

Aus der Klinik für Augenheilkunde
(Prof. Dr. med. H. Hoerauf)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Funktionelle und morphologische
Parameter bei Patienten mit chronischer
Chorioretinopathia centralis serosa im
Verlauf – eine retrospektive Analyse**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Lisa Spier

aus

Goslar

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. med. N. Feltgen

Ko-Betreuer/in: Dr. med. N.-A. Grimm

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. N. Feltgen

Ko-Referent/in: PD Dr. med. J. Zschüntzsch

Drittreferent/in: Prof. Dr. med. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 7. Dezember 2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Funktionelle und morphologische Parameter bei Patienten mit chronischer Chorioretinopathia centralis serosa im Verlauf – eine retrospektive Analyse" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Berlin, den 02.12.2022

.....

(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Striibe NA, Feltgen N, Khattab MH, **Spier L**, Callizo J, Bemme S, Hoerauf H, van Oterendorp C
(2018): Hat der Mikropulslaser bei chronischer CCS einen Effekt? *Ophthalmologie* 116, 850–
856

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung	7
1.1 Epidemiologie.....	8
1.2 Risikofaktoren.....	9
1.3 Verlaufsformen.....	9
1.3.1 Chronische Form.....	11
1.3.2 Sonderformen	13
1.4 Komplikationen.....	13
1.5 Pathophysiologie.....	15
1.5.1 Morphologische und funktionelle Veränderungen.....	15
1.6 Befunde.....	17
1.6.1 Bildgebende und angiographische Befunde	17
1.6.1.1 Optische Kohärenztomographie (OCT)	18
1.6.1.2 Fundusautofluoreszenz (FAF)	19
1.6.1.3 Fluoreszein-Angiographie (FA).....	20
1.6.1.4 Indocyaningrün-Angiographie (ICGA)	21
1.7 Differentialdiagnosen.....	21
1.8 Therapie	22
1.8.1 Aldosteron-Antagonisten.....	23
1.8.2 Mikropuls-Laserung (MPL)	23
1.8.3 Photodynamische Therapie (PDT).....	24
1.8.4 Weitere Therapieansätze	25
1.9 Zielsetzung	25
2 Material und Methoden	27
2.1 Beobachtetes Kollektiv.....	27

2.2	Datenerhebung	27
2.3	Bildgebung und Zielparameter	28
2.3.1	Bestimmung der zentralen SFT mithilfe der OCT	28
2.3.2	Bestimmung des Visus.....	29
2.3.3	Einteilung der Netzhautmorphologie in der FA	30
2.4	Göttinger SOP zur Behandlung der CCS.....	32
2.5	Auswertung der Daten.....	33
3	Ergebnisse.....	35
3.1	Allgemeines	35
3.1.1	Symptome.....	37
3.1.2	Vorthherapie und Kortisoneinnahme	37
3.2	Augencharakteristika.....	38
3.2.1	Inzidenz.....	38
3.2.2	Netzhautmorphologie.....	38
3.3	Therapeutische Interventionen	39
3.4	Funktionelle und morphologische Parameter.....	39
3.4.1	Allgemeiner Verlauf.....	39
3.4.1.1	SRF – 1-Jahres-Verlauf.....	39
3.4.1.2	SRF – langfristiger Verlauf.....	40
3.4.1.3	Visus – 1-Jahres-Verlauf.....	41
3.4.1.4	Visus – langfristiger Verlauf	41
3.4.2	Eplerenon – funktionelle und morphologische Parameter im Verlauf	41
3.4.3	MPL – funktionelle und morphologische Parameter im Verlauf.....	42
3.4.4	PDT – funktionelle und morphologische Parameter im Verlauf.....	43
3.5	Therapieansprechen	45
3.5.1	Netzhautklassifikation	45
4	Diskussion.....	47
4.1	Allgemeines	47
4.2	Ergebnisse.....	48
4.2.1	Augencharakteristika.....	48
4.2.2	Funktionelle und morphologische Parameter im Verlauf.....	49

4.2.3	Therapie und Therapieansprechen	50
4.3	Limitationen	56
5	Zusammenfassung	58
6	Anhang	60
7	Literaturverzeichnis	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Akute CCS. Fundusaufnahme, FA-Bild und multifokale CCS	10
Abbildung 2	Beginnend chronische CCS. OCT-Bilder mit typischen CCS-Befunden	11
Abbildung 3	Schwere, chronische CCS, OCT-Bild	13
Abbildung 4	OCT-Bild mit histopathologisch beteiligten Schichten	15
Abbildung 5	OCT-Bilder mit korrelierenden FA-Bildern: Leckage	16
Abbildung 6	Fundoskopische Bild mit verstrichenem Wallreflex.....	17
Abbildung 7	OCT-Bild chronische CCS	18
Abbildung 8	FAF-Bilder mit typischen CCS-Phänomenen	19
Abbildung 9	FA-Bilder inkl. "Schornsteinphänomen"	20
Abbildung 10	Hyperpermeabilität bei CCS in EDI-OCT und ICGA	21
Abbildung 11	FA-Beispielbilder für die Einteilung der Schäden am RPE.....	31
Abbildung 12	Schematische Darstellung der SOP der UMG (Stand 2015).....	32
Abbildung 13	Flussdiagramm zum Einschlussprozess der Patienten.....	35
Abbildung 14	Grafik: Darstellung der Symptome und Häufigkeiten.	37
Abbildung 15	Grafik: Darstellung der erfolgten Therapien	39
Abbildung 16	Grafik: Mittelwertverlauf der zentralen SFT.....	40
Abbildung 17	Grafik: Scatterplot der Absolutwerte der zentralen SFT	40
Abbildung 18	Grafik: Scatterplot der absoluten LogMAR-Werte.....	41
Abbildung 19	Boxplot-Grafiken der zentralen SFT und des LogMAR (EPL)	42
Abbildung 20	Boxplot-Grafiken der zentralen SFT und des LogMAR (MPL)	42
Abbildung 21	OCT-Bilder vor und nach MPL	43
Abbildung 22	Boxplot-Grafiken der zentralen SFT und des LogMAR (PDT)	44
Abbildung 23	OCT-Bilder vor und nach PDT	44
Abbildung 24	Therapieansprechen einzelner Interventionen.....	45
Abbildung 25	Grafik: Therapieansprechen stratifiziert nach Netzhautbefall.....	46
Abbildung A1	Einteilung der Beobachtungs- und Behandlungszeiträume.....	61
Abbildung A2	Schematische Darstellung der SOP der UMG (Stand 2020).	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Kriterien der chronischen CCS	12
Tabelle 2	Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	27
Tabelle 3	Erfasste Angaben	28
Tabelle 4	Zielparameter und weitere analysierte Parameter (inkl. Einheiten)	30
Tabelle 5	Deskriptive Statistik und allgemeine Charakteristika	36
Tabelle 6	Netzhautmorphologische Daten in absoluten und relativen Zahlen (n = 96).....	38
Tabelle A1	Visus Umrechnungstabelle.....	60
Tabelle A2	Langfristige Daten zur zentralen SFT in μm (allgemeiner Verlauf).....	63
Tabelle A3	Langfristigen Daten zum Visus in LogMAR (allgemeiner Verlauf).....	63

Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
BAV	Bundesverband der Augenärzte Deutschlands e. V.
CCS	Chorioretinopathia centralis serosa
CNV	Chorioidale Neovaskularisation(en)
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
DRPE	<i>diffuse retinal pigment epitheliopathy</i> (diffuse retinale Pigmentepitheliopathie)
EDI	<i>enhanced depth imaging</i> (verbesserte Tiefendarstellung)
EPL	Eplerenon
FA	Fluoreszein-Angiographie
FAF	Fundusautofluoreszenz
FAG	Fluoreszenzangiographie
ICGA	Indocyaningrün-Angiographie
MMO	Metamorphopsie
MPL	Mikropuls-Laserung
MR	Mineralokortikoid-Rezeptor
OCT	<i>optical coherence tomography</i> (Optische Kohärenztomographie)
PDT	Photodynamische Therapie
PEA	Pigmentepithelabhebung(en)
POS	<i>photoreceptor outer segments</i> (Photorezeptor-Außensegmente)
RG	Retinologische Gesellschaft e. V.
RPE	Retinales Pigmentepithel
SOP	<i>standard operating procedure</i> (Standardverfahren)
SRF	Subretinale Flüssigkeit
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i> (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
WV	Wiedervorstellung

1 Einleitung

Die Chorioretinopathia centralis serosa (CCS) ist eine häufige und im klinischen Alltag immer noch unterdiagnostizierte Erkrankung, bei der ein meist einseitig auftretendes Netzhautödem zu einer reduzierten Sehleistung und Kontrastverlust des betroffenen Auges führt. Bei den Patienten¹ handelt es sich bevorzugt um berufstätige Menschen, überwiegend Männer. Trotz neuer Erkenntnisse über Ätiologie und Pathogenese vor allem in den letzten Jahren gibt es auch 150 Jahren nach Erstbeschreibung durch A. von Graefe im Jahr 1866 keinen Ansatz für eine evidenzbasierte Therapie.

Die CCS entsteht durch eine bisher wenig verstandene Schrankenstörung auf Höhe der Aderhaut (Chorioidea) und des retinalen Pigmentepithels (RPE). In der Folge kommt es zu einer serösen Flüssigkeitsansammlung zwischen dem RPE und der direkt darüberliegenden neurosensorischen Netzhaut im Bereich der Macula (Maumenee 1965; Baran et al. 2005; Wang et al. 2008; Bousquet et al. 2018). Im günstigen Fall ist die Erkrankung selbstlimitierend und kann binnen weniger Monate ohne zu erwartende Spätschäden ausheilen. In bis zu 50 % der Fälle kommt es jedoch zur Flüssigkeitspersistenz oder zu Rezidiven (Gilbert et al. 1984; Daruich et al. 2015; Bousquet et al. 2018). Persistiert die Erkrankung über einen Zeitraum von drei bis sechs Monate hinaus, spricht man von einer chronischen CCS. Dieser Zustand geht meist mit einem bleibenden, nicht unerheblichen Schaden mit langfristiger Beeinträchtigung der Sehschärfe und/oder des Kontrastsehens einher (Baraki et al. 2010).

Die CCS ist nach der altersbedingten Makuladegeneration (AMD), der diabetischen Retinopathie und dem retinalen Venenverschluss die vierthäufigste Retinopathie, die zu einem Makulaödem führen kann (Wang et al. 2008). Unter den Auslösern einer chorioidalen Neovaskularisation belegt sie nach der AMD sogar den zweiten Platz (Wang et al. 2008). Aufgrund genauerer Kenntnisse über die CCS, dem geschärften Bewusstsein der Behandelnden und moderner bildgebender Verfahren wird die Diagnose im klinischen Alltag zunehmend häufiger gestellt.

In den vergangenen Jahren haben sich mehrere vielversprechende Behandlungsansätze etabliert, die auch an der Augenklinik der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) Anwendung finden.

¹ Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden der Begriff „Patienten“ gleichermaßen zur Bezeichnung von weiblichen und männlichen Erkrankten genutzt

Hierfür werden die Patienten bereits seit Jahren nach einem standardisierten Algorithmus behandelt. Ziel ist es, eine Chronifizierung und damit Spätfolgen zu vermeiden.

Die vorliegende Arbeit soll einen detaillierten Überblick über das Kollektiv der wegen einer chronischen CCS Behandelten an der UMG geben und eine Einschätzung der Wirksamkeit der unterschiedlichen Behandlungsoptionen in Bezug auf morphologische und funktionelle Parameter ermöglichen.

1.1 Epidemiologie

Die CCS-Erkrankung tritt vor allem im Alter zwischen 30 und 50 Jahren mit einem Gipfel bei 45 Jahren auf (Yannuzzi 1986a; Haimovici et al. 2004). Frauen und an chronischer CCS Erkrankte scheinen durchschnittlich ein höheres Alter aufzuweisen (Quillen et al. 1996; Gäckle et al. 1998; Ersoz et al. 2019).

Bislang existiert keine systematische epidemiologische Studie, die verlässliche Daten zur weltweiten Prävalenz und Inzidenz der CCS bereithält. Zwei voneinander unabhängige bevölkerungsbezogene Studien zeigen jedoch ähnliche Inzidenzwerte der CCS auf (Kitzmann et al. 2008; Tsai et al. 2013). Die Ergebnisse der Kitzmann et al. (2008) veröffentlichten retrospektiven Fall-Kontroll-Studie zeigten, dass in einer hauptsächlich kaukasischen Bevölkerung jährlich von 100.000 Menschen 9,9 Männer und 1,7 Frauen an einer CCS erkrankten. Das entspricht einem Geschlechtsverhältnis von 5,7:1. Frühere Untersuchungen von Gäckle et al. (1998) fanden mit einer Ratio von 5:1 ein ähnlich hohes Überwiegen des männlichen Patientenanteils. Neuere Untersuchungen mit größeren Patientengruppen finden eher ein Verhältnis von 2,6:1 (Spaide et al. 1996a; Peiretti et al. 2015), 2,8:1 (Haimovici et al. 2004) oder 3,9:1 (Eom et al. 2012).

Neben dem typischerweise symptomatischen Befall in der Fovea manifestiert sich die Erkrankung auch extrafoveal. Letzterer Befund verursacht meist keine Beschwerden und stellt häufig einen Zufallsbefund dar. Dieser Umstand lässt vermuten, dass die Prävalenz der Erkrankung bislang unterschätzt wird (Daruich et al. 2015). In einer retrospektiven Studie mit über 800 Patienten wiesen 73 Patienten (9 %) eine CCS als Zufallsbefund vor (Ersoz et al. 2019). In bis zu 45 % der Fälle kann eine CCS beidseitig auftreten (Gäckle et al. 1998; Bujarborua et al. 2005).

1.2 Risikofaktoren

In zahlreichen Studien wurde nach einer Verbindung zwischen dem vermehrten Auftreten der CCS und prädisponierenden psychischen Belastungssituationen bzw. Stress gesucht. Grund dafür war das gehäufte Auftreten der Erkrankung unter Militärpersonal im 2. Weltkrieg (Cordes 1944; Harrington 1947; Zeligs 1947; Bennett 1955). Verschiedene Studien konnten zeigen, dass der Erkrankung nicht selten eine psychisch belastende Situation vorausgeht und CCS-Patienten häufiger das sogenannte „Typ-A-Risikoverhalten“ aufzuweisen scheinen (Yannuzzi 1986a; Gelber und Schatz 1987; Spahn et al. 2004; Liu et al. 2019b). Dieser Verhaltenstyp ist als kardiovaskulärer Risikofaktor hinreichend bekannt, stellt allerdings einen sehr unspezifischen Risikofaktor dar (Baraki et al. 2010). Neuere Literatur konzentriert sich weniger auf den Zusammenhang zwischen Stress und der CCS.

Weitere Risikofaktoren umfassen immunsuppressive Therapien nach Transplantationen (Friberg und Eller 1990), Autoimmunerkrankungen, wie z. B. der systemische Lupus erythematoses (Cunningham et al. 1996; Bouzas et al. 2002; Haimovici et al. 2004), eine Assoziation mit *Helicobacter pylori* (Ahnouh-Zabsonre et al. 2004; Liu et al. 2016), das Schlafapnoe-Syndrom (Jain et al. 2010; Liu et al. 2016; Wu et al. 2018), die arterielle Hypertonie (Eom et al. 2012; Liu et al. 2016), das dritte Trimenon der Schwangerschaft (Haimovici et al. 2004; Mayo und Tolentino 2005) und okuläre Risikofaktoren, wie z. B. die Hyperopie (Yannuzzi 1986a; Wang et al. 2008).

Als unabhängiger Risikofaktor scheint sowohl ein exo- als auch endogen erhöhter Kortisolspiegel mit der Entwicklung einer CCS vergesellschaftet zu sein (Daniele et al. 1995; Tittl et al. 1999; Bouzas et al. 2002; Tsai et al. 2013; Abalem et al. 2016; Clarke et al. 2017). In Studien sind bei CCS-Patienten erhöhte Serum-Konzentrationen von Glukokortikoiden gemessen worden (Jain und Singh 1966; Garg et al. 1997).

Es wird angenommen, dass eine medikamentöse Kortisontherapie häufiger zu einem ausgeprägten bilateralen Befund und zu einer höheren Inzidenz unter Frauen führt (Gass und Little 1995; Quillen et al. 1996; Wakakura et al. 1997).

1.3 Verlaufsformen

Die CCS ist eine sporadisch auftretende, meist innerhalb von drei bis sechs Monaten selbstlimitierende Erkrankung (Chan et al. 2003; Baraki et al. 2010; Daruich et al. 2015; Bousquet et al. 2018). Die geläufigste Einteilung erfolgt anhand der Symptombdauer und klinisch-apparativer Merkmale. Man unterscheidet eine akute von einer chronischen Form.

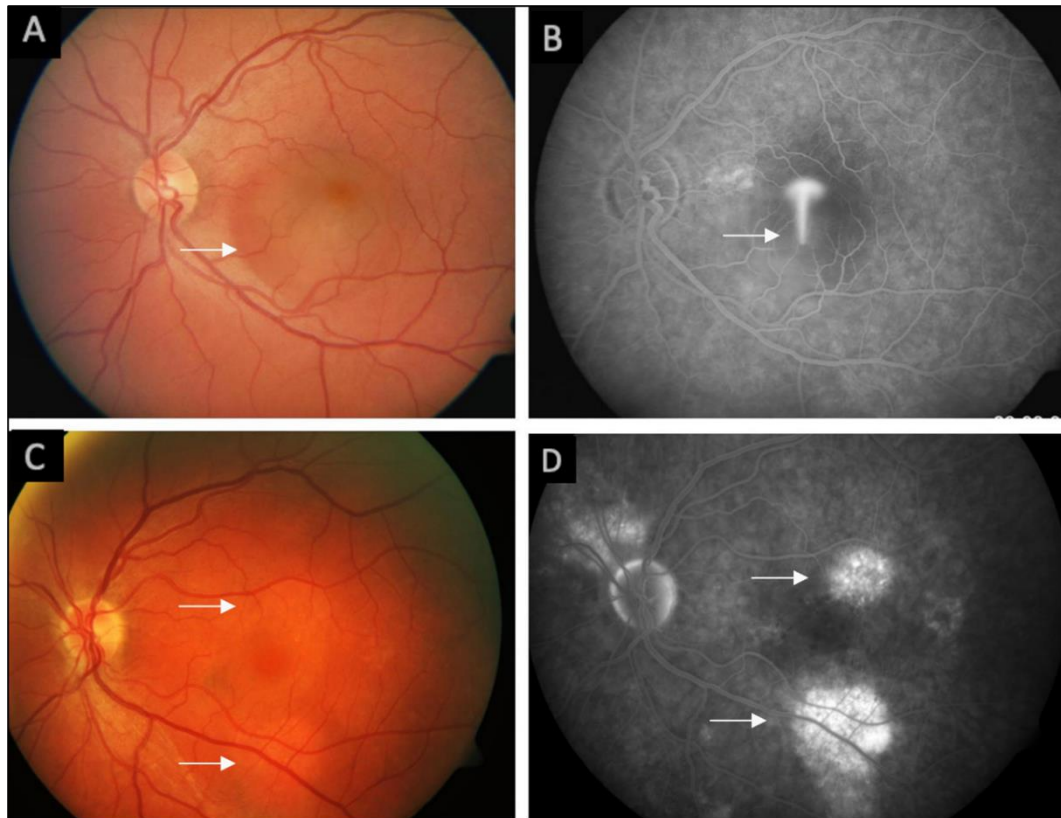


Abbildung 1 **A** akute CCS. Fundusaufnahme mit seröser Abhebung. **B** dazugehöriges FA-Bild mit Schornsteinphänomen. **C** multifokale CCS. **D** Fundusaufnahme mit Pigmentblattveränderungen. (Bildeigentum der Augenheilkunde der UMG, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. N. Feltgen)

Patienten mit einer akuten CCS – häufig auch als „klassisch“ bezeichnet – präsentieren sich meist mit einer neu aufgetretenen Sehinderung, relativen Skotomen, Metamorphopsie (MMO), verschwommenem Sehen und/oder reduziertem Kontrastsehen (Daruich et al. 2015). In der optischen Kohärenztomographie (OCT) zeigen sich korrelierend eine flüssigkeitsbedingte, neurosensorische Abhebung im Bereich der Makula und häufig umschriebene Pigmentepithelabhebungen (PEA) mit wenigen in der Fluoreszenzangiographie (FAG) korrelierenden Leckage-Punkten (s. **Abbildung 1**) (Maumenee 1965; Baran et al. 2005; Wang et al. 2008). Die Prognose der akuten CCS ist gut (Zola und Sivaprasad 2017).

Innerhalb von sechs Monaten kommt es in nahezu 90 % der Fälle zum vollständigen Verschwinden der Flüssigkeit und Symptomrückbildung (Daruich et al. 2015). Bei wiederkehrenden Beschwerden am selben oder am kontralateralen Auge mit vorangegangener vollständiger Rückbildung der Flüssigkeit und Symptome spricht man von einem Rezidiv (Gäckle et al. 1998; Daruich et al. 2015; Zola und Sivaprasad 2017).

Rezidivraten werden in der Literatur mit bis zu 50 % angegeben (Ficker et al. 1988; Castro-Correia et al. 1992; Gäckle et al. 1998; Fok et al. 2011; Daruich et al. 2015; Bousquet et al. 2018). Das Risiko für eine bleibende Visusreduktion steigt mit der Rezidivhäufigkeit (Annesley et al. 1981; Matet et al. 2018). Der Übergang zwischen der rezidivierenden und der chronischen Form scheint fließend. Bisher sind keine Faktoren bekannt, welche einen guten Spontanverlauf determinieren.

1.3.1 Chronische Form

Kommt es innerhalb von drei bis sechs Monaten nicht zur Flüssigkeitsresorption und/oder Symptombefreiung, spricht man von einem chronischen Verlauf. Das Spektrum der morphologischen Veränderungen im Rahmen des chronischen Verlaufs reicht von dezenten RPE-Veränderungen über ein Atrophieren bis hin zu der Schwerkraft folgenden straßenartigen Schäden und diffuseren Leckagen in der FAG mit korrelierender Photorezeptor-Atrophie (Nicholson et al. 2013).

