

Aus der Augenklinik
Universitätsklinikum des Saarlandes UKS, Homburg/Saar
(Direktor: Prof. Dr. Berthold Seitz)

**Bildgebende Biomarker der Chorioretinopathia
centralis serosa als potentielle Indikatoren für das
Ansprechen auf die Behandlung
mit unterschwelligem Nanosekundenlaser**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2025

vorgelegt von: **Vesna Bosic**
geb. am: 23.05.1995 in Düdelingen, Luxemburg

Inhaltverzeichnis

Glossar.....	4
Deklaration:	6
Zusammenfassung auf Deutsch:.....	8
Zusammenfassung auf Englisch:.....	9
1. Einleitung.....	10
1.1. Anatomie der Choroidea.....	10
1.2. Chorioretiniopathia centralis serosa.....	13
1.3. Das pachychoide Krankheitsspektrum	19
1.4. Diagnose der Chorioretiniopathia centralis serosa.....	22
1.5. Therapie der Chorioretiniopathia centralis serosa.....	31
1.6. Ziel der Studie	35
2. Patienten und Methoden	36
2.1. Studienaufbau	36
2.2. Datenerhebung	37
2.3. Zielgrößen.....	38
2.4. Statistische Verfahren.....	53
3. Ergebnisse	54
3.1. Allgemein	54
3.2. Baseline-Parameter und Subgruppenvergleich nach dem letzten Nanosekundenlaser.....	54
3.3. Subgruppenvergleich nach dem ersten Nanosekundenlaser	55
3.4. Subgruppenanalyse zwischen Intervortexvenen-Anastomosen-Präsenz und -Absenz.....	56
3.5. Subgruppenanalyse zwischen Chorioretiniopathia centralis serosa-Augen und Partneraugen	57
3.6. Korrelation zwischen der Atrophie des retinalen Pigmentepithels in der Fundusautofluoreszenz und der Anzahl benötigter Nanosekundenlaser-Sitzungen.....	57
4. Diskussion.....	63
4.1. Studienkohorte	63
4.2. Pigmentepithelabhebung und intraretinale Flüssigkeit.....	63
4.3. Äußere Grenzmembran.....	64
4.4. Hyperreflektive Dots	64
4.5. Subfoveale Aderhautdicke	65
4.6. Intervortexvenen-Anastomosen.....	66
4.7. Nanosekundenlaser	67
4.8. Grade der Atrophie des retinalen Pigmentepithels in der Fundusautofluoreszenz	67
4.9. Double-Layer Sign	69

4.10. Fokale choroidale vaskuläre Hyperpermeabilität.....	70
4.11. Partneraugen	71
4.12. Limitationen	71
5. Schlussfolgerungen	72
6. Literatur.....	73
7. Dank.....	85
8. Lebenslauf.....	87

Glossar

ACCS	Akute Chorioretinopathia centralis serosa
ACNV-1	Aneurysmatische choroidale Neovaskularisation Typ 1
BCVA	Best korrigierter Fernvisus
BRS	Blut-Retina-Schranke
CCCS	Chronische Chorioretinopathia centralis serosa
CCS	Chorioretinopathia centralis serosa
CMT	Central makular thickness (Zentrale Makuladicke)
CNV	Choroidale Neovaskularisation
CVH	Choroidale vaskuläre Hyperpermeabilität
CVI	Choroidal vascular index (Choroidale Gefäß-Index)
DLS	Double-layer-sign (Flache irreguläre Pigmentepithelabhebung)
EDI	Enhanced depth imaging mode (erweiterte Tiefenbildgebungsmodus)
EML	External Limiting Membrane (Äußere Grenzmembran)
FAF	Fundusautofluoreszenz
FLA	Fluoreszenzangiographie
FR	Full response (Komplettes Ansprechen)
HR	High Response (Gutes Ansprechen)
HRD	Hyperreflective dot (Hyperreflektive Punkt/Dot)
InCCS	Inaktive Chorioretinopathia centralis serosa
ICGA	Indocyaningrün-Angiographie
IVA	Intervortexvenen-Anastomosen
IRF	Intraretinale Flüssigkeit
IVOM	Intravitreale operative Medikamentengabe
MR	Minerocorticoidrezeptor
NR	Non response (Inkomplettes Ansprechen)
NSL	Nanosekundenlaser
Nd-Laser	Neodymium-dotierte Laser
NCP	Non Pachychoroid (Nicht-Pachychoroid)
OCT	Optische Kohärenztomographie
PNV	Pachychoroidale Neovaskulopathie
PCS	Pachychoide Krankheitsspektrum
PPE	Pachychoide Pigmentepithelopathie







PDT	Photodynamische Therapie
PED	Pigment epithel detachment (Pigmentepithelabhebung)
PCV	Polypoidale choroidale Vaskulopathie
PR	Poor response (Schlechtes Ansprechen)
RPE	Retinales Pigmentepithel
SD-OCT	Spectrale-Domänen-optische-Kohärenztomographie
SFCT	Subfoveal choroidal thickness (Subfoveale Aderhautdicke)
SRF	Subretinale Flüssigkeit
SHRM	Subretinale hyperreflective Material
SDM	Subthreshold Diode Micropulse (unterschwellige Dioden-Mikropuls)
SLT	Subthreshold laser therapy (unterschwellige Lasertherapie)
UCP	Unkomplizierte Pachychoroidea
	Vascular endothelial growth factor (vaskulärer endothelialer
VEGF	Wachstumsfaktor)

Deklaration:

Daten, Abbildungen und Text dieser Dissertation sind Teil des folgenden veröffentlichten Artikels: Botic V, Fraenkel D, Mudassar H, Kaymak H; Seitz B, Abdin AD (2025) Central serous chorioretinopathy imaging biomarkers as potential indicators of response to subthreshold nanosecond laser. Indian J Ophthalmol 73:1344-1349

Beiträge der Autoren

Name des Autors	Forschungsdesign	Datenerhebung	Analyse	Analyse-Durchführung	Schreiben des Papers	Endgültige Bewertung
Botic V	X	X	X	X	X	X
Fraenkel D						X
Abdin AD	X		X			X
Kaymak H	X					X
Mudassar H				X		X
Seitz B	X					X

Author Name	Signature
Botic V	
Fraenkel D	
Abdin AD	
Kaymak H	
Mudassar H	
Seitz B	

Durchführung der Studie

Auswahl der Patienten	Bosic V., Abdin A.
Durchführung der Bildgebung	Team der Klinik für Ophthalmologie
Nachbeobachtung der Patienten	Team der Klinik für Ophthalmologie
Statistik	Bosic V., Mudassar H.
Fotografien	Bosic V.
Erstellung der Illustrationen	Bosic V.
Schreiben des Textes	Bosic V.

Zusammenfassung auf Deutsch:

Bildgebende Biomarker der Chorioretinopathia centralis serosa als potentielle Indikatoren für das Ansprechen auf die Behandlung mit unterschwelligem Nanosekundenlaser

Ziel der Studie: Das Ziel der Studie war es, bildgebende Biomarker der chronischen Chorioretinopathia centralis serosa (cCCS) als potentielle Indikatoren für das Ansprechen auf die Behandlung mit einem unterschwelligem Nanosekundenlaser (NSL), mittels optischer Kohärenztomographie (OCT), Fluoreszenzangiographie (FLA) und Indocyaningrün-Angiographie (ICGA), zu ermitteln.

Methoden: In dieser retrospektiven Studie wurden 36 Augen von 32 cCCS Patienten nach NSL untersucht. High Response (HR, gutes Ansprechen) wurde definiert als vollständige Rückbildung der subretinalen Flüssigkeit (SRF) drei Monate nach der ersten NSL-Sitzung, Full response (FR, komplettes Ansprechen) als vollständige Rückbildung der SRF drei Monate nach der letzten NSL-Sitzung, vorausgesetzt, dass alle NSL-Sitzungen innerhalb eines Jahres nach dem ersten NSL stattfanden. Biomarker umfassten unter anderem die zentrale Makula-Dicke (central macular thickness, CMT), die subfoveale Aderhautdicke (subfoveal choroidal thickness, SFCT) und die Intervortexvenen-Anastomosen (IVA).

Ergebnisse: Die Patienten waren im Durchschnitt 54 ± 12 Jahre alt, davon waren 86% männlich. Die Baseline-OCT beinhaltete folgende Durchschnittswerte: CMT von 364 ± 130 μm , SFCT von 292 ± 45 μm . In der Baseline-ICGA zeigten 64% IVA. HR wurde bei 50% der Patienten verzeichnet, FR bei 78%. Ein höheres IVA Vorkommen (83% vs. 44%, $P=0,03$) prognostizierte ein PR nach den ersten NSL.

Schlussfolgerung: OCT und ICGA Biomarker sind vermutlich von zentraler Bedeutung für das anatomische Ansprechen auf den NSL. Patienten mit IVA in der Baselineuntersuchung zeigten ein schlechtes Ansprechen auf den ersten NSL und benötigen voraussichtlich repetitive NSL-Sitzungen.

Zusammenfassung auf Englisch:

Central serous chorioretinopathy imaging biomarkers as potential indicator of response to treatment with a subthreshold nanosecond laser.

Aim: The aim of the study was to evaluate optical coherence tomography (OCT), fluoreszence angiography (FLA) and indocyanine green angiography (ICGA) biomarkers in patients with chronic central serous chorioretinopathy (cCCS) as potential indicator of response to treatment with subthreshold nanosecond laser (NSL).

Methods: In this retrospective study, we examined 36 eyes of 32 cCCS patients after NSL. High response (HR) was defined as complete resolution of subretinal fluid (SRF) 3 months after first NSL treatment, full response (FR) as complete resolution of SRF, 3 months after the last NSL, with all NSL sessions occurring within one year from the first NSL. Biomarkers included among others: central macular thickness (CMT), subfoveal choroidal thickness (SFCT) and intervortex venous anastomosis (IVA).

Results: Patients were on average 54 ± 12 years old, 86% were male, OCT at baseline showed mean CMT of 364 ± 130 μm , SFCT of 292 ± 45 μm , 57% showed IVA in ICGA. HR was seen in 50% and FR in 78%. Higher IVA rates (83% vs. 44%, $P=0.03$) predicted short-term PR after the first NSL.

Conclusion: OCT and ICGA biomarkers may play a role as indicator of anatomical responses to NSL. Patients with IVA at baseline showed a poor first response and may need repetitive laser treatments.

1. Einleitung

1.1. Anatomie der Choroidea

Die Choroidea liegt zwischen der Sklera und der Retina und gehört der Tunica vasculosa bulbi bzw. der posterioren Uvea an. Von innen nach außen wird sie in fünf Schichten eingeteilt, die eine Dreischichtung der Gefäßversorgung umfasst, wie in **Abb. 1.** illustriert [116]:

1. Bruch'sche Membran
2. Choriokapillaris: Fenestrierte Kapillaren
3. Sattler'sche Sicht: Arteriolen und Venolen
4. Haller'sche Sicht: Arterien und Venen
5. Suprachoroidale Lamina

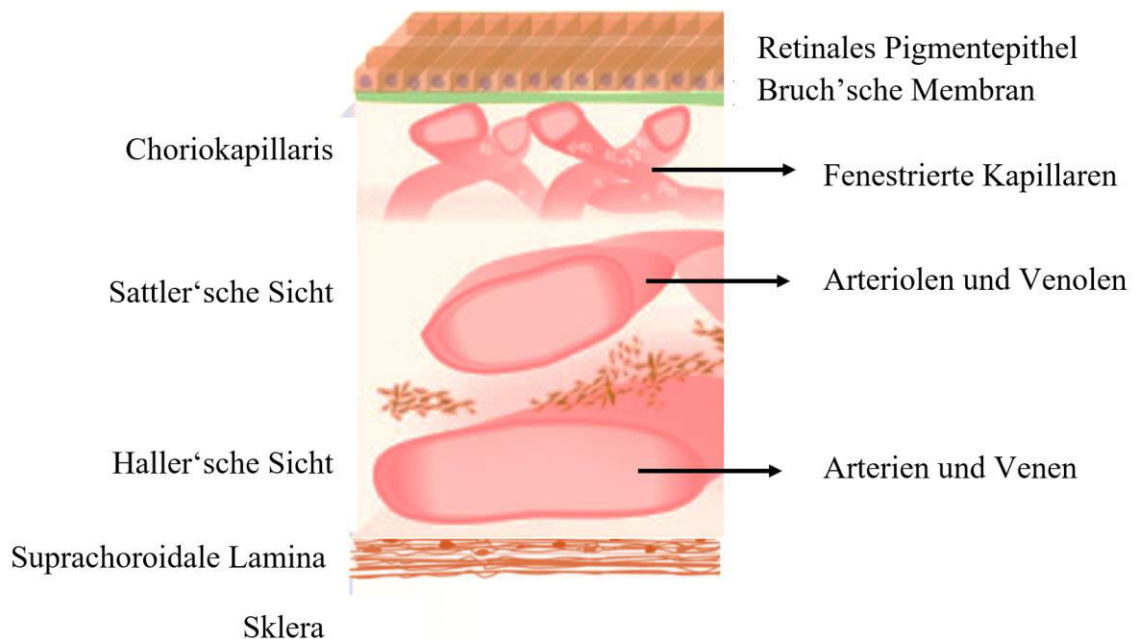


Abb. 1. Aufbau der Aderhaut. Quelle: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/choroid>. Modifiziert und neu beschriftet durch Vesna Bosic.

Die Choroidea gewährleistet die Versorgung der äußeren Netzhaut mit Sauerstoff und Nährstoffen. Die arterielle Versorgung erfolgt über die A. ciliaris posterior, die der A. ophthalmica entspringt und sich gewöhnlich in eine mediale und eine laterale posteriore Ziliararterie teilt. Der venöse Abfluss erfolgt i.d.R. über vier Vortexvenen, die je einen Augenquadranten drainieren und in die V. ophthalmica münden. Physiologischerweise gibt es kaum Anastomosen zwischen den Arterien und Venen der Choroidea, sodass Grenzzonen der Versorgungsgebiete hypovaskularisierte Areale „Watershed Zonen“ bilden wie in **Abb. 2.** dargestellt [38].

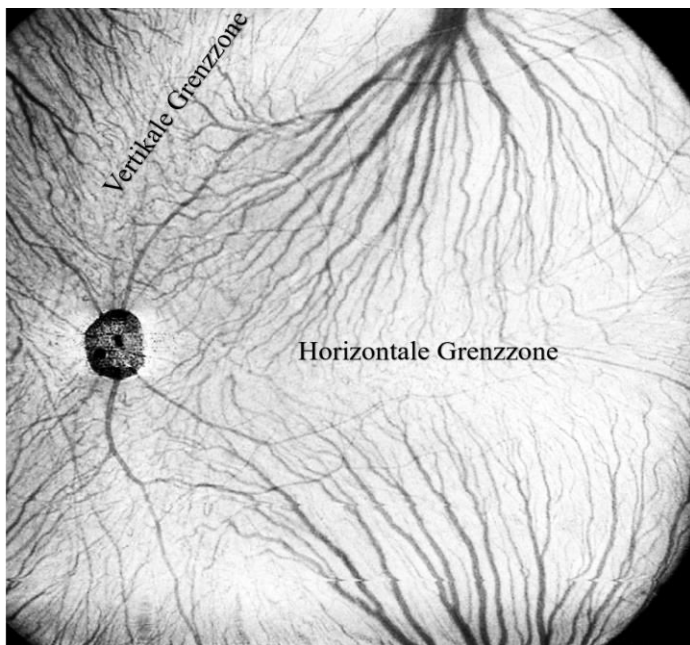


Abb. 2. Anordnung der Vortexvenen: Die Vortexvenen der Aderhaut sind physiologischerweise in vier Quadranten mit einer horizontalen und einer vertikalen Grenzzone angeordnet. Diese Grenzzonen sind gewöhnlich frei von Intervortexvenen-Anastomosen. Quelle: <https://journals.plos.org/plosone/article/figures?id=10.1371/journal.pone.0274137>. Modifiziert und beschriftet durch Vesna Botic.

Die Choriokapillaris besteht aus einem Netzwerk fenestrierter und somit durchlässiger Kapillaren. Die Druckgradienten der zuführenden Arteriolen und abführenden Venolen bestimmen maßgeblich ihren Blutfluss. Die Venolen der Sattler'schen Schicht werden zu größeren Venen, die in einer parallelen Anordnung zur Ampulla verlaufen, zu den äußeren

Vortexvenen und schließlich in die V. ophthalmica münden. Wie in **Abb. 3.** dargestellt bildet die Choroidea mit ihrer Gefäßarchitektur eine Ausnahme von der häufiger vorkommenden baumartigen Venen-Architektur, um den besonderen Bedürfnissen des Auges gerecht zu werden. Die parallel angeordnete Venen-Architektur ist effizienter in der Regulierung des Augeninnendruckes, da sie besser die systolischen Blutdruckspitzen abpuffern kann. Auch ist diese Anordnung effizienter bei der Thermoregulation [96].

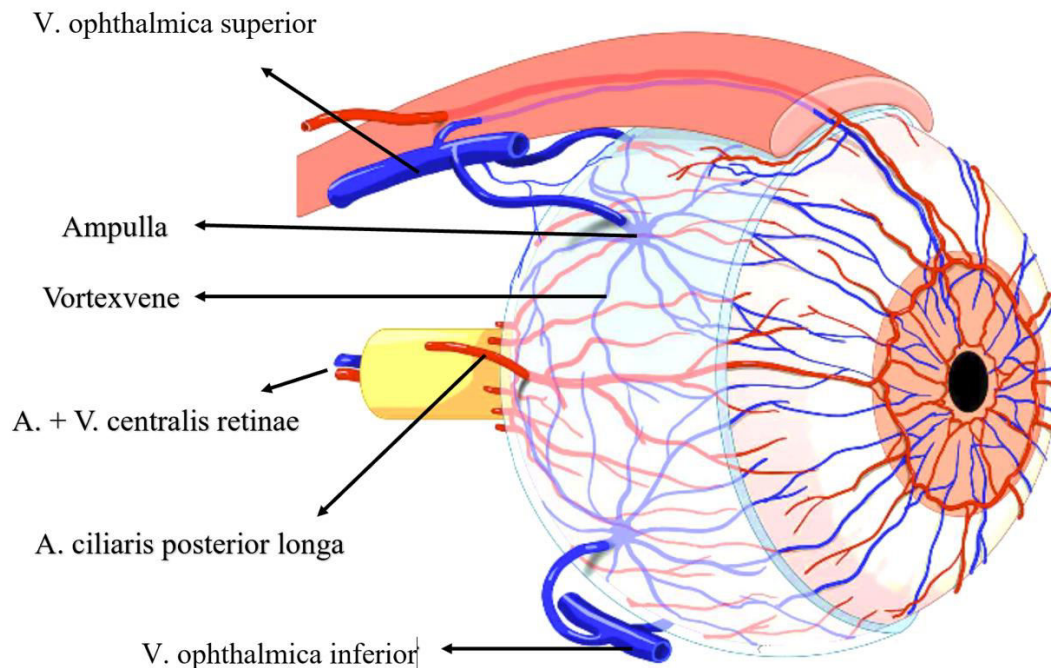


Abb. 3. Gefäßversorgung des Augapfels. Die Arterien zeigen eine baumartige Architektur, während die Vortexvenen sich als Parallelsystem in vier Quadranten organisieren. Quelle: <https://www.imaios.com/en/e-anatomy/head-and-neck/eye?mic=eye-illustrations&afi=46&is=8243&il=en&l=en&ul=true>. Modifiziert und beschriftet durch Vesna Botic.

Eine weitere anatomische Besonderheit der Choroidea besteht in der Abwesenheit eines Lymphsystems. Schrödl et al. konnten per Immunreaktion mit lymphatischen Markern vereinzelte Zellen des Lymphsystems darstellen, jedoch fanden sie keine Evidenz für die Existenz lymphatischer gefäßartiger Strukturen [87].

Der subretinale Raum repräsentiert physiologischerweise einen virtuellen Raum. An seinem Erhalt sind sowohl das retinale Pigmentepithel (RPE), als auch die Choroidea beteiligt.

Frambach et al. bewiesen tierexperimentell, dass ein nicht-intaktes RPE zu einer schnelleren Resorption subretinaler Flüssigkeit (SRF) führt. Des Weiteren wurde eine schnellere Resorption der SRF beobachtet, wenn zuvor eine hyperosmolare Injektion intravenös verabreicht wurde. Somit wurde die Schlüsselrolle der Choriokapillaris als funktionell alternatives „Lymphsystem“ belegt [26]. Dies widerlegt die lang angenommene Theorie, dass die Resorption von SRF abhängig von der RPE-Pumpfunktion ist.

1.2. Chorioretiniopathia centralis serosa

1.2.1. Definition

Die Chorioretinopathia centralis serosa (CCS) gehört zu den Hauptursachen für Sehbeeinträchtigung bei Männern im mittleren Lebensalter [71]. Kennzeichnend ist eine Ansammlung seröser SRF unter der neurosensorischen Retina, tendenziell makulär lokalisiert und bis zu 45% mit bilateraler Manifestation. Die CCS tritt vermehrt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf. Unterschieden wird zwischen einer akuten und einer chronischen Form, wobei die Differenzierung zumeist anhand der Persistenzdauer der Symptome erfolgt. Eine einheitliche Regelung bezüglich des Schwellenwertes dieser Persistenzdauer gibt es derzeit nicht [7].

1.2.2. Epidemiologie

Die CCS gehört zu den vier häufigsten nicht-chirurgisch bedingten Retinopathien, nach der altersbedingten Makuladegeneration, der diabetischen Retinopathie und dem retinalen Venenverschluss. Die Evidenzlage zur Inzidenz ist eingeschränkt. Unserem Wissensstand zufolge, existiert derzeit nur eine umfangreiche Studie aus Minnesota zur Inzidenz der CCS, welche eine Inzidenz von 10 auf 100.000 Einwohner mit einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 6:1 verzeichnete [57].

1.2.3. Symptome und klinische Manifestation

Die akute CCS (aCCS) zeigt in der optischen Kohärenztomografie (OCT) typischerweise makulär lokalisierte SRF, sowie gegebenenfalls kleine Pigmentepithelabhebungen (PED,

Pigment epithelial detachment). Die Sehschärfe ist in der Regel nur geringfügig eingeschränkt, jedoch berichten Betroffene oft über ein vermindertes Kontrastsehen, Metamorphopsien, Mikropsie oder relative Skotome. Die spontane Remissionsrate wird in der Literatur mit über 80% nach sechs Monaten angegeben, allerdings wurden Rezidivraten von bis zu 50% dokumentiert. Zudem wurde eine Persistenz der Symptome nach SRF-Resorption beschrieben [36].

Einen Konsens ab welchem Zeitraum eine persistierende SRF eine CCS als chronisch definiert, gibt es nicht. Die in der Literatur angegebenen Zeitintervalle weisen eine hohe Heterogenität auf und reichen von sechs Wochen bis zu über sechs Monate. Die chronische CCS (cCCS) zeigt typischerweise RPE-Destruktionen oder eine Degeneration der Photorezeptorzellen-Außensegmente. Die SRF zählt nicht zu den obligaten Diagnosekriterien der cCCS. Klinisch manifestiert sich die cCCS mit einer moderaten bis schweren Sehinderung. Zu den gefürchteten Komplikation der cCCS gehörz die Entstehung von choroidalen Neovaskularisationen Typ 2 (CNV Typ 2) [17,114].

1.2.4. Differentialdiagnosen

Zu den Hauptdifferentialdiagnosen der CCS gehört verschiedene Krankheitsbilder, die ebenfalls mit der Präsenz von SRF in der OCT assoziiert sind, wie beispielsweise die altersbedingte Makuladegeneration, polypoidale choroidale Vaskulopathie (PCV), aneurysmatische choroidale Neovaskularisation Typ 1 (ACNV-1), sowie weitere Erkrankungen wie choroidale Neovaskularisationen anderer Genese, Grubenpapille, choroidale Hämangiome, Metastasen, Melanome, Uveitis, vitreomakuläre Traktion, Papillenödem, Optikusneuritis und „Dome-shaped-Makulopathie“ [7].

1.2.5. Pathogenese und Risikofaktoren

1.2.5.1. Allgemein

Die Pathogenese und die Risikofaktoren der CCS sind bis heute ungeklärt. Potentielle Risikofaktoren wurden in der Literatur kontrovers diskutiert. Unter anderem wurden die systemische oder lokale Steroidtherapie, Helicobacter-pylori-Infektion, Einnahme von Psychopharmaka, Stress, Typ-A Persönlichkeit und Schlafstörungen als Risikofaktoren der CCS diskutiert. Allgemein gelten das männliche Geschlecht, sowie Stress als anerkannte

Risikofaktoren. Die verbliebenen genannten Risikofaktoren sind bis dato unzureichend bewiesen. Bei vielen Risikofaktoren konnte eine Koinzidenz nicht ausgeschlossen werden. So treten z.B. Schlafstörungen und die Einnahme von Psychopharmaka vermehrt bei Personen mit erhöhtem Stress auf [52].

