverschlüsse Neovaskularisationen des vorderen Augenabschnitts festgestellt [88]. Ein Sekundärglaukom fand sich in einer Untersuchung von McIntosh et al. in 23% der Fälle [64].

Bei den Venenastverschlüssen sind diese Komplikationsraten naturgemäß erheblich niedriger. Ihr Auftreten wird in der Literatur als sehr selten beschrieben [43, 44]. Dies ist gut mit den Ergebnissen unserer Analyse vereinbar. Hier konnte eine Rubeosis iridis nur bei einem Stammvenenverschluss und einem Hauptvenenastverschluss gefunden werden. In letzterem Fall kam es zusätzlich zur Ausbildung eines Sekundärglaukoms.

Die Häufigkeit von retinalen Neovaskularisationen wird in der BVOS mit 22% angegeben [86]. Unsere Untersuchung kommt hier zu einem sehr ähnlichen Ergebnis. Hier treten papilläre oder sonstige Neovaskularisationen in 19,3% der Venenastverschlüsse auf.

Vergleicht man die Ergebnisse der unterschiedlichen Therapiegruppen, so fällt ein signifikant selteneres Auftreten einer Rubeosis iridis und eines Sekundärglaukoms bei Zentralvenenverschlüssen und bei ischämischen Verschlüssen in der NMH-Gruppe auf. Auch bei den initial nicht ischämischen Verschlüssen ließen sich diese beiden Komplikationen in der NMH-Gruppe deutlich seltener nachweisen, allerdings nicht in statistisch signifikantem Ausmaß. Da bei nicht ischämischen Verschlüssen definitionsgemäß nur der Anteil neovaskuläre Komplikationen entwickeln kann, der in einen ischämischen Verschluss konvertiert ist, verwundert die fehlende statistische Signifikanz des Effektes nicht.

Farahvash et al. konnten ebenfalls eine Überlegenheit der niedermolekularen Heparine in der Prävention von Neovaskularisationen feststellen. In der bereits zuvor zitierten Studie [19, 20] trat eine Rubeosis iridis bei Zentralvenenverschlüssen nach Therapie mit Dalteparin signifikant seltener als in der Kontrollgruppe auf. Diese bestand allerdings anders als in unserer Untersuchung aus Patienten, die mit ASS behandelt wurden. Zum Auftreten anderer neovaskulärer Komplikationen bei der Therapie von Zentralvenenverschlüssen mit niedermolekularen Heparinen sind in der Literatur keinerlei Daten verfügbar.

Bei Venenastverschlüssen haben Neovaskularisationen des vorderen Augenabschnitts aufgrund ihres selteneren Auftretens eine geringere klinische Relevanz [44]. Hier stehen retinale Neovaskularisationen im Vordergrund. Bei allen neovaskulären Komplikationen der Venenastverschlüsse konnten in unserer Untersuchung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen gefunden werden. Dies deckt sich mit der Beobachtung von Farahvash et al. In ihrer Studie an 78 Venenastverschlüssen konnte zwar ein selteneres Auftreten von papillären und sonstigen retinalen Neovaskularisationen unter der Therapie mit niedermolekularem Heparin festgestellt werden, jedoch war dieses nicht statistisch signifikant [21]. Neovaskularisationen des vorderen Augenabschnitts traten in dieser Studie nicht auf.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden konnte, dass niedermolekulare Heparine in der Prävention der Rubeosis iridis und des Sekundärglaukoms bei Zentralvenenverschlüssen effektiver sind als unfraktioniertes Heparin. Es kann als wahrscheinlich angesehen werden, dass dies auf einen positiven Effekt der niedermolekularen Heparine zurückgeht, da in der Literatur die Überlegenheit von niedermolekularen Heparinen gegenüber ASS bereits in randomisierten klinischen Studien belegt wurde [1, 19, 20]. Da aber bereits gezeigt werden konnte, dass unfraktioniertes Heparin im Vergleich zu niedermolekularen Heparinen zu einer höheren Rate von Blutungskomplikationen führen kann [74], ist ebenfalls denkbar, dass retinale Hämorrhagien durch die