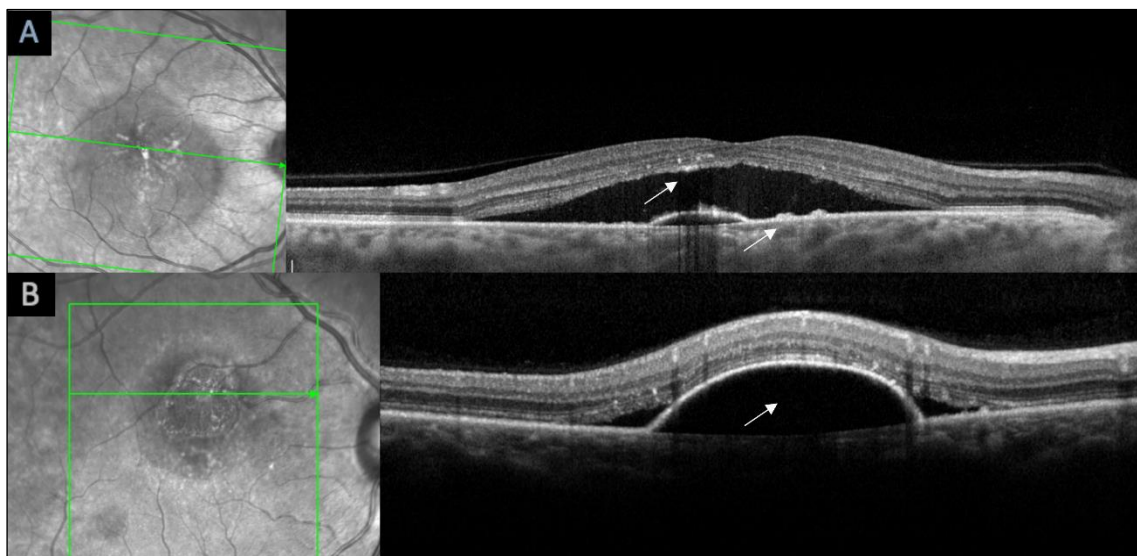


Abbildung 2 **A** Beginnend chronische CCS. OCT-Bild mit typischen CCS-Befunden: aktive Exsudation mit klarer SRF, einer einzelnen PEA, mehreren Pigmentepithelaufwerfungen und wenigen subretinal gelegenen hyperreflektiven Partikeln (s. Pfeile Bild A). **B** große PEA, meist in der FAG mit aktiver Exsudation korrelierend (s. Pfeil Bild B). (Bildeigentum der Augenheilkunde der UMG, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. N. Feltgen)

Manche Autoren bezeichnen diese Form basierend auf den weitreichenden Schäden auch als sogenannte „diffuse retinal pigment epitheliopathy“ (DRPE) (Yannuzzi et al. 1992; Liu et al. 2019a). Wegen dieser weitreichenden Veränderungen wird diskutiert, ob es sich bei der chronischen

CCS um einen Sammelbegriff für verschiedene Verläufe oder sogar eigene Entitäten handelt (Darwich et al. 2015; Liu et al. 2019a; Vilela und Mengué 2020).

Insgesamt steigt die Wahrscheinlichkeit für einen bleibenden Visusverlust mit Dauer der Flüssigkeitspersistenz (Wang et al. 2002; Spaide 2005; Piccolino et al. 2008; Liegl und Ulbig 2014; Zola und Sivaprasad 2017; Matet et al. 2018). Die SRF kann in der chronischen Form der CCS weniger prominent sein, jedoch weitreichendere Areale umfassen (Zola und Sivaprasad 2017). Je länger die retinale Abhebung besteht, desto häufiger findet man in der subretinalen Flüssigkeit (SRF) sogenannte „*deposits*“ (s. **Abbildung 2**, S. 11) - Abbauprodukte aus aggregierten Proteinen, Fibrin oder Makrophagen mit phagozytierten Photorezeptor-Außensegmente (POS) (Ie et al. 1993; Piccolino et al. 2005; Spaide 2005; Wang et al. 2005; Kon et al. 2008). Typischerweise ist die chronische Verlaufsform nicht selbstlimitierend.

Tabelle 1 Kriterien der chronischen CCS

Kriterien, die für das Vorliegen einer chronischen CCS sprechen:

- Symptombdauer von mehr als drei Monaten
 - Persistenz der subretinalen Flüssigkeit unter Beobachtung für mehr als drei Monate
 - Diffuse, multifokale Leckagen, RPE-Schäden und chorioidale Hyperpermeabilität in Fluoreszein-Angiographie (FA), Fundusautofluoreszenz (FAF) und Indocyaningrün-Angiographie (ICGA)(Teke et al. 2014; Sartini et al. 2019)
-

1.3.2 Sonderformen

Als Sonderform bei lang andauernden Verläufen kann die sogenannte zystoide Degeneration beobachtet werden (Iida et al. 2003; Piccolino et al. 2005). Sie ist in der OCT durch intraretinale blasenartige Flüssigkeitskavernen (s. **Abbildung 3**) gekennzeichnet, die mit Leckagen in der FAG korrelieren (Piccolino et al. 2008). Zystoide Veränderungen scheinen sich im Bereich von atrophiertem RPE oder dort zu häufen, wo Lasernarben zurückgeblieben sind (Piccolino et al. 2008).

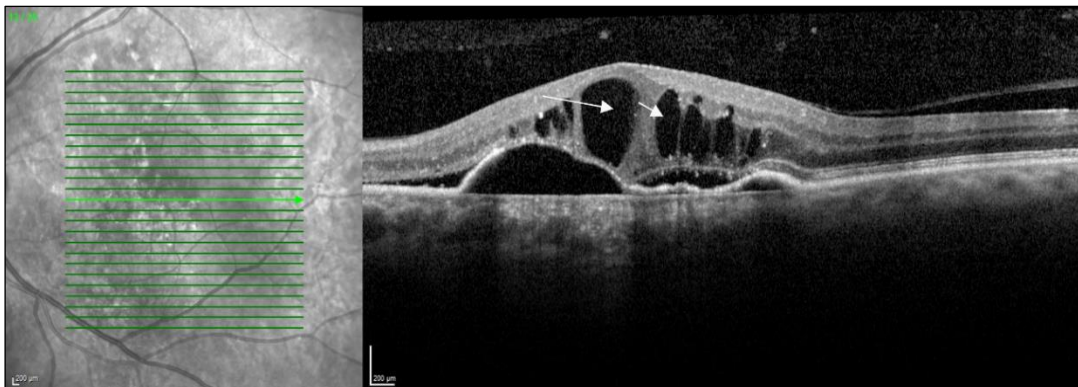


Abbildung 3 OCT-Bild eines Patienten mit schwerer chronischer CCS mit mehreren intraretinalen Blasen (s. Pfeile) und mehreren PEA sowie SRF (*Bildeigentum der Augenheilkunde der UMG, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. N. Feltgen*)

Eine weitere Sonderform ist die sog. bullöse CCS, bei der es auf dem Boden ausgeprägter Leckagen zu sehr großen, serösen Netzhautabhebungen sowie PEA kommt (Sahu et al. 2000; Balaratnasingam et al. 2016). Diese Form scheint im asiatischen Raum und nach Kortikosteroid-Behandlung häufiger zu sein (Gass und Little 1995).

1.4 Komplikationen

Die bedeutendste Komplikation der chronischen CCS ist die bleibende Visusminderung. Als ursächlich dafür wird das Atrophieren der Photorezeptoren und des RPE bei zeitlich ausgedehnter retinaler Abhebung angenommen (Gäckle et al. 1998; Breukink et al. 2017).

Als weitere folgenreiche Komplikation der CCS kann es zur Ausbildung chorioidaler Neovaskularisationen (CNV) kommen. Diese können ebenfalls zu einer schweren Visusbeeinträchtigung führen (Nicholson et al. 2013; Daruich et al. 2015). Bei der CNV kommt es zum Einsprossen von Blutgefäßen in Richtung der Netzhaut (Daruich et al. 2015; Peiretti et al. 2015). Die neugebildeten Gefäße präsentieren sich klinisch häufig mit subretinalen

Blutungen und ausgedehnten hyperfluoreszenten Arealen und Leckagen in FA und ICGA (Schatz et al. 1977; Nicholson et al. 2013). Je nach Quelle tritt die CNV in Fällen chronischer CCS mit einer Inzidenz von ca. 2-9 % auf (Spaide et al. 1996b; Loo et al. 2002). Bei älteren Patienten sollte differentialdiagnostisch an das Vorliegen einer AMD gedacht werden (Schatz et al. 1977).

Zur Behandlung der sekundären CNV werden intravitreale Injektionen von sogenannten „*vascular endothelial growth factor*“-Inhibitoren (VEGF-Inhibitoren) empfohlen (Nicholson et al. 2013; BAV et al. 2020).

1.5 Pathophysiologie

Seit Erstbeschreibung durch Albrecht von Graefe im Jahr 1866 ist die Bezeichnung der heute als Chorioretinopathia centralis serosa bekannten Erkrankung einem Wandel unterlegen, welcher vom jeweiligen Grundverständnis des Pathomechanismus abhängt (Graefe 1866; Bennett 1955; Maumenee 1965; Gass 1967).

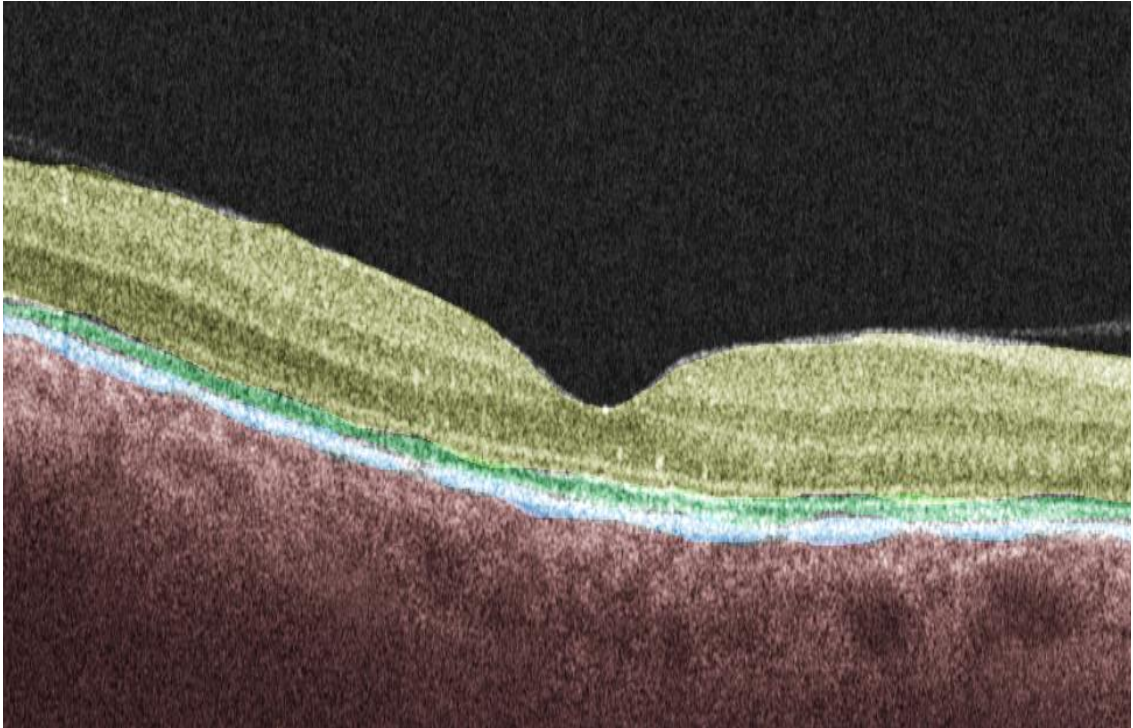


Abbildung 4 OCT-Bild des Augenhintergrundes im Bereich der Fovea. Markiert sind die Bereiche der Aderhaut (rot), der Komplex aus Choriokapillaris, RPE und Bruch-Membran (blau), die Photorezeptorschicht mit Innen- und Außensegmenten (grün), sowie die restlichen Netzhautschichten (gelb). Im Rahmen der CCS entsteht die seröse Abhebung typischerweise zwischen der blauen und der grünen Schicht. *(Bildeigentum der Augenheilkunde der UMG, farblich modifiziert, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. N. Feltgen)*

Nach heutigem Wissensstand nimmt die Erkrankung ihren Ursprung maßgeblich in einer dysfunktionalen Choriokapillaris, wodurch es nachfolgend zu einem Schaden des RPE und der Retina kommt (s. **Abbildung 4**) (Lehmann et al. 2013).

1.5.1 Morphologische und funktionelle Veränderungen

Ausgehend von einer chorioidalen Hyperperfusion und -permeabilität scheint es zu einem Anstieg des hydrostatischen Drucks innerhalb der Aderhautgefäße zu kommen (Maruko et al. 2011). Durch diese Fehlregulation werden die Barrierefunktion und die Transportkapazität des RPE vermutlich überschritten, sodass es zum Flüssigkeitsaustritt in

Richtung Retina und damit zur serösen Netzhautabhebung kommt (s. **Abbildung 5**) (Bujarborua et al. 2010; Lehmann et al. 2013; Liew et al. 2013; Daruich et al. 2015).

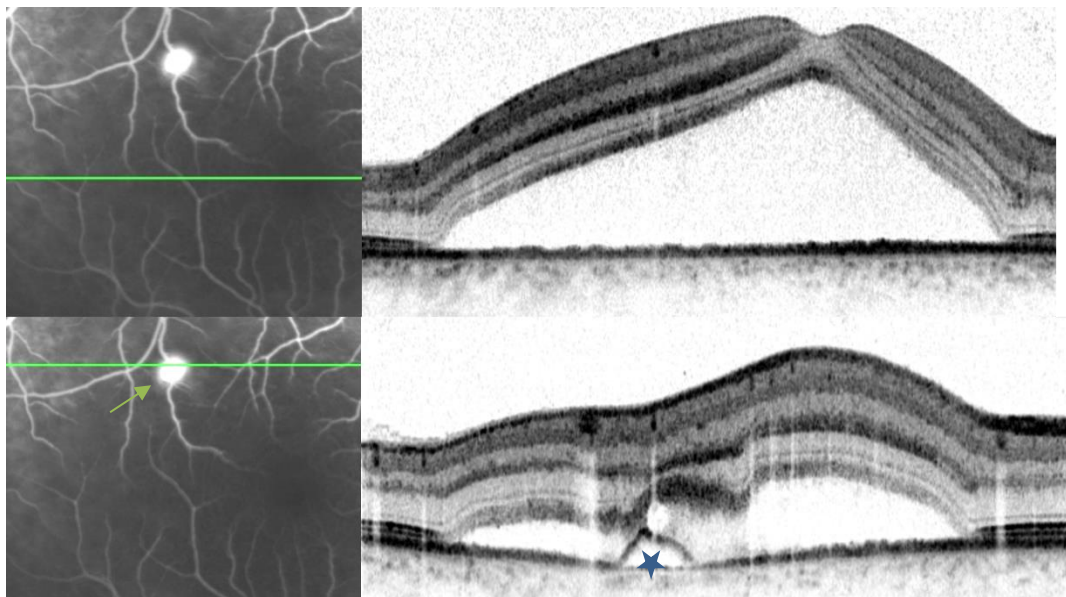


Abbildung 5 OCT-Bilder mit korrelierenden FA-Bildern. Die grünen Striche zeigen den Ort des Bildquerschnitts an. Mikrorisse im RPE speisen die seröse Abhebung, die PEA (Stern) entspricht der Tintenleckage in der FA (gelber Pfeil). (Bildeigentum der Augenheilkunde der UMG, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. N. Feltgen)

Der aktuelle Forschungsstand deutet auf einen hormonellen Zusammenhang zwischen chorioidaler Dysfunktion und seröser Netzhautabhebung hin. Insbesondere die idiopathische oder durch einen Glukokortikoidüberschuss induzierte Überstimulation des Mineralokortikoid-Rezeptors (MR), welcher im chorioidalen Gefäßbett nachgewiesen werden kann, wird als Entstehungsfaktor der Flüssigkeitsexsudation diskutiert (Haimovici et al. 2003; Zhao et al. 2010; Zhao et al. 2012; Behar-Cohen et al. 2013; Daruich et al. 2015). Im Tiermodell führte die intravitreale Gabe des MR-Liganden Aldosteron zu choriokapillärer Vasodilatation und fokalen Exsudationen, wie sie bei der CCS zu finden sind (Zhao et al. 2012). Auch Kortisol bindet an den MR. In einer klinischen Studie wurden im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erhöhte Serum- und Urinkonzentrationen von Kortisol bei CCS-Patienten festgestellt (Garg et al. 1997).

Die Barrierefunktion der äußeren Blut-Retina-Schranke könnte zusätzlich negativ beeinflusst werden, indem Kortikosteroide z. B. die Kollagensynthese der Bruch-Membran hemmen (Zola und Sivaprasad 2017). Als zusätzlich kontribuierende Faktoren werden Inflammation

und/oder Ischämien der inneren chorioidalen Schicht angenommen (Yannuzzi 2010; Ross et al. 2011).

Durch die seröse Flüssigkeitsabhebung nimmt die Diffusionsstrecke zwischen RPE-Zellen und Photorezeptoren zu. Aufgrund der so verminderten Stoffwechselleistung, Nährstoffversorgung und Regeneration des 11-cis-Retinal des RPE können die empfindlichen Photorezeptoren in Mitleidenschaft gezogen werden, was sich letztendlich in einer Visusminderung äußern kann (Strauss 2005).

1.6 Befunde

In der Fundoskopie präsentieren sich Patienten meist mit einer subretinalen Flüssigkeitsblase im Bereich der Makula. Diese stellt sich als rundlich-ovale dunkle Abhebung mit verstrichenem makulären Wallreflex dar. Das Fehlen dieses Lichtreflexes wird auch als *präretinaler Wall* (s. **Abbildung 6**) bezeichnet (Teke et al. 2014; Sartini et al. 2019). Im chronischen Stadium kann die normalerweise klare Flüssigkeit Granulationen, Verklumpungen und subretinales Fibrin enthalten (Wang et al. 2005).

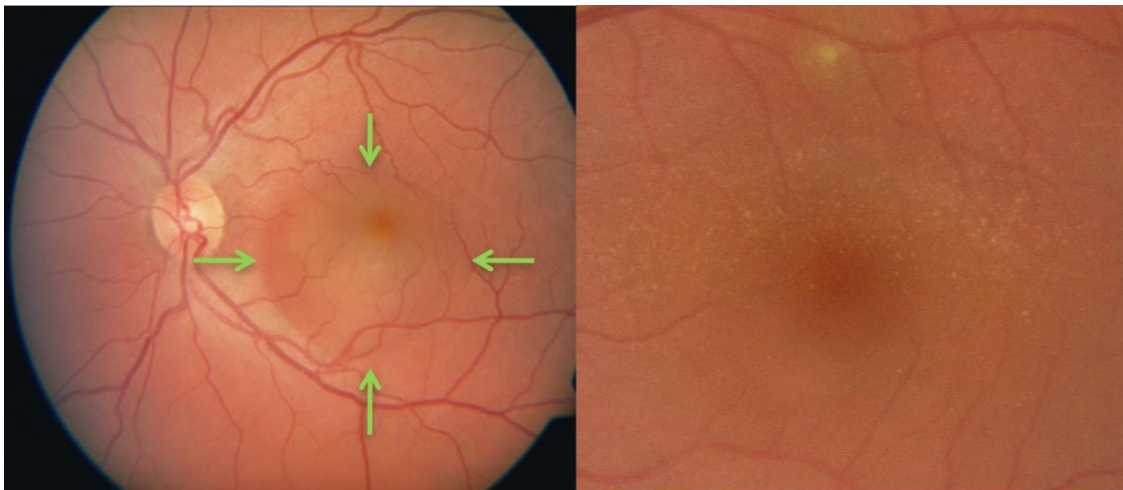


Abbildung 6 Fundoskopische Bilder. Subretinale Abhebung mit verstrichenem Wallreflex (Pfeile). Feingranuläre Ablagerungen sprechen für chronischen Verlauf (s. rechtes Bild). (Bildeigentum der Augenheilkunde der UMG, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. N. Feltgen)

1.6.1 Bildgebende und angiographische Befunde

Das Verständnis der morphologischen Veränderungen im Rahmen der CCS hat sich in den letzten Jahren vor allem durch Einführung multimodaler Bildgebung verändert.

1.6.1.1 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Als nicht-invasives, hochauflösendes Verfahren liefert die OCT Querschnittsbilder des Augenhintergrundes und stellt SRF, Pigmentepithelveränderungen und chorioidale Veränderungen dar (Iida et al. 2003; Kim et al. 2011; Yang et al. 2013). Analog zum Ultraschall nutzt die OCT dafür Lichtwellen mit Wellenlängen zwischen 800 und 1400 nm (Drexler et al. 2001; Panozzo et al. 2004). Die Befunde der OCT tragen nicht nur zur Diagnosestellung bei, sondern ermöglichen die präzise Verlaufskontrolle der SRF und damit Krankheitsaktivität (Elsner et al. 2006).

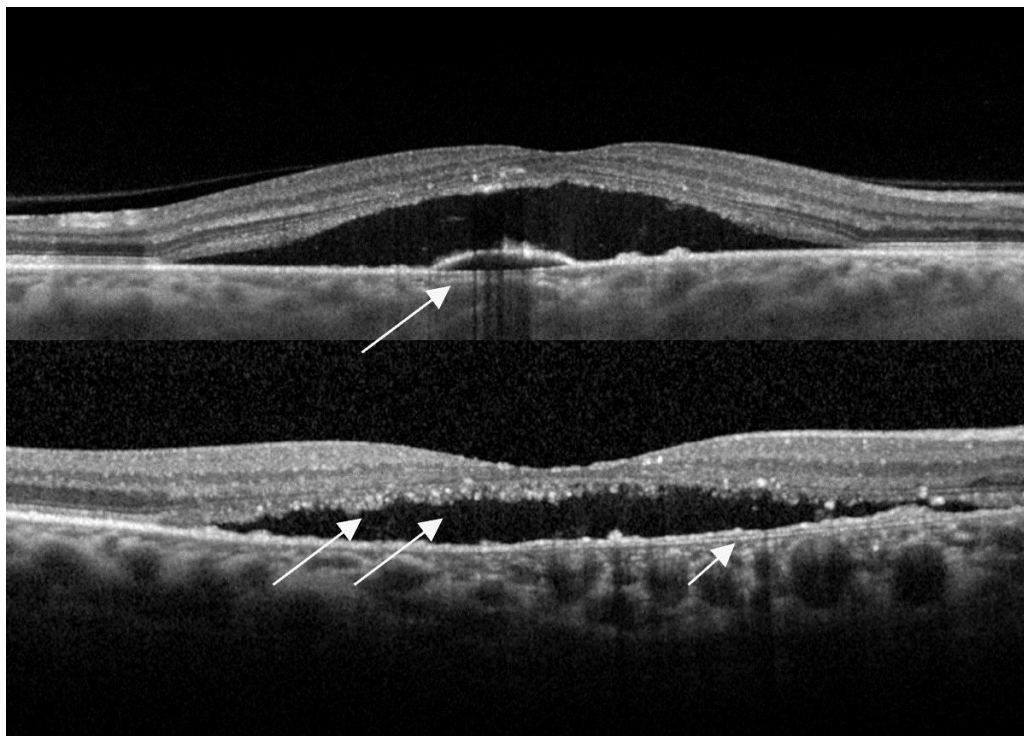


Abbildung 7 OCT-Bilder. **Oben:** seröse Flüssigkeitsblase und PEA. **Unten:** aufgeworfenes RPE und mehrere hyperreflektive Partikel an der Rückseite der Retina (nicht verstoffwechelte POS). Veränderungen deuten auf einen chronischen Verlauf hin (*Bildeigentum der Augenheilkunde der UMG, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. N. Feltgen*)

Typischerweise zeigt sich in der OCT eine subretinal gelegene Flüssigkeitsansammlung (s. **Abbildung 7**) und in hochauflösenden Verfahren auch in nahezu allen Fällen ein abnormes RPE (Mitarai et al. 2006; Daruich et al. 2015). In Abhängigkeit des Krankheitsstadiums kann das RPE sich an einer oder mehreren Stellen blasenartig abheben, als sogenanntes „mottling“ aufgelockert oder in chronischen Fällen auch atrophiert sein (Haimovici et al. 2003; Eandi et al. 2005; Teke et al. 2014; Daruich et al. 2015).