1.2.5.2. Genetik

Genetische Analysen von Einzelnukleotidpolymorphismen bei CCS Patienten zeigten eine Involvierung der Gene des Complement Faktor H. Sein Genprodukt bildet ein Protein, das an Adrenomedullin bindet und in der Choroidea als Vasodilatator wirkt [19]. Andere genetische Studien zeigten eine potentielle Rolle von ARMS2, CFH und Cadherin 5 Genen, wobei Cadherin 5 zur interzellulären Adhärenz zum Endothel beiträgt [88].

1.2.5.3. Stress als Risikofaktor

Mehrere Studien wurden zu CCS und Stress durchgeführt. Eine neue Studie von Conrad et al. zeigte, dass CCS Patienten vermehrt zu emotionalem Stress durch reduzierte Coping-Mechanismen neigen [16]. Des Weiteren wurde ein Zusammenhang mit gastroösophagealem Reflux, einer Helicobacter-pylori-Infektion sowie Schlafstörungen festgestellt [66]. Diese Studien sollten jedoch kritisch bewertet werden, da sie nicht randomisiert durchgeführt wurden und häufig nur kleine Fallzahlen umfassten. Auch sollten Confounding-Effekte der einzelnen potentiellen Risikofaktoren beachtet werden. Spaide et al. [96] führten eine eingehende Analyse der älteren Literatur zu den Risikofaktoren der CCS durch. Sie stellten fest, dass frühere Annahmen durch Confounding-Effekte bedingt waren und diese heute obsolet erscheinen. So wurde in Ländern mit einer erhöhten Prävalenz einer bestimmten Erkrankung diese als Risikofaktor für CCS angesehen, wie z.B. Syphilis 1866 in London, Tuberkulose 1936 in Japan und zuletzt Helicobacter pylori (obwohl mehrere rezente Studien nach Helicobacter-pylori-Eradikation keine SRF-Resorption verzeichneten) [46].

1.2.5.4. Hypothese der Dysregulation von Ionenkanälen im RPE

Ein weiterer Ansatz zur Erklärung der Pathogenese der CCS postuliert, dass deren Ursprung in einer Dysregulation von Ionenkanälen im RPE liegt. Durch den Einsatz von Peroxydasemarkern konnten das RPE sowie die retinalen Gefäße, die den Tracer nicht

diffundieren lassen, als Bestandteile der Blut-Retina-Schranke (BRS) identifiziert werden. Die Choriokapillaris zeigte jedoch eine erhöhte Permeabilität, die auf ihre fenestrierten Kapillaren zurückzuführen ist. Experimentell konnte bewiesen werden, dass der choroidale Saugeffekt unabhängig vom Augeninnendruck oder dem hydrostatischen Gefäßdruck ist, sondern vielmehr vom osmotischen Druck der Gefäße der Choroidea beeinflusst wird. Durch exogene Schädigung des RPE mittels Laserkoagulation, wurde eine vermehrte Diffusion von Flüssigkeit von der Retina zur Choroidea beobachtet, da das entstandene Narbengewebe keine funktionellen tight junctions besitzt. Somit wurde postuliert, dass die Pathophysiologie der CCS im Flüssigkeitsgradienten von der Choroidea zur Retina liegen muss. Bisherige Theorien, dass RPE-Defekte ursächlich der CCS seien, erscheinen hierdurch obsolet, da diese nicht erklären, warum Laserherde zur schnelleren SRF-Resorption führen [97].

Steinberg und Miller vermuteten, dass analog zu anderen Organen, absorbierende Epithelien durch Modifikation von Ionenkanälen in sezernierende Epithelien überführt werden können, indem die Ionenflüsse verändert werden. Experimente mit isoliertem RPE in Diffusionskammern zeigten, dass der Ionenfluss durch Chlorid, Acetazolamid, Furosemid, Bicarbonate, Natrium und Kalium beeinflusst werden konnte. Pathologisches, sezernierendes RPE könnte zu Veränderungen der Ionenkonzentrationen im choroidalen Blut führen und somit zur Entstehung der CCS beitragen [98].

1.2.5.5. Hypothese der Mineralokortikoid-Rezeptor-Überaktivierung

Die Schlüsselrolle von Kortikosteroiden in der Pathogenese der CCS wurde in mehreren Studien untersucht. Carvalho-Recchia et al. untersuchten prospektiv Patienten mit aCCS auf exogene Steroid-Einnahme und Cushing Syndrom. Sie fanden heraus, dass diese signifikant häufiger in der aCCS Gruppe vorkamen. Daraufhin wurde ein Zusammenhang der Pathogenese der CCS mit Glucokortikoiden postuliert [15].

Haimovici et al. untersuchten CCS-Patienten auf endokrine Abweichungen. Die Hälfte der untersuchten aCCS-Patienten zeigten erhöhte Cortison oder Tetrahydroaldosteron Spiegel im 24-Stunden-Urin, 29% zeigten erniedrigte Aldosteron-Serumwerte. Serum-Testosteron und Thyreoidea-stimulierendes Hormon waren bei allen normwertig, genauso die Metanephrine im 24-Stunden-Urin. Hierauf wurde eine mögliche Beteiligung des Mineralokortikoidrezeptors (MR) in der Pathogenese der cCCS beschrieben [41]. Hay et al. fanden erhöhte Urin Epinephrin und Norepinephrine Werte in CCS Patientin im Vergleich zur Kontrollgruppe [44]. Garg et al. fanden statistisch signifikant erhöhte Serum Cortisolwerte bei CCS Patienten im Vergleich zur

Kontrollgruppe [35]. Systemische Steroide wurden in Zusammenhang mit einer verlängerten Episodendauer, vermehrter Exazerbation, sowie erhöhter Rezidivrate der CCS gebracht [54].

All diese Studien deuten auf eine komplexere hormonelle Beteiligung bei der CCS hin, welche die Stressreaktion und deren hormonelle Interaktionen umfasst. In Stresssituationen wird sowohl Epinephrin als Cortisol freigesetzt. Cortisol wirkt hauptsächlich über Glukokortikoidrezeptoren, beeinflusst jedoch auch indirekt Mineralkortikoidrezeptoren und dadurch die Wirkung von Aldosteron.

Intravitreal appliziertes Aldosteron führt zur choroidalen Vasodilatation und einer vermehrten Bildung von Natriumkanälen (ENaC- α), Kaliumkanälen (Kir4.1) und Wasserkanälen (Aquaporin 4), was die Akkumulation von SRF begünstigt [7].

Sibayan et al. fanden in einem Zellkulturmodell heraus, dass Epinephrin, im Gegensatz zu Dexamethason, Apoptose in RPE-Zellen induziert, obwohl die getesteten Konzentrationen deutlich über denen lagen, die in vivo beobachtet wurden. Dexamethason hingegen führte in keiner der getesteten Konzentrationen zu einer RPE-Apoptose in vitro. Sie postulierten, dass Kortikosteroide möglicherweise über eine Hochregulierung der adrenergen Antwort wirken [90]. Eine durch Kortikosteroide induzierte Steigerung der adrenergen Antwort könnte zu einer apoptotischen Reaktion führen, ähnlich der in Epinephrin-behandelten Zellen beobachteten. Dies könnte das Auftreten von aCCS nach exogener Steroidtherapie, insbesondere in Kombination mit stressbedingtem erhöhtem Serum-Epinephrin, erklären [54].

1.2.5.6. Hypothese der chronisch venösen Stauung

Neuste Forschungsergebnisse postulieren einen neuen Ansatz zur Pathophysiologie des pachychoroiden Krankheitsspektrums (PCS), basierend auf dem Fortschritt der modernen Bildgebung. Prünte et al. beobachteten eine Hyperpermeabilität der Choriokapillaris bei cCCS in der Indocyaningrün-Angiographie (ICGA) und postulierten, dass diese durch eine venöse Stauung mit nachfolgender Veränderung von Flussverhältnissen, resultiert [77]. Kishi et al. konnten mittels moderner Bildgebung nachweisen, dass Regionen mit Füllungsdefekten der Choriokapillaris in der ICGA kohärenztomographisch Regionen mit dilatierten Vortexvenen zuzuordnen sind [56]. Rezente Publikationen von Spaide et al. vergleichen die Pathophysiologie der cCCS mit der der chronisch venösen Insuffizienz. Demnach spielt ein chronischer mechanischer Stress, welcher beim Eintritt der Vortexvenen durch die Sklera stattfindet, eine zentrale Schlüsselrolle in der Pathogenese des PCS. Da die Venen einen

schrägen Eintrittswinkel durch die Sklera aufzeigen, führt eine verdickte Sklera zu einer chronischen Stauung dieser. Analog der chronisch venösen Insuffizienz, kommt es durch venöse Stauung zum venösen Pooling. Diese resultiert in einer Venendilatation. Der hieraus entstandene erhöhte Venendruck stimuliert über biomechanische Prozesse (Remodelling) die Ausbildung von Intervortexvenen-Anastomosen (IVA). Diese bilden Shunts zwischen den physiologischerweise vier getrennten Venenquadranten und führen somit zu einer erheblichen Verschiebung der physiologischen Flussverhältnisse. Dies resultiert in einer Hyperperfusion der von den IVA gespeisten Venen, welche die Abflussblockaden zu kompensieren versuchen. Besteht diese Situation auf längere Dauer, kommt es durch noch nicht bekannte Faktoren zu einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität der Choroidea [96].

Diese Theorie wird durch verschiedene tierexperimentelle Modelle gestützt, in denen eine Ligation der Vortexvenen vor dem Skleraeintritt zu ähnlichen Veränderungen führte, wie sie beim PCS beobachtet werden. Matsumoto et al. fanden durch das Ligieren von zwei Vortexvenen bei Affen folgende Veränderungen: Die ICGA zeigte präoperativ erhaltene venöse Grenzonen, nach einigen Tagen bildeten sich dilatierte choroidale Venen, gefolgt von IVA. Nach zwei Wochen zeigte sich die venöse Dilatation regredient, jedoch die IVA großkalibriger [69].

Imanaga et al. fanden heraus, dass CCS Patienten eine dickere Sklera im Vergleich zur Kontrollgruppe aufzeigen [49]. Buckhurst et al. fanden anatomische geschlechtsspezifische Unterschiede der Skleradicke, Frauen hatten allgemein eine dünnere Sklera als Männer [14]. Dies könnte die Geschlechterverteilung der CCS erklären.

Zahlreiche Fallberichte über Pathologien, die den okulären venösen Druck potenziell erhöhen, beschrieben Phänomene, die der CCS ähneln [3,37,50,63]. Li et al. beobachteten bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie eine CCS mit nachgewiesenen IVA in der ICGA [65]. Dies könnte auf den erhöhten venösen Druck im Abflussgebiet der Vortexvenen zurückzuführen sein. Eine pulmonale Hypertonie führt zu einer rechtsseitigen Herzinsuffizienz, die wiederum zu einer Stauung im Abflussgebiet der Vena cava superior führt. Da die Vortexvenen über die Vena ophthalmica und die Sinus durae matris in die Vena jugularis interna und letztlich in die Vena cava superior münden, könnten solche Veränderungen der Druckverhältnisse den venösen Abfluss in die Vortexvenen erheblich beeinträchtigen.

Fallberichte von Patienten mit Sinus-cavernosus-Fisteln, die einen Shunt zwischen dem Sinus cavernosus (Abflussgebiet der Vortexvenen) und der Arteria carotis interna oder externa darstellen, zeigen massive Veränderungen im Blutfluss und Druck in den beteiligten Gefäßen.

Ein erhöhtes Auftreten von mit CCS-assoziierten Veränderungen wurde in mehreren Fallberichten beschrieben, darunter eine asymmetrische Aderhautverdickung auf der ipsilateralen Seite der Fistel [37,50] sowie eine Dilatation der Vortexvenen [3].

Neueste Bildgebungsverfahren haben in den letzten Jahren zur Definition eines neuen Krankheitsspektrums, dem pachychoroiden Krankheitsspektrum (PCS) geführt [1].

1.3. Das pachychoroide Krankheitsspektrum

1.3.1. Definition und aktueller Wissenstand

Durch den Fortschritt der modernen Bildgebung wurde in den letzten Jahren der Begriff des PCS, das eine Reihe an bis dato als unabhängig angesehenen Erkrankungen mit morphologischen Gemeinsamkeiten in der Bildgebung zusammenfasst, definiert. Der Begriff PCS wurde erstmals von Warrow et al. 2013 festgelegt [106]. Hierbei steht das griechische Präfix „pachy“ für „dick“, demzufolge handelt es sich um ein Spektrum mit dicker Aderhaut. Jedoch gibt es in der Literatur keinen Konsensus, ab wann eine Aderhaut als verdickt gilt.

Eine signifikante Korrelation zwischen der Aderhautdicke und verschiedenen Faktoren wie der Refraktion, der Bulbusachsenlänge sowie dem Blutdruck wurde nachgewiesen. Jedoch berichten Studien sehr heterogene Messungen der subfovealen choroidalen Dicke (SFCT). Obwohl es keine einheitliche Regelung gibt, so wird von der Mehrheit eine SFCT > 300 µm oder ein Überschreiten der Aderhautdicke > 50 µm über der SCFT als pathologisch angesehen. Es wird allgemein empfohlen, die Aderhautdicke nicht allein als absolutes Diagnosekriterium für das PCS heranzuziehen [17].

Folgende Gemeinsamkeiten des PCS in bildgebenden Verfahren werden als potentielle Diagnose-Kriterien in der aktuellen Literatur diskutiert:

- ICGA: Hyperpermeabilität der Choriokapillaris, dilatierte Vortexvenen, Inervortexvenene-Anastomosen [95]
- OCT: Erhöhte SFCT > 300µm oder extrafoveale Aderhautdicke 50 µm > SFCT, RPE-Alterationen, dilatierte Vortexvenen in der Haller'schen Schicht (sogenannte Pachygefäße) [1]

Eine einheitliche Regelung zu absoluten Diagnosekriterien gibt es derzeit nicht.

1.3.2. Entitäten des PCS

Unabhängig der Entstehung choroidaler Hyperpermeabilität wird postuliert, dass die Entitäten des PCS keine unabhängigen Pathologien, sondern ineinander übergehende Stadien derselben Erkrankung repräsentieren. Demzufolge entsteht die pachychoide Pigmentepithelopathie (PPE) aufgrund einer Flüssigkeitsüberlastung, die sich zunächst nur als RPE-Alterationen oder kleine PED manifestieren. Kann das RPE dieser Überlastung nicht mehr standhalten, kommt es zur Akkumulation seröser Flüssigkeit im subretinalen Raum, welches den Übergang in die CCS markiert [1].

In beiden Stadien der PPE und der CCS, kann es durch chronische mechanisch bedingte Strapazierung der Bruch'schen Membran zu Mikrorissen kommen, welche durch Kompensationsmechanismen die Ausbildung choroidaler neovaskulärer Membranen stimuliert. Dies führt dann zur Ausbildung von Typ 1 CNV und somit zur pachychoroidalen Neovaskulopathie (PNV). Bilden diese pathologischen CNV terminale Aussackungen aus, kommt es zum Voranschreiten der PNV zur polypoidalen choroidale Vaskulopathie (PCV) und aneurysmatische Neovaskularisation Typ 1 (ACNV-1) [1].

1.3.2.1. Unkomplizierte Pachychoidea (UCP):

Das UCP geht mit einer verdickten Aderhaut ohne pathologische Veränderungen des RPE oder der Netzhaut einher. Es verläuft subklinisch, ohne funktionelle Beeinträchtigungen [1].

1.3.2.2. Pachychoide Pigmentepithelopathie

Die PPE wurde 2013 von Warrow et al. als Form Fruste der CCS beschrieben. Sie findet sich häufig in den Partneraugen von CCS-Patienten. Kohärenztomographisch finden sich kleine PED, PRE-Hyperplasien oder Pachydrusen, jedoch keine SRF. Da die PPE meist subklinisch verläuft, besteht kein Therapiebedarf. Aufgrund des Risikos einer CNV-Bildung sollten ophthalmologische Kontrollen im halbjährlichen Intervall erfolgen [106].

1.3.2.3. Chorioretinopathia centralis serosa

Mit dem Auftreten der SRF, meist im Makulabereich gelegen, manifestiert sich die CCS. Klinisch stehen die Metamorphopsie, Hyperemmetropisierung, reduziertes Kontrastsehen, sowie relative Skotome im Vordergrund. Kohärenztomographisch finden sich neben der SRF eine ggf. verdickte SFCT, ein aufgelockertes RPE, eine Atrophie der Außensegmente der Photorezeptoren, Alterationen der elipsoiden Zone und PED. In der Fluoreszenzangiographie (FLA) zeigen sich früh Hyperfluoreszenzareale, die in der Spätphase vertikal (Schornsteinphänomen) oder horizontal (Tintenfleckmuster) zunehmen. Die cCCS zeigt in der FLA geringe Leckagen mit Fensterdefekten auch ohne das Vorhandensein von CNV. Daher ist die OCT-Angiographie wichtig für den Nachweis von CNV und somit der differenzialdiagnostischen Unterscheidung zwischen der cCCS und der PNV. Auf die Therapie der CCS wird später eingegangen [7,17].

1.3.2.4. Pachychoroidale Neovaskulopathie

Die PNV entsteht durch eine CNV Typ 1 Ausbildung, selten aus einer aCCS, vermehrt aus der PPE oder der cCCS. Wie o.g. ist eine OCT-Angiographie anderen bildgebenden Verfahren bei der Visualisierung einer CNV überlegen. Kohärenztomographisch findet sich bei der PVN ein "Double-layer-sign" (DLS) mit hyperreflektivem Material zwischen den beiden Blättern, bevorzugt lokalisiert über Arealen mit Pachygefäßen [89]. Eine aktive PNV sollte mittels intravitrealer Gabe von vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF)-Inhibitoren therapiert werden [70].

1.3.2.5. Polypoidale choroidale Vaskulopathie und aneurysmatische Neovaskularisation Typ 1

1990 erstmalig von Yannuzzi et al. beschrieben, zeichnet sich die PCV als eine gemischt hämorrhagisch-exsudative Ablösung der neurosensorischen Retina aus, welche bevorzugt papillär oder makulär auftritt [115]. Morphologisch handelt es sich um ein Netzwerk pathologischer CNV Typ1 Gefäße, welche durch die Basalmembran des RPE und der Bruch'schen Membran begrenzt werden. Durch die Gefäß-Instabilität dieser pathologischen CNV kommt es zur Ausbildung terminaler aneurysmatischer Aussackungen (ACNV-1), welche

bei Rupturierung subretinale Blutungen verursachen können. Kohärenztomographisch finden sich multiple unregelmäßige PED mit SRF, sowie eine verdickte SFCT. Die ICGA ist differentialdiagnostisch zur Abgrenzung einer altersbedingten Makuladegeneration sehr hilfreich und zeigt charakteristischerweise eine Akkumulation von traubenartigen Läsionen. Als Therapieoptionen gelten die photodynamische Therapie (PDT) und die Anti-VEGF als intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM) [48].

1.3.2.6. Fokale choroidale Exkavation

Sonderfall des PCS mit umschriebener choroidaler Exkavation ohne Nachweis eines Staphyloms oder einer skleralen Ektasie. Die fokale choroidale Exkavation verläuft meist asymptomatisch oder mit milder Symptomatik, wie z.B. Metamorphopsien. Ein Übergang zur CNV wurde beschrieben. Ohne diagnostizierte CNV sollte eine fokale choroidale Exkavation nicht therapiert werden [100].

1.3.2.7. Peripapilläres Pachychoridsyndrom

Erstmalig von Phasukijwatana et al. als Sonderfall des PCS beschrieben. Beim PPS ist die maximale Aderhautdicke nicht subfoveal sondern peripapillär lokalisiert. Kohärenztomographisch zeigen sich des Weiteren intraretinale Flüssigkeit (IRF), SRF, PED und RPE-Alterationen, tendenziell peripapillär lokalisiert. Ein begleitendes Papillenödem, sowie Aderhautfalten sind möglich. Es gibt für die PPS keinen kausalen Therapieansatz [76].

1.4. Diagnose der Chorioretiniopathia centralis serosa

Die Diagnose der CCS beinhaltet stets eine Prüfung des best-korrigierten Fernvisus (BCVA), einer Funduskopie, sowie eine OCT der Makula. Eine ausführliche Risikofaktorenanamnese, sowie die spezifische Anamnese nach exogener Steroideinnahme sollte stattfinden. Erweitert kann die folgende apparative Diagnostik erfolgen (mit den respektiven Zielen) [7,17]:

- FLA: Quellpunktlokalisierung vor allem vor Photodynamischer Therapie (PDT), Differenzialdiagnose einer CNV-1
- ICGA: Darstellung kranker choroidaler Gefäße, vor Quellpunktlaserung oder PDT

- Fundusautofluoreszenz (FAF): Bildmorphologische Differenzierung zwischen cCCS und aCCS
 - aCCS: Minderung der FAF durch RPE-Defekt und SRF
 - cCCS: Fokale, granulär erhöhte FAF durch RPE-Atrophie
- OCT-Angiographie: Detektion von CNV, somit wichtige differentialdiagnostische Abgrenzung zur PNV

1.4.1. Optische Kohärenztomographie

1.4.1.1. Grundlagen

Die Spectral-Domain-OCT (SD-OCT) ist ein bildgebendes Verfahren in der Augenheilkunde, mithilfe dessen hochauflösende Querschnittsbilder im nahzellularen Bereich erzeugt werden. Mit einer langwelligen Laserlichtquelle (840-870nm) wird die Retina transpupillär angestrahlt. Diese Lichtquelle wird von den Netzhautschichten nicht identisch absorbiert oder reflektiert. Gemessen werden Interferenzmuster des von den Geweben reflektierten Lichtes. Bis zu 40.000 Aufnahmen sind pro Sekunde möglich [43].

- **B-Scan:** Der B-Scan erzeugt hochauflösende zweidimensionale Querschnittsbilder und erlaubt eine Detailansicht, in unserem Fall, der verschiedenen Netzhautschichten der Makula.
- **Volumen-Scan:** Der Volumen-Scan besteht aus übereinanderliegenden B-Scans, welche ein 6x6 mm großes, an der Fovea zentriertes, dreidimensionales Bild ergeben. Er ermöglicht die Erfassung der Dicke und des Volumens der Makula.
- **Enhanced Depth Imaging (EDI) mit primären Zielparametern:** Messmethode welche mittels Anpassung der Grundeinstellungen die Empfindlichkeit des SD-OCT für tieferliegende Strukturen wie der Aderhaut erhöht. Durch Näherrücken des Objektivs an das Auge wird das von der Aderhaut reflektierte Licht näher an die ‚Zero Delay Line‘ gebracht (Linie der maximalen Interferenz, ermöglicht die Detektion und somit die Bildgebung) [105].

1.4.1.2. OCT – Diagnostische Merkmale und Biomarker

Die CCS zeigt in der OCT im B-Modus typischerweise makuläre, gelegentlich auch multifokale SRF. Fokale RPE-Veränderungen stellen sich als irreguläre RPE-Banden in der OCT dar. Zusätzlich finden sich fokale PED, die entweder domförmig oder flach-irregulär auftreten, wobei letztere als DLS bezeichnet werden. Zu den weiteren Biomarkern gehören die Ausdünnung der äußeren Körnerschicht sowie das Auftreten von intraretinalen oder subretinalen hyperreflektiven Dots (HRD). Intraretinale Flüssigkeit (IRF) wird bei cCCS beschrieben. In der OCT-EDI wird häufig eine Verdickung der SFCT sowie das Vorhandensein von Pachygefäßen beobachtet. Folgende OCT-Biomarker der CCS wurden identifiziert:

Die aCCS zeigt in der OCT häufig PED, wobei ein darüber liegender RPE-Defekt vermehrt auftritt. Dieser RPE-Defekt manifestiert sich in der FLA als Leckage [33]. Die maximale Ausdehnung der PED ist bei CCS mit CNV größer als bei Fällen ohne CNV [66].

Die zystoide Makuladegeneration mit IRF in der OCT kann als Manifestation der cCCS auftreten. Solche Fälle korrelieren mit einer schlechteren visuellen Rehabilitation nach der SRF-Resorption [47,71].

Zudem wurden Defekte der äußeren Grenzmembran oder der elipsoiden Zone über der Fovea mit einem schlechteren visuellen Outcome bei cCCS korreliert [71]. Die Zeitspanne bis zur SRF-Resorption, ein schlechterer BCVA, sowie höhere Rezidivdaten der CCS wurden positiv mit der Anzahl an HRD an der Makula assoziiert [61].

Weitere Biomarker, die mit einem ungünstigeren visuellen Outcome bei CCS in Verbindung stehen, umfassen eine dünne äußere Körnerschicht, sowie eine hohe SRF-Densität [51].

Zu den Biomarkern, die mit dem Auftreten von Metamorphopsien nach SRF-Resorption in Zusammenhang stehen, gehören eine reduzierte foveale und parafoveale Ganglienzellschichtdicke, eine verringerte Dicke der äußeren plexiformen und äußeren Körnerschicht, die Ausdünnung der ellipsoiden Zone sowie die Anzahl der SRF-Rezidive [9].