Anwendung von unfraktioniertem Heparin verstärkt werden. Dadurch könnte die Durchführung einer panretinalen Laserkoagulation verzögert worden sein, was zu einer erhöhten Inzidenz von neovaskulären Komplikationen geführt haben könnte. Dies deckt sich mit den Erfahrungen von Hayreh et al. [43], die allerdings bisher nicht durch klinische Studien belegt werden konnten. Diese Theorie wird auch durch weitere Ergebnisse unserer Untersuchung gestützt. So wurde bei Zentralvenenverschlüssen in der UFH-Gruppe trotz der höheren Rate an Sekundärglaukomen statistisch signifikant seltener (11,1%,  $p=0,049$ ) zuvor eine panretinale Laserkoagulation durchgeführt als in der NMH Gruppe (52,4%). Ob dies auf eine möglicherweise therapieassoziierte Blutungsneigung zurückzuführen ist, lässt sich in dieser Untersuchung nicht beantworten.

Eine weitere mögliche Erklärung für die Überlegenheit der niedermolekularen Heparine ist die direkte Beeinflussung der Angiogenese durch das Antikoagulanz. So konnte in einer experimentellen Studie festgestellt werden, dass Heparinfragmente mit einer Molekülgröße von 4800 - 5400 Dalton, wie sie auch in kommerziell verfügbaren niedermolekularen Heparinen zu finden sind, die Rezeptorbindung von VEGF-A hemmen. Dagegen verstärken Heparinfragmente mit einer Molekülgröße über 6000 Dalton, welche vermehrt in unfraktioniertem Heparin vorkommen, diese Rezeptorbindung [69, 82]. Da VEGF-A bei der Entstehung von Makulaödem und Neovaskularisationen eine Schlüsselrolle einnimmt [68], ist eine Verminderung von okulären Neovaskularisationen durch niedermolekulare Heparine über diese Mechanismen denkbar. Einschränkend muss an dieser Stelle bemerkt werden, dass in vivo gewonnene Erfahrungen über die Beeinflussung der Angiogenese bisher nur für Heparinfraktionen eines bestimmten Molekulargewichts und für Tinzaparin vorliegen, nicht aber für das in unserer Untersuchung verwendete Enoxaparin [69]. Auch ob diese experimentellen Erfahrungen Gültigkeit für die Entwicklung intraokulärer Neovaskularisationen haben, ist noch unklar.

#### **4.7 Vergleichbarkeit der Therapiegruppen und Einschränkungen der Untersuchung**

Hinsichtlich Vorerkrankungen, demographischer und klinischer Charakteristika bestehen zwischen den beiden Therapiegruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Ein besonderes Augenmerk sollte man dennoch auf die Unterschiede des initialen Visus richten, da in der CVOS nachgewiesen werden konnte, dass die initiale Sehschärfe bei Zentralvenenverschlüssen sowohl für die Visusentwicklung als auch für die Ausbildung von Neovaskularisationen der entscheidende Prognosefaktor ist [88]. Daher können Unterschiede des initialen Visus trotz fehlender statistischer Signifikanz klinisch relevant sein. Für Venenastverschlüsse konnte ein entsprechender Zusammenhang in der BVOS nicht gefunden werden [85, 86].

In unserer Auswertung betrug die initiale Sehschärfe in der UFH-Gruppe 0,24 und in der NMH Gruppe 0,34. Dieser Unterschied ist allerdings im Wesentlichen auf die Unterschiede in der Subgruppe der Venenastverschlüsse zurückzuführen (0,36 vs. 0,47). Bei den Zentralvenenverschlüssen unterschied sich der initiale Visus zwischen den Therapiegruppen nur unwesentlich (0,18 vs. 0,22). Somit kann dieser Unterschied vernachlässigt und die Therapiegruppen als vergleichbar angesehen werden.

Dennoch sind die Ergebnisse unserer Untersuchung mit gewissen Einschränkungen zu betrachten.

Auf die geringere Aussagekraft der Visusmittelwerte nach drei, sechs, neun und zwölf Monaten wurde bereits im entsprechenden Kapitel hingewiesen. Die größten Einschränkung der Aussagekraft der Studie ergeben sich aus ihrer retrospektiven Natur. So war die Zuteilung in die Therapiegruppen keineswegs randomisiert, sondern beruhte auf der individuellen Entscheidung des behandelnden Arztes und wurde daher auch von den Komorbiditäten des Patienten und der Schwere des klinischen Bildes beeinflusst. Zwar unterscheiden sich die Therapiegruppen, wie oben dargelegt, bei den untersuchten Merkmalen nicht in

relevantem Ausmaß. Allerdings konnten andere Faktoren wie die Dauer von Symptom- bis zum Therapiebeginn oder die Stärke retinaler Blutungen bei dieser Analyse nicht berücksichtigt werden. Auch die fehlende Verblindung dem Patienten und dem Untersucher gegenüber kann zu einem systematischen Fehler geführt haben.