Mithilfe der sogenannten „*enhanced depth imaging*“-OCT (EDI-OCT), welche die Beurteilung tieferer Gewebsschichten ermöglicht, lässt sich eine Zunahme der Aderhautdicke auch am gesunden Auge detektieren (Imamura et al. 2009; Kim et al. 2011; Yang et al. 2013).

1.6.1.2 Fundusautofluoreszenz (FAF)

Die FAF ist eine *in vivo*-Methode zur Untersuchung von metabolischen und degenerativen Veränderungen im RPE. Die Kapazität zur Autofluoreszenz erhält der Fundus durch die Lipofuszingranula, welche mit steigendem Alter oder unter oxidativem Stress im RPE akkumulieren (Delori et al. 2001; Choudhry et al. 2010).



Abbildung 8 FAF-Bilder. Linkes Bild: gesteigerte Autofluoreszenz im Bereich der serösen Abhebung mit stecknadelförmigen hyperautofluoreszenten Aggregaten (s. Pfeil). Rechtes Bild: FAF mit deutlich verändertem RPE und Gravitationsphänomen (s. Pfeile). (Bildeigentum der Augenheilkunde der UMG, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. N. Feltgen)

Die in der FAF hypo fluoreszenten Areale korrespondieren in akuten Fällen mit dem Ort der neurosensorischen Abhebung (Iacono et al. 2016). In der chronifizierten Form sind die (ehemaligen) Abhebungen häufig von hypoautofluoreszenten Arealen umgeben und weisen auf Bereiche mit höhergradigem RPE-Schaden hin (Spaide und Klancnik 2005; Nicholson et al. 2013). Mit Fortbestehen der SRF können sich zusätzlich unregelmäßig gesprenkelte Hyperfluoreszenzen als Äquivalent von Präzipitaten (Lipofuszingranula, Makrophagen mit phagozytierten POS in der SRF entwickeln (Framme et al. 2005; Spaide 2005; Spaide und Klancnik 2005; Zola und Sivaprasad 2017). Diese Areale können in der FAF sogenannte „*gravitational tracks*“ (s. **Abbildung 8**) formen, in dem sie der Schwerkraft folgend straßenartige RPE-Schäden ausbilden (Imamura et al. 2009).

1.6.1.3 Fluoreszein-Angiographie (FA)

Die FA dient zur genaueren morphologischen Einteilung in eine fokale, eine diffuse oder eine multifokale Form und hilft bei der Differentialdiagnostik und hinsichtlich der Therapieplanung (Yannuzzi et al. 2000; Wang et al. 2008). Vor fokaler Quellpunktlaserung oder PDT ist eine FA notwendig.

Die FA nutzt Fluoreszein als Farbstoff. Dieser kann aufgrund geringer Plasmaproteinbindung im Bereich von RPE-Defekten aus dem Gefäßsystem austreten und ist so ein Maßstab für den RPE-Schaden (Dithmar und Holz 2008, S. 118 - 121).

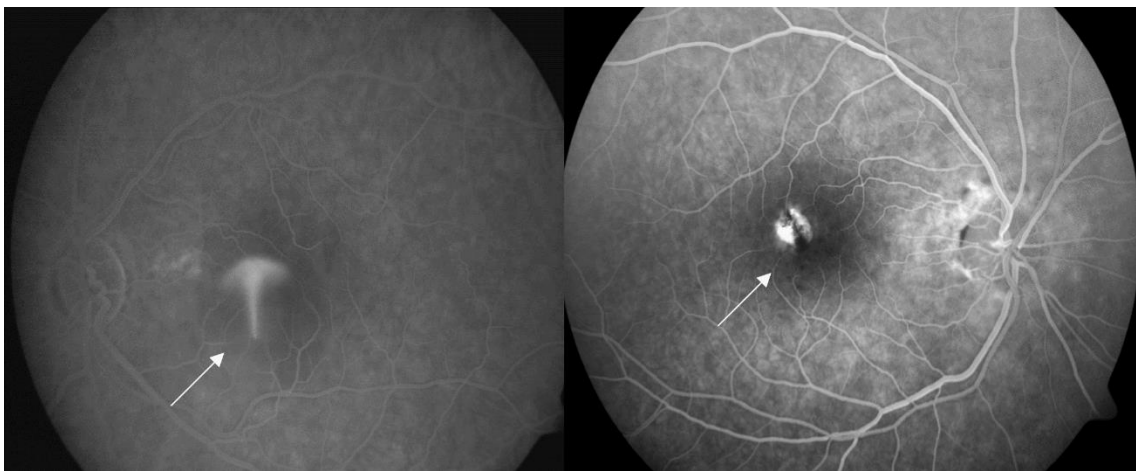


Abbildung 9 FA-Bilder, mittlere Phase. Linkes Bild: Kontrastmittelaustritt aus Leckage mit Aufsteigen der Flüssigkeit innerhalb der Flüssigkeitsblase und Poolingeffekt am Blasendach. Typisches Bild des seltenen Schornsteinphänomens. Rechtes Bild mit individuellem „hotspot“ bzw. fokaler Tintenleckage. *(Bildeigentum der Augenheilkunde der UMG, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. N. Feltgen)*

In der frühen Phase nach Applikation zeigen sich am Augenhintergrund mono- oder multifokale hyperfluoreszente Areale (Baraki et al. 2010; Teke et al. 2014; Daruich et al. 2015). Diese haben in Abhängigkeit der Erkrankungsdauer unterschiedliche Charakteristika. Bei frischer Erkrankung handelt es in der Regel sich um ein bis zwei Quellpunkte, die häufig im oberen nasalen Quadranten des Augenhintergrundes zu finden sind (Haimovici et al. 2003; Wang et al. 2008; Bujarborua et al. 2010). Diese sog. „hotspots“ (s. **Abbildung 9**) sind Stecknadelkopf-förmige Farbaustritte, die im zeitlichen Verlauf an Intensität zunehmen und sich zirkulär ausbreiten (Yannuzzi et al. 2000; Bujarborua et al. 2010).

Eine für eine frische CCS typische, jedoch seltene Sonderform ist das sog. Schornsteinphänomen (s. **Abbildung 9**) (Spaide 2005; Bujarborua et al. 2010). Chronische Verläufe zeigen in der Spätphase eher ein diffuses Bild granulär hyperfluoreszenter Areale. Diese finden sich meistens im Bereich der originalen Leckage (Teke et al. 2014).

1.6.1.4 Indocyaningrün-Angiographie (ICGA)

In der ICGA fungiert Indocyaningrün aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung als intravenös applizierter Farbstoff zur Darstellung der Chorioidea (Spaide et al. 1996b; Daruich et al. 2015). So liefert die ICGA Hinweise über Lokalisation und Ausmaß der pathologischen chorioidalen Veränderungen. In der frühen Phase kommt es zu einem Pooling des Farbstoffs in den dilatierten Aderhautgefäßen (Spaide et al. 1996b). Im weiteren Verlauf zeigen sich als Ausdruck der chorioidalen Hyperperfusion und -permeabilität fleckförmige hyperfluoreszente Areale (s. **Abbildung 10**), welche mit der Zeit schwächer werden (Maruko et al. 2011; Jirarattanasopa et al. 2012; Liegl und Ulbig 2014; Zola und Sivaprasad 2017). Diese Hyperfluoreszenz zeigt sich auch in chronischen Fällen und am symptomfreien Auge (Piccolino und Borgia 1994; Loo et al. 2002).

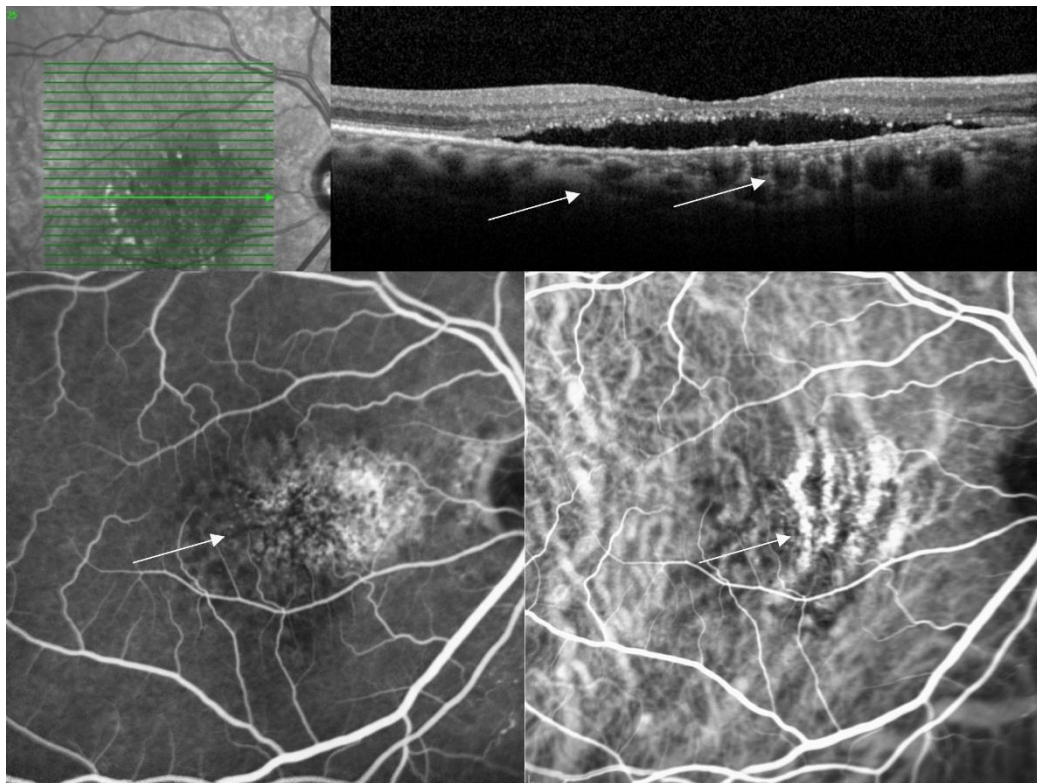


Abbildung 10 Oben: EDI-OCT mit sichtbar vergrößerten chorioidalen Gefäßen, korrelierend dazu in den ICGA-Aufnahmen (unten) diffus hyperfluoreszente Areale als Ausdruck der gesteigerten Perfusion (links) und Nahaufnahme von verdickten chorioidalen Gefäßen (rechts). (Bildeigentum der Augenheilkunde der UMG, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. N. Feltgen)

1.7 Differentialdiagnosen

Aufgrund der vorherrschenden klinischen Merkmale und Symptome gibt es ein breites Spektrum an Differentialdiagnosen. Zu den Krankheiten, die eine neurosensorische

Netzhautabhebung verursachen können, sind insbesondere bei älteren Patienten die idiopathische oder auch sekundäre CNV bei AMD zu zählen. Außerdem sind isolierte PEA, die polypoidale chorioidale Vaskulopathie und kongenitale Veränderungen wie z. B. die Grubenpapille und inflammatorische Erkrankungen zu nennen. Zu letzteren zählen die Chorioiditis, die posteriore Skleritis und Uveitis oder auch das Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (Wang et al. 2005; Baraki et al. 2010).

Auch neubildende Erkrankungen, wie z. B. das Aderhauthämangiom, oder Gefäßerkrankungen wie z. B. die hypertensive Chorioidopathie zählen zu den Differentialdiagnosen. Arterielle oder venöse Gefäßverschlüsse und ein Befall des Auges bei Riesenzellerteriitis, Lupus erythematodes oder auch Polyarteriitis nodosa sind ebenfalls von der CCS abzugrenzen (Shields et al. 2001; Wang et al. 2008; Pare et al. 2014; Shields et al. 2014; Matet et al. 2018).

1.8 Therapie

Im Einklang mit der Stellungnahme des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e. V. (BAV), der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und Retinologischen Gesellschaft e. V. (RG) (Stand Dezember 2020) besteht aufgrund des normalerweise guten Spontanverlaufs bei akuter CCS zunächst die Empfehlung zur Beobachtung und Risikominimierung (Yannuzzi 2010; Goldhagen und Goldhardt 2017; BAV, DOG und RG 2020).

Daneben ist als Maßnahme mit gutem Evidenzgrad die Diskontinuation von Kortikosteroiden zu nennen (Tittl et al. 1999; Baraki et al. 2010; Bousquet et al. 2013; Nicholson et al. 2013; Araki et al. 2019). Diese sollten als Risikofaktor zur Entstehung der CCS - wenn möglich - reduziert bzw. abgesetzt werden (Loo et al. 2002).

Bei einer Flüssigkeitspersistenz von mehr als drei Monaten ohne eindeutige klinische bzw. bildgebende Verbesserungstendenz besteht die Gefahr einer dauerhaften Beeinträchtigung und es kommen medikamentöse und interventionelle Therapien zum Einsatz. Vor Beginn sollten die Patienten ausführlich über die Off-Label-Anwendung und mögliche unerwünschte Nebenwirkungen der jeweiligen Therapieform aufgeklärt werden.

1.8.1 Aldosteron-Antagonisten

Aufgrund der vermuteten idiopathischen oder auch Glukokortikoid-induzierten Überaktivierung des MR im chorioidalen Gefäßbett, welche zur Entstehung der subretinalen Flüssigkeit beizutragen scheint, entstand der Ansatz, die Aldosteron-Antagonisten Spironolacton bzw. Eplerenon (EPL²) einzusetzen (Zhao et al. 2010; Zhao et al. 2012; Daruich et al. 2015).

Sie hemmen kompetitiv die Bindung von Aldosteron an den zytosolischen MR und führen so durch die verminderte Na⁺- und vermehrte K⁺- und H⁺-Rückresorption zur Abnahme des intravasalen Volumens (Efferth 2006; Beubler 2007; Daruich et al. 2015). Im Gegensatz zu Spironolacton besitzt Eplerenon eine höhere Selektivität für den MR und führt daher seltener zu den Progesteron-Rezeptor-assoziierten Nebenwirkungen, wie z. B. der Gynäkomastie bzw. Mastalgie und Menstruationsbeschwerden. Bisher geht man davon aus, dass der Einsatz von Aldosteron-Antagonisten auch bei chronischer CCS zu einer beschleunigten Flüssigkeitsreabsorption und Visusverbesserung führen kann (Behar-Cohen et al. 2013; Bousquet et al. 2013; Chin et al. 2015; Schwartz et al. 2017; Rahimy et al. 2018).

Eine Kontraindikation besteht für Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber dem Wirkstoff, für die schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz oder Serum-Kaliumwerte > 5,0 mmol/l (Efferth 2006; Beubler 2007).

1.8.2 Mikropuls-Laserung (MPL)

Die MPL ist eine interventionelle Möglichkeit zur Behandlung der CCS, indem Quellpunkte auf Höhe des RPE verödet werden. Zur Verfügung stehen Diodenlaser mit einer Wellenlänge im gelb-grünen (532 oder 577 nm) oder infraroten Bereich (810 nm). Die Wirkweise der MPL wird durch eine selektive Stimulation des RPE erklärt, welche zu einer Flüssigkeitsabsorption zu führen scheint (Scholz et al. 2017; Sartini et al. 2019). Die MPL führt unter anderem zur Bildung von Hitzeschockprotein 70, welches Entzündungen und makuläre Ödeme zu reduzieren scheint (Luttrull et al. 2012; Inagaki et al. 2015). Die genauen Mechanismen dieser Lasermethode, die zur Stimulation der Flüssigkeitsabsorption führen, sind noch nicht vollständig verstanden.

Im Vergleich zur kontinuierlichen Laserkoagulation ist die Expositionsdauer bei der MPL aufgrund der gepulsten Reizabgabe auf das stark lichtabsorbierende RPE um 1.000 bis 30.000 Mal kürzer und deshalb deutlich weniger nebenwirkungsbehaftet (BAV et al. 2020). Durch

² Abkürzung EPL nicht im Fließtext verwendet, nur in Grafiken

die hohe Selektivität für das melanosomenreiche RPE beschränkt sich die Hitzeentwicklung fast ausschließlich auf die epitheliale Schicht. Die retinale Architektur wird dabei nicht in Mitleidenschaft gezogen, sodass insbesondere die häufig subfoveal gelegenen Quellpunkte behandelt werden können (Roider et al. 1993; Inagaki et al. 2012; Maruko et al. 2017; Scholz et al. 2017; Esposti et al. 2018; Striebe et al. 2018; Rijssen et al. 2019). Das per se vorteilhafte Ausbleiben einer Denaturierung des RPE stellt aufgrund der fehlenden Weißfärbung eine Herausforderung in der Therapiesteuerung dar, sodass die Laserparameter weltweit uneinheitlich und weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung sind (Chen et al. 2008; Wood et al. 2017).

Die MPL scheint eine Reduktion der Netzhautdicke durch Abnahme der SRF und eine Visusverbesserung zu bewirken (Chen et al. 2008; Roisman et al. 2013; Scholz et al. 2016; Scholz et al. 2017; Striebe et al. 2018; Sartini et al. 2019). Außerdem scheint sie erfolgreicher, wenn fokale anstelle von diffusen Leckagen vorliegen (Chen et al. 2008; Rijssen et al. 2019).

1.8.3 Photodynamische Therapie (PDT)

Die PDT ist ein minimal-invasives Verfahren, welches ursprünglich in der Behandlung von z. B. dermatologischen Tumoren und Gefäßneubildungen eingesetzt wurde (Ell et al. 2000). Als augenheilkundliches Standardverfahren findet die PDT vor allem in der Behandlung der AMD bereits seit vielen Jahren Anwendung. Den vermuteten Effekt eines vaskulären Umbaus auf Ebene der Chorioidea mit konsekutiver Rückbildung der Hyperperfusion und -permeabilität, die als pathogenetische Ursache der CCS angenommen wird, macht man sich seither als Off-Label-Therapie zunutze (Chan et al. 2003; Baraki et al. 2010; Ma et al. 2018). Nach intravenöser Applikation des photosensiblen Wirkstoffs Verteporfin (Visudyne®; Novartis, Schweiz) wird der Augenhintergrund im Bereich der zuvor mittels ICGA detektierten chorioidalen Hyperpermeabilität mit einem nicht-thermischen Laser mit einer Wellenlänge von 693 nm belichtet und dadurch aktiviert (Schmidt-Erfurth und Hasan 2000).

Über die Bildung von freien Radikalen scheint die PDT einen vaskulären Umbau zu bewirken und so der Hyperperfusion und -permeabilität der Chorioidea entgegenzuwirken (Schlötzer-Schrehardt et al. 2002; Chan et al. 2003; Nicholson et al. 2013; Breukink et al. 2017; Daruich et al. 2017).

Das Nebenwirkungsprofil dieser Methode ist günstig. In seltenen Fällen ist nach PDT ein Atrophieren des RPE und das Auftreten einer sekundären CNV beobachtet worden (Chan et al. 2008; Tseng und Chen 2015). Diese Vorgänge könnten jedoch auch Folge des

fortschreitenden Krankprozesses selbst sein (Reibaldi et al. 2010; Son et al. 2019). Um mögliche Nebenwirkungen an gesunder Chorioidea und RPE bei gleicher Wirksamkeit zu verringern, wird die PDT in reduzierter Weise als “*half-fluence*” (25 J/cm² Laser) bzw. als “*half-dose*”-Technik (3 mg/m² KÖF) durchgeführt (Chan et al. 2008; Reibaldi et al. 2010; Arf et al. 2017; Dhirani et al. 2017; Doyle et al. 2018; Ma et al. 2018; Rijssen et al. 2019; Son et al. 2019). Beide Varianten führen zu einer Abnahme der chorioidalen Dicke und Hyperpermeabilität, zum Sistieren der Flüssigkeitsleckagen und folglich zum Rückgang der SRF und Visus-Verbesserung (Chan et al. 2003; Goldhagen und Goldhardt 2017).

Nachteilig ist, dass die PDT bisher nicht in allen Kliniken angeboten werden kann. Außerdem ist sie kostenintensiv und eine Kostenübernahme muss aufgrund des Off-Label-Charakters individuell mit den Krankenkassen verhandelt werden (Lotery et al. 2020). Allein die Medikamentenkosten des Photosensibilisators Verteporfin belaufen sich auf ca. 1600 Euro.

1.8.4 Weitere Therapieansätze

Neben den genannten Methoden existieren weitere medikamentöse und interventionelle Ansätze, welche in Therapiestudien mit sehr unterschiedlichen Wirksamkeiten und Nebenwirkungsprofilen getestet wurden. Hierzu zählen die der MPL ähnliche selektive Retinatherapie (Brinkmann et al. 2006; Elsner et al. 2006; Roeder 2006; Büttner et al. 2021) und die fokale Laserkoagulation (Annesley et al. 1981), intravitreale Anti-VEGF-Injektionen bei Patienten ohne CNV (Chung et al. 2013) und medikamentöse Ansätze mit Carboanhydrasemhemmern, NSAR, Antioxidantien (Shinojima et al. 2017), antiinfektive Therapie konkomitanter *Helicobacter pylori*-Infektionen (Giusti 2004), β -Blocker und Medikamente mit anti-steroidaler Kapazität wie z. B. Mifepriston, Ketokonazol und Finasterid (Nicholson et al. 2013; Salehi et al. 2015).

Daher besteht aktuell keine Empfehlung für die Anwendung der genannten Optionen außerhalb von Studien (BAV et al. 2020).

1.9 Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, den hochvariablen Krankheitsverlauf der CCS besser zu verstehen und die Wertigkeit einzelner therapeutischer Optionen besser einordnen zu können. Dazu wurden die Daten der bisher in der Augenklinik der UMG behandelten

Patienten mit chronischer CCS im Hinblick auf funktionelle und morphologische Parameter und deren Verlauf ausgewertet.

Zur Einordnung der etablierten therapeutischen Optionen erfolgte die gesonderte Betrachtung der Zielparameter „zentrale SFT“ und „Visus“ in Abhängigkeit der jeweiligen Therapieform.