Bessere Ansprechraten der CCS auf die unterschwellige Mikropulslasertherapie wurden bei geringerer SRF, flacheren PED und weniger fovealen HRD festgestellt [55].

Ruiz-Moreno et al. verglichen den "choroidal vascularity index" (CVI) zur SFCT als Biomarker der aCCS. Sie fanden keinen signifikanten Unterschied in der SFCT zwischen der aCCS-Gruppe und der Kontrollgruppe, jedoch war der CVI in der aCCS-Gruppe signifikant höher.

Der CVI wurde als Verhältnis von dem choroidealem Gefäßlumen zum gesamten Aderhautvolumen gerechnet. Interessanterweise zeigten aktive aCCS Augen einen höheren CVI als inaktive CCS Augen mit SRF-Resorption, sodass der CVI als Biomarker für die Krankheitsaktivität der aCCS herangezogen werden kann [81].

Die Zunahme der SRF bei aCCS korrelierte positiv mit der SFCT und dem choroidalen Volumen. Ein erhöhtes choroidales Volumen in der Initialuntersuchung war zudem mit einer schnelleren SRF-Resorption assoziiert [75].

Kuroda et al. stellten bei CCS eine signifikante Verdickung der SFCT im Vergleich zu den Kontrollgruppen fest [59]. Die Partneraugen wiesen eine niedrigere SFCT als die CCS-Augen auf, zeigten jedoch immer noch signifikant höhere Werte als die Kontrollgruppe. Die Aderhautdicke ist bei CCS besonders ausgeprägt unter der Fovea sowie in Bereichen mit Leckagen in der FLA und verdickten Aderhautgefäßen. Dies deutet darauf hin, dass die Verdickung der Aderhaut durch eine Venendilatation bedingt ist, die bei CCS gehäuft auftritt [11,59].

1.4.2. Fundusautofluoreszenz und Fluoreszenz-Angiographie

1.4.2.1. Grundlagen

Die FLA nutzt die physikalischen Eigenschaften von Fluoreszein. Dabei handelt es sich um die Fähigkeit von Molekülen, nach Anregung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge, Licht einer längeren Wellenlänge zu emittieren (Fluoreszenz). Fluoreszein ist mit einer Wellenlänge von 490 nm (blaues Licht) maximal erregbar.

Grünes Licht mit einer Wellenlänge von 530 nm wird emittiert. Durch einen blauen Exzitationsfilter wird sichergestellt, dass nur blaues Licht die Pupille des Auges passiert und so die Netz- und Aderhaut beleuchtet. Ein Gelbgrünfilter verhindert, dass reflektiertes blaues Licht die Pupille verlässt und die Kamera trifft. Somit wird von der Kamera nur das vom Augenhintergrund ausgesandte grüne Licht verzeichnet.

Durch seine hydrophilen Eigenschaften tritt Fluoreszein bei intravenöser Injektion nicht extravasal aus. Hierbei zirkulieren 30% der Fluoreszein-Moleküle frei, 70% bleiben an Serumproteine gebunden. In der FLA wird der Fluss des Fluoreszeins durch die Netz- und Aderhaut-Gefäße dargestellt. Das Verständnis der physiologischen BRS ist hierbei essentiell. Die Gefäße der Netzhaut und Aderhaut (die Choriokapillaris ausgenommen) besitzen dichte

Zonae occludens und bilden somit die innere BRS. Im physiologischen Zustand zeigen diese Strukturen in der FLA kein extravasales Signal. Die Choriokapillaris lässt mit seinem fenestrierten Endothel jedoch freies Fluoreszein austreten, welches bis zum RPE hin diffundieren kann. Das RPE wirkt hierbei als äußere BRS und lässt mit seinen Tight Junctions kein Fluoreszein passieren [21].

1.4.2.2. Untersuchungsablauf

Es werden gewöhnlicherweise 5 ml einer 10% Fluoreszein-Lösung intravenös appliziert. Die Kamera nimmt Fotos im 1 Sekunden Intervall zwischen der 5. und 25. Sekunde nach Injektion auf. Spätaufnahmen erfolgen nach 10 respektiv 20 Minuten. Unterschieden werden folgende Phasen der Aufnahmen [22]:

- **Präarterielle Phase:** Sie zeigt die Füllung der Choroidea, die durch das Austreten von freiem Fluoreszein durch die fenestrierte Choriokapillaris entsteht. Typischerweise ist ein geflecktes Muster zu erkennen.
- **Arterielle Phase:** Passage von Fluoreszein in die retinalen Arterien. Physiologischerweise tritt dies 10-20 s nach Farbstoff-Injektion ein.
- **Arterio-Venöse Phase:** Im Normfall nach 20-60 s nach Injektion. Das Fluoreszein erreicht die Kapillaren und verteilt sich in der Netzhaut.
- **Venöse Phase:** Ablassen der arteriellen Fluoreszenz und Anreicherung in den retinalen Venen. Umfasst 1–5 min post Injektion.
- **Spätphase:** 5–10 min nach Injektion. Die Elimination des Farbstoffes ist zu verzeichnen.

1.4.2.3. Phänomene der FLA

Fundus-Autofluoreszenz: Die Autofluoreszenz beschreibt die Eigenschaft bestimmter Substanzen, bei Belichtung selbstständig zu fluoreszieren, ohne dass zusätzliche Fluorochrome hinzugefügt werden müssen. In der Netzhaut trifft dies u.a. auf Lipofuszein zu. Lipofuszein ist ein Stoffwechselprodukt, welches sich im Alter oder bei Netzhauterkrankungen in RPE-Zellen ansammelt. Die Fundusautofluoreszenz beschreibt das bildgebende Verfahren vor Fluoreszein-Injektion, bei welcher die vom Augenhintergrund emittierte Fluoreszenz vom Sensor erfasst

wird und nachträglich dessen Verteilung und Intensität als Bild zusammensetzt. Hierbei werden folgende Phänomene unterschieden [22]:

- **Hyperreflektivität:** Lipofuszein-Ansammungen (RPE-Degeneration vor RPE-Zelltod), Drusen, Neovaskularisationen oder Entzündung
- **Hyporeflektivität:** RPE-Verlust (Lipofuszeinmangel), fibrotisches Narbengewebe (Blockade der darunterliegenden autofluoreszierenden Strukturen)

Auffälligkeiten in der Fluoreszenzangiographie nach Fluoreszein-Injektion [22]

- **Hyperfluoreszenz:** Fluoreszein ist entweder in normaler Menge vorhanden und verstärkt sichtbar oder die Fluoreszein-Konzentration im Gewebe ist erhöht. Verschiedene Phänomene werden unterschieden:
 - **Transmissionsdefekt - Fensterdefekt:** Fokale RPE-Defekte lassen die physiologische Hintergrundfluoreszenz der Aderhaut vermehrt durchscheinen.
 - **Ansammlung – Pooling:** Beschreibt die Ansammlung von Fluoreszein in einem anatomischen Raum durch Schädigung der äußeren BRS:
 - Ist diese subretinal lokalisiert, so zeigt sich eine frühe Hyperfluoreszenz, die an Umfang und Intensität zunimmt.
 - Liegt sie unter dem RPE, dann nimmt die Hyperfluoreszenz nur an Intensität, jedoch nicht an Umfang zu.
 - **Farbstoffleckage:** Verursacht durch einen Schaden in der inneren BRS. Vorkommen bei z.B. CNV oder zystoidem Makulaödem.
 - **Farbstoffretention:** In der Spätphase detektierbar, wenn der Farbstoff den Aderhautkreislauf verlassen hat.
- **Hypo fluoreszenz:** Unzureichende Füllung des Gewebes oder Blockierung der normalen Fluoreszenz
 - **Füllungsdefekte:** Gefäßverschlüsse oder Verlust von Gefäßen
 - **Maskierung:** Läsionen z.B. Blut vor der Netzhaut, welche die Fluoreszenz des darunter gelegenen Gewebes blockieren

1.4.2.4. Fundusautofluoreszenz - Diagnostische Merkmale und Biomarker

Die FAF erlaubt eine bildmorphologische Unterscheidung zwischen aCCS und cCCS. Sie erlaubt eine objektivere Darstellung der Krankheitsdauer, welche für die Therapieindikation herangezogen werden kann. Die FAF des RPE wird vor allem durch seinen Anteil an Lipofuszin bestimmt [34].

Die aCCS zeigt sich typischerweise mit lokalisierter Hypo-FAF, welche durch Maskierung der SRF bedingt ist. Die cCCS hingegen kann verschiedene Muster der FAF aufzeigen, welche mit dem Atrophiegrad des RPE korrelieren [7]. Teilweise treten granuläre Hyper-FAF auf, die durch die Ansammlung von Fluorophoren in den Photorezeptor-Außensegmenten, nicht-phagozytierten Photorezeptor-Außensegmenten oder durch Makrophagen, die phagozytierte Photorezeptor-Außensegmente enthalten, verursacht werden [34]. Folgende Biomarker wurden in der aktuellen Literatur mit CCS in der FAF identifiziert:

Han et al. korrelierten verschiedene FAF-Muster bei CCS mit der Chronizität und dem BCVA. Sie beschrieben fünf FAF-Muster: „blocked“, „mottled“, „hyper“, „hyper/hypo“ und „descending tract“, die in dieser Reihenfolge der zunehmenden Chronifizierung zugeordnet werden können. „Blocked“-FAF wurde bei aCCS beobachtet und wird durch die Maskierung der FAF des RPE durch die SRF bedingt. „Mottled“-FAF bezeichnete eine gemischte FAF mit Hyper- und Hypo-FAF Arealen. Es wird angenommen, dass dieses Muster durch eine Akkumulation von Photorezeptoraussensegmenten in der SRF zustande kommt und ist ein Zeichen für eine länger bestehende Episodendauer der SRF. „Hyper“-FAF bezeichnet die Uniformisierung der FAF bei länger andauernder SRF, bei der sich die FAF zunehmend uniformisiert und sich somit als diffuse Hyper-FAF darstellt. „Hyper-/Hypo“- FAF tritt bei noch länger bestehender SRF auf, zu der Hyper-FAF kommt nun die Hypo-FAF hinzu, die durch einen RPE-Schaden entsteht, da apoptotisches RPE weniger Lipofuszin exprimiert. In chronischen Fällen dominiert die Hypo-FAF mit zum Teil länglichen der Schwerkraft folgenden Ausziehungen welche als „gravitational tracks“ bezeichnet werden. Die RPE-Atrophie mit Hypo-FAF wurde mit einem schlechten BCVA in Verbindung gebracht [42].

Pang et al. untersuchten Regionen mit fokaler Hyper-FAF bei cCCS nach SRF-Resorption. Diese Regionen entsprachen den alten SRF-Lokalisationen und zeigten im OCT RPE-Atrophien. Bei ausgeprägter RPE-Atrophie führt die verminderte Maskierung der choroidalen FAF zu Hyper-FAF-Regionen. Diese Bereiche korrelierten in der ICGA mit Arealen, die dilatierte Vortexvenen und choroidal vaskuläre Hyperpermeabilität (CVH) aufwiesen [74].

1.4.2.5. Fluoreszenz-Angiographie – Diagnostische Merkmale und Biomarker

Die FLA bei der CCS wird vor allem durch SRF, PED, RPE-Atrophie beeinflusst. Die aCCS zeigt in der FLA typischerweise früh fokale Hyperfluoreszenzareale, die sich anschließend zirkulär ausdehnen (Leckagen) [34].

Die cCCS zeigt hingegen granuläre Hyperfluoreszenzareale mit minimaler und langsam fortschreitender Leckage. Bei beiden kann ein Pooling des Farbstoffs in den Bereichen der subretinalen Flüssigkeit beobachtet werden [7]. Areale mit gesteigerter Hyperfluoreszenz in der Frühphase sind bedingt durch Fensterdefekte und entsprechen RPE-Defekten [113].

Regionen mit SRF wiesen typischerweise ein Pooling auf, welche sich in der FLA als diffuse zunehmende Hyperfluoreszenz darstellt [45].

1.4.3. Indocyaningrün Angiographie

1.4.3.1. Grundlagen

Die Indocyaningrün Angiographie (ICGA) ist eine bildgebende Technik, die zur Darstellung der Aderhaut-Gefäße genutzt wird. Der grundlegende Unterschied zur FLA besteht in der physikalischen Eigenschaft des verwendeten Farbstoffes Indocyanin, welcher zu 98% im Blut gebunden transportiert wird. Somit verlassen nur 2% des freien Indocyanins potentiell die fenestrierten Kapillare der Choriokapillaris. Zur Erfassung der Fluoreszenz von Indocyanin ist eine Kamera im Infrarotbereich nötig. Es werden drei zeitliche Phasen unterschieden [22]:

- **Frühphase:** Bis zu 2 min nach der Injektion. Füllung der großen Aderhautgefäße und Kapillaren, Austritt des Farbstoffes aus den Fenestrierungen der Choriokapillaris
- **Intermediärphase:** Bis zu 10 min nach Injektion. Maximale Anreicherung des Farbstoffes im Aderhautstroma.
- **Spätphase:** Bis zu 30 min nach Injektion. Farbstoffabblassung in den Aderhautgefäßen, welche dunkel im Gegensatz zum angefärbten Stroma erschienen

1.4.3.2. Phänomene in der Indocyaningrün Angiographie [22]

- **Hyperfluoreszenz**
 - Gefäßanomalien
 - RPE-Defekte (Aderhautfluoreszenz vermehrt sichtbar)
 - Leckage aus den Aderhautgefäßen

- **Hypo fluoreszenz**
 - Maskierung durch Pigment, Blut oder Exsudat
 - Gefäßverschluss oder Gefäßverlust

1.4.3.3. Indocyaningrün-Angiographie – Diagnostische Merkmale und Biomarker

Die ICGA dient dem Nachweis und Lokalisation krankhafter Aderhautgefäße. Die CCS zeigt typischerweise unscharf begrenzte Areale mit diffus erhöhter Fluoreszenz, CVH genannt. Diese Regionen sind das Ziel der PDT, weshalb eine ICGA vor der PDT erforderlich ist.

In der Frühphase treten in den choroidalen Arterien, an den Stellen mit RPE-Atrophien und dilatierten Vortexvenen, Füllungsverzögerungen mit nachfolgender Hyperperfusion auf [77].

Die CCS weist asymmetrische IVA auf, die überwiegend im Makulabereich auftreten [95].

Ceylan et al. korrelierten die Präsenz von IVA in der ICGA, sowie IRF in der OCT mit einem schlechteren BCVA bei der CCS. Zudem stellten sie fest, dass Patienten mit makulären IVA eine dünnere SFCT aufwiesen im Vergleich zu Patienten ohne IVA [2].

1.4.4. Optische Kohärenztomographie-Angiographie

1.4.4.1. OCT-Angiographie – Grundlagen

Die OCT-Angiographie Technologie beruht auf der Analyse von Bewegungen innerhalb eines statischen Umfelds. Durch die sequenzielle Aufnahme mehrerer B-Scans derselben Position

kann die Software Unterschiede zwischen dem beweglichen Blutfluss im Endoluminalraum und dem unveränderten Gewebe der Umgebung erkennen und visualisieren. Diese Technik verwendet die retinale und chorioidale Blutzirkulation als intrinsisches Kontrastmittel, was eine nichtinvasive Darstellung der Gefäßstrukturen ermöglicht.

Im Gegensatz zur Fluoreszeinangiographie, bei der Einstromverhalten, Pooling, Staining und Leckage nachgewiesen werden, detektiert die OCT-Angiographie diese Phänomene nicht. Stattdessen bietet die OCT-A präzise Informationen über die Dynamik des Blutflusses und die Architektur der Gefäße, was sie zu einem bedeutenden Werkzeug für die Untersuchung und Überwachung von Gefäßerkrankungen der Retina und der Choroidea macht [24].

1.4.4.2. OCT-Angiographie – Diagnostische Merkmale und Biomarker

In der OCT-A sind bei der CCS dilatierte Choriokapillaris-Gefäße zu sehen, die entweder fokal oder diffus auftreten, sowie eine reduzierte Gefäßdichte der Choriokapillaris und ein veränderter Blutfluss in diesem Bereich [34]. Bonini et al. zeigten zudem, dass die OCT-A eine CNV mit 100 % Sensitivität, sowie 90% Spezifität bei cCCS identifizierte [8].

1.5. Therapie der Chorioretiniopathia centralis serosa

Derzeit gibt es noch keinen kausalen Therapieansatz für die cCCS. Die Metaanalyse von Salehi et al. kam zu dem Schluss, dass aufgrund der teilweise widersprüchlichen Ergebnisse in der Literatur zur Therapie der cCCS, sowie des Mangels an randomisierten kontrollierten Studien, keine Empfehlung mit einem ausreichend hohen Evidenzgrad ausgesprochen werden kann [83,102].

Da die aCCS eine hohe Spontanremissions-Rate aufzeigt, wird empfohlen die ersten vier Monate konservativ vorzugehen und eine externe Steroidzufuhr, falls vorhanden, abzusetzen [7].

Bei Persistieren der Symptomatik über vier Monate hinaus, kann eine der folgenden Therapieoptionen erwogen werden:

1.5.1. Minerokortikorezeptorantagonisten

In der Literatur finden sich Hinweise, dass eine spontane oder exogen durch Corticosteroide induzierte Überaktivierung choroidaler MR ursprünglich für die Hyperpermeabilität der Choriokapillaris sein könnte. Spironolacton und Eplerenon binden als Antagonisten an den MR und verhindern so seine Überstimulation. Da Spironolacton wenig selektiv für den MR ist und auch an den Progesteronrezeptor bindet, kommt es im Vergleich zum selektiveren Eplerenon zu vermehrten Nebenwirkungen wie der Gynäkomastie, der erektilen Dysfunktion oder Zyklusstörungen [27]. Eplerenon hat sich als deutlich nebenwirkungsärmer als das Spironolacton herausgestellt, wobei eine Nebenwirkung, die Hyperkaliämie, beachtet werden sollte [17,52]. Eine randomisierte doppelverblindete Studie [78] zeigte, dass eine Behandlung mit Eplerenon bei CCS dem Placebo nicht überlegen ist.

1.5.2. Photodynamische Therapie (PDT)

Der Wirkmechanismus der Photodynamischen Therapie (PDT) basiert auf der Aktivierung eines photosensitiven Arzneimittels durch Laserbehandlung, die zur Bildung freier Sauerstoffradikale führt und eine lokale zytotoxische Reaktion auslöst. PDT mit Verteporfin wurde erstmals in der Augenheilkunde zur Behandlung von choroidaler Neovaskularisation (CNV) bei altersbedingter Makuladegeneration eingeführt [92]. Jedoch zeigte die ANCHOR-Studie, dass PDT im Vergleich zu intravitrealen anti-VEGF-IVOM weniger effektiv ist [13].

Bei der CCS liegt die Zielstruktur der PDT auf choroidalen Quellpunkten. Hierbei richtet sich die PDT gezielt gegen choroidale Quellpunkte. Der intravenös verabreichte Photosensibilisator Verteporfin wird durch Lichtapplikation aktiviert, um selektiv das Endothel der Choroidea an den durch ICGA lokalisierten Quellpunkten zu schädigen [85].

Ma et al. zeigten in Ihrer Meta-Analyse eine Überlegenheit der PDT bei CCS gegenüber anderen interventionellen Therapieoptionen [67]. Scholz et al. zeigten hingegen mit Ihrer Übersichtsarbeit, dass die unterschwellige Lasertherapie der PDT überlegen war [86].

Goté et al. fassten 57 Studien zu Therapieoptionen bei der CCS zusammen. Ihre Schlussfolgerung wies auf die mangelnde Vergleichbarkeit der Studien hin, bedingt durch unterschiedliche Studiendesigns, variierende Erfolgsparameter (klinische versus strukturelle

Endpunkte), unterschiedliche Definitionen der cCCS, sowie verschiedene Behandlungsbedingungen. Diese Faktoren schränken die Gesamtevidenz erheblich ein [38].

Als Nebenwirkung wurden choroidale Ischämien, welche zu irreversibler Visusminderung führten, sowie sekundärer CNV-Bildung berichtet [62,79]. Deshalb sollte die PDT eher bei komplizierten, therapierefraktären Fällen in Betracht gezogen werden [7].

Seit dem Jahr 2021 gab es weltweit einen Mangel an Verteporfin (Visudyne®, Cheplapharm Arzneimittel GmbH, Greifswald, Deutschland). Der begrenzte Nachschub an Verteporfin war auf ein Produktionsproblem in einer Fabrik in den Vereinigten Staaten zurückzuführen, die offenbar der einzige Hersteller von Verteporfin weltweit ist [92]. Aufgrund des anhaltenden Mangels gewinnen alternative Behandlungsstrategien zunehmend an klinischer Relevanz.

1.5.3. Konventionelle Laserkoagulation

Die konventionelle Laserkoagulation zielt ab, Quellpunkte im RPE durch thermischen Schaden zu verschließen [30]. Klatt et al. wiesen in ihrer randomisiert kontrollierten Studie eine signifikant niedrigere SRF, sowie bessere BCVA nach konventioneller Lasertherapie im Vergleich zur zu unbehandelten Kontrollgruppe nach [58]. Nichtsdestotrotz zeigten Verma et al. eine Überlegenheit der unterschwellige Lasertherapie (Subthreshold laser therapy, SLT) zur konventionellen Lasertherapie, gekennzeichnet durch eine schnellere visuelle Rehabilitation sowie eine überlegene Kontrastempfindlichkeit [104]. Russo et al. verglichen die Therapieergebnisse der PDT mit der konventionellen Lasertherapie und stellten fest, dass die PDT zu einer schnelleren Reduktion der zentralen Netzhauthöhe führte, jedoch keine Unterschiede bei anderen Parametern aufwies [82].

Vernarbungen der Netzhaut durch thermischen Schaden mit Ausbildung irreversibler Skotome [93], sowie CNV-Bildung wurden im Zusammenhang nach konventioneller Lasertherapie beobachtet [80,84]. Aus diesen Gründen wird die konventionelle Lasertherapie heute nicht mehr angewendet.

1.5.4. Unterschwellige Lasertherapie (Subthreshold Lasertherapie)

Die unterschwellige Lasertherapie wurde mit dem Ziel entwickelt, die o.g. Nebenwirkungen der konventionellen Lasertherapie zu vermeiden. Unterschwellig deutet hier auf die Grenzenergie hin. Es wird durch verschiedene Techniken versucht eine Gesamtenergie zu applizieren, bei der ein therapeutischer Effekt auftritt, ohne jedoch einen thermischen Schaden an der Netzhaut zu verursachen.

Hierbei wurden eine Vielzahl an verschiedenen Lasertechniken entwickelt. Allen gemeinsam ist, dass sehr kurze Laserpulse im Mikro- oder Nanosekundenbereich verwendet werden [86].

Roider et al. untersuchten den Effekt kurz andauernder Argon-Laserpulse im Vergleich zur konventionellen Argonlaserbehandlung auf die Netzhaut von Kaninchen. Im Gegensatz zur herkömmlichen Methode wurden hierbei ausschließlich Veränderungen im RPE und nicht in der Aderhaut beobachtet. Die applizierten Laserherde waren zu keinem Zeitpunkt ophthalmologisch sichtbar. Histologische Untersuchungen zeigten an den behandelten Stellen eine Neubildung des RPE mit einer hypertrophen, einschichtigen Pigmentepithelzellschicht, die deutliche Vitalitätszeichen wie die Phagozytose der Photorezeptor-Außensegmente aufwies. Vier Wochen nach der Behandlung war kein lokales Ödem im RPE mehr nachweisbar [80].

Die Akkumulation der Laserintensität stimuliert das RPE über die Expression von Schockproteinen, ohne die Grenze zur thermischen Denaturierung zu überschreiten. Es wird angenommen, dass es so zur Restaurierung von metabolischen Prozessen im RPE kommt, die dann die innere BRS wiederherstellen [29,31,80].

Brinkmann et al. untersuchten im Zellkulturmodell den mikroskopischen Effekt der unterschwelligen Lasertherapie auf das RPE. Sie stellten fest, dass der RPE-Zellschaden durch die Bildung von Mikroblassen um die Melanosomen verursacht wird, die zur Zerstörung der Zellstruktur führen [12].

Wood et al. zeigten in Zellkulturmodellen, dass die STL im Gegensatz zur konventionellen Lasertherapie gezielt nur die RPE-Zellen trifft, ohne benachbarte Strukturen zu schädigen. Selbst bei Verwendung eines Speckle-Musters waren ausschließlich die anvisierten RPE-Zellen betroffen [109,110].

Einige Beispiele der unterschwelligen Lasertherapie sind der Nanolaser 2RT® (Ellex, Adelaide, Australien) mit einer Pulsdauer von drei Nanosekunden oder die „Subthreshold Diode Micropulse“ (SDM) Lasertherapie die mit einem 810 nm Diodenlaser mit 100-300 ms andauernden Salven aus repetitiven Pulsen arbeitet.