Eine weitere Schwäche der Untersuchung liegt in der geringen Fallzahl. Diese war ausreichend um signifikante Unterschiede zwischen den Therapiegruppen bezüglich des Auftretens einer Rubeosis iridis und eines Sekundärglaukoms nachzuweisen. Möglicherweise wären aber die Unterschiede in der Visusentwicklung durch eine höhere Fallzahl statistisch signifikant geworden und hätten so die positiven Ergebnisse der niedermolekularen Heparine bei den neovaskulären Komplikationen relativieren können.

## 5 Zusammenfassung

Retinale Gefäßverschlüsse sind nach der Diabetischen Retinopathie die zweithäufigste Gefäßerkrankung des Auges [73]. Seit der Erstbeschreibung eines Zentralvenenverschlusses im Jahr 1855 durch Liebreich [60] sind zahlreiche Therapien erprobt worden, von denen sich aber nur wenige in der klinischen Routine etablieren konnten [15]. In dieser Arbeit sollten niedermolekulare Heparine und unfraktioniertes Heparin bezüglich des Effektes auf die Visusentwicklung und auf das Auftreten neovaskulärer Komplikationen verglichen werden. Hierzu wurden retrospektiv die Krankenakten von 63 Patienten, die in den Jahren 2006 bis 2008 aufgrund eines retinalen Venenverschlusses stationär behandelt wurden, ausgewertet.

Eine Rubeosis iridis (14,3% vs. 55,6%) und ein Sekundärglaukom (9,5% vs. 55,6%) traten bei Zentralvenenverschlüssen in der mit niedermolekularem Heparin behandelten Gruppe signifikant seltener auf. Somit konnte für diese Patientengruppe eine Überlegenheit der niedermolekularen Heparine gegenüber unfraktioniertem Heparin gezeigt werden.

Die Visusentwicklung verlief hingegen in der mit unfraktioniertem Heparin behandelten Patientengruppe vorteilhafter, allerdings ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Therapiegruppen hervorzubringen. Ob dies Ausdruck einer Überlegenheit des unfraktionierten Heparins ist, ließe sich mit einer Studie mit größerem Stichprobenumfang klären. Um aber eine Therapieempfehlung für eine der Substanzen aussprechen zu können sind randomisierte placebokontrollierte Studien notwendig. Damit hierbei auch eventuelle negative Effekte der Antikoagulation erfasst werden können, sollte in solchen Studien Wert auf die Quantifizierung von retinalen Hämorrhagien gelegt werden.

## 6 Anhang

| Visusstufe | Entsprechender Metervisus bzw. Fernvisus<br>nach DIN EN ISO 8596 [10] |
|------------|---|
| 1          | Kein Lichtschein  |
| 2          | Fingerzählen, Handbewegungen, Lichtschein                             |
| 3          | 1/35 - 1/10   |
| 4          | 0,05  |
| 5          | 0,063   |
| 6          | 0,08  |
| 7          | 0,1   |
| 8          | 0,125   |
| 9          | 0,16  |
| 10         | 0,2   |
| 11         | 0,25  |
| 12         | 0,32  |
| 13         | 0,4   |
| 14         | 0,5   |
| 15         | 0,63  |
| 16         | 0,8   |
| 17         | $\geq 1$  |

*Tabelle 26: Visusstufen*



## 7 Literatur

1. Ageno W, Cattaneo R, Manfredi E, Chelazzi P, Venco L, Ghirarduzzi A, Cimino L, Filippucci E, Ricci AL, Romanelli D, Incorvaia C, D'Angelo S, Campana F, Molfino F, Scannapieco G, Rubbi F, Imberti D. Parnaparin versus aspirin in the treatment of retinal vein occlusion. A randomized, double blind, controlled study. *Thrombosis research* 2010; 125: 137–41.
2. Agostini H, Feltgen N, Hansen L. Antiangiogene Therapie am Auge-- bewährte und neue Therapieansätze. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2008; 225: 39–43.
3. Arevalo JF, Garcia RA, Wu L, Rodriguez FJ, Dalma-Weiszhausz J, Quiroz-Mercado H, Morales-Canton V, Roca JA, Berrocal MH, Graue-Wiechers F, Robledo V. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Retina (Philadelphia, Pa.)* 2008; 28: 1044–52.
4. Atkinson MC, Worthley LI. Acute venous thromboembolism. *Critical care and resuscitation journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine* 2000; 2: 290–303.
5. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, Allen GJ, Wisdom GB, Cree IA, Martin JF, Hykin PG. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Archives of ophthalmology* 2002; 120: 1644–50.
6. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Rubio RG, Murahashi WY. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117: 1124-1133.e1.
7. Browning DJ, Fraser CM. Retinal vein occlusions in patients taking warfarin. *Ophthalmology* 2004; 111: 1196–200.

8. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Murahashi WY, Rubio RG. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117: 1102-1112.e1.
9. Canut MI, Alvarez A, Nadal J, Abreu R, Abreu JA, Pulido JS. Anterior segment changes following intravitreal bevacizumab injection for treatment of neovascular glaucoma. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)* 2011; 5: 715–19.
10. CEN (Europäisches Komitee für Normung). Europäische Norm Sehschärfeprüfung EN ISO 8596. Berlin: Beuth-Verlag, 1996.
11. Chen HC, Wiek J, Gupta A, Luckie A, Kohner EM. Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *The British journal of ophthalmology* 1998; 82: 162–67.
12. Chopdar A. Dual trunk central retinal vein incidence in clinical practice. *Archives of ophthalmology* 1984; 102: 85–87.
13. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Monés J, Smet M de, Soubrane G, Staurenghi G. Management of retinal vein occlusion - consensus document. *Ophthalmologica. Journal international d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift für Augenheilkunde* 2011; 226: 4–28.
14. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Archives of ophthalmology* 2006; 124: 726–32.
15. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss. *Der Ophthalmologe Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2010; 107: 583–96.

16. Dithmar S, Hansen LL, Holz FG. Venöse retinale Verschlüsse. *Der Ophthalmologe Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2003; 100: 561–77.
17. Douat J, Auriol S, Mahieu-Durringer L, Ancèle E, Pagot-Mathis V, Mathis A. Utilisation du bevacizumab en injection intravitréenne dans le traitement du glaucome néovasculaire. A propos de 20 cas. *Journal français d'ophtalmologie* 2009; 32: 652–63.
18. Ducos Lahitte G de, Quintyn JC, Leparmentier A, Mathis A. Occlusions veineuses réiniennes survenant chez des patients traités par anticoagulants et/ou antiagrégants plaquettaires. A propos de 5 cas. *Journal français d'ophtalmologie* 2007; 30: 145–49.
19. Farahvash MS, Moghaddam MM, Moghimi S, Mohammadzadeh S. Dalteparin in the management of recent onset central retinal vein occlusion: A comparison with acetylsalicylic acid. *The Canadian journal of ophthalmology CJO / Canadian Ophthalmological Society JCO*; 43: 79–83.
20. Farahvash MS, Farahvash MM, Moradimogadam M, Mohammadzadeh S. Long-term effect of dalteparin in the prevention of neovascularization of iris in recent-onset central retinal vein occlusion. *Archives of Iranian medicine* 2008; 11: 539–43.
21. Farahvash MS, Moradimogadam M, Farahvash M, Mohammadzadeh S, Mirshahi A. Dalteparin versus aspirin in recent-onset branch retinal vein occlusion: a randomized clinical trial. *Archives of Iranian medicine* 2008; 11: 418–22.
22. Fareed J, Hoppensteadt D, Walenga J, Iqbal O, Ma Q, Jeske W, Sheikh T. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of enoxaparin: Implications for clinical practice. *Clinical pharmacokinetics* 2003; 42: 1043–57.
23. Feltgen N, Agostini H, Hansen L. Chirurgische Therapie retinaler Venenverschlüsse. *Der Ophthalmologe Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2007; 104: 279–84.