Es wurden mit der Gabe von Eplerenon, der MPL und der PDT drei therapeutische Verfahren identifiziert. Berücksichtigt wurde insbesondere der Einfluss der Netzhautmorphologie auf die Therapieergebnisse. Dadurch kann die vorliegende Arbeit auch zur Bestätigung der gültigen hausinternen SOP beitragen und zusätzlich als Grundlage zur Hypothesengenerierung für weitere Forschungsarbeiten dienen.

Wir vermuten, dass sich die SRF trotz chronischer Verlaufsform unter therapeutischer Intervention zurückbilden kann und gehen aufgrund des Wissens über Pathophysiologie und Entstehungsmechanismen dauerhafter Photorezeptorschäden davon aus, dass sich an den Visusdaten keine wesentliche Verbesserung zeigen wird.

2 Material und Methoden

Vor Beginn der Studie wurde ein positives Ethikvotum von der Ethikkommission der UMG eingeholt (15/6/17).

2.1 Beobachtetes Kollektiv

Die retrospektive Identifizierung von insgesamt 80 Patienten mit chronischer CCS erfolgte anhand eines klinikinternen Diagnoseregisters. Dieses Register greift auf die Diagnoseverschlüsselung des Fotolabors zurück und wird von sämtlichen Patienten der Augenheilkunde der UMG durchlaufen. Im Zeitraum von Januar 2015 bis Dezember 2016 wurde das Register fortlaufend durchsucht und neue Fälle aufgenommen.

Entweder stellten sich die Erkrankten bereits mit der chronischen Form vor oder es kam im dreimonatigen Verlauf nicht zur Flüssigkeitsresolution. Innerhalb der Beobachtungszeit rezidivierende Formen wurden als chronische CCS behandelt und mit in die Auswertung aufgenommen.

Tabelle 2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> - Vorliegen einer CCS - Krankheitsdauer > drei Monate (definiert als das Fortbestehen von Symptomen und/oder die fehlende Flüssigkeitsreabsorption) - Rezidiv (erneute SRF oder erneut aufgetretene Symptome) 	<ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsdauer < drei Monate - Vorliegen einer sekundären CNV - Andere Makulaerkrankungen

2.2 Datenerhebung

Die Anforderung und Aktensichtung erfolgte im Zentralarchiv der UMG. Zusätzlich zur oben beschriebenen konsekutiven Beobachtung zwischen 2015 und 2016, erfolgte die retrospektive Auswertung weiterer Visitendaten früherer Jahre, wenn sie im Zusammenhang mit der CCS standen. Insgesamt umfasst die Auswertung daher Daten aus einem Zeitraum von 1993 bis 2016.

Tabelle 3 Erfasste Angaben

-
1. Aktuelles Alter und Geschlecht
 2. Zeitpunkt und Alter bei Erstdiagnose
 3. Visitendatum zur späteren Darstellung von Untersuchungszeiträumen
 4. Betroffene(s) Auge(n)
 5. Symptome (Hierbei waren Mehrfachnennungen möglich. Außerdem wurde auch die Änderung der Symptome im Verlauf dokumentiert und ausgewertet)
 6. Visus
 7. Risikofaktoren
 8. Medikamentenanamnese
 9. Externe Vorbehandlung (sofern vorhanden)
 10. Art und Dauer der Therapie (EPL, MPL, PDT)
 11. Unerwünschte Nebenwirkungen der Therapie
-

Ergänzend fand die Sichtung des klinikinternen Fotolabors sowie die Dokumentation und Auswertung der Bilddokumentation in Bezug auf das jeweilige Visitendatum statt.

2.3 Bildgebung und Zielparameter

Die erhobenen Zielparameter sind in **Tabelle 4** auf S. 30 zusammengefasst.

2.3.1 Bestimmung der zentralen SFT mithilfe der OCT

Zur Ermittlung der zentralen SFT als Maß der SRF, die in dieser Arbeit als primärer Endpunkt beobachtet wurde, wurden OCT-Bilder von zwei verschiedenen Geräten ausgewertet. Im Spectralis-OCT (Spectralis SD-OCT, Heidelberg Engineering, Deutschland) erstellt die zum Gerät gehörende Software die sogenannte „*macular thickness map*“. Diese legt ein Gitternetz über den makulären Netzhautbereich und gibt die durchschnittliche, minimale, maximale und zentrale Netzhautdicke („zentrale SFT“) in Mikrometern an. In die Auswertung aufgenommen wurden die Werte zur zentralen SFT.

Am Cirrus-Gerät (Cirrus HD OCT 5000, Zeiss, Deutschland) erfolgte die Ausmessung manuell durch das Maßband-Tool der geräteeigenen Software. Dabei wurde die zentrale foveale Dicke vom äußeren Rand der Netzhaut senkrecht bis zum Unterrand des RPE

gemessen. Zur intermodalen Vergleichbarkeit erfolgte die Umrechnung der Cirrus-Werte anhand nachfolgender Formel (Krebs et al. 2011).

$$\frac{\text{CirrusOCT}[\mu\text{m}] - 58,63\mu\text{m}}{0,94} = \text{SpectralisOCT} [\mu\text{m}]$$

2.3.2 Bestimmung des Visus

Zur Abbildung der Netzhautfunktion wurde der Visus als sekundärer Endpunkt herangezogen und der zeitliche Verlauf analysiert. Hierbei wurde auf die in den Akten dokumentierten Dezimal-Werte zurückgegriffen.

Zur grafischen Darstellung und um Visus-Mittelwerte berechnen zu können, erfolgte die Konvertierung in logarithmierte Werte (Visus LogMAR). Eine Tabelle zur Umrechnung zwischen den verschiedenen Visussystemen ist in **Tabelle A** auf S. 60 im Anhang zu finden.

2.3.3 Einteilung der Netzhautmorphologie in der FA

(Verwendetes Gerät: Zeiss FF450+IR Funduskamera; Carl Zeiss Meditech, Deutschland)

Mithilfe der fluoreszeinangiographischen Bilder erfolgte die Einteilung in die netzhautmorphologischen Subgruppen „diffus“, „multifokal“ und „hotspot“. Eine Zuordnung erfolgte anhand der folgenden Vergleichsbilder (s. **Abbildung 11**, S. 31).

Tabelle 4 Zielparameter und weitere analysierte Parameter (inkl. Einheiten)

Morphologische Parameter	Funktionelle Parameter
OCT <ul style="list-style-type: none"> - SRF: ja/nein (gemessen als zentrale SFT [μm]) - PEA: ja/nein/Auflockerung 	Visus als Dezimalzahl <ul style="list-style-type: none"> - Umrechnung in LogMAR
FA <ul style="list-style-type: none"> - Leckage: ja/nein - Art der Leckage („hotspot“/“diffus“/“multifokal“) 	

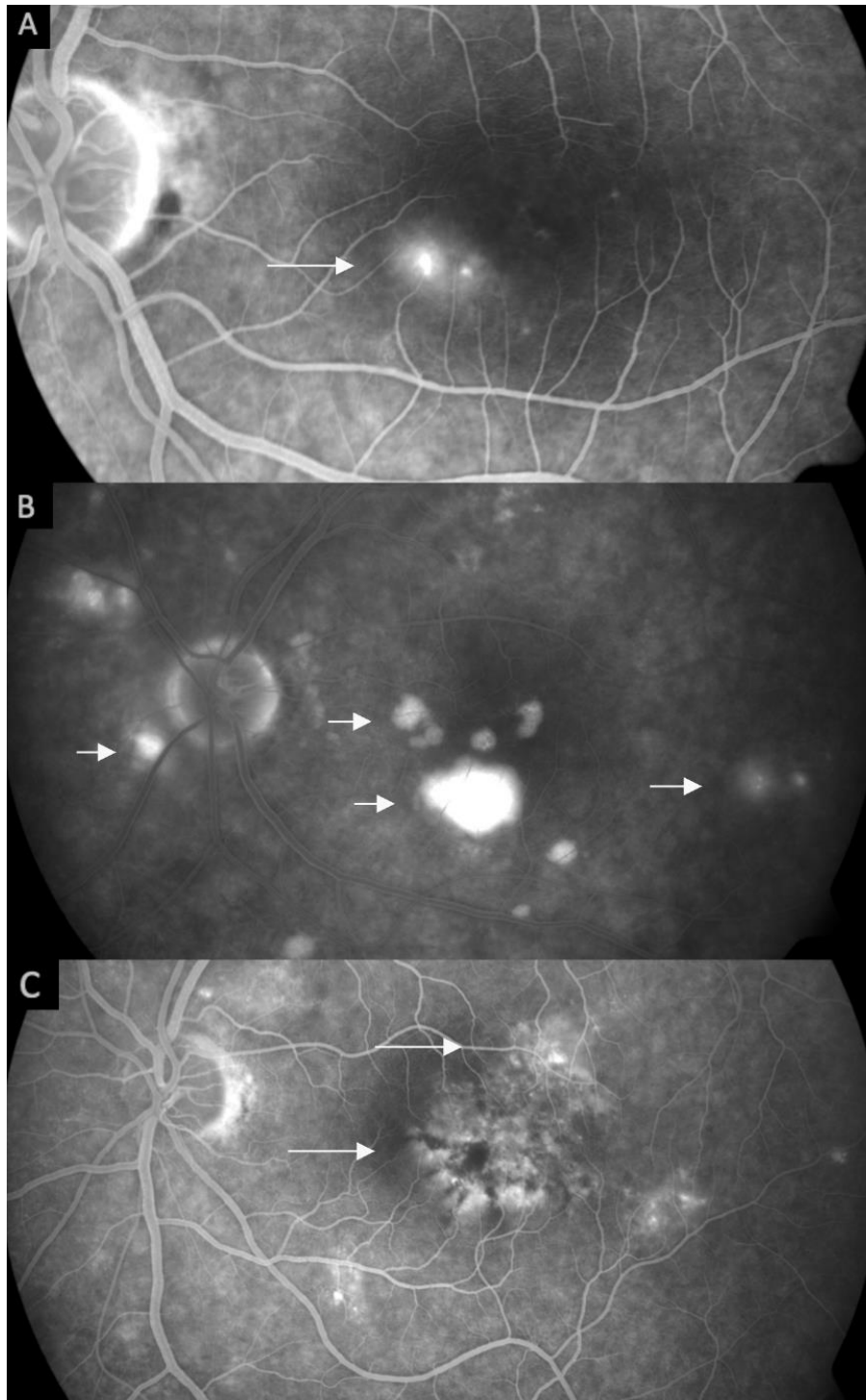


Abbildung 11 FA-Bilder (Spätphase). Beispielbilder für die Einteilung der Schäden am RPE. „hotspot“ (A), „multifokal“ (B), „diffus“ (C). (Bildeigentum der Augenheilkunde der UMG, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. N. Felzgen)

2.4 Göttinger SOP zur Behandlung der CCS

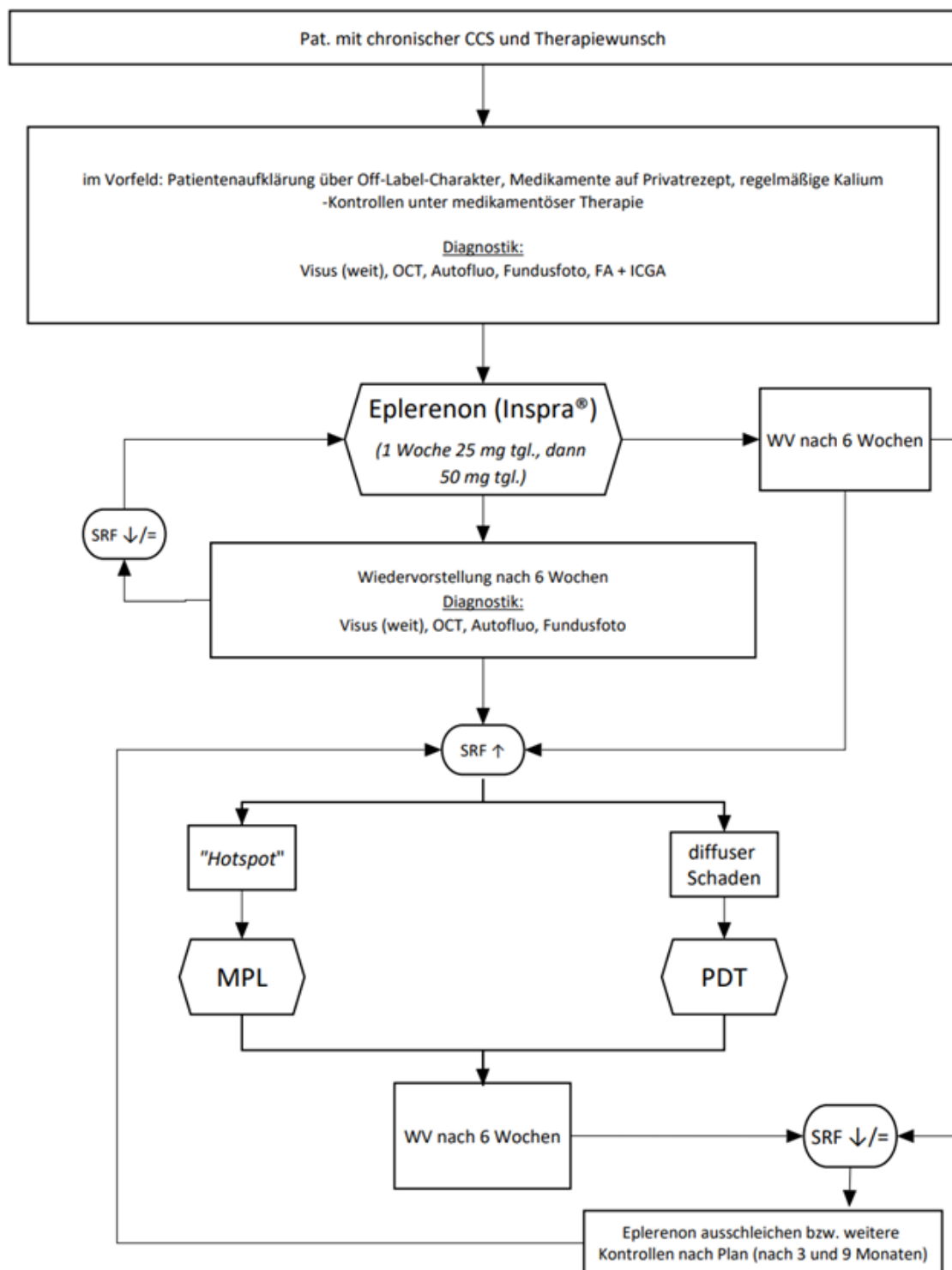


Abbildung 12 Schematische Darstellung der SOP der UMG (Stand 2015). Die Wiedereinbestellung der Patienten erfolgte nach einem festen Schema (nach sechs Wochen, drei Monaten, sechs und neun Monaten). Die erste Stufe sah die Gabe von Eplerenon vor. Bei Persistenz der Flüssigkeit oder Verschlechterung der OCT-Befunde zum nächsten Termin wurde je nach Netzhautmorphologie eine MPL oder PDT durchgeführt. Hierbei ist zu beachten, dass alle Therapien im Off-Label-Modus stattfinden und nicht von den Krankenkassen übernommen werden. (WV = Wiedervorstellung)

Die Behandlung der in dieser Studie beobachteten Patienten erfolgte nach der an der Augenheilkunde der UMG etablierten *standard operating procedure* (SOP) zur Diagnostik und Therapie bei CCS. Bei Abweichungen von dieser Leitlinie handelte es sich um extern vorbehandelte Patienten oder um Patienten, welche trotz mehrmonatigem Verlauf eine Therapie zunächst ablehnten bzw. um individuell notwendige Therapieentscheidungen.

Eplerenon wurde diskontinuuiert, wenn die Therapie auf eine MPL oder die PDT eskaliert wurde.

2.5 Auswertung der Daten

Die anonymisierten Daten und Parameter wurden mithilfe des Microsoft Office Programms Excel (Microsoft 2018) tabellarisch erfasst. Zu jedem Visitendatum wurde ein entsprechender Datensatz generiert, welcher die in der Aufzählung in Abschnitt 2.2 und in **Tabelle 4** auf S. 30 aufgeführten Informationen enthielt. Die Auswertung der gesammelten Daten erfolgte in vier aufeinanderfolgenden Schritten.

Zunächst erfolgte die allgemeine Auswertung der Daten durch Auszählung in Bezug auf deskriptive Parameter, Symptome, Vortherapien, Augencharakteristika und im Beobachtungszeitraum erfolgten therapeutischen Maßnahmen. Hierfür wurden die Ergebnisse in absoluten Zahlen, als relative Prozentzahlen oder als Durchschnitt inkl. Standardabweichung angegeben und in Form von Tabellen, Kurven- und Balkendiagrammen dargestellt. Prozentzahlen bezogen sich entweder auf die Patienten - oder auf die Augenanzahl und wurden im Einzelnen entsprechend ausgewiesen sowie auf eine Nachkommastelle gerundet.

Zur Auswertung des primären Zielparameters „zentrale SFT“ (in μm) und des sekundären Zielparameters „Visus“ (in LogMAR) wurden die Visitendaten entsprechend der Göttinger SOP (s. **Abbildung 12**, S. 32) in Beobachtungszeiträumen (s. **Abbildung A1**, S. 61) unterteilt und mit „f1“ bis „f6“ bezeichnet. Diese Einteilung und Auswertung der Zielparameter erfolgte nicht nur auf das gesamte Kollektiv bezogen, sondern auch auf die drei identifizierten therapeutischen Subgruppen (Eplerenon, MPL und PDT). Zur Visualisierung wurden Boxplot- und Liniendiagramme genutzt.

In einem nächsten Schritt wurden die unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten für einen Therapieerfolg in Abhängigkeit der jeweiligen Therapie berechnet. Die zugehörigen Signifikanzwerte wurden mittels Chi-Quadrat-Test und dem Exakten Test nach Fisher ermittelt. Als Therapieerfolg wurde dabei eine Abnahme der zentralen Netzhautdicke um

mindestens 100 μm definiert. Angelehnt ist dieser Grenzwert an das Konsenspapier von Augustin et al. (2019) zur Behandlung des diabetischen Makulaödems. Dort wurde eine Veränderung der Netzhautdicke um $\geq 20\%$ als aussagekräftig bewertet. Da das Netzhautödem im Rahmen der CCS wesentlich ausgeprägter sein kann als bei der diabetischen Genese, adaptierten wir den Wert nach oben.

Im letzten Schritt definierten wir bezüglich des Netzhautbefalls die Subgruppen „diffus“, „multifokal“, „hotspot“ und „keine Leckage“, um mögliche Unterschiede und Einflüsse auf die Ansprechwahrscheinlichkeit herauszuarbeiten.

Die grafische Gegenüberstellung erfolgte in Form von abgeänderten Kaplan-Meyer-Kurven mittels Log-Rank-Testung, wobei am Ende keine Zensierung der Daten vorgenommen wurde, um die Ansprechwahrscheinlichkeit realistisch darzustellen.

Zur Erstellung der genannten Auswertungen und Grafiken wurde das statistische Analyseprogramm SAS bzw. Microsoft Office Word und Excel genutzt. Die Flussdiagramme (s. **Abbildung 12**, S. 32 und **Abbildung A2**, S. 62) wurden mithilfe der frei zugänglichen ClickCharts Flussdiagramm-Software (Version 6.11) der Firma NCH Software erstellt. Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik der Universität Göttingen.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeines

Im Zeitraum von Januar 2015 bis Dezember 2016 wurden insgesamt 98 Patienten mit der Diagnose CCS identifiziert. Von diesen wurden 18 Betroffene von der Analyse ausgeschlossen. Davon handelte es sich 16 Fällen um einen akuten Krankheitsverlauf mit einer Beobachtungsdauer unter drei Monaten. In zwei weiteren Fällen wurde die CCS durch eine sekundäre CNV verkompliziert. Insgesamt konnten 80 Patienten (entsprechend 96 Augen) in die Analyse aufgenommen werden.

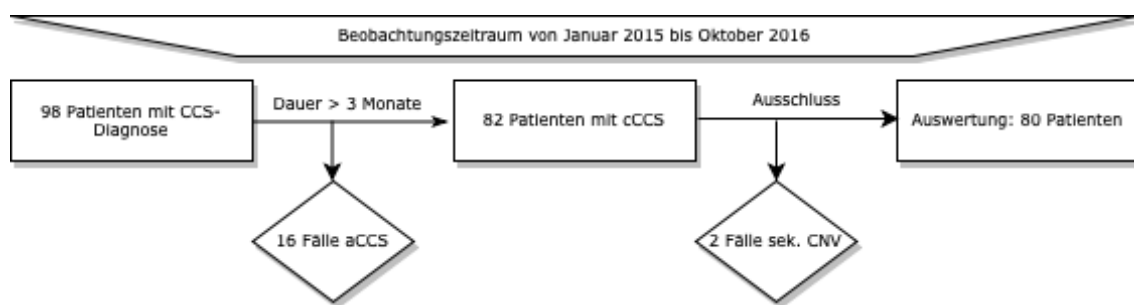


Abbildung 13 Flussdiagramm zum Einschlussprozess der Patienten (aCCS = akute CCS, cCCS = chronische CCS, gesonderte Abkürzungen aufgrund der Formatierung)

Die nachfolgende **Tabelle 5** enthält weitere allgemeine Charakteristika über das beobachtete Kollektiv.

Tabelle 5 Deskriptive Statistik und allgemeine Charakteristika

		Absolute Zahlen	%	
Patientenanzahl	gesamt	80	100	
	m	58	72,5	
	w	22	27,5	
Visitenanzahl	gesamt	701	100	
Augenanzahl	gesamt	96	100	
	m	73	76,0	
	w	23	24,0	
Alter bei Erstdiagnose	\bar{O} ³	47,04 ± 11,94		
[in Jahren]	m	44,36 ± 10,87		
	w	53,86 ± 12,06		
Zeitraum von Erstdiagnose bis Erstvorstellung	gesamt	650,01 ± 1534,21		
	[in Tagen]	m	800,5 ± 1758,86	
		w	266,95 ± 560,60	
\bar{O} Nachbe- obachtung	\bar{O} Dauer	551,65 ± 858,6		
	[in Tagen]	mind. 3 Monate (n)	77	80,2
		mind. 1 Jahr (n)		43,9

³ \bar{O} = Durchschnitt

3.1.1 Symptome

Bezogen auf 80 Patienten beklagten 69,1 % eine Visusminderung, 40,7 % Metamorphopsie (MMO), 23,5 % Skotome, 9,9 % eine Farbentsättigung und 3,7 % eine Minderung des Kontrastsehens.