Bei der STL muss die Schwellenenergie, bei der gerade noch ein thermischer Netzhautschaden funduskopisch zu beobachten ist, über einen peripheren Testpunkt bestimmt werden. Tierexperimente haben gezeigt, dass thermische Stressoren, die unter der Apoptoseschwelle liegen, zu einer vermehrten Expression von Hitzeschockproteinen im RPE führen. Diese wirken antiapoptotisch und agieren als Chaperone [6,20].

Der Übersichtsartikel von Wood et al. fasst 16 klinische Studien von unterschwelligem Lasertherapien bei CCS zusammen. In allen Fällen kam es zu einem Rückgang der SRF, sowie zu einer Visusverbesserung [109].

Arora et al. [4] fanden heraus, dass aCCS die mit SLT behandelt wurden im Vergleich zur konservativ therapierten Kontrollgruppe statistisch signifikant bessere BCVA, mehr Kontrastempfinden und weniger Risiko auf chronifizierte Verläufe aufzeigten.

Arsan et al. untersuchten die Effektivität von STL bei persistierender cCCS. Alle Augen zeigten einen Rückgang der SRF in der OCT, nach drei Monaten betrug der durchschnittliche Rückgang der SRF 89% mit einer mittleren Resorptionsdauer von 2 Monaten [5].

Nach unserem Wissenstand gibt es keine Hinweise in der Literatur zu unerwünschten Nebenwirkungen der unterschwelligem Lasertherapie. Uneinheitliche Lasereinstellungen und Lasertechniken führen jedoch zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der Literatur in diesem vielversprechenden Gebiet. In der Literatur gibt es nur wenige Berichte über potenzielle Prädiktorfaktoren oder Biomarker für die Ansprechraten der STL bei CCS [5,28,53].

1.6. Ziel der Studie

Ziel dieser Studie war es, bildgebende Biomarker bezüglich der Ansprechrate von cCCS auf den Nanosekundenlaser (NSL) zu determinieren. Mit der Analyse, dieses nach unserem Wissenstand kaum erforschten Gebietes, wollen wir unseren Beitrag leisten, eine bedeutende Wissenslücke in diesem Bereich zu schließen. Unsere Ergebnisse sollen Erkenntnisse liefern, die zukünftige Forschung und klinische Praxis unterstützen und lenken können.

2. Patienten und Methoden

2.1. Studienaufbau

Diese retrospektive, unizentrische Studie wurde in der Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg/Saar durchgeführt. Die Ethikkommission hat dieser retrospektiven Studie ein zustimmendes Votum erteilt (Aktenzeichen 117/24).

Die Studienkohorte umfasste 36 cCCS Augen von dreißig Patienten, 28 Partneraugen wurden der Kontrollgruppe zugeordnet. Zentrale SRF in der OCT, sowie die Abwesenheit von CNV in den bildgebenden Verfahren wurden als Diagnosekriterien der CCS herangezogen.

Um der uneinheitlichen Definition von „chronisch“ in der Literatur zu begegnen, die häufig auf die Dauer der SRF-Persistenz verweist, wurden alternative Kriterien herangezogen. Da bei der Erstvorstellung eines Patienten oft nicht genau bestimmt werden kann, wie lange Symptome oder SRF bereits bestehen, ermöglicht dieser Ansatz eine objektivere und weniger subjektive Beurteilung. Dieser erlaubt zudem auch das Umgehen der uneinheitlich definierten Grenze, ab wann eine SRF-Persistenz als „chronisch“ gewertet wird. In der Literatur werden diesbezüglich stark divergierende Werte zwischen sechs Wochen und sechs Monaten beschrieben. In unserer Studie wurde „chronisch“ entsprechend der „Stellungnahme des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und der Retinologischen Gesellschaft zur Chorioretinopathia centralis serosa“ per Bildgebung definiert. Dementsprechend wurden RPE-Defekte in der OCT und das Vorhandensein einer reduzierten Autofluoreszenz mit Regionen granulärer Hyperfluoreszenz in der FAF als chronisch eingestuft.

- Ein High Response (HR, gutes Ansprechen) wurde definiert als eine vollständige Resorption der SRF drei Monate nach der ersten NSL-Behandlung.
- Ein Poor Response (PR, schlechtes Ansprechen) lag entsprechend vor, wenn diese Resorption nicht erreicht wurde.

Zur endgültigen Einstufung des Therapieansprechens wurde die anatomische Beurteilung drei Monate nach der letzten NSL-Sitzung durchgeführt, vorausgesetzt, dass alle Behandlungen innerhalb eines Jahres nach der ersten Sitzung erfolgten.

- Ein Full Response (FR, komplettes Ansprechen) wurde als vollständige Auflösung der SRF innerhalb von drei Monaten nach der letzten Nanosekunden-Lasersitzung gewertet.
- Als Non-Response galt das Ausbleiben dieser vollständigen Auflösung innerhalb des genannten Zeitraums [10].

Zu den Einschlusskriterien zählten:

- durch bildgebende Verfahren validierte CCS
- Vorhandensein einer Baseline OCT, ICGA und FLA vor NSL
- mindestens eine durchgeführte NSL-Sitzung

Die Ausschlusskriterien umfassten:

- Patientenalter unter 18 Jahren
- Bestehende Kontraindikationen für die Durchführung einer FLA oder ICGA
- Vorliegen anderer makulärer Erkrankungen, die mit einem Makulaödem einhergehen können

2.2. Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mittels Anamnese, klinischer Untersuchung, SD-OCT, FLA und ICGA (alle: Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) als Baseline vor NSL, sowie 3 und 12 Monate nach NSL. Die Bilddatenauswertung erfolgte retrospektiv nach den in 2.3. genannten Kriterien.

2.3. Zielgrößen

2.3.1. *Optische Kohärenztomographie*

2.3.1.1. OCT B-Scan mit Zielparametern

- **Maximale SRF-Höhe:** Gemessen als die maximale vertikale Distanz zwischen der äußeren hyperreflektiven Linie der neurosensorischen Retina und der inneren hyperreflektiven RPE-Linie, wie in **Abb. 4.** dargestellt.

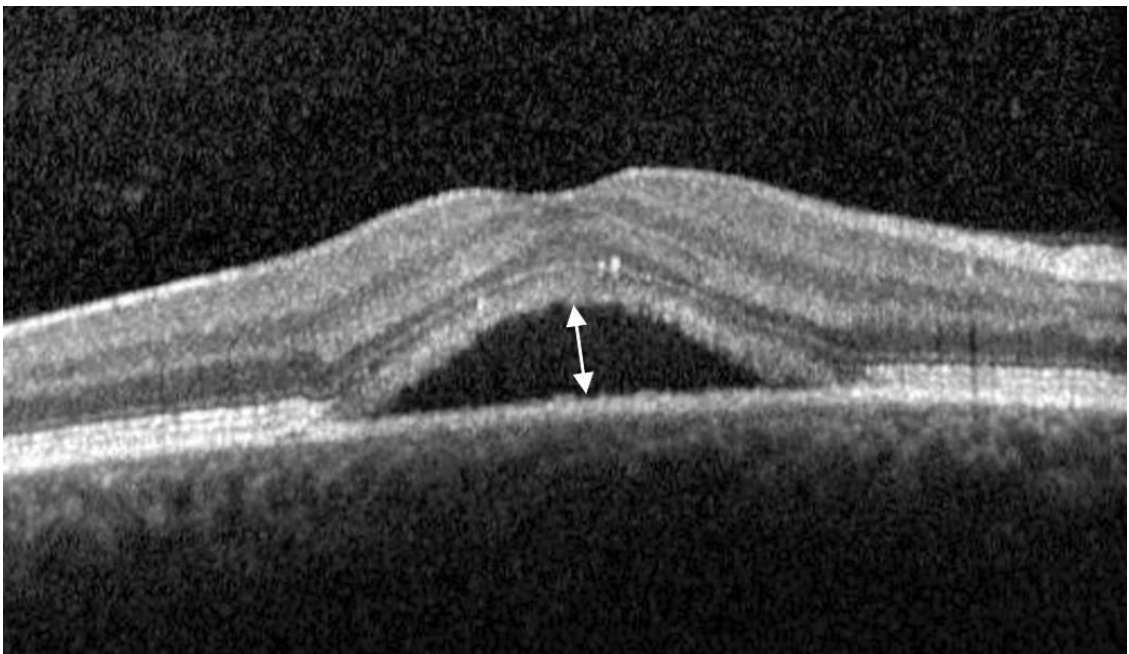


Abb. 4. B-Modus OCT mit subretinaler Flüssigkeit. Quelle: Patientenregister aus der Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes. Messung der SRF-Höhe (Doppelpfeil).

- **Pachygefäße:** **Abb. 5.** stellt dilatierte Choroidalgefäße, sog. Pachygefäße dar. In der Literatur gibt es keinen Konsensus, ob es sich hierbei um dilatierte IVA in der physiologischen Grenzzone der Makula oder allgemein um dilatierte Vortexvenen handelt [60].

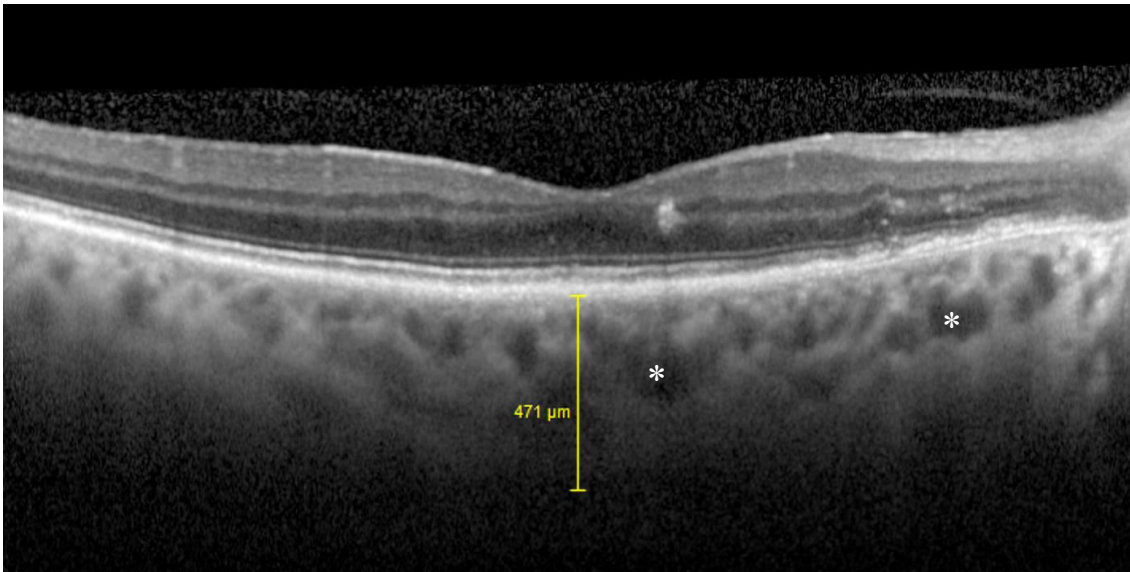


Abb. 5. B-Modus OCT mit Pachygefäßen. Quelle: Patientenregister der Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes. Verdickte Gefäße in der Aderhaut als hyporeflektive rundliche Strukturen sichtbar (Stern), sowie eine insgesamt verdickte subfoveolare Aderhaut (Clipertool).

- **HRD:** Wie in **Abb. 6.** dargestellt werden hyperreflektive Dots als klar abgegrenzte Punkte mit der gleichen oder einer höheren Reflektivität als die des RPE definiert. Ihr Ursprung ist noch ungeklärt. Studien deuten darauf hin, dass HRD Abbauprodukte von elongierten Photorezeptoren nach seröser Netzhautablösung sein könnten. Sie könnten Makrophagen mit phagozytierten Photorezeptor-Außensegmenten entsprechen [48]. Studien legen nahe, dass die Anzahl der HRD mit der Chronizität der CCS zunimmt [66,91]. Eine höhere HRD-Anzahl wurde mit einem schlechteren visuellen Ergebnis korreliert [50,96].

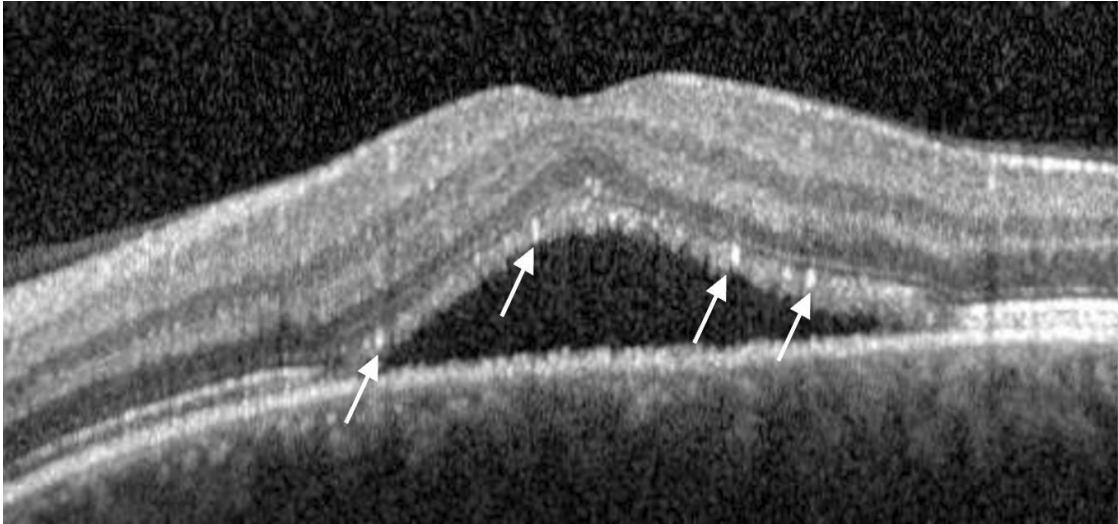


Abb. 6. B-Modus OCT mit hyperreflektiven Dots. Quelle: Patientenregister der Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes. Hyperreflektive Dots sind als hyperfektive rundliche, scharf abgegrenzte Punkte sichtbar (Pfeil)

- **SHRM:** **Abb. 7.** zeigt subretinales hyperreflektives Material im sub-RPE-Raum lokalisiert, zwischen dem RPE und der neurosensorischen Retina. SHRM kann heterogene Ursprünge haben, so wurde SHRM u.a. bei Typ 2 CNV, Fibrose, Fibrin, subretinaler hyperreflektiver Exsudation, vitelliformem Material, Hämorrhagie und drusenoider Ansammlung beobachtet. Zur Differenzierung zwischen neovaskulärer und nicht-neovaskulärer Genese ist eine OCT-Angiographie erforderlich [22].

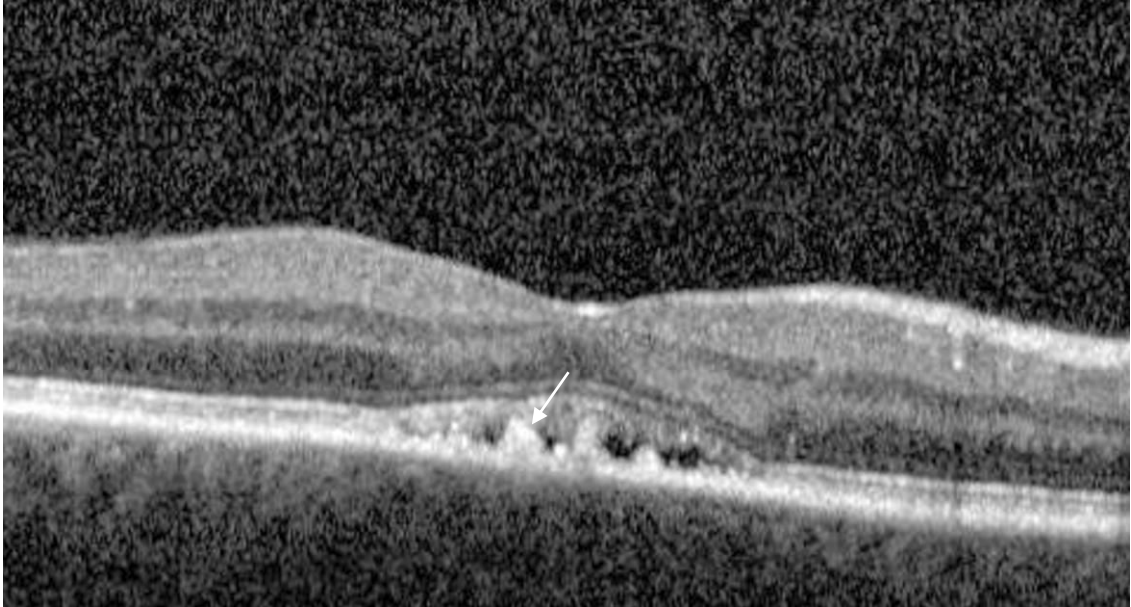


Abb. 7. B-Modus OCT mit subretinalem hyperreflektivem Material (SHRM). Quelle: Patientenregister der Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes. SHRM als hyperflektive Struktur im Sub-RPE-Raum sichtbar (Pfeil).

- **PED:** Domförmige Protrusion des RPE mit hyporeflektiven sub-RPE-Raum in Abb. 8. illustriert.

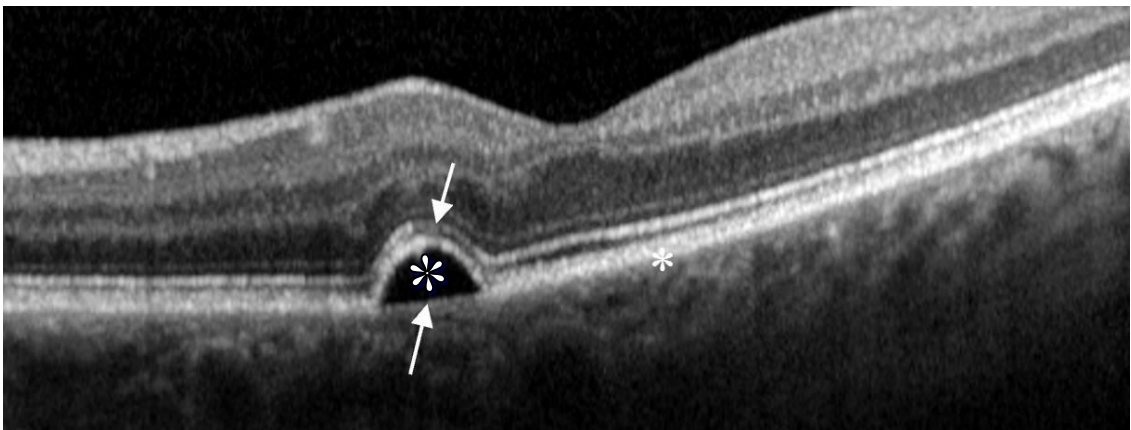


Abb. 8. B-Modus OCT mit Pigmentepithelabhebung. Quelle: Patientenregister der Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes. Die Pigmentepithelabhebung ist eine domförmige Abhebung des RPE (Pfeil oben) von der Bruch'schen Membran (Pfeil unten), typischerweise findet sich zwischen den zwei Schichten ein hyporeflektiver sub-RPE-Raum (Stern).

- **Double-Layer-Sign (DLS):** Flache und unregelmäßige Abhebung des retinalen Pigmentepithels von der darunterliegenden intakten Bruch'schen Membran, wie in **Abb. 9.** gezeigt.

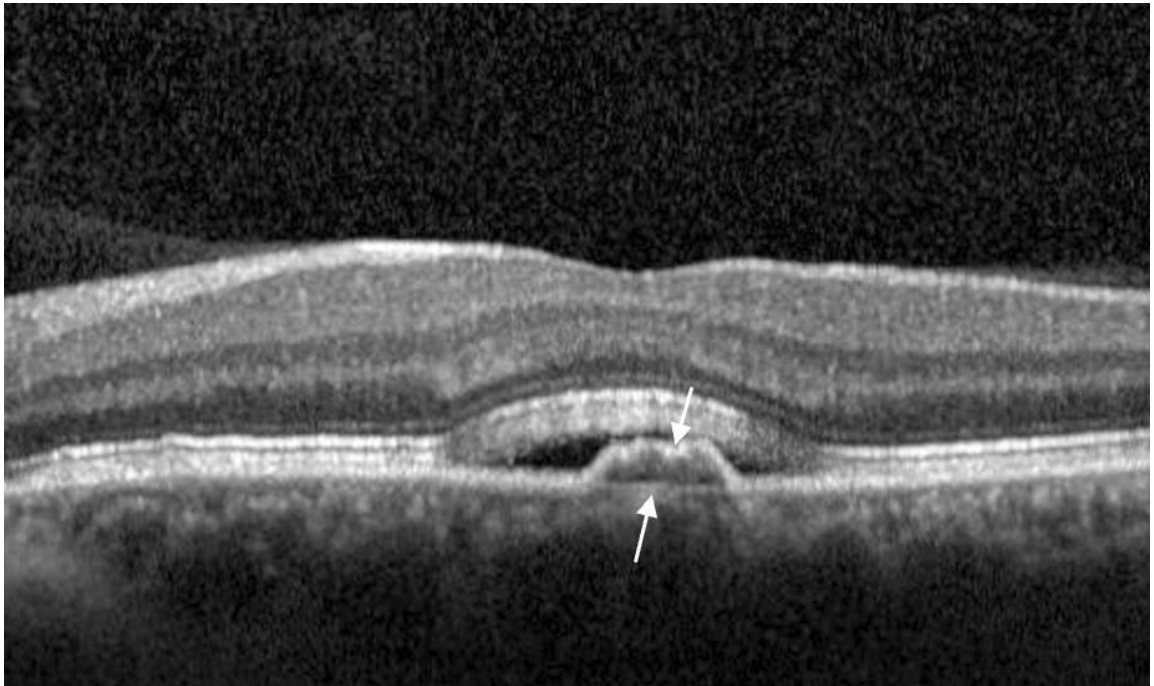


Abb. 9. B-Modus OCT mit Double-Layer-Sign. Quelle: Patientenregister der Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes. Das Double-Layer-Sign zeigt zwei hyperreflektive „Blätter“ (Pfeile) welche von einer intakten Bruch'schen Membran (äußeres Blatt,) sowie dem RPE (inneres Blatt“) gebildet wird.

- **Intraretinale Flüssigkeit (IRF):** Flüssigkeitsansammlung innerhalb der neurosensorischen Netzhaut, darstellbar als hyporeflektive intraretinale Zysten, illustriert in **Abb. 10.**

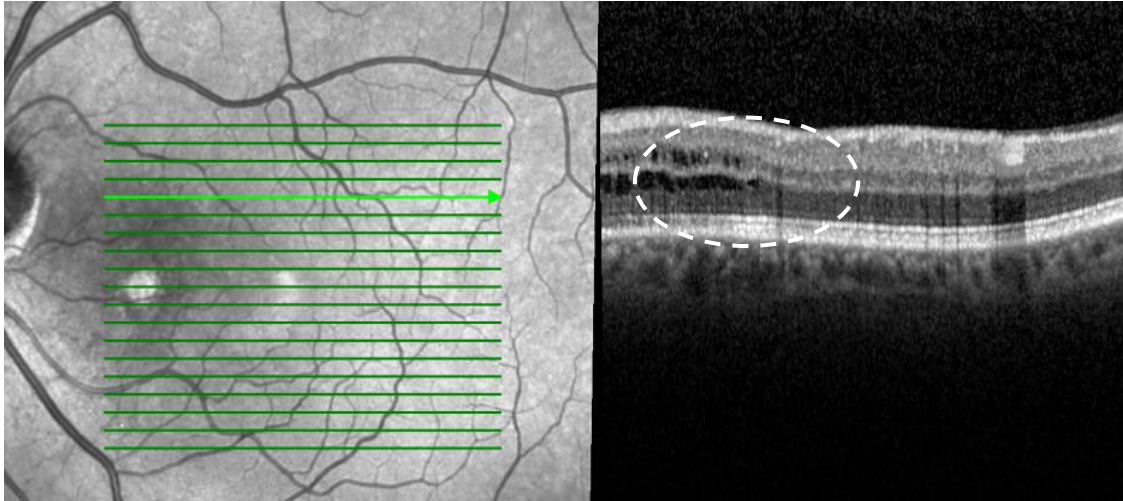


Abb. 10. B-Modus OCT mit intraretinaler Flüssigkeit. Quelle: Patientenregister der Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes. Die intraretinale Flüssigkeit stellt sich in der OCT als eine hyporeflektive Struktur über dem RPE liegend dar (gestrichelte Kreis).

- **ELM-Defekt:** Die äußere Grenzschiicht (Englisch: external limiting membrane, ELM) repräsentiert eine Linie, die zwischen den Innensegmenten und den Perykaryia der PR liegt [96]. Ein kohärenztomographischer Abbruch der morphologischen Integrität der ELM wurde als Defekt gewertet.

2.3.1.2. Volumen-Scan mit Zielparametern

- **CMT:** Zentrale Makuladicke, erlaubt eine grobe Einschätzung der Krankheitsprogression. Bei der CCS ist die CMT abhängig von der SRF. **Abb. 11.** zeigt den Volumenscan eines Patienten mit CCS.