24. Feltgen N, Pielen A, Hansen L, Bertram B, Agostini H, Jaissle GB, Hoerauf H, Stahl A. Intravitreale Medikamenteneingabe bei retinalem Venenverschluss--pathophysiologische Mechanismen und angewandte Substanzen. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2010; 227: 681–93.
25. Fong AC, Schatz H, McDonald HR, Burton TC, Maberley AL, Joffe L, Zegarra H, Nadel AJ, Johnson RN. Central retinal vein occlusion in young adults (papillophlebitis). *Retina (Philadelphia, Pa.)* 1992; 12: 3–11.
26. Geerts WH, Jay RM, Code KI, Chen E, Szalai JP, Saibil EA, Hamilton PA. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *The New England journal of medicine* 1996; 335: 701–07.
27. Gerotziapas GT, Samama MM. Prophylaxis of venous thromboembolism in medical patients. *Current opinion in pulmonary medicine* 2004; 10: 356–65.
28. Glacet-Bernard A, Zourdani A, Milhoub M, Maragua N, Coscas G, Soubrane G. Effect of isovolemic hemodilution in central retinal vein occlusion. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2001; 239: 909–14.
29. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 1981; 79: 371–422.
30. Greiner K, Peetz D, Winkgen A, Prellwitz W, Pfeiffer N, Hafner G. Genetic thrombophilia in patients with retinal vascular occlusion. *International ophthalmology* 1999; 23: 155–60.
31. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon Y, Jacques M, Jiao J, Li X, Whitcup SM. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010; 117: 1134-1146.e3.

32. Hansen LL. Central Retinal Vein Occlusion. In: Jousseaume AM, Hrsg. Retinal Vascular Disease. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007: 443–66.
33. Hansen LL, Wiek J, Wiederholt M. A randomised prospective study of treatment of non-ischaemic central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution. *The British journal of ophthalmology* 1989; 73: 895–99.
34. Hansen LL, Danisevskis P, Arntz HR, Hövener G, Wiederholt M. A randomised prospective study on treatment of central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution and photocoagulation. *The British journal of ophthalmology* 1985; 69: 108–16.
35. Hansen LL, Hövener G, Mercks C, Tavakolian U, Wiederholt M. Isovolumische Hämodilution bei Patienten mit retinalen Venenastverschlüssen. *Fortschritte der Ophthalmologie Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 1985; 82: 290–92.
36. Hansen LL, Wiek J, Arntz R. Randomisierte Studie zur Wirkung der isovolämischen Hämodilution bei retinalen Venenastverschlüssen. *Fortschritte der Ophthalmologie Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 1988; 85: 514–16.
37. Hattenbach L, Friedrich Arndt C, Lerche R, Scharrer I, Baatz H, Margaron F, Richard G, Behrens-Baumann W, Ohrloff C. Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (R.O.L.F.): a prospective, randomized, controlled multicenter study of low-dose recombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion. *Retina (Philadelphia, Pa.)*; 29: 932–40.
38. Hayreh SS. Retinal vein occlusion. *Indian journal of ophthalmology* 1994; 42: 109–32.
39. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *American journal of ophthalmology* 1994; 117: 429–41.

40. Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, Kimura AE, Podhajsky P. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 1990; 228: 201–17.
41. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *American journal of ophthalmology* 1994; 117: 603–24.
42. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *American journal of ophthalmology* 2001; 131: 61–77.
43. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Progress in retinal and eye research* 2005; 24: 493–519.
44. Hoerauf H. Branch Retinal Vein Occlusion. In: Jousseaume AM, Hrsg. *Retinal Vascular Disease*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007: 467–506.
45. Holmin N PK. Thrombosis of central vein of retina treated with Heparin. *The Lancet* 1938; 231: 664–65.
46. Hou J, Tao Y, Jiang Y, Li X, Gao L. Intravitreal bevacizumab versus triamcinolone acetonide for macular edema due to branch retinal vein occlusion: a matched study. *Chinese medical journal* 2009; 122: 2695–99.
47. Houtsmuller AJ, Vermeulen JA, Klompe M, Zahn KJ, Henkes HE, Baarsma GS, Tijssen J. The influence of ticlopidine on the natural course of retinal vein occlusion. *Agents and actions. Supplements* 1984; 15: 219–29.
48. Ingerslev J. Thrombophilia: a feature of importance in retinal vein thrombosis? *Acta ophthalmologica Scandinavica* 1999; 77: 619–21.

49. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Singerman LJ, Tolentino M, Chan CK, Gonzalez VH. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Archives of ophthalmology* 2009; 127: 1101–14.
50. Janssen MCH, den Heijer M, Cruysberg JRM, Wollersheim H, Bredie SJH. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thrombosis and haemostasis* 2005; 93: 1021–26.
51. Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)* 2010; 4: 809–16.
52. Kim JY, Park SP. Comparison between intravitreal bevacizumab and triamcinolone for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Korean journal of ophthalmology KJO* 2009; 23: 259–65.
53. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2000; 98: 133-41; discussion 141-3.
54. Koizumi H, Ferrara DC, Bruè C, Spaide RF. Central retinal vein occlusion case-control study. *American journal of ophthalmology* 2007; 144: 858–63.
55. Kriechbaum K, Michels S, Prager F, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, Schmidt-Erfurth U. Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *The British journal of ophthalmology* 2008; 92: 518–22.
56. Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, Uemura A, Larson E. Long-term outcomes of vitrectomy with or without arteriovenous sheathotomy in branch retinal vein occlusion. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 2007; 27: 49–54.

57. Lang GE, Freissler K. Klinische und fluoreszenzangiographische Befunde bei Patienten mit retinalen Venenastverschlüssen. Eine unizentrische Studie über 211 Patienten. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 1992; 201: 234–39.
58. Lang GE, Händel A. Klinische und fluoreszenzangiographische Veränderungen bei Patienten mit retinalen Zentralvenenverschlüssen. Eine unizentrische Studie über 125 Patienten. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 1992; 201: 302–08.
59. Lazo-Langner A, Hawel J, Ageno W, Kovacs MJ. Low molecular weight heparin for the treatment of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Haematologica* 2010; 95: 1587–93.
60. Liebreich R. Apoplexia Retinae. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 1855; 1: 346–51.
61. Marcucci R, Sofi F, Grifoni E, Sodi A, Prisco D. Retinal vein occlusions: a review for the internist. *Internal and emergency medicine* 2010.
62. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005; 106: 2710–15.
63. Mazinani B, Plange N, Walter P. Der Stellenwert von Acetylsalicylsäure beim retinalen Venenverschluss. *Der Ophthalmologe Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2010; 107: 1081; author reply 1081-2.
64. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen HP, Wong TY. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010; 117: 1113-1123.e15.
65. Michel J. Die spontane Thrombose der Vena centralis des Opticus. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 1878; 24: 37–70.



66. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Archives of ophthalmology* 1996; 114: 1243–47.
67. Mruthyunjaya P, Wirostko WJ, Chandrashekhar R, Stinnett S, Lai JC, Deramo V, Tang J, Dev S, Postel EA, Connor TB, Fekrat S. Central retinal vein occlusion in patients treated with long-term warfarin sodium (Coumadin) for anticoagulation. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 2006; 26: 285–91.
68. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, Mishima HK. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2006; 244: 309–15.
69. Norrby K. Low-molecular-weight heparins and angiogenesis. *APMIS acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 2006; 114: 79–102.
70. Parodi MB. Medical treatment of retinal vein occlusions. *Seminars in ophthalmology*; 19: 43–48.
71. Poupard P, Eledjam JJ, Dupeyron G, Saissi G, Bloise L, Arnaud B, d'Athis F. Place de l'hémodilution aiguë normovolémique dans le traitement des occlusions veineuses rétiniennes. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 1986; 5: 229–33.
72. Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK, Mardesich P, Enger C. The natural course of central retinal vein occlusion. *American journal of ophthalmology* 1990; 110: 118–23.
73. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Current eye research* 2008; 33: 111–31.
74. Rocha E, Martínez-González MA, Montes R, Panizo C. Do the low molecular weight heparins improve efficacy and safety of the treatment of deep venous thrombosis? A meta-analysis. *Haematologica* 2000; 85: 935–42.

75. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117: 313–19.
76. Romanowska B, Goszcz A, Grodzińska L, Bieroń K, Kostka-Trabka E. [Evaluation of fraxiparine efficacy in the treatment of retinal vein occlusion]. *Klinika oczna* 1999; 101: 451–54.
77. Schlosshardt H. Beobachtungen und Erkenntnisse bei der Fotodokumentation mit Colfarit behandelter Netzhaut-thrombosen. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 1978; 172: 895–907.
78. Schmack I, Dithmar S. Prophylaktische Pankoagulation von ischämischen Zentralvenenverschlüssen? Praktikabilität der Ergebnisse der Central Vein Occlusion Study Group. *Der Ophthalmologe Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2003; 100: 1062–66.
79. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Chan CK, Gonzalez VH, Singerman LJ, Tolentino M. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Archives of ophthalmology* 2009; 127: 1115–28.
80. Silva RM, Faria Abreu JR de, Cunha-Vaz JG. Blood-retina barrier in acute retinal branch vein occlusion. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 1995; 233: 721–26.

81. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, Laurent M, Hirsch JL, Ferrari E, Bosson JL, Mottier D, Beau B. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire*. *The New England journal of medicine* 1997; 337: 663–69.
82. Soker S, Goldstaub D, Svahn CM, Vlodaysky I, Levi BZ, Neufeld G. Variations in the size and sulfation of heparin modulate the effect of heparin on the binding of VEGF165 to its receptors. *Biochemical and biophysical research communications* 1994; 203: 1339–47.
83. Squizzato A, Manfredi E, Bozzato S, Dentali F, Ageno W. Antithrombotic and fibrinolytic drugs for retinal vein occlusion: a systematic review and a call for action. *Thrombosis and haemostasis* 2010; 103: 271–76.
84. Steigerwalt RD, Cesarone MR, Belcaro G, Quercioli P, Lofoco G, Ciucci F, Pascarella A, Angelis M de, Rapagnetta L, Nebbioso M. Retinal and orbital venous occlusions treated with enoxaparin. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2008; 24: 421–26.
85. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *American journal of ophthalmology* 1984; 98: 271–82.
86. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. *Archives of ophthalmology* 1986; 104: 34–41.
87. The Central Vein Occlusion Study. Baseline and early natural history report. *Archives of ophthalmology* 1993; 111: 1087–95.
88. The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Archives of ophthalmology* 1997; 115: 486–91.

89. The Eye Disease Case-control Study Group. Risk factors for branch retinal vein occlusion. *American journal of ophthalmology* 1993; 116: 286–96.
90. The Eye Disease Case-control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Archives of ophthalmology* 1996; 114: 545–54.
91. Tilleul J, Glacet-Bernard A, Coscas G, Soubrane G, H Souied E. Circonstances de survenue des occlusions veineuses rétiniennees. *Journal français d'ophtalmologie* 2011; 34: 318–24.
92. Toutenburg R. *Arbeitsbuch zur deskriptiven und induktiven Statistik*, 2. Aufl.: Springer-Verlag, 2009.
93. Vannas S, Raitta C. Anticoagulant treatment of retinal venous occlusion. *American journal of ophthalmology* 1966; 62: 874–84.
94. Vine AK. Hyperhomocysteinemia: a new risk factor for central retinal vein occlusion. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2000; 98: 493–503.
95. Wolf S, Arend O, Bertram B, Schulte K, Kaufhold F, Teping C, Reim M. Hmodilution bei Patienten mit Zentralvenenthrombose der Retina. Eine plazebokontrollierte randomisierte Studie. *Fortschritte der Ophthalmologie Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 1991; 88: 35–43.
96. Wolf S, Arend O, Bertram B, Remky A, Schulte K, Wald KJ, Reim M. Hemodilution therapy in central retinal vein occlusion. One-year results of a prospective randomized study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 1994; 232: 33–39.
97. Wong TY, Larsen EKM, Klein R, Mitchell P, Couper DJ, Klein BEK, Hubbard LD, Siscovick DS, Sharrett AR. Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology* 2005; 112: 540–47.

98. Wu L, Arevalo JF, Roca JA, Maia M, Berrocal MH, Rodriguez FJ, Evans T, Costa RA, Cardillo J. Comparison of two doses of intravitreal bevacizumab (Avastin) for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6 months of follow-up. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 2008; 28: 212–19.
99. Yamamoto S, Saito W, Yagi F, Takeuchi S, Sato E, Mizunoya S. Vitrectomy with or without arteriovenous adventitial sheathotomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *American journal of ophthalmology* 2004; 138: 907–14.
100. Yau JWY, Lee P, Wong TY, Best J, Jenkins A. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Internal medicine journal* 2008; 38: 904–10.

# Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Clemens und bei Frau OÄ Dr. Herfurth für die Überlassung des Themas und konstruktive Beratung in allen Phasen meines Promotionsvorhabens bedanken.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Poliklinik für Augenheilkunde sowie des Zentralarchivs für die Unterstützung beim Aktenstudium.

Herrn Dr. rer. nat. Kolyschkow vom Universitätsrechenzentrum Greifswald danke ich für die Erklärungen und Ratschläge im Bereich der medizinischen Statistik. Nicht zuletzt gilt ein besonderer Dank meiner Frau Verena und meinen Eltern, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.