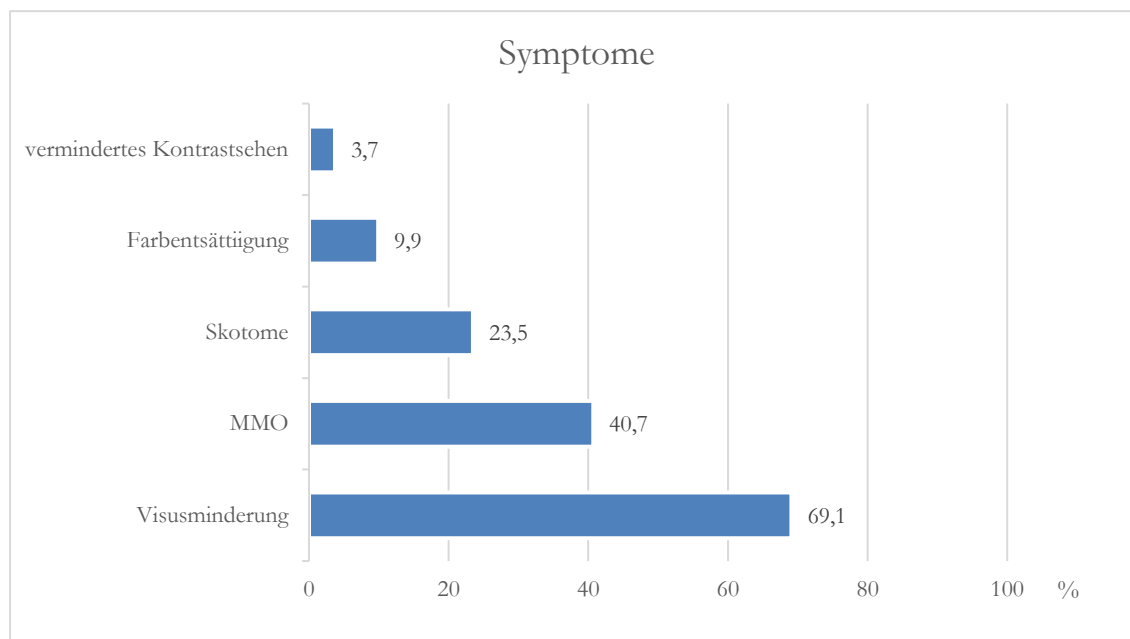


Abbildung 14 Grafische Darstellung der Symptome und ihrer Häufigkeiten in Prozent. Es waren Mehrfachnennungen und Änderungen im zeitlichen Verlauf möglich.

3.1.2 Vortherapie und Kortisoneinnahme

Von 96 Augen waren zu Beobachtungsbeginn 41 unbehandelt (51,25 %), 30 Augen extern vorbehandelt (37,5 %) und in 9 Fällen (11,25 %) konnte keine Information aus den Akten entnommen werden. Als externe Vortherapien waren in den Akten die folgenden dokumentiert:

Orale medikamentöse Therapie mit Eplerenon, Spironolacton und Acetazolamid, lokale Therapie mit NSAR-Augentropfen (Nepafenac, Bromfenac, Ketorolac), lokale Therapie mit Carboanhydrasemhemmern (Brinzolamid), intravitreale Injektionen mit anti-VEGF-Wirkstoffen (Ranibizumab, Bevacizumab).

Eine medikamentöse Behandlung mit Kortikosteroiden wurde bei 12,5 % (n = 10) der Erkrankten dokumentiert. Die unterschiedlichen Applikationsformen waren inhalativer, oraler, intramuskulärer und topischer Natur. Der Anteil mit beidseitigem Befall war in der Kortisongruppe nicht höher als im gesamten Kollektiv. Lediglich ein Patient von 10 fiel mit einem beidseitigen Befall auf. Im Gesamtkollektiv boten 20 % (n = 16) einen beidseitigen Befall.

3.2 Augencharakteristika

3.2.1 Inzidenz

In den überwiegenden Fällen (80 %) bestand ein einseitiger Augenbefall. Die Befallsrate zeigte keinen wesentlichen Unterschied zwischen dem rechten und dem linken Auge (LA: 45 %, n = 36; RA: 35 %, n = 28; BA: 16 %, n = 20).

3.2.2 Netzhautmorphologie

Nahezu 90 % der Augen wiesen bei Erstvorstellung ein Netzhautödem auf. Veränderungen des RPE sahen wir in 80,65 % der Augen in Form von Auflockerungen, Narben und PEA. Wir konnten in der angiographischen Bildgebung drei verschiedene Leckage-Formen („hotspot“, „multifokal“, „diffus“) differenzieren, von denen die diffuse Leckageform mit 42,7 % am häufigsten war. Von 20 Augen waren keine fluoreszeinangiographischen Bilder vorhanden, sodass keine Beurteilung stattfinden konnte. Eine Patientin wies keine Leckage auf.

Tabelle 6 Netzhautmorphologische Daten in absoluten und relativen Zahlen (n = 96)

		Absolute Zahlen	%
SRF	ja	81	87,1
	nein	12	12,9
PEA	ja	69	74,2
	<i>mottling</i>	5	5,4
	Narbe	1	1,1
	nein	18	19,4
Leckage	keine	1	1,0
	multifokal	6	6,3
	hotspot	28	29,2
	diffus	41	42,7
	<i>keine Angabe</i>	20	20,8

3.3 Therapeutische Interventionen

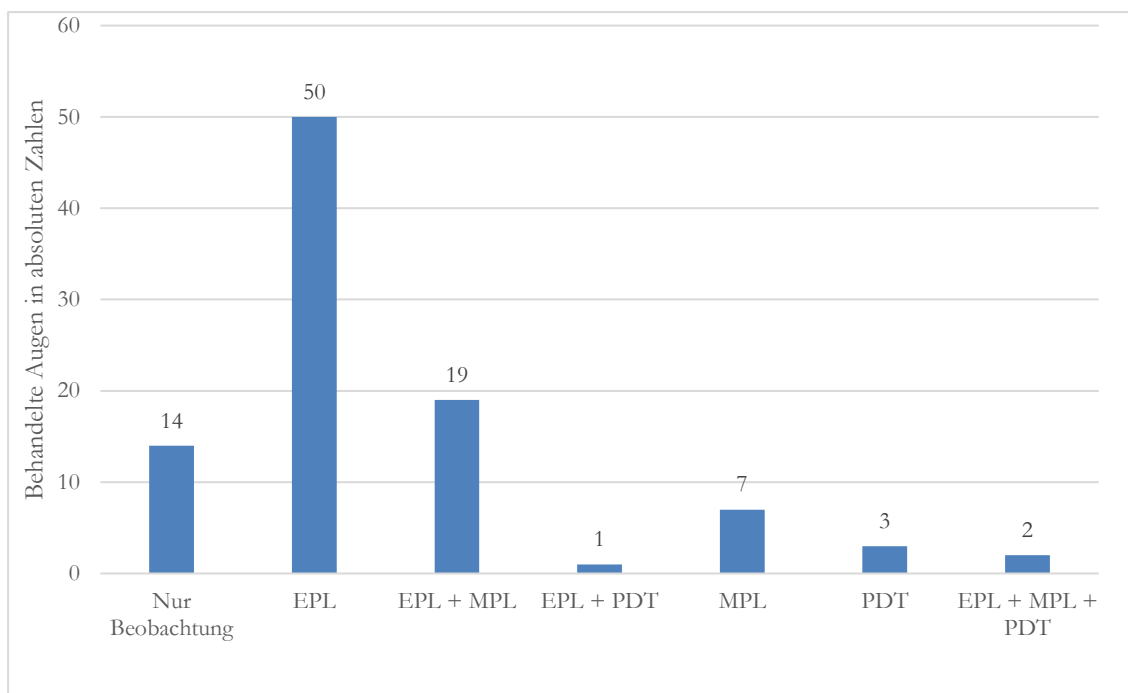


Abbildung 15 Grafische Darstellung der erfolgten Therapien und Therapiekombinationen in absoluten Zahlen

Von 96 Augen wurden 14 Augen (14,6 %) verlaufskontrolliert ohne Intervention. Eine Therapie mit Eplerenon erhielten 50 Augen (52,1 %). Ausschließlich eine MPL erhielten 7 Augen (7,3 %). Drei Augen (3,1 %) wurden mittels PDT behandelt. Die restlichen 22 Augen (22,9 %) erhielten eine Kombinationstherapie aus Eplerenon, MPL und PDT, welche sich nach der Göttinger SOP (Stand 2015) richtete.

Vier Augen benötigten aufgrund fehlender Flüssigkeitsabsorption eine zweite MPL. Diese wurden aus der weiterführenden Auswertung ausgeschlossen. Es wurden keine Nebenwirkungen dokumentiert, die im Zusammenhang mit der Therapie standen.

3.4 Funktionelle und morphologische Parameter

3.4.1 Allgemeiner Verlauf

3.4.1.1 SRF – 1-Jahres-Verlauf

Die durchschnittliche zentrale SFT der 96 Augen zum Beobachtungsbeginn betrug $352,21 \pm 126,92 \mu\text{m}$. Es zeigte sich eine kontinuierliche Abnahme auf $272,62 \pm 91,41 \mu\text{m}$ nach einem Jahr (f5). In 45,8 % der Fälle (44 von 96 Augen) konnte eine absolute Abnahme der zentralen Netzhautdicke um mindestens $100 \mu\text{m}$ beobachtet werden.

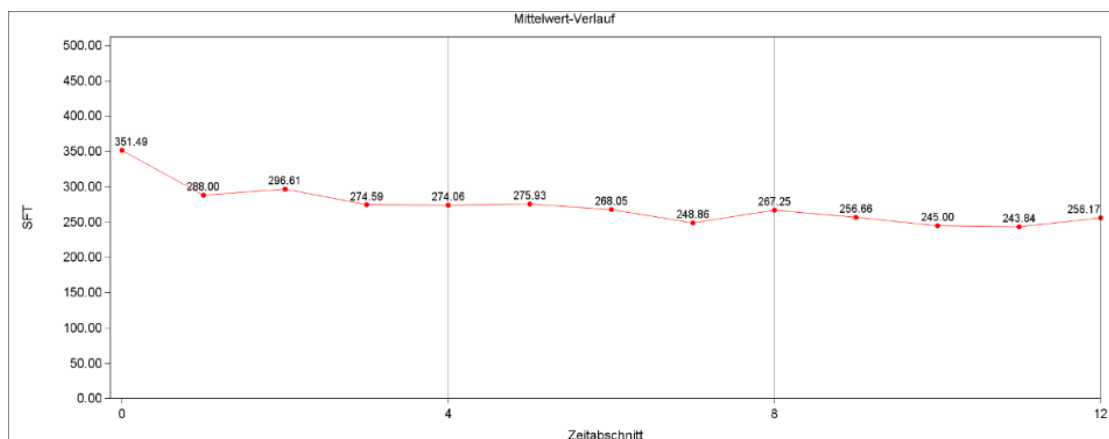


Abbildung 16 Mittelwertverlauf der zentralen SFT in der 1-Jahres-Beobachtung, Angabe der zentrale SFT in μm (y-Achse), zeitliche Skalierung in Monaten (x-Achse)

3.4.1.2 SRF – langfristiger Verlauf

Die zentrale SFT in den darauffolgenden Jahren lag im Durchschnitt bei $305,76 \pm 79,26 \mu\text{m}$ mit einem Minimum von $131 \mu\text{m}$ und einem Maximum von $406 \mu\text{m}$ (s. **Tabelle** , S. 63). Damit lag der langfristige Durchschnitt $46,45 \mu\text{m}$ unterhalb des durchschnittlichen Werts bei Erstvorstellung.

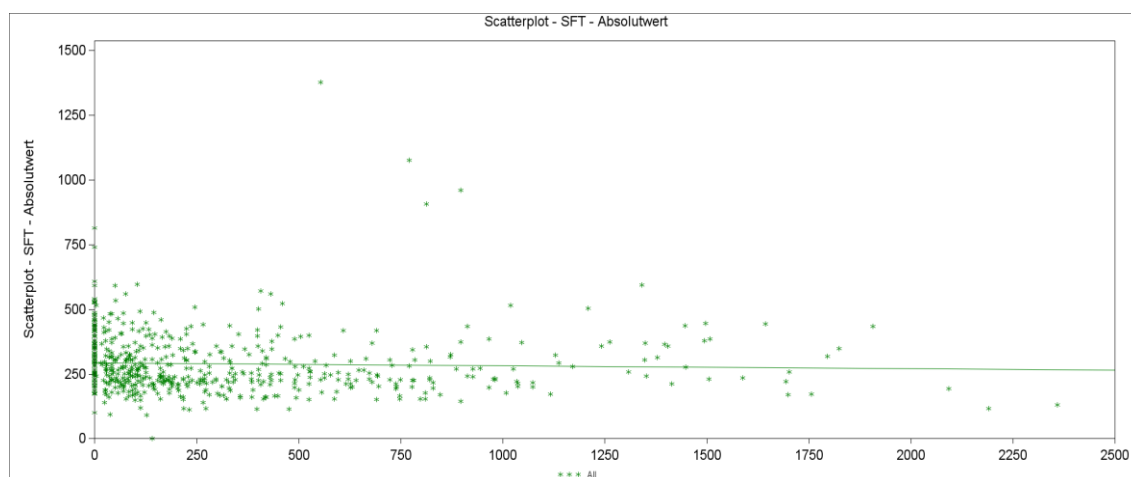


Abbildung 17 Scatterplot der absoluten zentralen SFT-Werte (y-Achse) im gesamten Verlauf. Um den 500. Tag (x-Achse) wurde das beobachtete Patientenkollektiv sichtbar kleiner (Vgl. durchschnittliche Nachverfolgungsdauer $551,65 \pm 858,6$ Tage) Hierbei ist zu beachten, dass das Kollektiv nach dem zweiten Jahr lediglich aus 26 Personen, nach dem dritten Jahr aus fünf und in den restlichen Jahren aus maximal zwei Personen bestand. Dass die SRF im zeitlichen Verlauf abnahm, verdeutlicht die eingezeichnete Regressionsgerade

3.4.1.3 Visus – 1-Jahres-Verlauf

Der Visus lag im Durchschnitt bei 0,5 ($0,28 \pm 0,27$ Visus LogMAR). Nach einem Jahr (n (Augenanzahl) = 46) sahen wir eine Verbesserung auf 0,63 ($0,20 \pm 0,22$ LogMAR).

3.4.1.4 Visus – langfristiger Verlauf

Der Visus in den darauffolgenden Jahren (Jahr 2 - > 10 Jahre) lag im Durchschnitt bei $0,34 \pm 0,37$ Visus LogMAR, entsprechend einem dezimalen Visus zwischen 0,4 und 0,5 (s. **Tabelle A3**, S. 63).

Im Vergleich zum 1-Jahres-Wert zeigte sich eine Verschlechterung im langfristigen Verlauf.

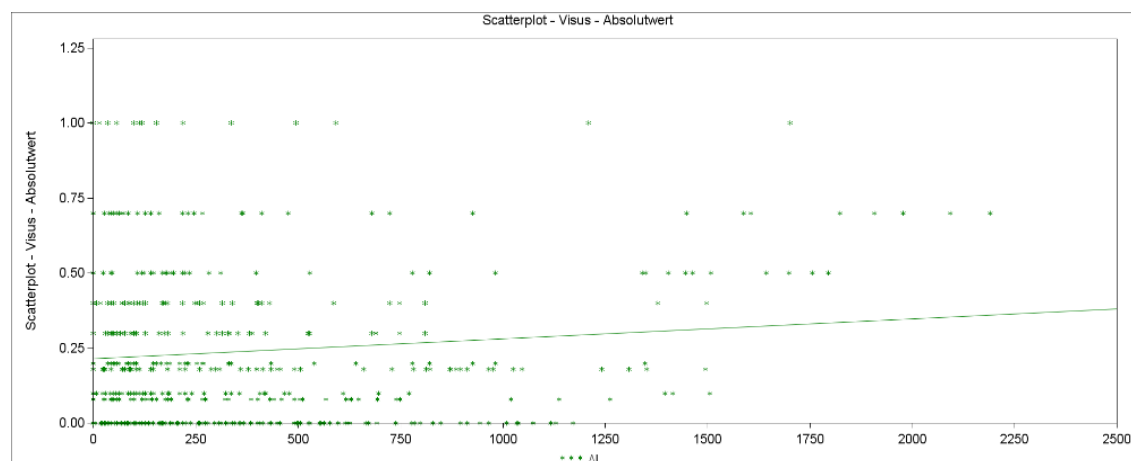


Abbildung 18 Scatterplot der absoluten LogMAR-Werte (y-Achse) im gesamten zeitlichen Verlauf in Tagen (x-Achse). Es zeigte sich eine leichte Verschlechterung der Sehschärfe auf, veranschaulicht durch die eingezogene Regressionsgerade. Hierbei ist zu beachten, dass im LogMAR-System ein Anstieg der Geraden aufgrund der Logarithmierung eine Verschlechterung der durchschnittlichen Werte bedeutet. Das beobachtete Kollektiv bestand ab dem Beobachtungszeitraum 5 - 6 Jahre nur aus zwei bzw. einem Patienten bestand (s. **Tabelle A3**, S. 63).

3.4.2 Eplerenon – funktionelle und morphologische Parameter im Verlauf

Insgesamt 72 Augen (75 %) wurden mit dem Aldosteron-Antagonisten Eplerenon behandelt. Die mittlere zentrale SFT nahm von initial $342,69 \pm 115,85 \mu\text{m}$ ($n = 69$) über $273,23 \pm 99,15 \mu\text{m}$ ($n = 54$) nach drei Monaten („f3“) auf $296,76 \pm 199,57 \mu\text{m}$ ($n = 20$) nach einem Jahr („f6“) ab.

In Bezug auf den Visus sahen wir eine Verbesserung der Durchschnitts- und Median-Werte von initial $0,27 \pm 0,25$ und $\tilde{x} = 0,2$ („f1“) auf $0,17 \pm 0,25$ und $\tilde{x} = 0,04$ („f6“).

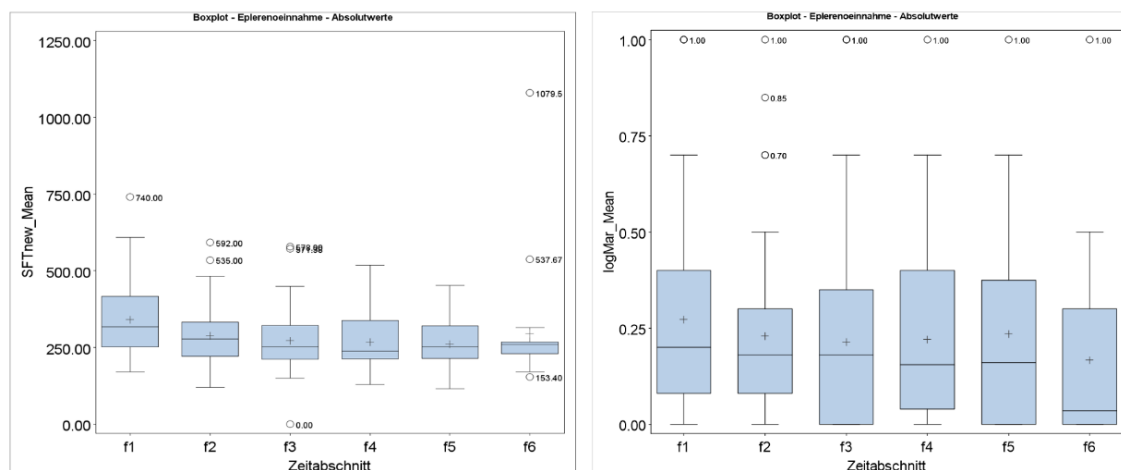


Abbildung 19 Boxplot-Grafiken der zentralen SFT-Werte in μm (links) und dezimalen LogMAR-Werte (rechts) im Verlauf über ein Jahr unter Therapie mit Eplerenon. Ausreißer sind in Form von einzelnen Punkten dargestellt. Die Bezeichnung der Zeiträume „f1-6“ ist im Anhang auf S. 611 in **Abbildung** näher erläutert.

3.4.3 MPL – funktionelle und morphologische Parameter im Verlauf

Im beobachteten Kollektiv erhielten insgesamt 28 Augen (29,17 %) eine MPL und vier Augen eine zweite MPL. Letztere wurden zur besseren einheitlichen Betrachtung aus der Auswertung dieser Untergruppe ausgeschlossen. Die mittlere zentrale SFT nahm von initial $342,63 \pm 92,39 \mu\text{m}$ ($n = 22$) über $239,28 \pm 90,25 \mu\text{m}$ ($n = 23$) nach drei Monaten auf $226,07 \pm 34,36 \mu\text{m}$ ($n = 4$) nach einem Jahr ab. Auch eine vollständige Auflösung der SRF postinterventionell konnte dokumentiert werden (s. **Abbildung 21**, S. 43).

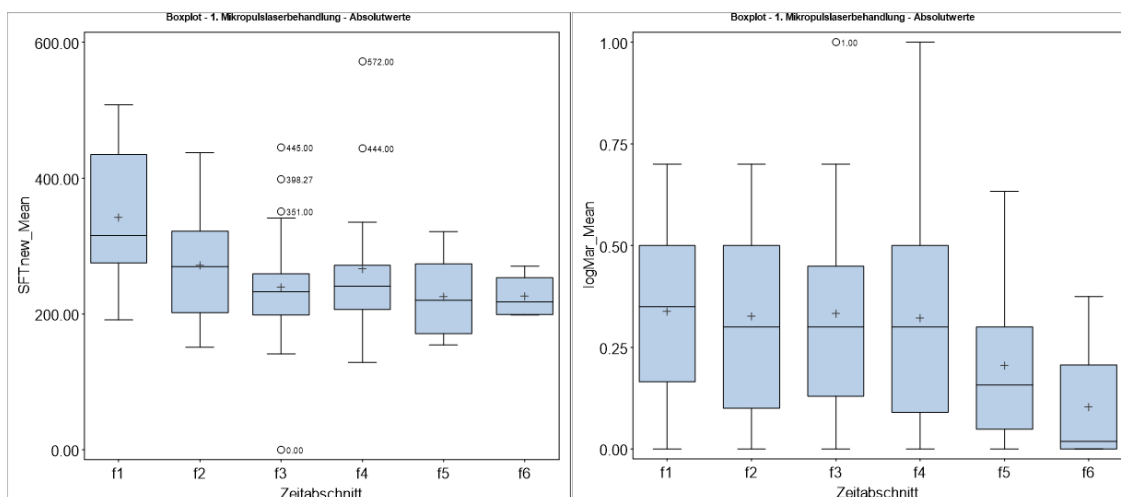


Abbildung 20 Boxplot-Grafiken der zentralen SFT-Werte in μm (links) und dezimalen LogMAR-Werte (rechts) im Verlauf über ein Jahr nach MPL. Ausreißer sind in Form von einzelnen Punkten dargestellt. Die Bezeichnung der Zeiträume „f1-6“ wird im Anhang auf S. 61 in **Abbildung** näher erläutert.