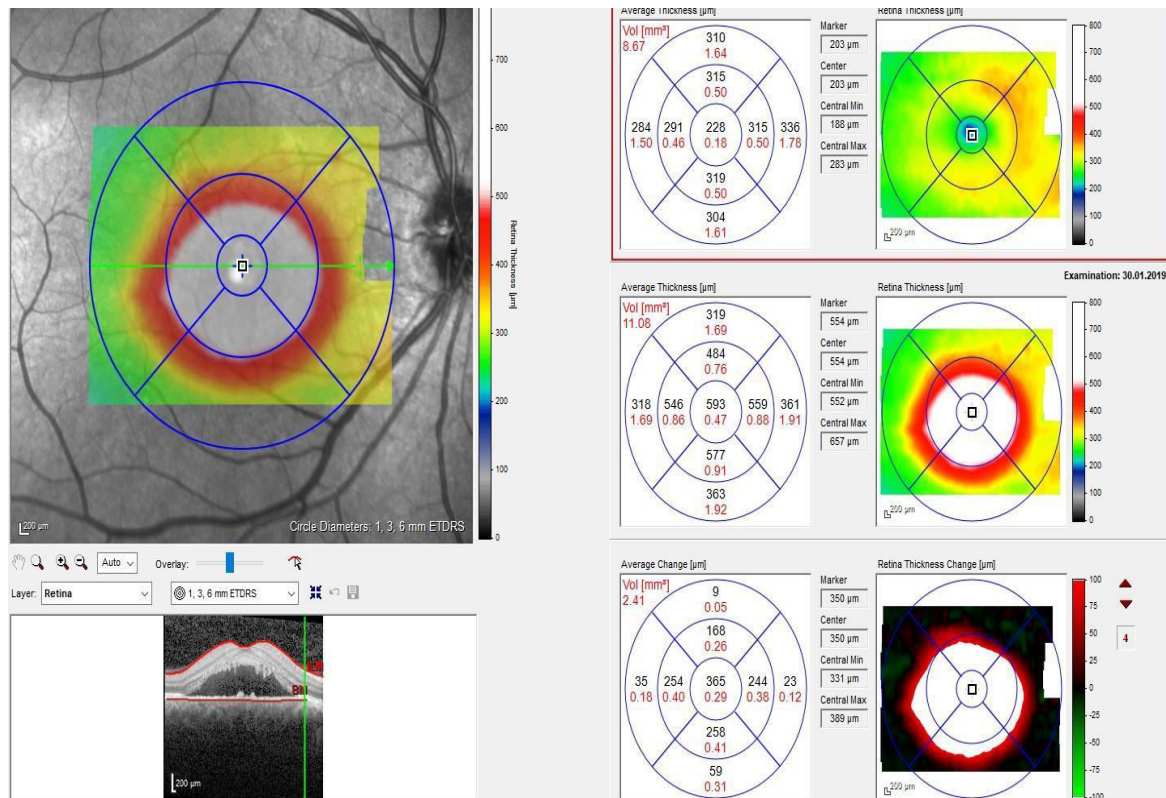


Abb. 11. Volumen-Scan OCT mit Subretinaler Flüssigkeit (SRF). Quelle: Patientenregister der Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes. Links im Bild sind die Volumina der Makula in mm^2 , sowie die Makuladicke in μm angegeben, wobei das obere Bild die aktuelle Messung, das mittlere die Baselinemessung der letzten Voruntersuchung und das untere Bild den Unterschied zwischen den beiden darstellt.

2.3.1.3. Enhanced Depth Imaging mit Zielparametern

- **SFCT (subfoveal choroidal thickness):** Subfoveale Aderhautdicke, beschreibt die Distanz zwischen der Bruch'schen Membran und der sklerochoroidalen Schnittstelle, gemessen an der Fovea centralis. Die Aderhaut ist unter der Fovea am dicksten, außerdem ermöglicht diese Definition eine standardisierte Messmethode der Aderhautdicke [4].

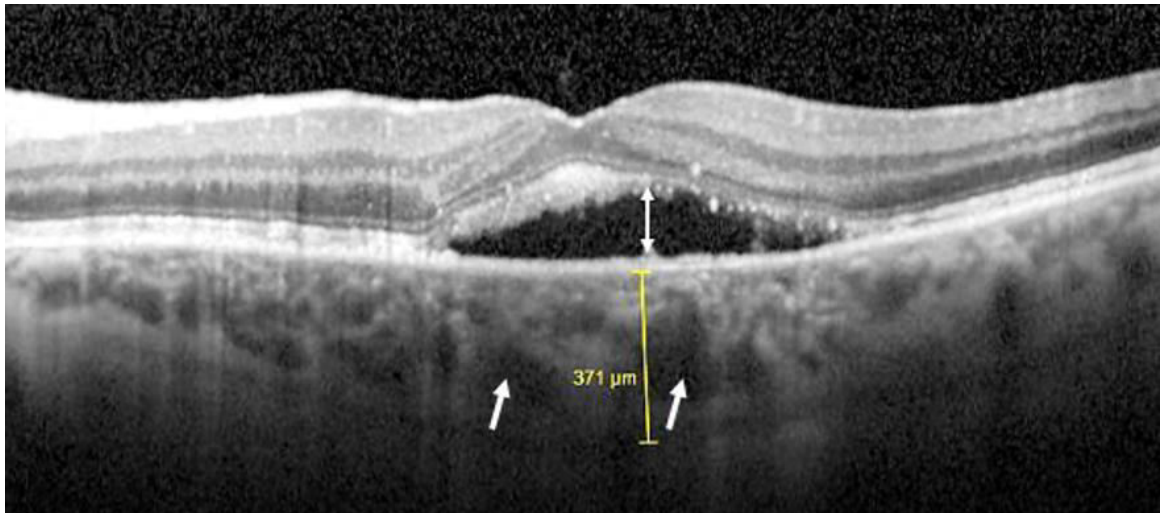


Abb.12. OCT-EDI mit SFCT-Messung. Quelle: Patientenregister der Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes. SFCT gemessen an der Distanz zwischen der Bruch'schen Membran und der sklerochoroidalen Schnittstelle, unter der Fovea.

2.3.2. Fundusautofluoreszenz und Fluoreszenz-Angiographie

2.3.2.1. Fundusautofluoreszenz Zielparameter

- Hyper-FAF der Makula
- Hypo-FAF der Makula
- Einteilung der FAF-Muster in 3 Schweregrade bezogen auf die RPE-Atrophie, analog zu Kaymak et al. [53]
 - Stadium I: Milde RPE-Atrophie, homogene Hyper-FAF, in **Abb. 13.** dargestellt
 - Stadium II: Mittelschwere RPE-Atrophie, heterogene-FAF mit kleinen Arealen erhöhter Hyper-FAF-Intensität, wie in **Abb. 14.** zu sehen.
 - Stadium III: Schwere RPE-Atrophie, fokale Hypo-FAF oder gemischter Hyper-/Hypo-FAF, analog zur **Abb. 15.**



Abb.13. Fundusautofluoreszenz der Makula. Dargestellt ist ein Stadium I mit milden RPE-Defekten, welche sich als homogene Hyper-FAF darstellen.

Quelle: Patientenregister der Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes [10].



Abb.14. Fundusautofluoreszenz der Makula. Dargestellt ist ein Stadium II mit moderaten RPE-Defekten, welche sich als heterogene-FAF mit kleinen Arealen erhöhter Hyper-FAF-Intensität darstellen. Quelle: Patientenregister der Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes [10].

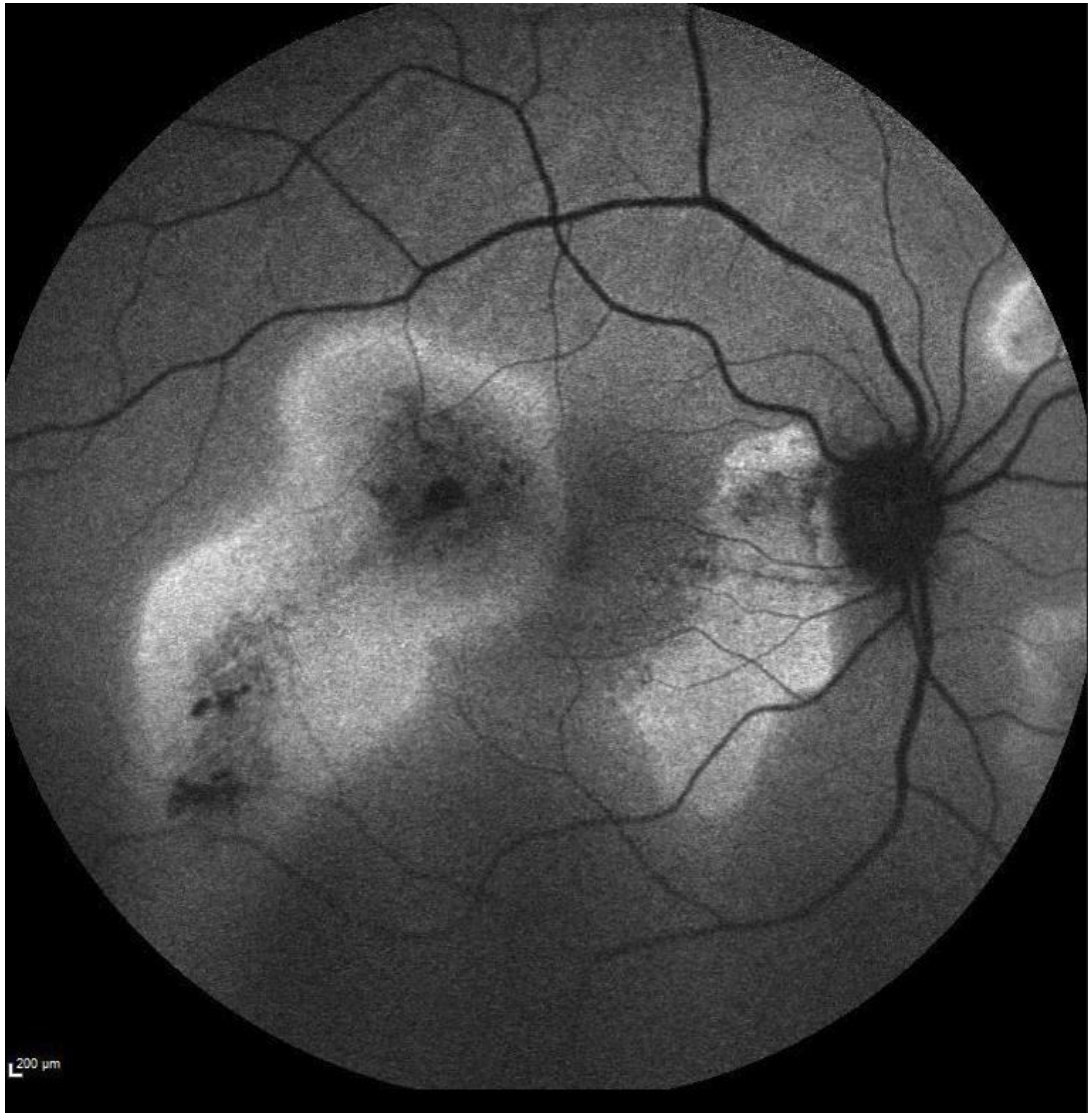


Abb.15. Fundusautofluoreszenz der Makula. Dargestellt ist ein Stadium III mit schweren RPE-Defekten, welche als fokale Hypo-FAF oder gemischter Hyper-/Hypo-FAF imponieren. Quelle: Patientenregister der Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes [10].

2.3.2.2. Fluoreszenzangiographie Zielparameter

- Leckagenanzahl

Die Gesamtzahl der detektierten Leckagen wurde bei jeder Untersuchung quantifiziert, um das Ausmaß der Gefäßveränderungen objektiv zu erfassen.

- Leckagenlokalisierung

Die Lokalisation der Leckagen wurde systematisch klassifiziert:

- Fovea-Beteiligung: Leckagen, die direkt die zentrale Fovea betreffen.
- Makular ohne Fovea: Leckagen innerhalb der Makula, jedoch ohne Beteiligung der Fovea.
- Paramakular: Leckagen im Bereich unmittelbar angrenzend an die Makula.
- Extramakular: Leckagen außerhalb der Makula.

2.3.3. Indizyaningrün-Angiographie

2.3.3.1. ICGA - Zielparameter

- **Choroidale vaskuläre Hyperpermeabilität (CVH):** Vorhandensein multifokaler hyperfluoreszenter Bereiche in Spätphasenbildern der ICGA, in **Abb. 16.** dargestellt.

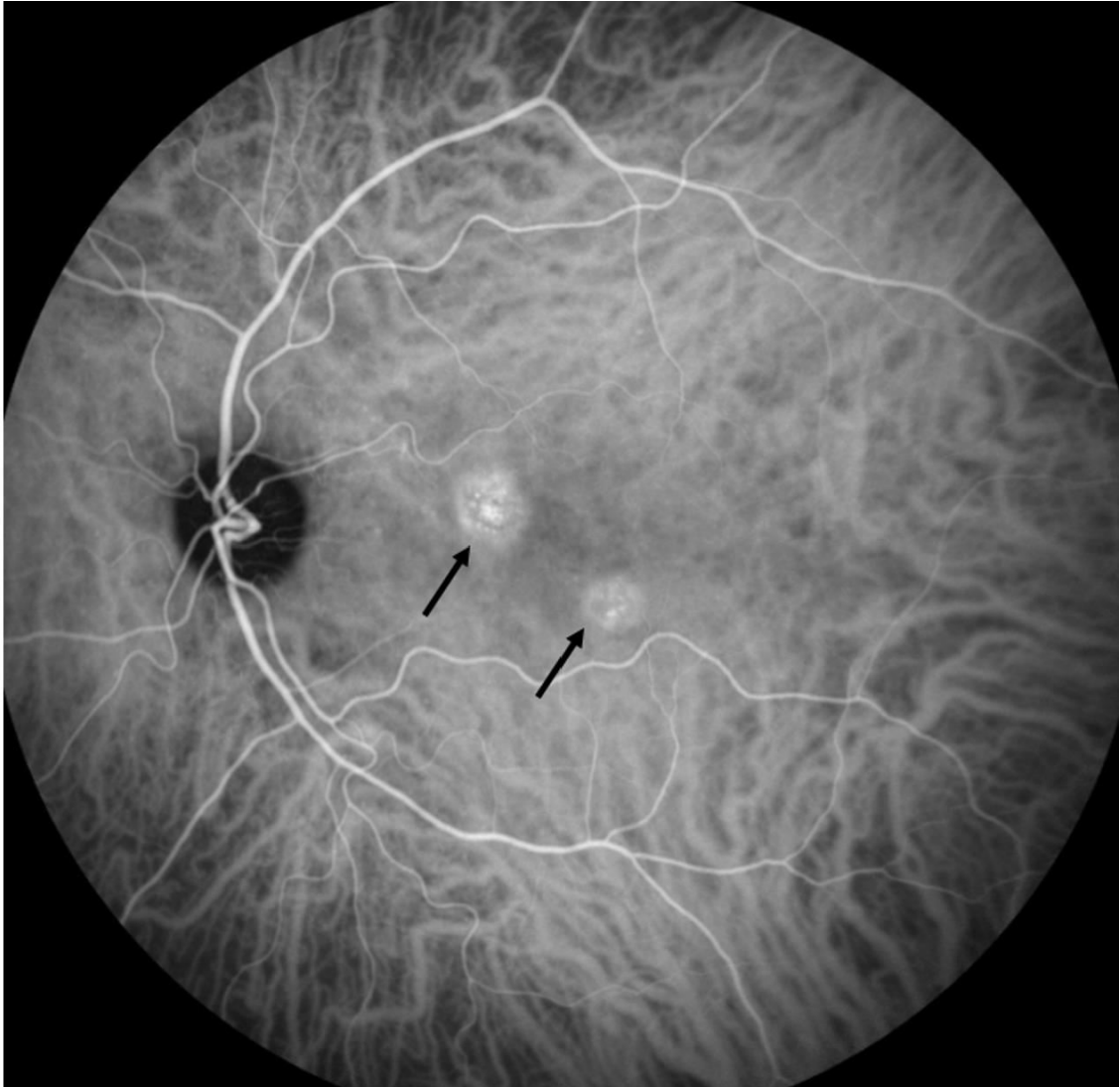


Abb.16. Indizyaningrün-Angiographie Spätphase bei chronischer Chorioretinopathia centralis serosa. An der Makula sind fokale choroidale vaskuläre Hyperpermeabilitäten zu sehen (Pfeile). Quelle: Patientenregister der Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes.

- **Intervortexvenen-Anastomosen (IVA):** Prominente Anastomosen, in der Intermediärphase der ICGA erfasst, definiert als das Vorhandensein von Anastomosen zwischen den vier physiologisch unabhängigen Vortexvenen-Quadranten, wie in **Abb. 16** zu sehen.

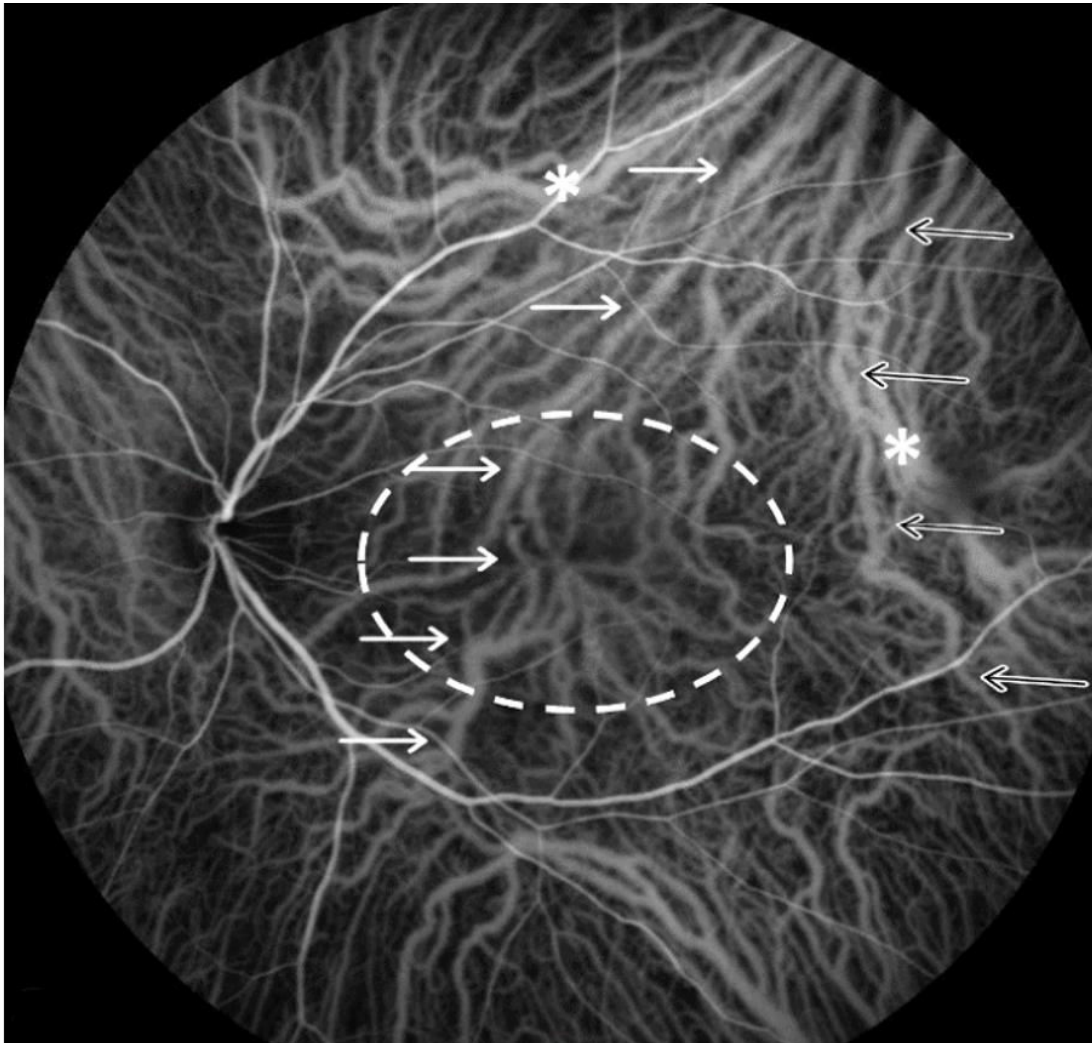


Abb.16. Indizyaningrün-Angiographie Intermediärphase bei chronischer Chorioretinopathia centralis serosa. An der Makula sind Intervortexvenen-Anastomosen (IVA) sichtbar (Pfeile). An der Fovea centralis sind multiple verzweigte IVA-Bildungen zu sehen, die den superotemporalen, den inferotemporalen und den inferonasalen Quadranten kurzschalten. Vor allem superotemporal imponieren dilatierte Vortexvenen (Stern). Quelle: Patientenregister der Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes [10].

- **Dilatierte Vortexvenen:** Dilatierte Vortexvenen in **Abb. 17.** illustriert.



Abb. 17. Indizyaningrün-Angiographie Intermediärphase bei chronischer Chorioretinopathia centralis serosa. Inferior sind dilatierte Vortexvenen (Stern) zu sehen. Quelle: Patientenregister der Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes [10].

2.3.4. Nicht bildgebende sekundäre Zielparameter

Der best-korrigierte Visus (BCVA) wurde in Dezimalen erfasst und in logMAR konvertiert. Demographische Daten zu Geschlecht und Alter wurden bei Erstvorstellung anamnestisch erhoben.

2.3.5. Unterschwellige Nanopulslaser

Die unterschwellige Lasertherapie mit dem 2RT™ (Ellex Medical Lasers Ltd, Adelaide, Australien) stellt einen Q-switched, Nd-laser (532 nm) dar. Lasereinstellungen umfassen eine Maximalenergie von 0,18 mJ, eine Pulsdauer von 3 ns, sowie eine Spotgröße von 400 µm in einem Grid-Pattern. Gelasert wurden die zuvor in der Fundusbildgebung dargestellten serösen Abhebungen, sowie ihre Zirkumferenz.

2.4. Statistische Verfahren

Die Statistische Auswertung erfolgte mit SPSS version 30 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die kontinuierlichen Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt, während kategoriale Variablen als Prozentsätze angegeben wurden. Zum Vergleich der Mittelwerte wurde der t-Test für Stichproben verwendet. Kategoriale Variablen wurden mittels Kreuztabellen analysiert, wobei sowohl der Pearson-Chi-Quadrat-Test als auch der zweiseitige Fisher-Exact-Test angewendet wurden. Aufgrund seiner Genauigkeit und besseren Eignung bei kleinen Fallzahlen oder asymmetrischen Verteilungen wurde der Fisher-Exact-Test berichtet. Für nicht normal verteilte kontinuierliche Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, um Unterschiede zwischen Gruppen zu analysieren, da dieser robust gegenüber Abweichungen von der Normalverteilung ist.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemein

Daten von 36 cCCS Augen von 32 Patienten wurden in der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums des Saarlandes retrospektiv ausgewertet. 28 Partneraugen dienten als Kontroll-Gruppe, hiervon hatten 13 Augen ein UCP, 6 Augen zeigten eine PPE, 4 hatten eine inactive CCS (inCCS) und 6 Augen hatten kein PCS [10].

3.2. Baseline-Parameter und Subgruppenvergleich nach dem letzten Nanosekundenlaser

Tabelle 1 zeigt die Baseline-Parameter der CCS-Augen sowie den Subgruppenvergleich zwischen zwischen NR und FR.

Die Patienten waren im Mittel 54 ± 12 Jahre alt. Die Geschlechterverteilung zeigte einen sechsmal höheren Anteil an Männern im Vergleich zu Frauen (31:5). Der bestkorrigierte Fernvisus (BCVA) betrug im Durchschnitt $0,27 \pm 0,22$ logMAR, wobei sich zwischen den Subgruppen NR und FR kein signifikanter Unterschied zeigte. Nach dem NSL verbesserte sich der BCVA im Mittel auf $0,11 \pm 0,16$ logMAR. In der FR-Gruppe wurden signifikant bessere BCVA-Werte beobachtet ($0,24 \pm 0,19$ vs. $0,07 \pm 0,13$; $P = 0,01$).

Die Baseline-ICGA-Messungen zeigten bei allen CCS-Augen eine diffuse CVH, während bei 47 % eine fokale CVH dokumentiert wurde. Ein signifikant erhöhtes Vorkommen der fokalen CVH wurde in der FR-Gruppe festgestellt (57% vs. 13%; $P = 0,04$). Dilatierte Vortexvenen waren in allen CCS-Augen präsent. Eine IVA wurde bei 64% der Patienten festgestellt, wobei die N-Gruppe eine tendenziell höhere Prävalenz zeigte (88% vs. 57%), jedoch ohne statistische Signifikanz.

In der FAF wurden RPE-Atrophien des Grad 1 bei 61% der CCS-Augen beobachtet, Grad 2 bei 22% und Grad 3 bei 17%. Es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen den Subgruppen ($P = 0,64$). Leckagen in der FLA traten bei 39 % der Patienten auf, ebenfalls ohne Intergruppenunterschied.