Nach MPL kam es zur Stabilisierung des durchschnittlichen und medianen Visus von anfangs $0,34 \pm 0,22$ auf $0,33 \pm 0,25$ bis zum Zeitraum „f3“. In den Zeitabschnitten „f4“, „f5“ und „f6“ zeigte sich eine deutliche Verbesserung des Visus auf $0,10 \pm 0,18$ in „f6“.

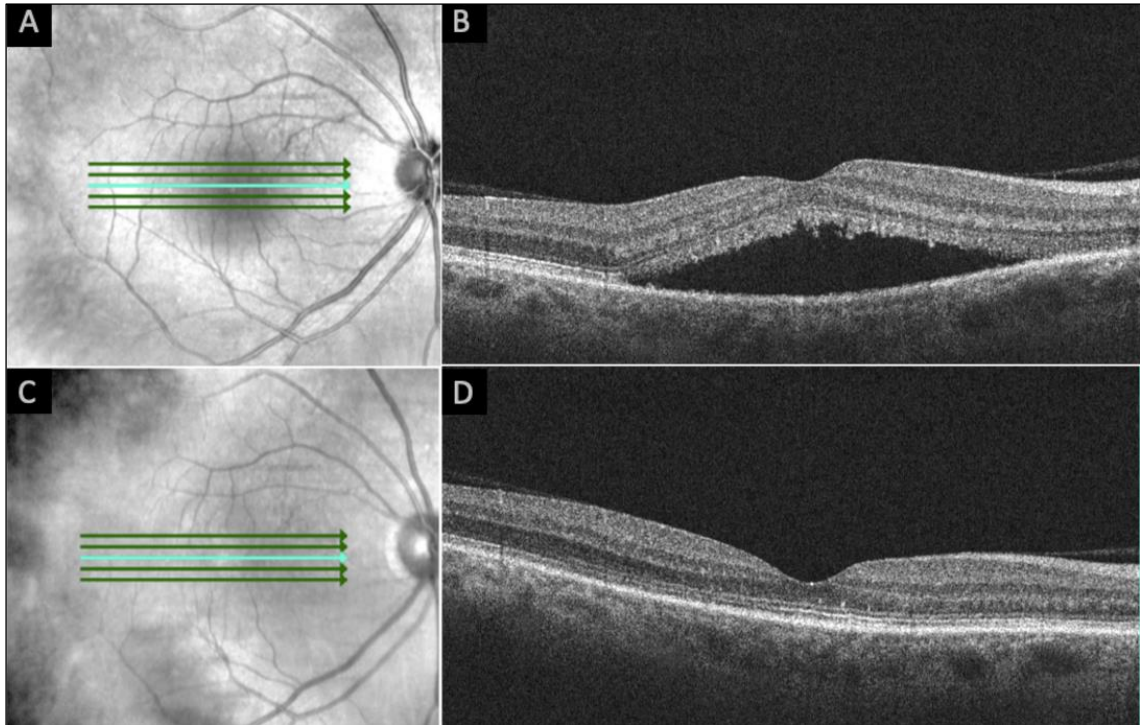


Abbildung 21 Beispielhafte OCT-Bilder eines mittels MPL behandelten Patienten vor (oben) und sechs Wochen nach (unten) Laserung. Vollständige Wiederherstellung der Integrität zwischen Netzhaut und RPE und Auflösen der SRF. (Bildeigentum der Augenheilkunde der UMG, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. N. Feltgen)

3.4.4 PDT – funktionelle und morphologische Parameter im Verlauf

Sechs Augen wurden mittels PDT behandelt, von denen fünf über mindestens drei Monate nachbeobachtet werden konnten.

Die SRF nahm von initial $383,60 \pm 62,81 \mu\text{m}$ ($n = 6$) über $234,90 \pm 98,27 \mu\text{m}$ ($n = 5$) nach drei Monaten auf $131 \mu\text{m}$ ($n = 1$) nach einem Jahr ab. Besonders im frühen post-interventionellen Zeitraum nach PDT wurde eine deutliche Netzhautdickenreduktion erreicht („f1“ auf „f2“). Hier betrug die Differenz nach sechs Wochen $148,70 \mu\text{m}$. Nach

PDT kam es zu einer leichten Verbesserung des durchschnittlichen und medianen Visus von initial $0,66 \pm 0,43$ auf $0,58 \pm 0,48$ bis zum Zeitraum „f3“.

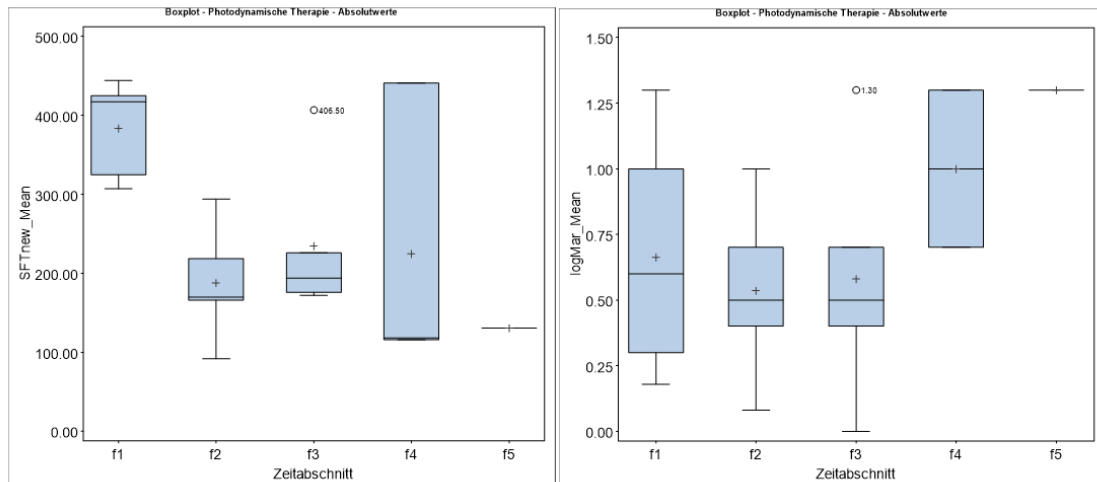


Abbildung 22 Boxplot-Grafiken der zentralen SFT-Werte in μm (links) und dezimalen LogMAR-Werte (rechts) im Verlauf über ein knappes Jahr nach PDT. Ausreißer sind in Form von einzelnen Punkten dargestellt. Die Bezeichnung der Zeiträume „f1-6“ ist im Anhang auf S. 61 in **Abbildung** näher erläutert.

Auch nach PDT konnte eine komplette Rückbildung der SRF beobachtet werden (s. **Abbildung 23**).

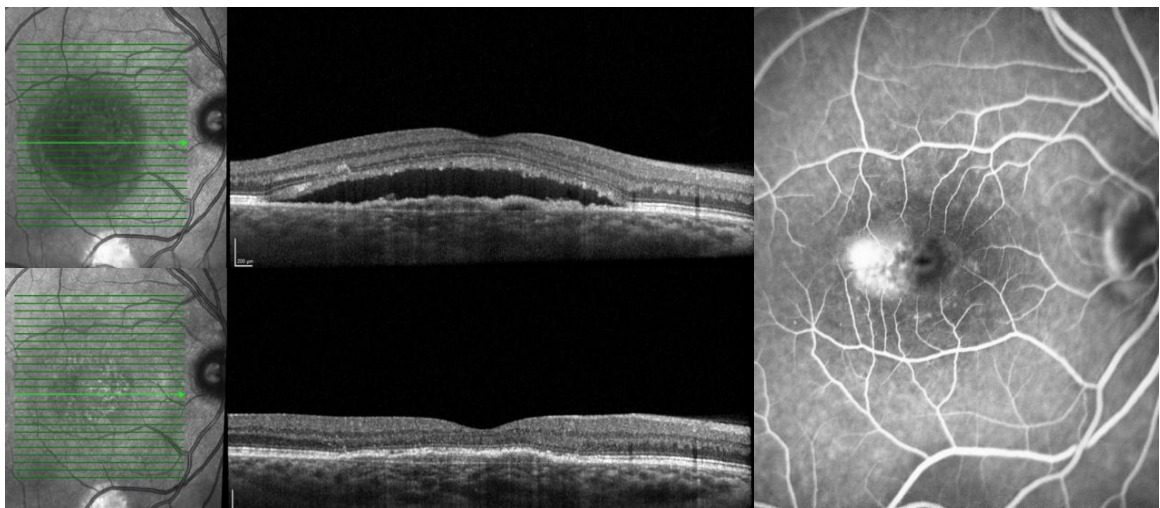


Abbildung 23 Beispielhaftes OCT-Bild links oben und korrelierendes FA-Bild rechts (Spätphase, 11 Min. 24 Sek.) vor PDT mit diffusen Pigmentepithelveränderungen und seröser Flüssigkeit, unten OCT-Bild nach erfolgreicher PDT mit vollständig aufgelöster SRF, jedoch weiterhin unregelmäßigem RPE bei chronischer CCS. (Bildeigentum der Augenheilkunde der UMG, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. N. Feltgen)

3.5 Therapieansprechen

Von den mittels Eplerenon behandelten Augen ($n = 72$) zeigten 44,4 % im Verlauf eine Flüssigkeitsresolution von mehr als $100 \mu\text{m}$ im Vergleich zur Baseline (Chi²-Test: $p = 0,6362$; Exakter Test nach Fisher: $p = 0,6453$), in der MPL-Gruppe erzielten 53,6 % der Augen ($n = 28$) ein Therapieansprechen (Chi²-Test: $p = 0,3289$, Exakter Test nach Fisher: $p = 0,3726$) und in der PDT-Gruppe ($n = 6$) konnte in 83,30 % der Fälle ein Therapieansprechen dokumentiert werden. Sowohl nach dem Exakten Test nach Fisher, als auch nach dem Chi²-Test waren die Ergebnisse der PDT nahezu signifikant. (Chi²-Test: p -Wert = 0,0569 und Exakter Test nach Fisher: p -Wert = 0,0905).

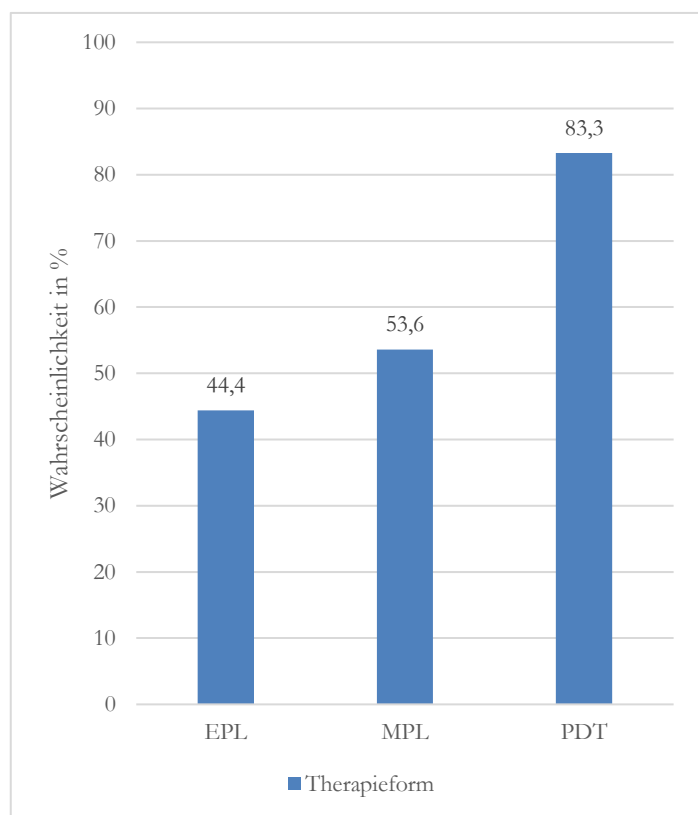


Abbildung 24 Therapieansprechen einzelner Interventionen

3.5.1 Netzhautklassifikation

Im frühen Verlauf (Tag 0 - 100) stieg die Ansprechenswahrscheinlichkeit innerhalb der Gruppen „multifokal“ und „keine Angabe“ steiler an als in den Gruppen „hotspot“ und „diffus“. In den Gruppen „hotspot“ und „diffus“ verliefen die Kurven im mittleren Verlauf weiterhin flacher. Im späten Intervall der Beobachtung (Tag 225 – 500) erreicht die Kurve der Gruppe „multifokal“ das höchste Plateau bei 0,65 (65 %).

Die Wahrscheinlichkeit, ein Therapieansprechen zu verzeichnen, war in der Gruppe mit diffusem Netzhautbefall am geringsten und blieb im gesamten Verlauf unterhalb der 50 %-

Marke. Insgesamt stieg die Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Netzhautmorphologie im zeitlichen Verlauf.

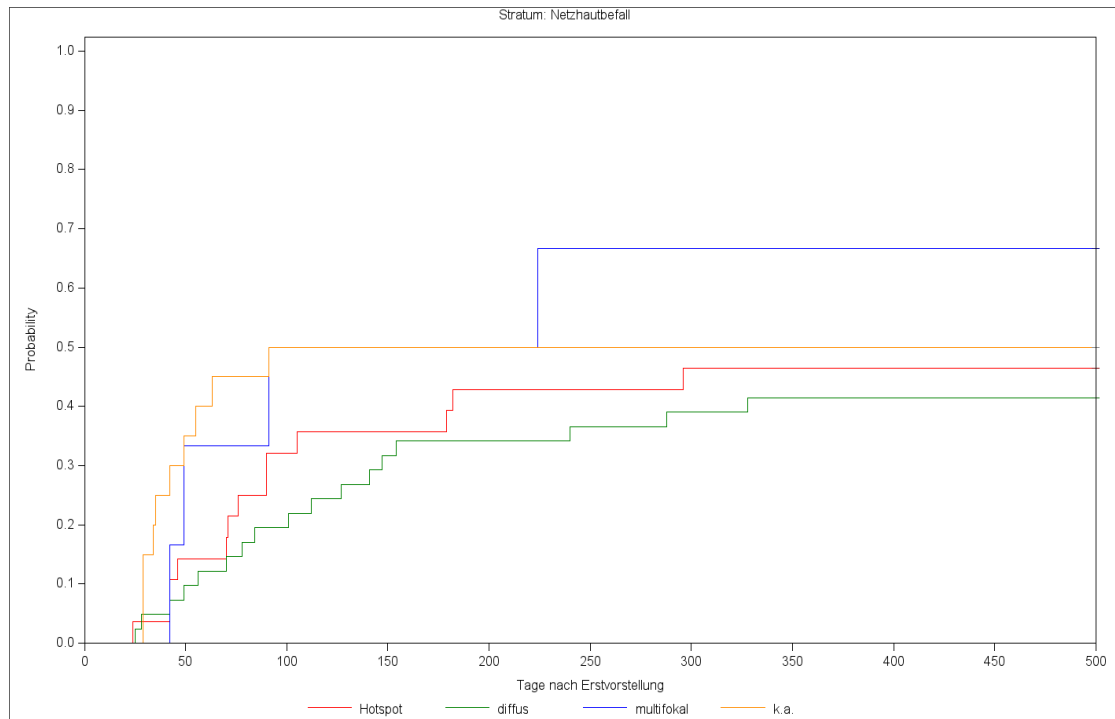


Abbildung 25 Log-Rank-Testung: Wahrscheinlichkeit für ein Therapieansprechen in Prozent (y-Achse) stratifiziert nach dem Netzhautbefall im zeitlichen Verlauf in Tagen (x-Achse). Keine Zensierung zum Beobachtungsende erfolgt, um die Ergebnisse nicht besser als real darzustellen.

4 Diskussion

4.1 Allgemeines

Die vorliegende Arbeit untersuchte ein Kollektiv von Patienten mit chronischer CCS. Neben dem besseren Verständnis des variablen Krankheitsverlaufs in Bezug auf morphologische Ausprägungen und die Netzhautfunktion zielte diese Arbeit auf die Einordnung der Wertigkeit der an der UMG etablierten Therapieoptionen ab.

Im Zeitraum von Januar 2015 bis Dezember 2016 konnten insgesamt 96 Augen von 80 Patienten mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von $551,65 \pm 858,6$ Tagen bzw. $1,51 \pm 2,35$ Jahre und einer Streubreite zwischen drei Monaten und 17 Jahren identifiziert und in die Arbeit eingeschlossen werden. Nahezu 80 % dieser Erkrankten wurden mindestens drei Monate nachverfolgt. Im Literaturvergleich sind sowohl die Größe der untersuchten Kohorte als auch die lange Beobachtungsdauer positiv hervorzuheben, da das Gros der publizierten Arbeiten aus kleineren Fallserien, Beobachtungsstudien und einzelnen prospektiven Arbeiten besteht (Roisman et al. 2013; Dhirani et al. 2017).

Bezüglich der Geschlechter- und Altersverteilung ergaben sich mit der bisherigen Literatur vergleichbare Ergebnisse (Yannuzzi 1986b; Spaide et al. 1996a; Haimovici et al. 2004; Eom et al. 2012; Peiretti et al. 2015). Das erkrankte Kollektiv war im mittleren Lebensalter (durchschnittlich $47,04 \pm 11,94$ Jahre) und bestand aus mehr Männern als Frauen (1:2,64). Neben dem grundsätzlichen Überwiegen der Erkrankung bei männlichen Patienten scheint es weitere geschlechtsspezifische Unterschiede zu geben. So wie bereits aus der Literatur bekannt, fanden wir ein im Vergleich zu den Männern um fast 10 Jahre höheres Durchschnittsalter der weiblichen Patientinnen (♀: $53,86 \pm 12,06$ Jahre vs. ♂ $44,36 \pm 10,87$ Jahre) (Quillen et al. 1996; Gäckle et al. 1998; Ersoz et al. 2019).

Im beobachteten Patientenkollektiv wurden für die CCS typische Symptome berichtet. Dabei gaben mehr als zwei Drittel der Patienten eine Sehminderung an. Aufgrund der Häufigkeit des Symptoms, welches objektiv durch den Visus gemessen werden kann, wählten wir für diese Arbeit den Visus als sekundären Zielparameter.

Als allgemein anerkannter Risikofaktor der CCS ist der Zusammenhang mit einem Überschuss an Kortikosteroiden bekannt (Bouzas et al. 1993; Daniele et al. 1995; Tittl et al. 1999; Tsai et al. 2013; Abalem et al. 2016; Clarke et al. 2017). In der vorliegenden Arbeit berichteten 12,5 % der Patienten über eine laufende oder zurückliegende Kortisoneinnahme. Anders als in der großen multizentrischen Studie von Araki et al. (2019), welche 538 Augen von 477

Patienten untersuchte, wiesen die Patienten in dieser Arbeit jedoch nicht häufiger einen beidseitigen symptomatischen Befall auf als Patienten ohne verzeichnete Steroideinnahme.

4.2 Ergebnisse

Der Krankheitsverlauf der CCS ist sehr individuell. Neben der guten Spontanremission kommt es in bis zu 50 % der Fälle zu Rezidiven und chronischen Verläufen (Ficker et al. 1988; Castro-Correia et al. 1992; Gäckle et al. 1998; Fok et al. 2011; Daruich et al. 2015; Bousquet et al. 2018). Die ausgeprägte Streubreite der Krankheits- und Beobachtungsdauer von drei Monaten bis hin zu 17 Jahren unterstreicht diese hohe Variabilität der CCS.

Um ein besseres Verständnis über den chronischen Krankheitsverlauf zu erhalten, untersuchten wir neben den allgemeinen Augencharakteristika die Netzhautmorphologie anhand der FA-Bilder. Weiterführend analysierten wir den Visus als Parameter für die Netzhautfunktion und die zentrale SFT als Maß für das Netzhautödem und die Krankheitsaktivität.

4.2.1 Augencharakteristika

Nahezu 90 % der Patienten wiesen bei Erstvorstellung ein Netzhautödem auf. Diese subretinale Flüssigkeitsansammlung ist typisch für die aktive CCS. Dass ein geringer Anteil der Patienten initial kein Netzhautödem aufwies, könnte bedeuten, dass zumindest die Exsudation zu Beginn nicht aktiv war. Die Einteilung in eine aktive und eine inaktive Exsudation im Rahmen der CCS erscheint vor dem Hintergrund sinnvoll, dass mit persistierender SRF das Risiko für einen bleibenden Visusverlust steigt (Spaide 2005; Piccolino et al. 2008; Liegl und Ulbig 2014; Zola und Sivaprasad 2017; Matet et al. 2018). Ein trockener Fundus ist also ein erstrebenswertes Therapieziel.

Ein hoher Anteil (80,4 %) der beobachteten Erkrankten wies bei Erstvorstellung außerdem Pigmentepithelveränderungen in Form von blasenartigen Abhebungen (74,2 %), Auflockerungen (5,4 %) und Narben (1,1 %) auf. Dieser hohe Anteil ist nicht verwunderlich. Wohingegen man annahm, dass PEA wesentlich seltener seien als die serösen Netzhautabhebungen, weiß man heutzutage dank der hochauflösenden OCT, dass okkulte Pigmentepithelveränderungen in nahezu allen betroffenen Augen zu finden sind (Gass 1967; Mitarai et al. 2006; Wang et al. 2008; Lim et al. 2014). Die verschiedenen genannten Veränderungen am RPE, welches neben der Chorioidea Hauptschauplatz der CCS ist, scheinen unterschiedlichen Erkrankungsstadien zu entsprechen. Wohingegen blasenartige PEA als Zeichen lokaler Dekompensationen eher am Erkrankungsbeginn bzw. bei erneutem

Rezidiv zu finden sind, stellen Auflockerungen des RPE bis hin zu narbigen Veränderungen chronische Schäden dar, die mit zunehmender Erkrankungsdauer wahrscheinlicher werden (Annesley et al. 1981).

Korrelierend zu diesen OCT-Befunden zeigten sich in der fluoreszenzangiographischen Bildgebung unterschiedlich ausgeprägte Leakageformen. Von den drei identifizierten Formen („hotspot“, „diffus“, „multifokal“) war die diffuse Leakageform – passend zu dem Kollektiv mit chronischer CCS – mit 42,7 % am häufigsten. Die in dieser Arbeit identifizierten Leakage-Typen sind in der Literatur bereits vorbeschrieben. Sie scheinen ein Kontinuum darzustellen, bei dem mit jeder akuten Episode einzelne Quellpunkte hinzukommen können, bis der Schaden am RPE aufgrund der wiederkehrenden Belastung durch die seröse Flüssigkeit zum Atrophieren des RPE und dem Bild diffuser Schäden führt (Gass 1967; Baraki et al. 2010; Breukink et al. 2017).

Unsere Befunde sind damit kongruent, dass eine Vielzahl an Patienten sich bereits mit der chronifizierten, weit fortgeschrittenen Form vorstellte, wohingegen es bei den übrigen Patienten erst mit der Zeit zur Chronifizierung kam.

All diese Ergebnisse sprechen für die progressive Natur der CCS, bei dem die morphologischen Veränderungen einen Rückschluss auf die Erkrankungsschwere zulassen (Breukink et al. 2017). Umso wichtiger ist die Suche nach dem idealen Zeitpunkt zum Therapiebeginn.

4.2.2 Funktionelle und morphologische Parameter im Verlauf

Entsprechend dem in 87,1 % der Fälle bei Erstvorstellung bestehenden Netzhautödem war die durchschnittliche zentrale SFT der 96 Augen zum Beobachtungsbeginn auf $352,21 \pm 126,92 \mu\text{m}$ vergrößert. Nach einem Jahr hatte sich dieser Wert auf $272,62 \pm 91,41 \mu\text{m}$ um insgesamt $79,59 \mu\text{m}$ reduziert. Damit konnten wir zeigen, dass es trotz Chronifizieren der Erkrankung zu einer Verbesserung des Netzhautbefundes kommen kann. Die Abnahme der Netzhautdicke entsprach einer Reduktion um 22,6 %. In einer vergleichbaren retrospektiven Studie über Patienten mit chronischer CCS ($n = 45$) entsprach eine Reduktion der zentralen SFT um 22 % bereits einem signifikanten Ergebnis (Dhirani et al. 2017).

Im langfristigen Verlauf lag die durchschnittliche zentrale SFT $46,45 \mu\text{m}$ unterhalb des Wertes bei Erstvorstellung. Der langfristige Verlauf umfasst den Zeitraum von zwei bis 17 Jahren bei einem deutlich abnehmenden Kollektiv, welches zuletzt lediglich aus ein bis zwei Personen bestand. Eine klare Bewertung des langfristigen Verlaufs der zentralen SFT lässt sich daher nicht ableiten.

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung wiesen die untersuchten Patienten mit einem durchschnittlichen Visus von 0,5 ($0,28 \pm 0,27$ LogMAR) eine deutliche Visusminderung auf. Im Gegensatz zur akuten CCS, die häufig selbstlimitierend ist und nur mit einer vorübergehenden und tendenziell geringeren Visuseinschränkung einhergeht, weiß man, dass die chronische Verlaufsform mit einer stärkeren und potenziell irreversiblen Visuseinschränkung vergesellschaftet ist (Loo et al. 2002; Baran et al. 2005; Baran et al. 2005). Dennoch konnten wir eine durchschnittliche Verbesserung des Visus nach einem Jahr auf 0,63 ($0,20 \pm 0,22$ LogMAR) verzeichnen.

4.2.3 Therapie und Therapieansprechen

Da die große Mehrheit der Augen (85,4 %) eine Therapie nach der Göttinger SOP (Stand 2015) erhielt, liegt die Vermutung nahe, dass die beschriebenen Verbesserungen der SRF und des Visus Ausdruck eines Therapieerfolgs sind. Da eine Vergleichsgruppe fehlt, bleibt diese Behauptung aber spekulativ.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden mit der Gabe von Eplerenon, der MPL und der PDT drei verschiedene therapeutische Verfahren identifiziert und die morphologischen und funktionellen Parameter unter Therapie näher betrachtet. Von 96 Augen wurden 50 mittels Eplerenon behandelt, weitere sieben mittels MPL und drei mittels PDT. Die übrigen 22 Augen erhielten eine Kombinationstherapie. Als Therapieerfolg wurde eine Abnahme der zentralen Netzhautdicke um 100 μm oder mehr definiert.

Die Subgruppe der insgesamt sechs Augen, die eine PDT erhielten, war zwar am kleinsten, erreichte allerdings mit 83,3 % den größten Therapieerfolg und die deutlichste Netzhautdickenreduktion bereits in der ersten Folgeuntersuchung sechs Wochen nach Therapie ($-148,70 \mu\text{m}$). Die Verbesserung der Sehschärfe ist aufgrund der geringen Fallzahl eventuell sogar unterschätzt, da ein Patient in der PDT-Gruppe bereits vor Therapie auf dem behandelten Auge erblindet war. Mit diesen Ergebnissen präsentiert sich die PDT als erfolgversprechende Therapieform bei Patienten mit chronischer CCS. Da diese Methode den Argumenten zum Trotz noch nicht von den Krankenkassen übernommen wird und kostspielig ist, konnte nur eine kleine Anzahl an Augen in dieser Arbeit beobachtet werden.

Vergleichbar zur vorliegenden Arbeit beobachteten Dhirani et al. 45 Augen mit chronischer CCS nach „*half-dose*“-PDT. Auch sie sahen bereits in der ersten Folgeuntersuchung (nach 6 – 8 Wochen) eine signifikante Reduktion der zentralen SFT von $349 \pm 120 \mu\text{m}$ auf $251 \pm 106 \mu\text{m}$ ($p < 0,05$) (Dhirani et al. 2017). In der vorliegenden Arbeit war die Abnahme der

zentralen SFT im ersten Beobachtungszeitraum nach PDT ebenfalls am deutlichsten (Abnahme von $383,60 \pm 62,81 \mu\text{m}$ (f1) auf $188,20 \pm 74,53 \mu\text{m}$ (f2), Differenz = $195,4 \mu\text{m}$).

In einer multizentrischen Studie von Lim et al. mit über 265 Augen erbrachte die PDT („*half-dose*“, „*half-fluence*“, „*full-fluence*“ und „*full-dose*“) in 81 % der Fälle eine Auflösung der SRF und eine Visusverbesserung unabhängig der Leckageform, Kortikosteroid-Therapie, Alter oder der PDT-Form (Lim et al. 2014).

Die MPL scheint ebenfalls erfolgsversprechend. Diese wurde angewandt, wenn in der FAG einer oder mehrere Quellpunkte zu sehen waren. In der MPL-Untergruppe konnte in mehr als der Hälfte der Fälle (53,6 %) ein Therapieansprechen beobachtet werden. Des Weiteren sahen wir eine deutliche, jedoch geringere Abnahme der zentralen Netzhautdicke nach einem Jahr im Vergleich zur PDT (PDT - $139,7 \mu\text{m}$ nach drei Monaten vs. - $103,35 \mu\text{m}$ nach drei Monaten). Beide Therapieformen lagen damit allerdings über einem Wert von mindestens $100 \mu\text{m}$. Auch eine leichte Verbesserung des Visus von $0,34 \pm 0,22$ LogMAR auf $0,33 \pm 0,25$ LogMAR nach drei Monaten und sogar $0,8$ ($0,10 \pm 0,18$ LogMAR) nach einem Jahr konnten wir beobachten.

Die in unserer Arbeit beobachtete Flüssigkeitsabsorption und Verbesserung der Sehschärfe nach MPL konnte auch in einer Reihe von klinischen Studien nachgewiesen werden (Chen et al. 2008; Lanzetta et al. 2008; Arsan et al. 2018; Esposti et al. 2018). Eine retrospektive Arbeit von Scholz et al. aus dem Jahr 2016 beobachtete in 79 % der Patienten ein signifikantes Ansprechen auf MPL und eine Abnahme der zentralen SFT von $445 \pm 153 \mu\text{m}$ auf $297 \pm 95 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$). In der neueren Literatur finden sich auch einige prospektive und kontrollierte Studien, die einen signifikanten Visusanstieg und eine Reduktion der zentralen Netzhautdicke aufzeigen (Roisman et al. 2013; Scholz et al. 2017; Striebe et al. 2018).

Scholz et al. (2017) kamen in ihrer Metaanalyse, welche 191 Patienten aus insgesamt 12 retrospektiven, prospektiven und kontrollierten Studien berücksichtigte, zu dem Ergebnis, dass die MPL eine sichere und auch erschwingliche Therapieoption mit signifikanter Wirkung auf die SRF und den Visus sei. Sie kamen außerdem zu dem Schluss, dass die MPL der PDT aufgrund der deutlicheren Reduktion der Netzhautdicke (- $131 \mu\text{m}$ MPL, - $85 \mu\text{m}$ PDT) überlegen sei.

Sie sprechen aufgrund der genannten Datenlage sogar die Empfehlung aus, dass die MPL nicht nur in chronischen, sondern auch in akuten Fällen als Erstlinientherapie erwogen werden sollte. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass die eingeschlossenen Studien eine

hochvariable Fallzahl und heterogene Studienprotokolle aufwiesen, sodass eine abschließende Bewertung nicht eindeutig möglich war.

Eine weitere Übersichtsarbeit mit über 16 eingeschlossenen Studien und 398 Patienten mit chronischer CCS konnte eine durchschnittliche Abnahme der zentralen Netzhautdicke um 80 μm sowie einen Visusanstieg drei Monate nach erfolgter MPL feststellen (Wood et al. 2017). Heterogene Anwendungsprotokolle, die in der Konsequenz zu Unterbehandlungen führen könnten, könnten ursächlich für die wechselnden Therapieerfolge der MPL sein (Scholz et al. 2017; Wood et al. 2017). Weitere prospektive Arbeiten sind notwendig.

Zum aktuellen Zeitpunkt existieren einige die Wirksamkeit der MPL und der PDT vergleichende Studien. Hervorzuheben ist hier der sogenannte PLACE-Trial, eine umfangreiche randomisiert-kontrollierte multizentrische Studie, in welcher die MPL mit „half-dose“-PDT verglichen wurde und 179 Patienten mit chronischer CCS eingeschlossen werden konnten (van Dijk et al. 2018). Als primärer Endpunkt wurde die vollständige Auflösung der SRF betrachtet. In der PDT-Gruppe konnte zur finalen Folgeuntersuchung (nach 7 – 8 Monaten) in 67,2 % und in der MPL-Gruppe in nur 28,8 % der Fälle eine komplette Auflösung der SRF beobachtet werden ($p < 0,001$). Zusätzlich erzielte die PDT auch bezüglich des Visus eine im Vergleich zur MPL-Gruppe signifikante Verbesserung. Van Dijk et al. kommen zu dem Schluss, dass die PDT der MPL in chronischer CCS überlegen ist und legen mit ihrer Arbeit ein weiteres Argument für die Aufnahme der PDT in die offiziellen Leitlinien vor.

Interessant ist auch die anschließende Überkreuz-Studie, dem sogenannten REPLACE-Trial, aus derselben Arbeitsgruppe, welche die Patienten einschloss, die zur finalen Untersuchung noch keine vollständige Flüssigkeitsresolution aufwiesen (van Rijssen et al. 2020). Von diesen 42 Patienten waren die Mehrzahl (76,2 %, $n = 32$) ursprünglich mittels MPL behandelt worden und konnten nach PDT-Behandlung in 78 % der Fälle ($p = 0,30$) ebenfalls eine vollständige Auflösung der SRF verzeichnen. Die Daten wiederum sprechen für die Überlegenheit der PDT.

In einer abschließenden Evaluation nach einem Jahr wiesen 93 % der PDT-Patienten und 53 % der MPL-Patienten ($p = 0,006$) eine vollständige Auflösung der SRF auf. Auch die Rezidivrate schien nach PDT seltener zu sein als nach MPL (van Rijssen et al. 2021).

Eine weitere große Metaanalyse aus dem Jahr 2021, welche vier randomisiert-kontrollierte Studien und fünf retrospektive Arbeiten mit insgesamt 790 Patienten einschloss, verglich die Wirksamkeit und Sicherheit der MPL mit der PDT (Wu et al. 2021). Sie sahen für beide

Therapieoptionen ähnlich gute Ergebnisse in Bezug auf den Visus und die Höhe der makulären Abhebung sowie eine statistisch signifikante Überlegenheit der PDT-Wirksamkeit auf die zentrale SFT. Aufgrund der besseren Verfügbarkeit der weniger kostenintensiven MPL und des günstigen Nebenwirkungsprofils sehen die Autoren die MPL als sinnvolle Alternative zur PDT. Sie empfehlen wie Scholz et al. den Einsatz als Erstlinientherapie (Wu et al. 2021).

Als dritte therapeutische Option erhielten die meisten Augen (75 %) nach der internen Leitlinie (Stand 2015) zunächst eine Therapie mittels Eplerenon. Hierunter kam es ebenfalls zu einer Abnahme der SRF und einer leichten Verbesserung des Visus. Verglichen mit den anderen Optionen waren diese Verbesserungen jedoch am geringsten. Die Abnahme der SRF nach drei Monaten blieb mit $-76,46 \mu\text{m}$ unterhalb unserer definierten Grenze für einen Therapieerfolg.

Aldosteron-Antagonisten sollen über den in der Chorioidea vorhandenen MR, welcher im Verdacht steht, bei der Entstehung der CCS beteiligt zu sein, zu einer Abnahme des Netzhautödems und dadurch Visuszunahme führen (Zhao et al. 2010; Zhao et al. 2012). Die positive Wirkung auf den Visus scheint in chronischen Fällen geringer zu sein (Chin et al. 2015). Dies spiegelt sich auch in unseren Daten wider. Aufgrund der geringeren antiandrogenen Nebenwirkungen scheint die Einnahme von Eplerenon bei gleicher Wirksamkeit günstiger (O'Keefe et al. 2008; Pitt et al. 2008; Pichi et al. 2016). In einer ersten Pilot-Studie zur Wirksamkeit von Eplerenon bei chronischer CCS zeigte sich eine signifikante Netzhautdickenreduktion ($p < 0,01$) und eine signifikante Verbesserung des Visus ($p < 0,001$) nach drei Monaten Behandlung (Bousquet et al. 2013). Hierbei handelte es sich jedoch um eine nicht-kontrollierte Fallserie mit kleiner Fallzahl ($n = 13$).

In einer randomisiert-kontrollierten Studie von Schwartz et al. aus dem Jahr 2017 wurden Patienten mit chronischer CCS mit Eplerenon ($n = 13$) und Placebo ($n = 6$) behandelt. Dass es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Netzhautdickenreduktion und Visusverbesserung kam, spricht gegen einen therapeutischen Benefit von Aldosteron-Antagonisten.

In weiteren randomisiert-kontrollierten Studien und Beobachtungsstudien konnten unter Einnahme von Aldosteron-Antagonisten signifikante Abnahmen der SRF und Netzhautdicke sowie Visusverbesserungen verzeichnet werden (Behar-Cohen et al. 2013; Bousquet et al. 2015; Cakir et al. 2016; Leisser et al. 2016; Schwartz et al. 2017; Rahimy et al. 2018). Allerdings wiesen die meisten Studien Limitationen auf, welche eine einheitliche Bewertung des Therapieerfolgs verhindern, wie z. B. kleine Fallzahlen oder komplexe

Überkreuzungsdesigns mit möglichen Übertragungseffekten. Eine Übersichtsarbeit von Cakir et al. aus dem Jahr 2019 untersuchte insgesamt 20 Studien aus den Jahren 2013 bis 2017 zur Anwendung von Aldosteron-Antagonisten bei CCS. Aufgrund variierender Studienprotokolle und Zielparameter sowie heterogener Einschlusskriterien war ein endgültiger Vergleich der Ergebnisse nicht möglich.

Eine Wendung ergab sich durch die im Jahr 2020 publizierte und bis dato größte multizentrische randomisiert-kontrollierte Studie und Metaanalyse, die Eplerenon mit einem Placebo bei 114 Patienten mit chronischer CCS verglich, der sogenannte VICI-Trial (Lotery et al. 2020). Das Ergebnis, welches letztlich die klinische Praxis veränderte, war, dass Eplerenon weder für den Visus, die Auflösung der SRF oder die Rezidivrate, noch für andere morphologische Parameter im Vergleich mit dem Placebo einen Vorteil brachte. In der Literatur wurden die Ergebnisse als zuverlässig und relevant kommentiert (Rabiolo und Bandello 2020; Sada 2020). Auf dieser Grundlage wurde auch vom BAV, der DOG und der RG die Empfehlung zur Anwendung von Eplerenon außerhalb von kontrollierten Studien zurückgezogen (BAV et al. 2020). Die klinikinterne SOP der UMG wurde ebenfalls dementsprechend modifiziert. Die überarbeitete Version findet sich als Flussdiagramm im Anhang in **Abbildung** auf der S. 622.

In der weiterführenden Analyse werteten wir die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieansprechen in Abhängigkeit der Netzhautmorphologie aus. Es zeigte sich, dass die Schwere der RPE-Schäden einen Einfluss auf das Therapieansprechen hatte. Unter den drei Gruppen („hotspot“, „multifokal“, „diffus“) schnitten die Augen mit diffusem RPE-Schaden am schlechtesten ab. Eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Therapieansprechen wiesen die Augen mit fokalen bzw. multilokulären Quellpunkten auf. Hierdurch wird in erster Linie die Beobachtung unterstützt, dass mit Fortschreiten der Erkrankung der Schaden an Netzhaut und RPE diffuser und somit schwerer zu behandeln wird (Wang et al. 2002; Baran et al. 2005; Chen et al. 2008; Dithmar und Holz 2008, S. 118 - 121).

Das Beobachtete könnte außerdem ein Argument für die Wirksamkeit der MPL bei fokalen Quellpunkten sein, da singuläre bzw. einige wenige Quellpunkte der Leitlinie entsprechend mittels MPL behandelt worden waren. Im Umkehrschluss muss dies jedoch nicht bedeuten, dass die Daten dieser Arbeit darauf hinweisen, dass die MPL der PDT überlegen ist. Die Literatur deutet darauf hin, dass fokale Lasermethoden eine bessere Wirkung bei einzelnen oder multifokalen Quellpunkten zu haben scheinen, wohingegen die PDT unabhängig der Netzhautmorphologie zu einem besseren Outcome bzgl. SRF und Visus zu führen scheint (Lim et al. 2014; Rijssen et al. 2019).

Zusammenfassend führten sowohl die PDT als auch die MPL zu deutlichen morphologischen und funktionellen Verbesserungen. Wenn auch – vermutlich aufgrund des retrospektiven Studiencharakters – keine Signifikanz erreicht werden konnte, waren die Ergebnisse dieser Arbeit im Literaturvergleich deutlich und aussagekräftig. Trotz kleiner Fallzahl ist hier die PDT besonders hervorzuheben, da sie die deutlichsten Therapieerfolge erzielte. Ursächlich hierfür könnte die Wirksamkeit auf Ebene der Chorioidea sein, die nach aktuellem wissenschaftlichen Stand Ausgangspunkt der Entwicklung einer CCS ist (Daruich et al. 2015). Seit Mitte des Jahres 2020 besteht ein Lieferengpass für den zur PDT genutzten Photosensibilisator Verteporfin (Visudyne® 15 mg). Als Gründe werden dafür Produktionsprobleme sowie eine erhöhte Nachfrage angegeben⁴. Dadurch wird der Weg zur erfolgreichen Therapie mittels PDT zusätzlich zu den hohen Therapiekosten erschwert.

Unsere Daten unterstützen die aktuelle Empfehlung, Eplerenon nur im Rahmen von groß angelegten Studien zu nutzen.

Bisher wird aufgrund des normalerweise guten Spontanverlaufs, der möglichen Therapienebenwirkungen und des derzeitigen Off-Label-Charakters der Therapien ein abwartendes Procedere empfohlen (Nicholson et al. 2013; Daruich et al. 2017; BAV et al. 2020). Ein einheitlicher Zeitpunkt zum Therapiestart ist auch nach ausführlicher Literaturrecherche bisher nicht definiert (Salehi et al. 2015). Da der symptomatischen Erkrankung nicht selten ein asymptomatisches Intervall vorausgeht sowie keine einheitlichen prognostischen Faktoren für einen chronischen Verlauf und damit Risiko für bleibende Visusschäden identifiziert sind, findet ein frühzeitiger Therapiebeginn an der UMG bereits Umsetzung (Breukink et al. 2017; Vilela und Mengue 2020). Patienten können bereits bei Erstvorstellung mittels MPL behandelt werden (s. Leitlinie UMG 2020, **Abbildung**, S. 62).

Die Ergebnisse der netzhautmorphologischen Untersuchungen dieser Arbeit stellen im Hinblick auf die schwerere Behandelbarkeit bei diffusen RPE-Schäden ein weiteres Argument für einen frühzeitigen Therapiebeginn dar.

So könnte ein Chronifizieren der Erkrankung, welche vor allem berufstätige Menschen mittleren Alters betrifft, verhindert werden und damit das Risiko für beeinträchtigende Visusschäden und Rezidive minimiert werden.

⁴ Persönliche Information durch Fr. Dr. Grimm. Vgl: Gelbe Liste Online, <https://www.gelbe-liste.de/lieferengpasse/lieferengpass-visudyne>, Stand 20.08.2020, zuletzt am 03.10.2021 abgerufen

4.3 Limitationen

Retrospektive wissenschaftliche Arbeiten sind ein gutes Mittel, um patientenschonend, ethisch unbedenklich und kostenarm einen Überblick über den langfristigen Verlauf von Erkrankungen zu schaffen. Dennoch ergeben sich aus dem retrospektiven Charakter der vorliegenden Arbeit einige Limitationen, die bei der Bewertung der Ergebnisse beachtet werden sollten.

Es musste auf die in den Akten vorhandenen Daten zurückgegriffen werden, sodass anamnestische Angaben mit Bezug auf Risikofaktoren, Vorerkrankungen oder Vortherapien unvollständig sein bzw. fehlen können. Außerdem unterliegt die Einschätzung der Schwere und Einteilung des Netzhautbefalls einer gewissen Subjektivität des jeweiligen Untersuchers bzw. Arztes. Daher erfolgte eine Neubewertung aller vorhandenen fluoreszenzangiographischen Bilder anhand aussagekräftiger und validierter Beispielbilder durch eine einzelne Person. Von 20 Augen (20,8 %) waren keine fluoreszenzangiographischen Bilder in der Datenbank vorhanden. Eine Bewertung der Netzhautmorphologie konnte in diesen Fällen nicht erfolgen.

Die in 37,5 % der Augen dokumentierten Vortherapien erzeugen eine gewisse Inhomogenität. Diesen inhomogenen Startbedingungen wirkt die Tatsache entgegen, dass sich die therapeutischen Interventionen in der vorliegenden Arbeit allesamt nach der an der UMG gültigen SOP zur Behandlung der CCS richteten.

Wegen des langen Zeitrahmens, den diese Arbeit umspannt, sind OCT-Werte zweier unterschiedlicher OCT-Geräte berücksichtigt worden. Um diese miteinander vergleichen zu können, erfolgte die Umrechnung der Cirrus-Werte anhand einer dazu bereits publizierten Formel (Krebs et al. 2011).