Zum Zeitpunkt der Baseline zeigte die OCT keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen FR und NR bei den untersuchten Biomarkern. Insgesamt wurden

PED bei 66 %, DLS bei 47% und ELM-Defekte bei 28% der Augen festgestellt. Pachygefäße wurden bei 97% aller Augen beobachtet, und 89% der Augen wiesen HRD auf. Das Vorkommen von IRF und SHRM war gering und betrug 11% bzw. 14%. Im Mittel war die SFCT auf 292 ± 45 μm verdickt, bei einer durchschnittlichen CMT von 364 ± 130 μm und einer SRF von 170 ± 142 μm .

Drei Monate nach dem letzten NSL zeigten sich statistisch signifikant bessere CMT-Werte in der FR-Gruppe (387 ± 111 vs. 260 ± 64 ; $P < 0,001$). Ein ähnlicher Unterschied wurde für die SRF dokumentiert (158 ± 121 vs. $0\pm(0)$; $P < 0,001$).

Die Anzahl der erforderlichen NSL-Sitzungen unterschied sich nicht signifikant zwischen der FR- und der NR-Gruppe. Im Durchschnitt benötigten 58 % der Patienten nur eine NSL-Sitzung, wobei der Anteil in der FR-Gruppe bei 64 % und in der NR-Gruppe bei 38 % lag. Ein Viertel der Patienten benötigte zwei NSL-Sitzungen, 14 % drei Sitzungen und 3 % vier Sitzungen [10].

3.3. Subgruppenvergleich nach dem ersten Nanosekundenlaser

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zwischen der HR- und PR-Gruppe nach der ersten NSL. Der präinterventionelle BCVA in logMAR zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (HR: $0,27\pm 0,22$; PR: $0,27\pm 0,24$; $P = 1,00$).

Postinterventionell ergab sich jedoch ein signifikant besserer BCVA in der HR-Gruppe ($0,05\pm 0,09$ vs. $0,17\pm 0,18$; $P = 0,02$).

Die ICGA-Biomarker zeigten ein signifikant höheres Vorkommen von IVA in der PR-Gruppe (83% vs. 44% in der HR-Gruppe; $P = 0,03$). Diffuse CVH sowie dilatierte Vortexvenen waren in allen CCS-Augen nachweisbar. Fokale CVH traten bei 56% der HR- und 39% der PR-Gruppe auf, ohne statistisch signifikanten Unterschied.

Die RPE-Atrophie, analysiert nach den FAF-Graden, zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($P = 0,25$). Grad 1 trat jedoch tendenziell häufiger in der HR-Gruppe auf (72% vs. 50%). Schwerwiegendere RPE-Atrophien (Grad 3) waren in beiden Gruppen gleichermaßen mit 17% vertreten. Leckagen in der FLA wurden in beiden Gruppen in 39% der Fälle beobachtet, ebenfalls ohne signifikanten Unterschied.

Die Baseline-OCT-Biomarker zeigten ein signifikant höheres Vorkommen von DLS in der HR-Gruppe (67% vs. 28%; $P = 0,04$). Für die übrigen Biomarker, einschließlich Pachygefäßen, gab es keinen signifikanten Unterschied. Pachygefäße wurden in nahezu allen CCS-Augen beobachtet. Die SFCT war zwischen den Gruppen vergleichbar (HR: $297 \pm 44 \mu\text{m}$ vs. PR: $286 \pm 47 \mu\text{m}$; $P = 0,46$). Eine tendenziell höhere SRF wurde in der PR-Gruppe gemessen ($297 \pm 44 \mu\text{m}$ vs. $286 \pm 47 \mu\text{m}$; $P = 0,46$), ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen.

Die Anzahl der benötigten NSL-Sitzungen variierte erwartungsgemäß zwischen den Gruppen: In der HR-Gruppe waren definitionsgemäß 100% mit einer Sitzung erfolgreich. In der PR-Gruppe benötigten 50% zwei Sitzungen, 28% drei Sitzungen und 5% vier Sitzungen innerhalb von einem Jahr. Von allen PR-Patienten befanden sich nach einem Jahr 56% in der FR-Gruppe [10].

3.4. Subgruppenanalyse zwischen Intervortexvenen-Anastomosen-Präsenz und -Absenz

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalyse basierend auf der IVA-Präsenz in der ICGA. Der BCVA zeigte weder vor noch nach der Intervention einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Postinterventionell war der BCVA jedoch tendenziell besser in der Gruppe ohne IVA ($0,05 \pm 0,09$ vs. $0,14 \pm 0,18$; $P = 0,18$).

Die RPE-Atrophie, basierend auf den FAF-Graden, zeigte eine ähnliche Verteilung in beiden Gruppen. Grad 1 war in 70% der Fälle ohne IVA und in 57% der Fälle mit IVA-Präsenz nachweisbar. Leckagen in der FLA wurden in 54% der Fälle ohne IVA und in 30% der Fälle mit IVA beobachtet, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Die Baseline-OCT-Biomarker zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die SFCT war nahezu identisch ($289 \pm 41 \mu\text{m}$ vs. $293 \pm 47 \mu\text{m}$; $P = 0,80$). Auch bei CMT und SRF konnten keine Unterschiede festgestellt werden [10].

3.5. Subgruppenanalyse zwischen Chorioretiniopathia centralis serosa-Augen und Partneraugen

Tabelle 4 fasst die Subgruppenanalyse zwischen CCS-Augen und deren Partneraugen zusammen. Der BCVA war in den Partneraugen signifikant besser ($0,27 \pm 0,22$ vs. $0,04 \pm 0,15$; $P < 0,001$).

Bei den ICGA-Biomarkern, einschließlich IVA, dilatierten Vortexvenen und diffuser CVH, gab es keinen signifikanten Unterschied. Partneraugen wiesen in 68% IVA, in 96% dilatierte Vortexvenen und in 100% diffuse CVH auf. Auffällig war jedoch ein signifikant geringeres Vorkommen fokaler CVH in den Partneraugen (71% in CCS vs. 25% in Partneraugen; $P = 0,07$).

Die Baseline-OCT-Messungen zeigten signifikante Unterschiede bei PED, die in den CCS-Augen häufiger auftraten (66% vs. 11%; $P < 0,001$). Auch HRD waren in CCS-Augen signifikant häufiger (89% vs. 19%; $P < 0,001$). Pachygefäße wurden in beiden Gruppen bei fast 100% der Fälle beobachtet. Die SFCT war in beiden Gruppen verdickt (CCS: 292 ± 45 μm vs. Partneraugen: 289 ± 46 μm ; $P = 0,40$).

3.6. Korrelation zwischen der Atrophie des retinalen Pigmentepithels in der Fundusautofluoreszenz und der Anzahl benötigter Nanosekundenlaser-Sitzungen

Die Verteilung der FAF-Grade der RPE-Atrophie wurde in Bezug auf die Anzahl der benötigten NSL-Sitzungen analysiert (**Abb. 18.**). Für die Gruppe mit nur einer NSL-Sitzung wurden ausschließlich Augen der HR-Gruppe berücksichtigt, da in der PR-Gruppe eine einzelne NSL-Sitzung nicht unbedingt auf ein gutes Ansprechen hinweist. Für alle anderen Sitzungszahlen wurden Daten aus beiden Gruppen einbezogen.

Augen, die nur eine NSL-Sitzung benötigten, befanden sich überwiegend im FAF-Grad 1 (72 %). Bei Augen mit zwei benötigten Sitzungen war Grad 2 am häufigsten vertreten (56 %), gefolgt von Grad 1 (33 %) und Grad 3 (11 %). Interessanterweise wiesen Augen, die drei oder mehr NSL-Sitzungen benötigten, ebenfalls mehrheitlich Grad 1 auf (60 %).

Der Pearson-Chi-Quadrat-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der FAF-Grade in Abhängigkeit von der Anzahl der benötigten NSL-Sitzungen ($P = 0,50$) [10].

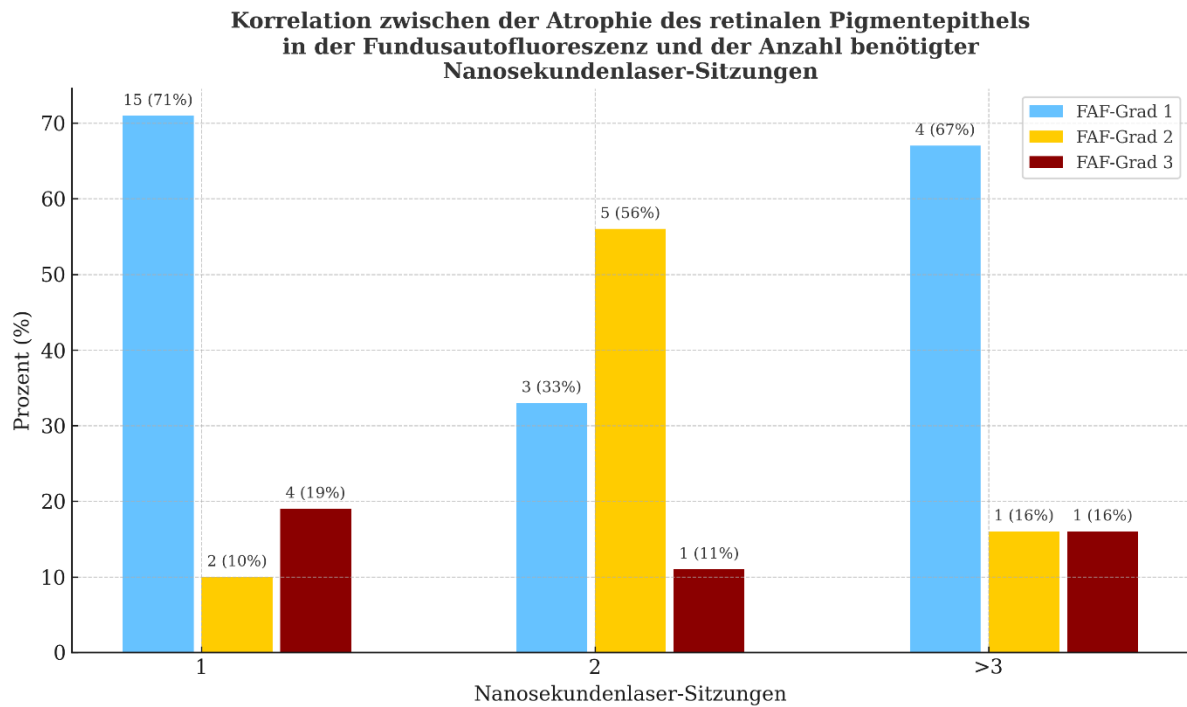


Abb. 18: Balkendiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen der Atrophie des retinalen Pigmentepithels in der Fundusautofluoreszenz (FAF) und der Anzahl benötigter Nanosekundenlaser-Sitzungen innerhalb von einem Jahr. Die Y-Achse zeigt den prozentualen Anteil der jeweiligen FAF-Grade, während die X-Achse die Anzahl der benötigten NSL-Sitzungen angibt. In der Legende steht Blau für FAF-Grad 1, Gelb für FAF-Grad 2 und Rot für FAF-Grad 3.

Tabelle 1 - Baseline Parameter der chronischen Chorioretinopathia centralis serosa Augen, sowie Subgruppenanalyse zwischen Non-Response und Full-Response [10].

Follow-up		Alle Augen (n 36)	NR (n 8)	FR (n 28)	P-Wert	
Baseline	Alter	54±12	50±14	55±11	0,90	
	Mann/Frau-Verhältnis	31:5 (86:14)	7:1 (88:12)	24:4 (86:14)	1,00	
	BCVA (logMAR)	0,27±0,22	0,24±0,21	0,28±0,23	0,75	
	ICGA	CVH diffus	36 (100)	8 (100)	28 (100)	1,00
		CVH Fokal	17 (47)	1 (13)	16 (57)	0,04
		Verdickte Vortexvenen	36 (100)	8 (100)	28 (100)	1,00
		IVA	23 (64)	7 (88)	16 (57)	0,21
	FAF	Grad 1	22 (61)	5 (62)	17 (61)	0,64
		Grad 2	8 (22)	1 (13)	7 (25)	
		Grad 3	6 (17)	2 (25)	4 (14)	
	FLA	Leakage	14 (39)	2 (25)	12 (43)	0,44
	OCT	PED	23 (66)	3 (38)	20 (74)	0,91
		DLS	17 (47)	2 (25)	15 (54)	0,23
		ELM-Defekt	10 (28)	4 (50)	6 (21)	0,18
		Pachygefäße	35 (97)	8 (100)	27 (96)	1,00
		HRD	32 (89)	8 (100)	24 (86)	0,55
		IRF	4 (11)	1 (12)	3 (11)	1,00
SHRM		5 (14)	2 (25)	3 (11)	0,30	
SFCT		292±45	290±49	292±45	0,91	
CMT		364±130	389±85	357±141	0,30	
SRF	170±142	167±93	171±155	0,59		
Anzahl der NSL-Sitzungen	1	21 (58)	3 (38)	18 (64)	0,30	
	2	9 (25)	4 (50)	5 (18)		
	3	5 (14)	1 (12)	4 (14)		
	4	1 (3)	0 (0)	1 (4)		
HR		18 (50)	0 (0)	18 (64)	0,003	
PR		18 (50)	8 (100)	10 (36)		
3 Monate nach dem letzten NSL	BCVA (logMAR)	0,11±0,16	0,24±0,19	0,07±0,13	0,01	
	CMT	289±92	387±111	260±64	< 0,001	
	SRF	55±91	158±121	0±(0)	< 0,001	

Baselineparameter, sowie finales Ansprechen drei Monate nach dem letzten NSL, von cCCS-Augen wurden untersucht.

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert ±Standardabweichung, Kategorische Variablen als Prozent angegeben. Der best-korrigierte Visus (BCVA) wurde in logMAR angegeben. Abkürzungen: NR: Non-Response, FR: Full-Response, cCCS: chronische Chorioretinopathia centralis serosa, ICGA: Indocyaningrün-Angiographie, FAF: Fundusautofluoreszenz, FLA: Fluoreszeinangiografie, OCT: Optische Kohärenztomographie, NSL: Nanosekundenlaser, CVH: Choroidale vaskuläre Hyperpermeabilität, IVA: Intervortexvenen-Anastomose, PED: Pigmentepithelabhebung, DLS: „Double-Layer-Sign“, ELM: Äußere Grenzmembran, HRD: Hyperreflective Dot, IRF: Intraretinale Flüssigkeit, SHRM: Subretinales hyperreflektives Material, SFCT: Subfoveale Aderhauticke, CMT: Zentrale Makuladicke, SRF: Subretinale Flüssigkeit.

Tabelle 2 – Subgruppenanalyse zwischen High Response und Poor Response nach der ersten Nanosekundenlaser-Sitzung [10].

Nach 1 NSL-Sitzung		HR	PR	P-Wert	
		(n 18)	(n 18)		
Baseline	Age	54±12	54±12	0,67	
	Mann/Frau-Verhältnis	15:3 (83:17)	16:2 (89:11)	0,63	
	BCVA pre NSL (logMAR)	0,27±0,22	0,27±0,24	1,00	
	BCVA post NSL (logMAR)	0,05±0,09	0,17±0,18	0,02	
	ICGA	IVA	8 (44)	15 (83)	0,03
		CVH Diffus	18 (100)	18 (100)	1,00
		CVH Fokal	10 (56)	7 (39)	0,5
		Dilatierete Vortexvenen	18 (100)	18 (100)	1,00
	FAF	Grad 1	13 (72)	9 (50)	0,25
		Grad 2	2 (11)	6 (33)	
		Grad 3	3 (17)	3 (17)	
	FLA	Leakage	7 (39)	7 (39)	1,00
	OCT	Pachygefäße	17 (94)	18 (100)	1,00
		PED	13 (77)	10 (56)	0,28
		DLS	12 (67)	5 (28)	0,04
		ELM-Defekt	5 (28)	5 (28)	1,00
		HRD	15 (83)	17 (94)	0,60
		IRF	3 (17)	1 (6)	0,60
		SHRM	3 (17)	2 (11)	0,63
		SFCT	297±44	286±47	0,46
CMT		349±156	380±98	0,14	
SRF		144±146	197±137	0,11	
3 Monate nach dem letzten NSL	OCT	CMT	244±42	332±107	0,003
		SRF	0±0	110±102	<0,001
	NSL-Sitzungen	1	18 (100)	3 (17)	< 0,001
		2	0 (0)	9 (50)	
		3	0 (0)	5 (28)	
		4	0 (0)	1 (5)	
	Finales Ansprechen	NR	0 (0)	8 (44)	0,003
FR		18 (100)	10 (56)		

Baselineparameter, sowie Parameter nach der ersten NSL-Sitzung, sowie finales Ansprechen drei Monate nach dem letzten NSL von cCCS-Augen wurden untersucht. Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert ±Standardabweichung, Kategorische Variablen als Prozent angegeben. Der best-korrigierte Visus (BCVA) wurde in logMAR angegeben. Abkürzungen: HR: High Response, PR: Poor Response, NR: Non-Response, FR: Full-Response, cCCS: chronische Chorioretinopathia centralis serosa., ICGA: Indocyaningrün-Angiographie, FAF: Fundusautofluoreszenz, FLA: Fluoreszeinangiografie, OCT: Optische Kohärenztomographie, NSL: Nanosekundenlaser, CVH: Choroidale vaskuläre Hyperpermeabilität, IVA: Intervortexvenen-Anastomose, PED: Pigmentepithelabhebung, DLS: „Double-Layer-Sign“, ELM: Äußere Grenzmembran, HRD: Hyperreflective Dot, IRF: Intraretinale Flüssigkeit, SHRM: Subretinales hyperreflektives Material, SFCT: Subfoveale Aderhauticke, CMT: Zentrale Makuladicke, SRF: Subretinale Flüssigkeit.

Tabelle 3 – Subgruppenvergleich zwischen chronischen Chorioretinopathia centralis serosa Augen und den Partneraugen betreffend der Baselinemessung.

		CCS Augen	Partneraugen	P-Wert		
		(n 36)	(n 28)			
	BCVA (logMAR)	0,27±0,22	0,04±0,15	< 0,001		
	ICGA	IVA	23 (64)	19 (68)	1,00	
		Dilatierte Vortexvenen	36 (100)	27 (96)	0,43	
		CVH (diffus)	36 (100)	28 (100)	1,00	
		CVH (fokal)	17 (71)	7 (25)	0,07	
	OCT		PED	23 (66)	3 (11)	< 0,001
			ELM-Defekt	10 (28)	1 (4)	0,01
			Pachygefäße	35 (97)	26 (96)	1,00
			HRD	32 (89)	5 (19)	<0,001
			IRF	4 (11)	0 (0)	0,12
			SHRM	5 (14)	1 (4)	0,22
			SFCT	292±45	289±46	0,40
		CMT	364±130	286±35	0,005	

Baselineparameter von chronischen Chorioretinopathia centralis serosa (cCCS) Augen und deren respektiven Partneraugen wurden untersucht. Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert ±Standardabweichung, Kategorische Variablen als Prozent angegeben. Der best-korrigierte Visus (BCVA) wurde in logMAR angegeben. Abkürzungen: cCCS: chronische Chorioretinopathia centralis serosa., ICGA: Indocyaningrün-Angiographie, FLA: Fluoreszeinangiografie, OCT: Optische Kohärenztomographie, NSL: Nanosekundenlaser, CVH: Choroidale vaskuläre Hyperpermeabilität, IVA: Intervortexvenen-Anastomose, PED: Pigmentepithelabhebung, DLS: „Double-Layer-Sign“, ELM: Äußere Grenzmembran, HRD: Hyperreflective Dot, IRF: Intraretinale Flüssigkeit, SHRM: Subretinales hyperreflektives Material, SFCT: Subfoveale Aderhautdicke, CMT: Zentrale Makuladicke, SRF: Subretinale Flüssigkeit.

Tabelle 4 – Subgruppen Analyse zwischen Intervortexvenen-Anastomosen Präsenz und Absenz.

IVA		IVA Absenz (n 13)	IVA Präsenz (n 23)	P-Wert	
Baseline	BCVA pre NSL (LogMAR)	0,21±0,20	0,30±0,23	0,17	
	BCVA post NSL (LogMAR)	0,05±0,09	0,14±0,18	0,18	
	FAF	Grad 1	9 (70)	13 (57)	0,71
		Grad 2	2 (15)	6 (26)	
		Grad 3	2 (15)	4 (17)	
	FLA	Leakage	7 (54)	7 (30)	0,28
	OCT	DLS	8 (61)	9 (39)	0,30
		ELM-Defekt	3 (23)	7 (30)	0,71
		Pachygefäße	12 (92)	23 (100)	0,36
		HRD	11 (85)	21 (91)	0,61
		IRF	2 (15)	2 (9)	0,61
		SHRM	2 (15)	3 (13)	1,00
		PED	9 (69)	14 (64)	1,00
		SFCT	289±41	293±47	0,80
CMT		324±104	387±139	0,20	
SRF	140±96	187±162	0,49		
3 Monate nach dem letzten NSL	NSL-Sitzungen	1	11 (85)	10 (43)	0,02
		2	1 (7,5)	8 (35)	
		3	0 (0)	5 (22)	
		4	1 (7,5)	0 (0)	
	OCT	CMT	256±63	306±102	0,25
		SRF	19±42	75±104	0,11

Baselineparameter, von chronischen Chorioretinopathia centralis serosa (cCCS) Augen mit und ohne IVA in der ICGA wurden untersucht. Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert ±Standardabweichung, Kategorische Variablen als Prozent angegeben. Der best-korrigierte Visus (BCVA) wurde in logMAR angegeben. Abkürzungen: cCCS: chronische Chorioretinopathia centralis serosa., ICGA: Indocyaningrün-Angiographie, FAF: Fundusautofluoreszenz, FLA: Fluoreszeinangiografie, OCT: Optische Kohärenztomographie, NSL: Nanosekundenlaser, CVH: Choroidale vaskuläre Hyperpermeabilität, IVA: Intervortexvenen-Anastomose, PED: Pigmentepithelabhebung, DLS: „Double-Layer-Sign“, ELM: Äußere Grenzmembran, HRD: Hyperreflective Dot, IRF: Intraretinale Flüssigkeit, SHRM: Subretinales hyperreflektives Material, SFCT: Subfoveale Aderhautdicke, CMT: Zentrale Makuladicke, SRF: Subretinale Flüssigkeit.

4. Diskussion

CCS Biomarker in der Bildgebung wurden als Indikatoren für die Ansprechrate nach NSL untersucht. Es gibt verschiedene Studien zu OCT Biomarker bezogen auf die CCS [17,25,39,48,56,72,94,112], jedoch nur wenige, die die Ansprechrate des NSL bei CCS untersuchen [10, 28,53,103,111,117].

4.1. Studienkohorte

In unserer Studie untersuchten wir 36 Augen mit cCCS. In Studien, die nur Biomarker bei CCS untersuchten [2,9,17,62,91,112] fanden sich Fallzahlen zwischen 24 und 231. Studien, die sich auf Biomarker bei CCS nach NSL fokussieren weisen jedoch deutlich geringere Fallzahlen zwischen 1 und 62 [108] auf, sodass unsere Stichprobengröße im mittleren Bereich liegt.

Das durchschnittliche Alter unserer Studienteilnehmer betrug 54 Jahre. Dies ist im Einklang mit anderen Studien, welche ebenfalls cCCS Augen untersuchten [2,9,60,69] und Durchschnittsalter zwischen 46 und 55 Jahren verzeichneten. In unserer Kohorte waren 86% der Teilnehmer Männer. Ähnliche Geschlechterverteilungen finden sich in der Literatur, mit einem Männeranteil zwischen 69% [60] und 90% [9]. Dies unterstützt die Annahme, dass CCS bevorzugt bei Männern mittleren Alters auftritt [7].

4.2. Pigmentepithelabhebung und intraretinale Flüssigkeit

Das Auftreten von PED in unserer Kohorte betrug 66%. Ceylan et al. untersuchten analog zu unserer Studie ausschließlich cCCS Augen, verzeichneten jedoch ein höheres Vorkommen von PED mit 82% [2]. Yalcinbayir et al. beobachteten jedoch nur in 23% PED, wobei Sie nicht präzisieren ob aCCS oder cCCS Augen untersucht wurden [112]. Daruich et al. fanden in ihrer Übersichtsarbeit, welche sowohl aCCS, als auch cCCS umfasste, Werte zwischen 53% und 100% [17].

Dies kann dahingehend interpretiert werden, dass PED ein häufig auftretender OCT-Biomarker bei Patienten mit CCS ist und mit zunehmender Chronizität häufiger aufzutreten scheint. Der Unterschied zwischen den Studien, die reine cCCS Augen untersuchten, könnte in der Zusammensetzung der Patienten liegen. So wiesen die cCCS Augen von Ceylan et al. [2] möglicherweise einen fortgeschritteneren Grad der Chronifizierung auf als unsere. Bezüglich

IRF-Prävalenz beobachteten wir ähnliche Werte wie Ceylan et al. [2] mit 11%. Dies legt nahe, dass IRF kein häufiger OCT-Biomarker der CCS ist.

4.3. Äußere Grenzmembran

Die äußere Grenzmembran (ELM) wird in vielen Studien als Biomarker der Photorezeptorintegrität gewertet. Mehrere Studien zeigten, dass ein Defekt der ELM mit einem schlechteren visuellen Ergebnis nach verschiedenen Netzhauteingriffen und Erkrankungen verbunden ist. Defekte der ELM legen nahe, dass ein Schaden der Netzhaut zwischen den Photorezeptorsegmenten und Photorezeptorkernen lokalisiert ist. Eandi et al. zeigten, dass ELM-Defekte mit einem schlechteren visuellen Ergebnis bei cCCS Augen verbunden war [23]. Lewis et al. zeigten in Tierexperimenten, dass neurosensorische Netzhautabhebungen mit einer Hypertrophie und Hyperplasie der Müllerzellen verbunden ist. Diese bilden eine fibrotische Barriere, welche eine RPE/PR-Reposition bei CCS nach SRF-Resorption verhindere [64]. Suwal et al. untersuchten die EML-Integrität bei aCCS. Sie fanden in Ihrer Subgruppenanalyse, dass 22% der Patienten in der Gruppe mit spontaner Remission ELM-Defekte aufzeigten, jedoch 76% in der Gruppe ohne spontane Remission betroffen waren [99].

Die EML-Integrität scheint einen maßgeblichen Prädiktor für die visuelle Rehabilitation, sowie die spontane Remissionsrate bei aCCS darzustellen. In unserer Kohorte zeigten 28% der cCCS Augen einen ELM-Defekt. Jedoch gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Subgruppenanalyse bezüglich der Ansprechraten auf den NSL. Somit kann postuliert werden, dass die ELM kein Biomarker für das anatomische Ansprechen von cCCS Augen auf den NSL darstellt.

4.4. Hyperreflektive Dots

HRD fanden sich in 89% unserer cCCS Augen, ähnlich den Ergebnissen von Ceyan et al. mit 78% [2]. Interessanterweise lagen diese Prävalenzen deutlich über den 35% von Daruich et al. [17], deren Patientenkollektiv jedoch aus aCCS Patienten bestand. Lee et al. konnten eine Korrelation zwischen der Anzahl an HRD in der Makula und der Dauer der SRF nachweisen [60]. Daruich et al. zeigten, dass bei aCCS die Präsenz von HRD mit einer längeren Dauer bis zur SRF-Resorption, sowie einem schlechteren BCVA Ergebnis korreliert war [18].

HRD schienen mit der Krankheitsdauer zuzunehmen und sollten als Biomarker für ein höheres Chronifizierungsrisiko bei CCS angesehen werden. Nichtsdestotrotz fanden wir in unserem Kollektiv keinen kausalen Zusammenhang zwischen der Präsenz von HRD und der Ansprechrate des NSL bei cCCS. [10].

4.5. Subfoveale Aderhautdicke

Bezüglich der SFCT zeigte unsere Studienkohorte einen Mittelwert von 292 μm (SD: 45 μm , N = 36). Dieser liegt unter den ermittelten Mittelwerten anderer Studien, in denen Mittelwerte zwischen 383 μm (SD: 107, N = 92)[68] und 480 μm (SD: 137, N = 24) [95] verzeichnet wurden.

Die Übersichtsarbeit von Daruich et al. [17] stellte fest, dass die mittlere SFCT bei CCS in der Literatur sehr heterogen bestimmt wurde, mit stark variierenden mittleren Werten zwischen 298 μm und 505 μm .

Des Weiteren zeigten unsere SFCT Mittelwerte eine deutlich geringere Standardabweichung auf als in der o.g. Literatur, was für einen präziseren Wert spricht, welcher durch die kleinere Studienkohorte in unserer Studie bedingt sein könnte.

Hieraus kann geschlussfolgert werden, dass die SFCT einen disparaten Biomarker der CCS darstellt, mit hoch variierenden Mittelwerten, die abhängig von der Kohortengröße, deren Zusammensetzung aus aCCS oder cCCS und somit auch abhängig der Chronifizierung der CCS sind.

Darüber hinaus ist der Begriff cCCS nicht einheitlich definiert. In der Literatur gilt eine CCS meist als „chronisch“, wenn die Dauer der SRF in der OCT einen Schwellenwert an Wochen/Monaten überschreitet. Hierbei finden sich Schwellenwerte die von 6 Wochen bis hin zu 6 Monaten reichen, sodass man davon ausgehen muss, dass je nach Definition, das Patientenkollektiv sehr unterschiedlich auffallen kann [7]. Rezente Studien [2] haben belegt, dass die SFCT mit der Dauer der Chronizität der cCCS abnimmt. Auch wurde in der Literatur gezeigt, dass die SFCT von pachychoroidunabhängigen individuellen Faktoren wie dem Alter [107], dem refraktiven Fehler und der Achsenlänge des Auges abhängt [32,73]. Somit kann postuliert werden, dass die SFCT nicht als obligates Diagnosekriterium für das PCS herangezogen werden soll [10].

4.6. Intervortexvenen-Anastomosen

Unsere Kohorte zeigte eine IVA Prävalenz von 64%, ähnlich den Ergebnissen von Ceylan et al. von 59% [2]. Jedoch deutlich niedriger als die von Spaide et al. [95] mit 100% (N = 24) und Matsumoto et al. [68] mit 90% (N = 92). Für diese Diskrepanz gibt es mehrere Erklärungsansätze. Zum einen bestanden deutliche Unterschiede in der Teilnehmeranzahl. Des Weiteren galt bei Spaide et al. eine SFCT >400 µm als Einschlusskriterium, welches bei unserer Kohorte nicht der Fall war. Weder Spaide et al., noch Matsumoto et al. präzisierten in ihrem Methodenteil, ob sie nur aCCS oder cCCS oder eine gemischte Kohorte an CCS eingeschlossen haben. Studien belegen [95,96], dass IVA mit der Chronizität der CCS zunimmt. Somit kann die Kohortenzusammensetzung, Kohortengröße, Definition der cCCS oder das Mischverhältnis an aCCS/cCCS deutlich unterschiedliche Chronifizierungsgrade der CCS repräsentieren, welche dann nachgewiesen einen Einfluss auf die IVA Prävalenz, sowie die SFCT haben [10].

Ceylan et al. beobachteten eine Korrelation von IVA-Präsenz und höherem Patientenalter, schlechterem BCVA und dünnerer SFCT [2]. Unsere Subgruppenanalyse zeigte jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen mit und ohne IVA. Diese Diskrepanz kann auf Unterschiede in der Kohortengröße, sowie der nicht einheitlich verwendeten Definition der cCCS zurückzuführen sein.

In unserer Subanalyse war das Vorhandensein von IVA mit einer schlechten Ansprechrate „PR“ (83% vs. 44%, P = 0,03) auf den NSL korreliert. Wir nehmen an, dass die IVA Präsenz für einen chronischeren Verlauf der CCS spricht und deshalb schlechter auf den NSL anspricht. Eine länger bestehende subretinale Flüssigkeit (SRF) bei cCCS führt zu einer RPE Atrophie. Dies wird von den Ergebnissen von Matsumoto et al. et al. [68] gestützt, bei welcher eine veränderte Krankheitsdauer der CCS mit Defekten der Außensegmenten der PR korrelierte. Auch zeigten Kaymak et al. [53], dass der NSL schlechter auf CCS mit größeren RPE-Defekten anspricht. Des Weiteren haben Sie den Grad an RPE-Defekten mit der Chronizität positiv korreliert [10].

4.7. Nanosekundenlaser

In unserer Studie zeigten 78% der cCCS Augen eine FR drei Monate nach der letzten NSL-Sitzung. Scholz et al. [86] berichteten bei 63% eine FR, welche unter unseren Ergebnissen liegt. Arsan et al. hatten eine ähnliche Stichprobengröße wie in unserer Studie (39 im Vergleich zu 37) [5]. Sie berichteten jedoch über eine leicht bessere FR als in unserer Kohorte (92% im Vergleich zu unseren 78%). Zu beachten ist, dass ein anderes Lasersystem (SDM statt NSL), sowie ein anderes Laserprotokoll verwendet wurde.

In der PLACE-Studie zeigten lediglich 13,8% der Patienten eine vollständige Auflösung der SRF nach der ersten Evaluationsuntersuchung, und nur 28,8% hatten nach 7 bis 8 Monaten eine vollständige Resorption [101]. Ihre Ergebnisse repräsentieren das untere Ende der in der Literatur bekannten Auflösungsraten [86,110]. Auch hier ist eine kurze Nachbeobachtungszeit gegebenenfalls Confounder für den Unterschied in den Resorptionsraten, sowie das Lasersetting.

Die Unterschiede bei den Ansprechraten hängen zum einen von der Definition der Ansprechrate ab, zum anderen von der Zusammensetzung der Kohorte, sowie deren Einschlusskriterien. Auch waren in der Literatur die unterschwellig Lasertherapien uneinheitlich, mit Unterschieden in den Lasereinstellungen, der Gesamtenergie und der Laserfläche. Dies wurde auch durch eine große Übersichtsarbeit von Wood et al. hervorgehoben [10, 110].

4.8. Grade der Atrophie des retinalen Pigmentepithels in der Fundusautofluoreszenz

Kaymak et al. assoziierten den Schweregrad der RPE-Atrophie, basierend auf der FAF, mit einem schlechteren Ansprechen auf NSL-Therapien. Sie definierten drei Schweregrade: mild (homogene Hyper-FAF), mittel (heterogene FAF mit kleinen Arealen erhöhter Hyper-FAF-Intensität) und schwer (fokale Hypo-FAF oder gemischte Hyper-/Hypo-FAF). Laut ihren Ergebnissen benötigte die Gruppe mit schwerer RPE-Atrophie im Vergleich zu den anderen Gruppen die doppelte Anzahl an NSL-Sitzungen, und eine vollständige Resorption der SRF wurde bei 100% der Augen mit milder, 77% bei mittlerer und 43% bei schwerer RPE-Atrophie beobachtet [53].

Im Gegensatz dazu zeigten unsere Ergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den FAF-Schweregraden und dem Ansprechen auf NSL in den beiden analysierten Intergruppenvergleichen, nämlich NR versus FR sowie HR versus PR. Im Vergleich zwischen

der NR- und der FR-Gruppe zeigte sich tendenziell eine höhere Prävalenz von Grad-3-Defekten in der NR-Gruppe (25% im Vergleich zu 14% in der FR-Gruppe). Grad-2-Defekte waren hingegen häufiger in der FR-Gruppe vertreten, während Grad-1-Defekte in beiden Gruppen mit jeweils etwa 60% die Mehrheit ausmachten. Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Ähnlich verhielt es sich beim Vergleich zwischen der HR- und der PR-Gruppe, in dem ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der FAF-Schweregrade nachgewiesen werden konnten. Grad-1-Defekte waren häufiger in der HR-Gruppe vertreten (72% gegenüber 50% in der PR-Gruppe), wohingegen Grad-2-Defekte in der PR-Gruppe dominierten (33% gegenüber 11% in der HR-Gruppe). Der Anteil der Grad-3-Defekte war in beiden Gruppen gleich (jeweils 17%).

Unsere separate Analyse zur Korrelation zwischen FAF-Grad und der Anzahl benötigter NSL-Sitzungen drei Monate nach der letzten NSL-Sitzung ergab ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang ($P = 0,50$). Die Mehrheit der Augen, die nur eine NSL-Sitzung benötigten, wies einen Grad-1-Defekt auf (72%). Augen mit zwei Sitzungen zeigten überwiegend Grad-2-Defekte (56%), während Augen mit drei oder mehr Sitzungen erneut mehrheitlich Grad-1-Defekte aufwiesen. Diese Ergebnisse spiegeln hauptsächlich die höhere Prävalenz von Grad-1-Defekten in unserer Kohorte wieder und sollten nicht als Hinweis auf eine Korrelation zwischen FAF-Grad und NSL-Ansprechen interpretiert werden.

Zusammenfassend lassen sich weder in den Intergruppenvergleichen zwischen NR und FR sowie HR und PR noch in der Subgruppenanalyse klare Hinweise darauf finden, dass der Grad der RPE-Atrophie in der FAF mit einem schlechteren Ansprechen auf NSL oder einer erhöhten Anzahl benötigter NSL-Sitzungen korreliert. Die Mehrzahl unserer CCS-Augen befand sich im FAF-Grad 1, was aufgrund der geringen Fallzahl, insbesondere in Grad 3, die Aussagekraft unserer Analysen einschränkt. Eine belastbare Untersuchung der potenziellen Korrelation zwischen Grad-3-Defekten und einem schlechteren Therapieansprechen würde eine deutlich größere Kohorte erfordern, da in unserer Studie lediglich sechs Augen der Grad-3-Gruppe zugeordnet waren [10].

4.9. Double-Layer Sign

Das DLS wird als Zeichen für das Vorliegen einer Typ 1 CNV in Verbindung gesetzt. Neueste Studien zeigten jedoch, dass ein DLS auch in CCS ohne CNV auftritt [40,89,116]. Unsere Kohorte zeigte eine DLS-Prävalenz von 47%, ähnlich der von Yang et al. mit 53%. Yang et al [114] fanden außerdem heraus, dass das DLS öfter in chronischen CCS Patienten vorzufinden ist. Nichtsdestotrotz zeigt die Forschung, dass das DLS öfter bei PCS mit CNV vorkommt [40,89], jedoch mit einem morphologischen Unterschied, welcher den Zwischenraum zwischen den zwei Blättern des DLS betrifft: Hyperreflektivität mit Inhomogenität ist öfters bei CNV vorzufinden, wobei homogene hyporeflektive Zwischenräume eher gegen eine CNV sprechen. Dieser Aspekt wurde in unserer Studie nicht weiter untersucht. Hang et al fanden heraus, dass ein hyperreflektives inhomogenes DLS eine hervorragende Sensitivität von 98% für das Detektieren von CNV in CCS aufzeigt, jedoch die Spezifität nur bei 67% liegt. Da ein positiv prädiktiver Wert von nur 60% determiniert wurde, kann postuliert werden, dass das Vorhandensein eines DLS nicht für eine NV Präsenz per se spricht. Der Fokus in dem diagnostischen Gedankengang sollte sich auf die Ergebnisse des negativen prädiktiven Wertes von 99% fokussieren. Ist kein inhomogenes hyperreflektives DLS vorhanden, kann ein Vorhandensein einer CNV mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Der Intergruppenvergleich zwischen NR und PR zeigte keine statistisch signifikante Korrelation mit dem Vorkommen von DLS ($P = 0,23$). Allerdings wurde ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von DLS in der HR-Gruppe im Vergleich zur PR-Gruppe beobachtet (67% vs. 28%, $P = 0,03$). Nach unserem aktuellen Wissensstand existieren in der Literatur bislang keine Studien, die das Ansprechen auf NSL mit dem Vorliegen von DLS systematisch analysieren.

Obwohl unsere Ergebnisse auf eine mögliche Assoziation zwischen DLS und einem besseren Ansprechen nach der ersten NSL hindeuten könnten, gehen wir davon aus, dass diese Beobachtung dem Zufall geschuldet ist. Dies ist vor allem auf die begrenzte Fallzahl in unserer Kohorte zurückzuführen, die die statistische Aussagekraft der Analyse einschränkt. Theoretisch erscheint es zudem nicht nachvollziehbar, warum das Vorliegen eines DLS mit einem besseren Therapieansprechen korrelieren sollte. Weitere Studien mit größeren Kohorten wären notwendig, um diesen möglichen Zusammenhang verlässlich zu untersuchen und die klinische Relevanz des DLS in diesem Kontext zu bewerten.

Schlussfolgernd zeigen unsere Ergebnisse, dass das DLS ein häufig vorkommender Biomarker bei chronischer CCS ist, der unabhängig vom Vorliegen einer CNV auftreten kann.

4.10. Fokale choroidale vaskuläre Hyperpermeabilität

Im Gegensatz zur diffusen CVH, die in unserer Untersuchung bei allen CCS- und Partneraugen nachgewiesen wurde und in der Literatur als charakteristischer Marker des PCS gilt, zeigten sich bei der fokalen CVH interessante Ergebnisse. Nach unserem Wissen wurde die fokale CVH bei CCS bisher noch nicht isoliert in Bezug auf das Ansprechen auf die NSL analysiert, weshalb ein direkter Literaturvergleich fehlt. In unserer Studie wies etwa die Hälfte der cCCS-Augen in der ICGA eine fokale CVH auf. Statistisch signifikant häufiger trat diese in der FR-Gruppe im Vergleich zur NR-Gruppe auf (57% vs. 13%; $P = 0,04$).

Interessanterweise ergab die Analyse der Ansprechrate nach der ersten NSL keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein einer fokalen CVH und dem Therapieerfolg nach einer NSL-Sitzung. Dabei hatten 56% der HR und 39% der PR eine fokale CVH.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die fokale CVH möglicherweise auf eine fokale Krankheitsaktivität hindeutet, die durch wiederholte NSL gezielt adressiert werden kann. Dies steht im Gegensatz zu Pathologien, die primär mit diffuser CVH assoziiert sind.

Wir interpretieren unsere Ergebnisse dahingehend, dass die Krankheitsaktivität bei fokaler CVH durch eine regional begrenzte Hyperpermeabilität der Vortexvenen bedingt sein könnte, welche durch wiederholte NSL-Anwendungen gezielt behandelt werden kann. Im Gegensatz dazu scheint die diffuse CVH auf ein generalisiertes Vortexvenen-Phänomen hinzuweisen, das eine global erhöhte Permeabilität in allen Venenregionen verursacht. Diese diffuse Konstellation bietet möglicherweise einen schlechteren Angriffspunkt für die lokal begrenzte Wirkung der NSL-Therapie. Wir postulieren daher, dass Patienten mit fokaler CVH besonders von einer mehrfachen NSL-Therapie profitieren könnten.

CCS-Augen mit ausschließlich diffuser CVH könnten möglicherweise als eine separate Subentität betrachtet werden, deren Pathophysiologie sich von derjenigen mit fokaler CVH unterscheidet. Diese Unterschiede sind bislang wenig verstanden, könnten jedoch darauf hinweisen, dass solche Augen unterschiedliche therapeutische Ansätze erfordern.

4.11. Partneraugen

Schlussendlich zeigte unsere Subgruppenanalyse, welche CCS Augen mit Ihren Partneraugen verglichen, interessante Ergebnisse. In 13 Augen fand sich eine unkomplizierte Pachychoroidea, in 6 eine pachychoroide Pigmentepithelopathie, 4 eine inaktive cCCS (CCS ohne SRF) und 6 zeigten ein nicht-Pachychoroid. Obwohl die Partneraugen subklinische Verläufe aufzeigen, legen die Ergebnisse der Bildgebung nahe, dass es sich bei der Mehrheit der Partneraugen um morphologisch veränderte Augen handelt. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Vorliegen von CVH, dilatierten Vortexvenen, IVA oder Pachygefäßen gefunden. Dies spricht für die seit jüngsten vertretene Hypothese, dass die Partneraugen von CCS Patienten als subklinische Form Fruste des PCS anzusehen sind [1]. Auch unterstützen unsere Ergebnisse die Theorie der venösen Strangulation von Spaide et al. [96] als Ursprung der Pathogenese des PCS. Anatomische Gegebenheiten, wie eine verdickte Sklera könnten erklären, warum an beiden Augen nicht physiologische Biomarker wie CVH, IVA und CVH vorzufinden sind.

Wir postulieren, dass die Präsenz von IVA und Pachygefäßen mehr Gewicht bei der Diagnosestellung des PCS zukommen sollte, zumal oft nur eine verdickte SFCT als Hauptindikator für dieses Krankheitsspektrum herangezogen wird.

Auch fanden wir einen statistisch signifikanten Unterschied von fokaler CVH, HRD, ELM-Defekt und PED, welche kaum in den Partneraugen vorzufinden sind, weshalb diese Biomarker als Indikatoren der Krankheitsaktivität des PCS gezählt werden sollten.

4.12. Limitationen

Limitationen dieser Studie ergeben sich aus dem retrospektiven Design, der kleinen Kohortengröße sowie der unizentrischen Durchführung. Weitere Einschränkungen betreffen die vereinfachte binäre Klassifikation der IVA und die auf den zentralen Bereich beschränkte Beurteilung aufgrund fehlender Ultra-Widefield-Bildgebung. Darüber hinaus erlaubt die zweidimensionale ICGA weder eine differenzierte Analyse morphologischer oder kaliberbezogener Unterschiede noch den Einsatz erweiterter quantitativer Parameter wie choroidales Gefäßvolumen oder Vaskularitätsscores.

5. Schlussfolgerungen

ICGA und OCT Biomarker könnten zukünftig als Indikatoren für das individuelle anatomische Ansprechen auf eine NSL eine Schlüsselrolle spielen. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass Patienten mit IVA ein schlechteres Ansprechen auf den ersten NSL zeigen und somit vermutlich mehrere NSL Sitzungen benötigen.

Patienten mit fokaler CVH erreichten nach mehreren NSL-Sitzungen häufiger einen vollständigen Therapieerfolg. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die fokale CVH als ein neuer Marker für Krankheitsaktivität bei chronischer CCS betrachtet werden sollte. Möglicherweise spiegelt sie eine lokal begrenzte Hyperpermeabilität der Vortexvenen wie der, die durch wiederholte NSL gezielt adressiert werden kann.

Des Weiteren sollte den IVA und den Pachygefäßen hinsichtlich der Diagnosekriterien des PCS mehr Bedeutung gewichtet werden. Auch sollte die SFCT nicht mehr als absolutes Diagnosekriterium des PCS angesehen werden. Die Analysen der Partneraugen legen nahe, dass es sich bei diesen, auch wenn subklinisch verlaufend, um Form Fruste Augen im PCS handelt, die regelmäßige augenärztliche Kontrollen erfordern. Die Absenz von fokaler CVH, DLS, HRD und PED in diesen Partneraugen lässt vermuten, dass diese als Zeichen der Krankheitsaktivität anzusehen sind [10].

6. Literatur

1. Abdin AD, Suffo S, Fries FN, Kaymak H, Seitz B (2021) Einheitliche Klassifikation des pachychorioidalen Krankheitsspektrums. *Ophthalmologe* 118:865–878
2. Aksu Ceylan N, Cebeci Z (2023) Relationship between macular intervortex vein anastomosis and optical coherence tomography biomarkers in chronic central serous chorioretinopathy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 42:103559
3. Alam MS, Jain M, Mukherjematsue B, Sharma T, Halbe S, Jaisankar D, Raman R (2019) Visual impairment in high flow and low flow carotid cavernous fistula. *Sci Rep* 9:12872
4. Arora S, Sridharan P, Arora T, Chhabra M, Ghosh B (2019) Subthreshold diode micropulse laser versus observation in acute central serous chorioretinopathy. *Clin Exp Optom* 102:79–85
5. Arsan A, Kanar HS, Sonmez A (2018) Visual outcomes and anatomic changes after sub-threshold micropulse yellow laser (577-nm) treatment for chronic central serous chorioretinopathy: long-term follow-up. *Eye (Lond)* 32:726–733
6. Beckham JT, Wilmink GJ, Mackanos MA, Takahashi K, Contag CH, Takahashi T, Jansen ED (2008) Role of HSP70 in cellular thermotolerance. *Lasers Surg Med* 40:704–715
7. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft e. V. (RG) (2018) Stellungnahme des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und der Retinologischen Gesellschaft zur Chorioretinopathia centralis serosa (CCS). *Ophthalmologe* 115:388–399
8. Bonini Filho MA, De Carlo TE, Ferrara D, Adhi M, Baumal CR, Witkin AJ, Reichel E, Duker JS, Waheed NK (2015) Association of choroidal neovascularization and central serous chorioretinopathy with optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 133:899–906
9. Borrelli E, Battista M, Sacconi R, Gelormini F, Querques L, Grosso D, Vella G, Bandello F, Querques G (2021) OCT risk factors for 3-year development of macular complications

in eyes with “resolved” chronic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 223:129–139

10. Botic V, Fraenkel D, Mudassar H, Kaymak H; Seitz B, Abidin AD (2025) Central serous chorioretinopathy imaging biomarkers as potential indicators of response to subthreshold nanosecond laser. *Indian J Ophthalmol* 73:1344-1349
11. Brandl C, Helbig H, Gamulescu MA (2014) Choroidal thickness measurements during central serous chorioretinopathy treatment. *Int Ophthalmol* 34:7–13
12. Brinkmann R, Hüttmann G, Rögner J, Roeder J, Birngruber R, Lin CP (2000) Origin of retinal pigment epithelium cell damage by pulsed laser irradiance in the nanosecond to microsecond time regimen. *Lasers Surg Med* 27:451–464
13. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T (2009) Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 116:57-65
14. Buckhurst HD, Gilmartin B, Cubbidge RP, Logan NS (2015) Measurement of scleral thickness in humans using anterior segment optical coherent tomography. *PLoS One* 10:e0132902
15. Carvalho-Recchia CA, Yannuzzi LA, Negrão S, Spaide RF, Freund KB, Rodriguez-Coleman H, Lenharo M, Iida T (2002) Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 109:1834–1837
16. Conrad R, Bodeewes I, Schilling G, Geiser F, Imbierowicz K, Liedtke R (2000) Chorioretinopathia centralis serosa und psychische Belastung. *Ophthalmologe* 97:527–531
17. Daruich A, Matet A, Dirani A, Bousquet E, Zhao M, Farman N, Jaisser F, Behar-Cohen F (2015) Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res* 48:82–118
18. Daruich A, Matet A, Marchionno L, De Azevedo J-D, Ambresin A, Mantel I, Behar-Cohen F (2017) Acute central serous chorioretinopathy: Factors influencing episode duration. *Retina* 37:1905-1915

19. De Jong EK, Breukink MB, Schellevis RL, Bakker B, Mohr JK, Fauser S, Keunen JEE, Hoyng CB, den Hollander AI, Boon CJF (2015) Chronic central serous chorioretinopathy is associated with genetic variants implicated in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 122:562–570
20. Desmetre TJ, Mordon SR, Buzawa DM, Mainster MA (2006) Micropulse and continuous wave diode retinal photocoagulation: visible and subvisible lesion parameters. *Br J Ophthalmol* 90:709–712
21. Dithmar S, Holz FG, Herausgeber (2008) *Physikalische und chemische Grundlagen der Fluoreszenzangiographie*. Springer, Berlin, Heidelberg.
22. Dithmar S, Holz FG, Herausgeber (2008) *Technische Grundlagen der Fluoreszenzangiographie*. Springer, Berlin, Heidelberg.
23. Eandi CM, Chung JE, Cardillo-Piccolino F, Spaide RF (2005) Optical coherence tomography in unilateral resolved central serous chorioretinopathy. *Retina* 25:417-421
24. Fang PP, Harmening WM, Müller PL, Lindner M, Krohne TU, Holz FG (2016) *Technische Grundlagen der OCT-Angiographie*. *Ophthalmologie* 113:6–13
25. Feo A, Stradiotto E, Sacconi R, Menean M, Querques G, Romano MR (2024) Subretinal hyperreflective material in retinal and chorioretinal disorders: A comprehensive review. *Surv Ophthalmol* 69:362–377
26. Ferrara D, Mohler KJ, Waheed N, Adhi M, Liu JJ, Grulkowski I, Kraus MF, Bauml C, Hornegger J, Fujimoto JG, Duker JS (2014) En face enhanced-depth swept-source optical coherence tomography features of chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 121:719–726
27. Fraenkel D, Suffo S, Langenbacher A, Seitz B, Abdin AD (2021) Eplerenone for treatment of chronic central serous chorioretinopathy. *Eur J Ophthalmol* 31:1885–1891
28. Fraenkel D, Kaymak H, Hartmann M, et al. Subthreshold nanosecond laser therapy for central serous chorioretinopathy: a prospective study. *Ophthalmologie* 2023;120 (Suppl 2):146

29. Frambach DA, Marmor MF (1982) The rate and route of fluid resorption from the subretinal space of the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22:292–302
30. Framme C, Kobuch K, Eckert E, Monzer J, Roeder J (2002) RPE in perfusion tissue culture and its response to laser application. Preliminary report. *Ophthalmologica* 216:320–328
31. Framme C, Schuele G, Roeder J, Kracht D, Birngruber R, Brinkmann R (2002) Threshold determinations for selective retinal pigment epithelium damage with repetitive pulsed microsecond laser systems in rabbits. *Ophthalmic Surg Lasers* 33:400–409
32. Framme C, Roeder J, Brinkmann R, Birngruber R, Gabel V-P (2008) Grundlagen und klinische Anwendung der Lasertherapie an der Netzhaut. *Klin Monbl Augenheilkd* 225:259–268
33. Fujimoto H, Gomi F, Wakabayashi T, Sawa M, Tsujikawa M, Tano Y (2008) Morphologic changes in acute central serous chorioretinopathy evaluated by fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 115:1494–1500
34. Fung AT, Yang Y, Kam AW (2023) Central serous chorioretinopathy: A review. *Clin Exp Ophthalmol* 51:243–270
35. Garg SP, Dada T, Talwar D, Biswas NR (1997) Endogenous cortisol profile in patients with central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 81:962–964
36. Gilbert CM, Owens SL, Smith PD, Fine SL (1984) Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 68:815–820
37. González Martín-Moro J, Sales-Sanz M, Oblanca-Llamazares N, Bustos-García A, Méndez-Cendón JC, Fandiño E (2018) Choroidal thickening in a case of carotid cavernous fistula. *Orbit* 37:306–308
38. Goté JT, Singh SR, Chhablani J (2023) Comparing treatment outcomes in randomized controlled trials of central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 261:2135–2168
39. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Ho A, Orlock D (1994) Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 112:1057–1062

40. Hagag AM, Rasheed R, Chandra S, Jeffery G, Sivaprasad S (2022) The Diagnostic Accuracy of Double-Layer Sign in Detection of Macular Neovascularization Secondary to Central Serous Chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 236:271–280
41. Haimovici R, Rumelt S, Melby J (2003) Endocrine abnormalities in patients with central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 110:698–703
42. Han J, Cho NS, Kim K, Kim ES, Kim DG, Kim JM, Yu S-Y (2020) Fundus autofluorescence patterns in central serous chorioretinopathy. *Retina* 40:1387–1394
43. Hassenstein A, Grohmann C (2024) RPE in SD-OCT. Springer International Publishing, Cham.
44. Hay M, Mormède P (1998) Urinary excretion of catecholamines, cortisol and their metabolites in Meishan and large white sows: validation as a non-invasive and integrative assessment of adrenocortical and sympathoadrenal axis activity. *Vet Res* 29:119–128
45. Ho M, Li G, Mak A, Ng D, Iu L, Lai F (2021) Applications of multimodal imaging in central serous chorioretinopathy evaluation. *J Ophthalmol* 2021:9929864
46. Horozoglu F, Sever O, Celik E, Mete R, Sahin E (2018) Choroidal thickness of helicobacter-positive patients without central serous chorioretinopathy. *Curr Eye Res* 43:262–265
47. Iida T, Yannuzzi LA, Spaide RF, Borodoker N, Carvalho CA, Negrão S (2003) Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 23:1-7
48. Iimamura Y, Engelbert M, Iida T, Freund KB, Yannuzzi LA (2010) Polypoidal choroidal vasculopathy: A review. *Surv Ophthalmol* 55:501–515
49. Imanaga N, Terao N, Nakamine S, Tamashiro T, Wakugawa S, Sawaguchi K, Koizumi H (2021) Scleral thickness in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology Retina* 5:285–291
50. Inam O, Arat YO, Yavas GF, Arat A (2019) Retinal and choroidal optical coherence tomography findings of carotid cavernous fistula. *Am J Ophthalmol* 206:264–273
51. Kaplan FB, Açıkalin B, Ergin A, Kocapınar Y (2023) Prognosis evaluation with optical coherence tomography in chronic central serous chorioretinopathy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 42:103552

52. Kaye R, Chandra S, Sheth J, Boon CJF, Sivaprasad S, Lotery A (2020) Central serous chorioretinopathy: An update on risk factors, pathophysiology and imaging modalities. *Prog Retin Eye Res* 79:100865
53. Kaymak H, Funk S, Fricke A, Fulga R, Klabe K, Seitz B, Langenbacher A, Schwahn H (2020) Efficacy of nanosecond laser treatment in central serous chorioretinopathy with and without atrophy of retinal pigment epithelium. *Int J Retin Vitre* 6:11
54. Khairallah M, Kahloun R, Tugal-Tutkun I (2012) Central serous chorioretinopathy, corticosteroids, and uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 20:76–85
55. Kiraly P, Smrekar J, Jaki Mekjavić P (2022) Morphological parameters predicting subthreshold micropulse laser effectiveness in central serous chorioretinopathy. *Lasers Med Sci* 37:3129–3136
56. Kishi S, Matsumoto H, Sonoda S, Hiroe T, Sakamoto T, Akiyama H (2018) Geographic filling delay of the choriocapillaris in the region of dilated asymmetric vortex veins in central serous chorioretinopathy. *PLoS One* 13:e0206646
57. Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, Hodge DO, Burke JP (2008) The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980–2002. *Ophthalmology* 115:169–173
58. Klatt C, Saeger M, Oppermann T, Pörksen E, Treumer F, Hillenkamp J, Fritzer E, Brinkmann R, Birngruber R, Roeder J (2011) Selective retina therapy for acute central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 95:83–88
59. Kuroda S, Ikuno Y, Yasuno Y, Nakai K, Usui S, Sawa M, Tsujikawa M, Gomi F, Nishida K (2013) Choroidal thickness in central serous chorioretinopathy. *Retina* 33:302–308
60. Lee G-I, Kim AY, Kang SW, Cho SC, Park KH, Kim SJ, Kim KT (2019) Risk factors and outcomes of choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy. *Sci Rep* 9:3927
61. Lee H, Lee J, Chung H, Kim HC (2016) Baseline spectral domain optical coherence tomographic hyperreflective foci as a predictor of visual outcome and recurrence for central serous chorioretinopathy. *Retina* 36:1372–1380

62. Lee PY, Kim KS, Lee WK (2009) Severe choroidal ischemia following photodynamic therapy for pigment epithelial detachment and chronic central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 53:52–56
63. Lewczuk N, Zdebik A, Bogusławska J, Turno-Kręcicka A, Misiuk-Hojło M (2019) Ocular manifestations of pulmonary hypertension. *Surv Ophthalmol* 64:694–699
64. Lewis GP, Fisher SK (2000) Müller cell outgrowth after retinal detachment: Association with cone photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1542–1545
65. Li XQ, Pryds A, Carlsen J, Larsen M (2015) Multifocal central serous chorioretinopathy with photoreceptor-retinal pigment epithelium diastasis in heritable pulmonary arterial hypertension. *Retin Cases Brief Rep* 9:83-87
66. Liu B, Deng T, Zhang J (2016) Risk factors for central serous chorioretinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Retina* 36:9-19
67. Ma J, Meng N, Xu X, Zhou F, Qu Y (2014) System review and meta-analysis on photodynamic therapy in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 92:594-601
68. Matsumoto H, Hoshino J, Mukai R, Nakamura K, Kikuchi Y, Kishi S, Akiyama H (2020) Vortex vein anastomosis at the watershed in pachychoroid spectrum diseases. *Ophthalmology Retina* 4:938–945
69. Matsumoto H, Mukai R, Saito K, Hoshino J, Kishi S, Akiyama H (2022) Vortex vein congestion in the monkey eye: A possible animal model of pachychoroid. *PLoS One* 17:e0274137
70. Mazzeo TJMM, Leber HM, da Silva AG, Freire RCM, Barbosa GCS, Criado GG, Jacob GAV, Machado CG, Gomes AMV (2022) Pachychoroid disease spectrum: review article. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 260:723–735
71. Mrejen S, Balaratnasingam C, Kaden TR, Bottini A, Dansingani K, Bhavsar KV, Yannuzzi NA, Patel S, Chen KC, Yu S, Stoffels G, Spaide RF, Freund KB, Yannuzzi LA (2019) Long-term visual outcomes and causes of vision loss in chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 126:576–588

72. Nishiyama Y, Mori K, Murayama K, Yoneya S (2001) Quantitative analysis of indocyanine green angiographic image in central serous chorioretinopathy. *Japanese Journal of Ophthalmology* 45:116
73. Ouyang Y, Heussen FM, Mokwa N, Walsh AC, Durbin MK, Keane PA, Sanchez PJ, Ruiz-Garcia H, Sadda SR (2011) Spatial distribution of posterior pole choroidal thickness by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:7019–7026
74. Pang CE, Shah VP, Sarraf D, Freund KB (2014) Ultra-widefield imaging with autofluorescence and indocyanine green angiography in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 158:362-371
75. Pertl L, Haas A, Hausberger S, Pichler T, Rabensteiner DF, Seidel G, Malle EM, Weger M (2017) Change of choroidal volume in untreated central serous chorioretinopathy. *Retina* 37:1792–1796
76. Phasukkijwatana N, Freund KB, Dolz-Marco R, Al-Sheikh M, Keane PA, Egan CA, Randhawa S, Stewart JM, Liu Q, Hunyor AP, Kreiger A, Nagiel A, Lalane R, Rahimi M, Lee WK, Jampol LM, Sarraf D (2018) Peripapillary pachychoroid syndrome. *Retina* 38:1652-1667
77. Prünke C, Flammer J (1996) Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 121:26–34
78. Rahimy E, Pitcher JD, Hsu J, Adam MK, Shahlaee A, Samara WA, Vander JF, Kaiser RS, Chiang A, Spirn MJ, Fineman MS (2018) A randomized double-blind placebo-control pilot study of eplerenone for the treatment of central serous chorioretinopathy (ECSELSIOR). *Retina* 38:962–969
79. Roberts JE (2020) Techniques to improve photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 96:524–528
80. Roider J, Michaud NA, Flotte TJ, Birngruber R (1992) Response of the retinal pigment epithelium to selective photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 110:1786–1792
81. Ruiz-Moreno JM, Gutiérrez-Bonet R, Chandra A, Vupparaboina KK, Chhablani J, Ruiz-Medrano J (2023) Choroidal vascularity index versus choroidal thickness as biomarkers of acute central serous chorioretinopathy. *Ophthalmic Res* 66:627–635

82. Russo A, Turano R, Morescalchi F, Gambicorti E, Cancarini A, Duse S, Costagliola C, Semeraro F (2017) Comparison of half-dose photodynamic therapy and 689 nm laser treatment in eyes with chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255:1141–1148
83. Salehi M, Wenick AS, Law HA, Evans JR, Gehlbach P (2015) Interventions for central serous chorioretinopathy: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD011841
84. Schatz H, Yannuzzi LA, Gitter KA (2012) Subretinal neovascularization following argon laser photocoagulation treatment for central serous chorioretinopathy: complication or misdiagnosis? 1975. *Retina* 32 Suppl 1:893-906
85. Schmidt-Erfurth U, Laqua H, Schlötzer-Schrehard U, Viestenz A, Naumann GOH (2002) Histopathological changes following photodynamic therapy in human eyes. *Arch Ophthalmol* 120:835–844
86. Scholz P, Altay L, Fauser S (2017) A review of subthreshold micropulse laser for treatment of macular disorders. *Adv Ther* 34:1528–1555
87. Schrödl F, Kaser-Eichberger A, Trost A, Strohmaier C, Bogner B, Runge C, Motloch K, Bruckner D, Laimer M, Heindl LM, Reitsamer HA (2015) Lymphatic markers in the adult human choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56:7406–7416
88. Schubert C, Pryds A, Zeng S, Xie Y, Freund KB, Spaide RF, Merriam JC, Barbazetto I, Slakter JS, Chang S, Munch IC, Drack AV, Hernandez J, Yzer S, Merriam JE, Linneberg A, Larsen M, Yannuzzi LA, Mullins RF, Allikmets R (2014) Cadherin 5 is regulated by corticosteroids and associated with central serous chorioretinopathy. *Hum Mutat* 35:859–867
89. Sheth J, Anantharaman G, Chandra S, Sivaprasad S (2018) "Double-layer sign" on spectral domain optical coherence tomography in pachychoroid spectrum disease. *Indian J Ophthalmol* 66:1796-1801
90. Sibayan SA, Kobuch K, Spiegel D, Eckert E, Leser R, Monzer J, Gabel VP (2000) Epinephrine, but not dexamethasone, induces apoptosis in retinal pigment epithelium cells

in vitro: possible implications on the pathogenesis of central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 238:515–519

91. Singh SR, Iovino C, Zur D, Masarwa D, Iglicki M, Gujar R, Lupidi M, Maltsev DS, Bousquet E, Bencheqroun M, Amoroso F, Lima LH, Padhy SK, Govindahari V, Chandra K, Souied EH, Rodriguez FJ, Daza LA, Rios HA, Cagini C, Peiretti E, Behar-Cohen F, Chhablani J (2022) Central serous chorioretinopathy imaging biomarkers. *Br J Ophthalmol* 106:553–558
92. Sirks MJ, van Dijk EHC, Rosenberg N, Hollak CEM, Aslanis S, Cheung CMG, Chowers I, Eandi CM, Freund KB, Holz FG, Kaiser PK, Lotery AJ, Ohno-Matsui K, Querques G, Subhi Y, Tadayoni R, Wykoff CC, Zur D, Diederer RMH, Boon CJF, Schlingemann RO (2022) Clinical impact of the worldwide shortage of verteporfin (Visudyne®) on ophthalmic care. *Acta Ophthalmol* 100:1522–1532
93. Sivaprasad S, Elagouz M, McHugh D, Shona O, Dorin G (2010) Micropulsed diode laser therapy: evolution and clinical applications. *Surv Ophthalmol* 55:516–530
94. Spaide RF, Campeas L, Haas A, Yannuzzi LA, Fisher YL, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, Orlock DA (1996) Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 103:2070–2080
95. Spaide RF, Ledesma-Gil G, Gemmy Cheung CM (2021) Intervortex venous anastomosis in pachychoroid-related disorders. *Retina* 41:997–1004
96. Spaide RF, Gemmy Cheung CM, Matsumoto H, Kishi S, Boon CJF, van Dijk EHC, Mauget-Faysse M, Behar-Cohen F, Hartnett ME, Sivaprasad S, Iida T, Brown DM, Chhablani J, Maloca PM (2022) Venous overload choroidopathy: A hypothetical framework for central serous chorioretinopathy and allied disorders. *Prog Retin Eye Res* 86:100973
97. Spitznas M (1986) Pathogenesis of central serous retinopathy: A new working hypothesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 224:321–324
98. Steinberg RH, Miller SS (1979) Transport and membrane properties of the retinal pigment epithelium. In: Marmor MF, Zinn KM (eds) *The retinal pigment epithelium*. Harvard University Press 205–225

99. Suwal B, Khadka D, Shrestha A, Shrestha S, Shrestha N, Khatri B (2019) Baseline predictive factors of visual outcome and persistence of subretinal fluid based on morphologic changes in spectral domain optical coherence tomography in patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Clin Ophthalmol* 13:2439–2444
100. Taylor S (2022) Focal choroidal excavation. *Clin Exp Optom* 105:878–880
101. Van Dijk EHC, Fauser S, Breukink MB, Blanco-Garavito R, Groenewoud JMM, Keunen JEE, Peters PJH, Dijkman G, Souied EH, MacLaren RE, Querques G, Downes SM, Hoyng CB, Boon CJF (2018) Half-dose photodynamic therapy versus high-density subthreshold micropulse laser treatment in patients with chronic central serous chorioretinopathy: The PLACE Trial. *Ophthalmology* 125:1547–1555
102. Van Rijssen TJ, van Dijk EHC, Yzer S, Ohno-Matsui K, Keunen JEE, Schlingemann RO, Sivaprasad S, Querques G, Downes SM, Fauser S, Hoyng CB, Piccolino FC, Chhablani JK, Lai TYY, Lotery AJ, Larsen M, Holz FG, Freund KB, Yannuzzi LA, Boon CJF (2019) Central serous chorioretinopathy: Towards an evidence-based treatment guideline. *Prog Retin Eye Res* 73:100770
103. Van Velthoven MEJ, Faber DJ, Verbraak FD, van Leeuwen TG, de Smet MD (2007) Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Prog Retin Eye Res* 26:57–77
104. Verma L, Sinha R, Venkatesh P, Tewari H (2004) Comparative evaluation of diode laser versus argon laser photocoagulation in patients with central serous retinopathy: A pilot, randomized controlled trial [ISRCTN84128484]. *BMC Ophthalmol* 4:15
105. Wang J, Yin L-R (2020) The application of enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography in macular diseases. *J Ophthalmol* 2020:9503795
106. Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB (2013) Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina* 33:1659-1672
107. Wei WB, Xu L, Jonas JB, Shao L, Du KF, Wang S, Chen CX, Xu J, Wang YX, Zhou JQ, You QS (2013) Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 120:175–180

108. Wood EH, Karth PA, Sanislo SR, Moshfeghi DM, Palanker DV (2017) Nondamaging retinal laser therapy for treatment of central serous chorioretinopathy: what is the evidence? *Retina* 37:1021-1033
109. Wood JPM, Plunkett M, Previn V, Chidlow G, Casson RJ (2011) Nanosecond pulse lasers for retinal applications. *Lasers Surg Med* 43:499–510
110. Wood JPM, Shibebe O, Plunkett M, Casson RJ, Chidlow G (2013) Retinal damage profiles and neuronal effects of laser treatment: comparison of a conventional photocoagulator and a novel 3-nanosecond pulse laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54:2305–2318
111. Yadav NK, Jayadev C, Mohan A, Vijayan P, Battu R, Dabir S, Shetty B, Shetty R (2015) Subthreshold micropulse yellow laser (577 nm) in chronic central serous chorioretinopathy: safety profile and treatment outcome. *Eye* 29:258–265
112. Yalcinbayir O, Gelisken O, Akova-Budak B, Ozkaya G, Gorkem Cevik S, Yucel AA (2014) Correlation of spectral domain optical coherence tomography findings and visual activity in central serous chorioretinopathy. *Retina* 34:705-712
113. Yamada K, Hayasaka S, Setogawa T (1992) Fluorescein-angiographic patterns in patients with central serous chorioretinopathy at the initial visit. *Ophthalmologica* 205:69–76
114. Yang L, Jonas JB, Wei W (2013) Optical coherence tomography–assisted enhanced depth imaging of central serous chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54:4659–4665
115. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B (1990) Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina* 10:1–8
116. Zhang W, Kaser-Eichberger A, Fan W, Platzl C, Schrödl F, Heindl LM (2024) The structure and function of the human choroid. *Ann Anat* 254:152239
117. Zheng F, He J, Su Z, Liu Y, Xu Y, Liu L, Ye P (2022) OCT biomarkers related to subthreshold micropulse laser treatment effect in central serous chorioretinopathy. *BMC Ophthalmol* 22:252

7. Dank

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank den nachstehenden Personen aussprechen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift nicht möglich gewesen wäre:

Mein besonderer Dank gilt zunächst Herrn Professor Dr. Seitz, meinem Doktorvater und Direktor der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes. Er hat mich zutiefst beeindruckt und inspiriert, nicht nur durch seine Erfolge, sondern vor allem durch seinen Weg dorthin. Ich danke ihm herzlich dafür, dass er mich in sein Team aufgenommen und mir die Chance gegeben hat, meine wissenschaftlichen Interessen zu verfolgen und zu vertiefen.

Ich danke auch PD Dr. Abdin, geschäftsführender Oberarzt der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes, mein Lehrer und Mentor. Mit seiner unendlichen Geduld hat er zunächst meine absurdesten Fragen mit einem Lächeln beantwortet – bevor er das „Pech“ hatte, in ein gemeinsames Forschungsthema einzuwilligen. Damit begann für ihn die Herausforderung, sich mit demselben Lächeln meiner Ungeduld und meinem beharrlichen Nachfragen zu stellen. Dabei hat er eine neue Disziplin entwickelt: die Kunst, Prioritäten spontan neu zu ordnen. Inzwischen, so hoffe ich, erfreut er sich an unserem regen Austausch über diagnostische Grenzfälle, die gelegentlich genauso komplex sind wie unsere Projekte selbst. Ich habe ihm eine meiner tiefsten Überzeugungen nähergebracht: "Aut inveniam viam aut faciam – Hannibal" und hoffe, ich konnte ihm beibringen, größer zu träumen. Ich danke ihm von Herzen, dass er mich stets dazu ermutigt, mit ihm gemeinsam einen Traum zu verwirklichen.

Mein Dank gilt ebenfalls PD Dr. Flockerzi, der durch unsere gemeinsamen Projekte maßgeblich zu meinem wissenschaftlichen Werdegang beigetragen hat. Mit seinem scharfsinnigen Geist und seiner Art, mich zur Selbstkritik zu ermutigen, hat er mich entscheidend geprägt.

Besonderer Dank gebührt auch Dr. Obst, die mit großer Geduld an meiner Ausbildung mitgewirkt hat. Ihre wertvolle Unterstützung werde ich stets in dankbarer Erinnerung behalten.

Für die Korrekturlesung möchte ich mich an dieser Stelle bei Frau Conter, Herrn Baldauf und Frau Dr. Obst bedanken.

Jedem einzelnen Mitarbeiter der Augenklinik danke ich für die offene Aufnahme, das angenehme Arbeitsklima, sowie die stets freundliche Hilfsbereitschaft.

Ein großer Dank gilt auch meiner Mutter und meiner Schwester, die mir immer unterstützend zur Seite standen.

Schließlich gilt mein besonderer Dank meinem Verlobten, der mich in all meinen Vorhaben stets unterstützt hat und mir gezeigt hat, dass auch ein neu aus Scherben entstandenes Ganzes nicht minder wertvoll ist.

8. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 05.03.2026

Dekan: Prof. Dr. med. M. Hannig

Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. Seitz

Prof. Dr. med. M. Laschke