Durch die retrospektive Einteilung der Beobachtungszeiträume kann es zwischen den einzelnen Therapieauswertungen zu zeitlichen Überschneidungen gekommen sein, sodass eine Abnahme der SRF bzw. eine Verbesserung des Visus ggf. der falschen Therapieform zugeordnet wird. Aufgrund der stufenartig aufgebauten Therapie betrifft die Überschneidung jedoch bei den mittels Eplerenon und MPL behandelten Augen nur die späteren Beobachtungszeiträume („f5“ und „f6“), in denen eine Wirkung, sofern durch die jeweilige Therapie ausgelöst, bereits eingetreten sein sollte. Die PDT-Gruppe ist frei von Überschneidungen. Diese Umstände wurden in der Diskussion der Therapieergebnisse berücksichtigt, indem das Augenmerk vor allem auf die Beobachtungszeiträume „f1“, „f2“ und „f3“ gelegt wurde. Dennoch sahen wir daher von Signifikanztestungen bezüglich der

absoluten Netzhautdickenreduktion zwischen den einzelnen Beobachtungszeiträumen ab, wie es in anderen Arbeiten häufig erfolgt.

Zur Klärung der Signifikanzfrage wären prospektive Arbeiten vonnöten.

Insgesamt erreicht die vorliegende retrospektive Datenanalyse nicht den höchstmöglichen Evidenzgrad. Durch die oben genannten Maßnahmen wurde jedoch erfolgreich versucht, die Fehlerquellen so gering wie möglich zu halten.

5 Zusammenfassung

Die CCS ist die vierthäufigste zu einem Makulaödem führende Netzhauterkrankung. Sie betrifft vor allem Menschen im berufstätigen Alter und führt zu einer akuten und einschränkenden Sehverschlechterung. Normalerweise hat die akut einsetzende CCS einen guten Spontanverlauf. In nicht wenigen Fällen bildet sich das Makulaödem jedoch nicht spontan zurück und der Visus erholt sich nicht. Dann spricht man von einer chronischer CCS.

In den letzten Jahren wurden medikamentöse und interventionelle Therapieansätze vorgeschlagen, die auch an der Augenklinik der Universitätsmedizin Göttingen angewendet wurden. Bisher finden alle Anwendung im Off-Label-Verfahren statt.

Um einen Überblick über den variablen Verlauf der Erkrankung zu geben und eine Aussage über die Wertigkeit der unterschiedlichen therapeutischen Verfahren zu treffen, werteten wir retrospektiv funktionelle und morphologische Parameter bei Patienten mit chronischer CCS anhand der Akten und des Fotoarchivs aus.

Zwischen Januar 2015 und Dezember 2016 konnten insgesamt 96 Augen von 80 Patienten identifiziert werden, weshalb die vorliegende Arbeit zu den wenigen mit einem großen Patientenkollektiv zählt. Trotz des retrospektiven Charakters zeigten sich deutliche Ergebnisse. Wie angenommen kann es trotz länger bestehender, chronischer Erkrankung zu einer Verbesserung der Netzhautmorphologie kommen. Der zu Untersuchungsbeginn bereits deutlich reduzierte durchschnittliche Visus nahm im Verlauf zwar zu, konnte aber keine vollständige Erholung erreichen. Im langfristigen Verlauf zeigte sich sogar eine Verschlechterung.

Von den drei identifizierten Therapieformen war die PDT am erfolgsversprechendsten mit der größten Wirkung für die Abnahme der zentralen Netzhautdicke und einer Zunahme der zentralen Sehschärfe. Auch die MPL konnte für beide Zielparameter vielversprechende Ergebnisse erzielen. Aufgrund neu publizierter Daten ist im Jahr 2020 die Empfehlung zur Behandlung der CCS mit Eplerenon außerhalb von groß angelegten Studien zurückgezogen worden. Auch die klinikinterne Leitlinie der UMG wurde dahingehend geändert. Die Ergebnisse dieser Arbeit reihen sich ein, zeigte sich doch unter Eplerenon der geringste Einfluss auf SRF und Visus.

Unter Berücksichtigung der Netzhautmorphologie sahen wir ebenfalls relevante Ergebnisse. Es konnte deutlich gezeigt werden, dass ein Therapieansprechen vom Ausmaß des RPE-Schadens abhängt. In unserem Kollektiv, in dem wir lediglich Patienten mit chronischer CCS

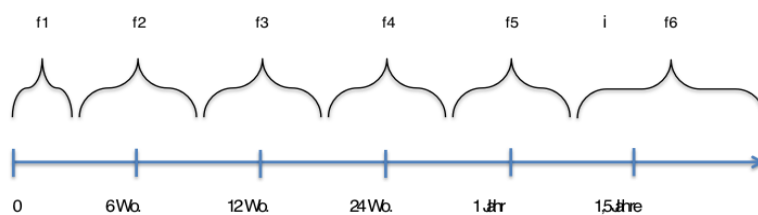
betrachteten, war die diffuse Form erwartungsgemäß am häufigsten und mit dem schlechtesten Endergebnis für ein Therapieansprechen assoziiert. Ein Ziel sollte daher sein, den Krankheitsprozess so früh wie möglich aufzuhalten, um ein Chronifizieren und somit diffuse Schäden zu vermeiden.

Weitere prospektive Arbeiten mit einheitlichen Studienprotokollen und großen Fallzahlen sollten in Zukunft die Wirksamkeit und Sicherheit der PDT und des MPL bestätigen, um eine regelhafte Übernahme der Therapiekosten durch die Krankenkassen zu gewährleisten.

6 Anhang

Tabelle A1 Visus Umrechnungstabelle nach Khoshnood et al. 2010

Visus (Dezimalzahl)	Visus (LogMAR)
1,0	0,0
0,8	0,1
0,63	0,2
0,5	0,3
0,4	0,4
0,33	0,5
0,25	0,6
0,2	0,7
0,16	0,8
0,125	0,9
0,1	1,0
0,08	1,1



Festlegen der Zeiträume:

Zunächst wurden Beobachtungsintervalle definiert (0 Tage, 6 Wo., 12 Wo., 24 Wo., 1 Jahr und 1,5 Jahre, > 1,5 Jahre). Um der klinischen Realität Rechnung zu tragen, dass nicht alle Patienten exakt zu diesen Zeiten gesehen werden, wurden um die Stichtage gleichmäßige Beobachtungszeiträume festgelegt. Diese wurden ausgehend von der Anzahl der Tage zwischen den Beobachtungsintervallen berechnet (1 Woche à 7 Tage, Beispiel: 6 Wochen = 42 Tage, 12 Wochen = 84 Tage $(42+84)/2=63$ à Grenze zwischen 6 und 12 Wo.)

Beobachtungszeiträume:

f1= 0-21 Tage
 f2= 22-63 Tage
 f3= 64-126 Tage
 f4= 127-266 Tage
 f5= 267-448 Tage
 f6> 448 Tage

Abbildung A1 Einteilung der Beobachtungszeiträume. Die Einteilung der Behandlungszeiträume erfolgte ebenso. Das Datum des Behandlungstags wurde dabei als neuer Referenzzeitpunkt definiert. Bei mehrfachen Visiten innerhalb eines Beobachtungszeitraums wurden die entsprechenden Parameter gemittelt und als Durchschnitt in die Auswertung übernommen

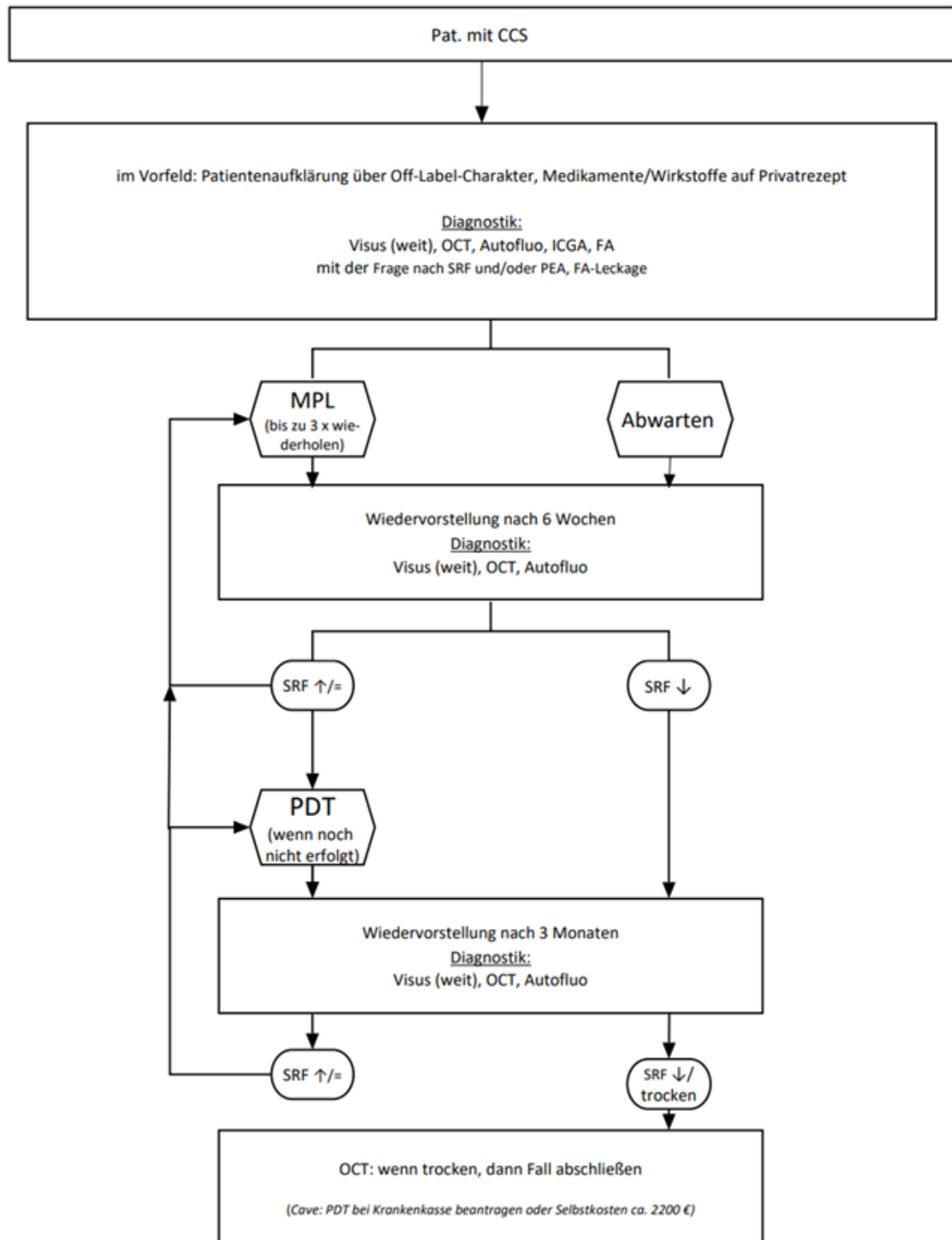


Abbildung A2 Schematische Darstellung der SOP der UMG (Stand 2020).

7 Literaturverzeichnis

- Abalem MF, Machado MC, Santos HNVD, Garcia R, Helal J, Carricondo PC, Pimentel SLG, Monteiro MLR, Qian CX, Bronstein MD, Fragoso MCVB (2016): Choroidal and Retinal Abnormalities by Optical Coherence Tomography in Endogenous Cushing's Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 7, 154
- Ahnouh-Zabsonre A, Quaranta M, Mauget-Faÿsse M (2004): Prevalence of Helicobacter pylori in central serous chorioretinopathy and diffuse retinal epitheliopathy: a complementary study. *J Fr Ophthalmol* 27, 1129–1133
- Annesley WH, Augsburger JJ, Shakin JL (1981): Ten year follow-up of photocoagulated central serous choroidopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 79, 335–346
- Araki T, Ishikawa H, Iwahashi C, Niki M, Mitamura Y, Sugimoto M, Kondo M, Kinoshita T, Nishi T, Ueda T, et al. (2019): Central serous chorioretinopathy with and without steroids: A multicenter survey. *PLOS ONE* 14, e0213110
- Arf S, Hocaoglu M, Sayman Muslubas I, Karacorlu M (2017): Efficacy of reduced-fluence photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy associated with combined serous retinal detachment and fovea-involving pigment epithelial detachment. *Int Ophthalmol* 37, 483–489
- 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
- Balaratnasingam C, Freund KB, Tan AM, Mrejen S, Hunyor AP, Keegan DJ, Dansingani KK, Dayani PN, Barbazetto IA, Sarraf D, et al. (2016): Bullous Variant of Central Serous Chorioretinopathy: Expansion of Phenotypic Features Using Multimethod Imaging. *Ophthalmology* 123, 1541–1552
- Baraki H, Feltgen N, Roeder J, Hoerauf H, Klatt C (2010): Chorioretinopathia centralis serosa (CCS). *Der Ophthalmologe* 107, 479–493
- Baran NV, Gürlü VP, Esgin H (2005): Long-term macular function in eyes with central serous chorioretinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 33, 369–372
- Behar-Cohen F, Celerier I, Bousquet E, Jeanny J-C, Jaisser F, Farman N (2013): Mineralocorticoid receptor antagonists for the treatment of central serous chorioretinopathy: Mechanistic rationale. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54, 6360–6360
- Bennett G (1955): Central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol* 39, 605–618
- Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BAV), 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): Stand Dezember 2020. *Ophthalmologe*
- Beubler E: Kompendium der Pharmakologie: gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis. 2. Aufl; Springer, Wien 2007

- Bousquet E, Beydoun T, Zhao M, Hassan L, Offret O, Behar-Cohen F (2013): Mineralocorticoid receptor antagonism in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina (Philadelphia, Pa)* 33, 2096–2102
- Bousquet E, Beydoun T, Rothschild P-R, Bergin C, Zhao M, Batista R, Brandely M-L, Couraud B, Farman N, Gaudric A, et al. (2015): Spironolactone for nonresolving central serous chorioretinopathy. *Retina* 35, 2505–2515
- Bousquet E, Bonnin S, Mrejen S, Krivosic V, Tadayoni R, Gaudric A (2018): Optical coherence tomography angiography of flat irregular pigment epithelium detachment in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina (Philadelphia, Pa)* 38, 629–638
- Bouzas EA, Scott MH, Mastorakos G, Chrousos GP, Kaiser-Kupfer MI (1993): Central serous chorioretinopathy in endogenous hypercortisolism. *Arch Ophthalmol* 111, 1229–1233
- Bouzas EA, Karadimas P, Pournaras CJ (2002): Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. *Surv Ophthalmol* 47, 431–448
- Breukink MB, Dingemans AJ, den Hollander AI, Keunen JE, MacLaren RE, Fauser S, Querques G, Hoyng CB, Downes SM, Boon CJ (2017): Chronic central serous chorioretinopathy: long-term follow-up and vision-related quality of life. *Clin Ophthalmol* 11, 39–46
- Brinkmann R, Schüle G, Neumann J, Framme C, Pörksen E, Elsner H, Theisen-Kunde D, Roeder J, Birngruber R (2006): Selektive Retinatherapie. *Ophthalmologie* 103, 839–849
- Bujarborua D, Chatterjee S, Choudhury A, Bori G, Sarma AK (2005): Fluorescein angiographic features of asymptomatic eyes in central serous chorioretinopathy. *Retina* 25, 422–429
- Bujarborua D, Nagpal PN, Deka M (2010): Smokestack leak in central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248, 339–351
- Büttner M, Luger B, Abou Moulig W, Junker B, Framme C, Jacobsen C, Knoll K, Pielen A, SRT Study Group (2021): Selective retina therapy (SRT) in patients with therapy refractory persistent acute central serous chorioretinopathy (CSC): 3 months functional and morphological results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 259, 1401–1410
- Cakir B, Fischer F, Ehlken C, Bühler A, Stahl A, Schlunck G, Böhringer D, Agostini H, Lange C (2016): Clinical experience with eplerenone to treat chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 254, 2151–2157
- Cakir B, Agostini H, Lange C (2019): Treatment of central serous chorioretinopathy with mineralocorticoid receptor antagonists. *Ophthalmologie* 116, 189–200
- Castro-Correia J, Coutinho MF, Rosas V, Maia J (1992): Long-term follow-up of central serous retinopathy in 150 patients. *Doc Ophthalmol* 81, 379–386
- Chan W-M, Lam DSC, Lai TYY, Tam BSM, Liu DTL, Chan CKM (2003): Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. *Br J Ophthalmol* 87, 1453–1458

- Chan W-M, Lai TYY, Lai RYK, Tang EWH, Liu DTL, Lam DSC (2008): Safety enhanced photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: one-year results of a prospective study. *Retina* 28, 85–93
- Chen S-N, Hwang J-F, Tseng L-F, Lin C-J (2008): Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy with juxtafoveal leakage. *Ophthalmology* 115, 2229–2234
- Chin EK, Almeida DR, Roybal CN, Niles PI, Gehrs KM, Sohn EH, Boldt HC, Russell SR, Folk JC (2015): Oral mineralocorticoid antagonists for recalcitrant central serous chorioretinopathy. *Clin Ophthalmol* 9, 1449–1456
- Choudhry N, Giani A, Miller JW (2010): Fundus Autofluorescence in Geographic Atrophy: A Review. *Seminars in Ophthalmology* 25, 206–213
- Chung Y-R, Seo EJ, Lew HM, Lee KH (2013): Lack of positive effect of intravitreal bevacizumab in central serous chorioretinopathy: meta-analysis and review. *Eye* 27, 1339–1346
- Clarke C, Smith SV, Lee AG (2017): A rare association: Cushing disease and central serous chorioretinopathy. *Can J Ophthalmol* 52, e77–e79
- Cordes FC (1944): A Type of Foveo-Macular Retinitis Observed in the U. S. Navy. *American Journal of Ophthalmology* 27, 803–816
- Cunningham ET, Alfred PR, Irvine AR (1996): Central serous chorioretinopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Ophthalmology* 103, 2081–2090
- Daniele S, Schepens CL, Daniele C, Angeletti G (1995): Fundus abnormalities in Cushing's disease: a preliminary report. *Ophthalmologica* 209, 88–91
- 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
- Daruich A, Matet A, Behar-Cohen F (2017): Central Serous Chorioretinopathy. *Dev Ophthalmol* 58, 27–38
- Delori FC, Goger DG, Hammond BR, Snodderly DM, Burns SA (2001): Macular pigment density measured by autofluorescence spectrometry: comparison with reflectometry and heterochromatic flicker photometry. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 18, 1212–1230
- Dhirani NA, Yang Y, Somani S (2017): Long-term outcomes in half-dose verteporfin photodynamic therapy for chronic central serous retinopathy. *Clin Ophthalmol* 11, 2145–2149
- Dithmar S, Holz FG: *Fluoreszenzangiographie in der Augenheilkunde: Fluoreszein-Angiographie, Indozyaningrün-Angiographie, Fundus-Autofluoreszenz*. Springer Medizin, Heidelberg 2008
- Doyle J, Gupta B, Tahir I (2018): Long term outcomes for patients treated with half-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: a case series. *Int J Ophthalmol* 11, 333–336
- Drexler W, Morgner U, Ghanta RK, Kärtner FX, Schuman JS, Fujimoto JG (2001): Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nat Med* 7, 502–507

- Eandi C, Ober M, Iranmanesh R, Peiretti E, Yannuzzi L (2005): Acute central serous chorioretinopathy and fundus autofluorescence. *Retina* 25, 989–993
- Efferth T: *Molekulare Pharmakologie und Toxikologie: biologische Grundlagen von Arzneimitteln und Giften* (Springer-Lehrbuch). Springer, Berlin 2006
- Ell C, Baumgartner R, Gossner L, Häußinger K, Iro H, Jocham D, Szeimies R-M (2000): Photodynamische Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 3337–3343
- Elsner H, Pörksen E, Klatt C, Bunse A, Theisen-Kunde D, Brinkmann R, Birngruber R, Laqua H, Roeder J (2006): Selective retina therapy in patients with central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244, 1638–1645
- Eom Y, Oh J, Kim S-W, Huh K (2012): Systemic factors associated with central serous chorioretinopathy in Koreans. *Korean J Ophthalmol* 26, 260–264
- Ersoz MG, Arf S, Hocaoglu M, Muslubas IS, Karacorlu M (2019): Patient characteristics and risk factors for central serous chorioretinopathy: an analysis of 811 patients. *British Journal of Ophthalmology* 103, 725–729
- Esposti PL, Fruschelli M, Denaro R, Esposti G (2018): Evaluation of Chronic Central Serous Chorioretinopathy after Subthreshold Yellow Micropulse Diode Laser Photostimulation at a Wavelength of 577 nm. *Journal of Clinical & Experimental Ophthalmology* 09
- Ficker L, Vafidis G, While A, Leaver P (1988): Long-term follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol* 72, 829–834
- Fok ACT, Chan PPM, Lam DSC, Lai TYY (2011): Risk factors for recurrence of serous macular detachment in untreated patients with central serous chorioretinopathy. *Ophthalmic Res* 46, 160–163
- Framme C, Walter A, Gabler B, Roeder J, Sachs HG, Gabel V-P (2005): Fundus autofluorescence in acute and chronic-recurrent central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 83, 161–167
- Friberg TR, Eller AW (1990): Serous retinal detachment resembling central serous chorioretinopathy following organ transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 228, 305–309
- Gäcke HC, Lang GE, Freissler KA, Lang GK (1998): Central serous chorioretinopathy. Clinical, fluorescein angiography and demographic aspects. *Ophthalmologie* 95, 529–533
- Garg S, Dada T, Talwar D, Biswas N (1997): Endogenous cortisol profile in patients with central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 81, 962–964
- Gass JD, Little H (1995): Bilateral bullous exudative retinal detachment complicating idiopathic central serous chorioretinopathy during systemic corticosteroid therapy. *Ophthalmology* 102, 737–747
- Gass JDM (1967): Pathogenesis of Disciform Detachment of the Neuroepithelium: II. Idiopathic Central Serous Choroidopathy. *American Journal of Ophthalmology* 63, 587/15-615/43

- Gelber GS, Schatz H (1987): Loss of vision due to central serous chorioretinopathy following psychological stress. *Am J Psychiatry* 144, 46–50
- Gilbert CM, Owens SL, Smith PD, Fine SL (1984): Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 68, 815–820
- Giusti C (2004): Association of *Helicobacter pylori* with central serous chorioretinopathy: hypotheses regarding pathogenesis. *Med Hypotheses* 63, 524–527
- Goldhagen BE, Goldhardt R (2017): Diagnosed a Patient with Central Serous Chorioretinopathy? Now What?: Management of Central Serous Chorioretinopathy. *Curr Ophthalmol Rep* 5, 141–148
- Graefe A v (1866): Kürzere Abhandlungen, Notizen und casuistische Mittheilungen vermischten Inhalts. *Archiv für Ophthalmologie* 12, 100–277
- Haimovici R, Rumelt S, Melby J (2003): Endocrine abnormalities in patients with central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 110, 698–703
- Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, Lehrfeld T, Wellik S, Central Serous Chorioretinopathy Case-Control Study Group (2004): Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology* 111, 244–249
- Harrington DO (1947): Ocular manifestations of psychosomatic disorders. *JAMA* 133, 669–675
- Iacono P, Parodi MB, Falcomatà B, Bandello F (2016): Central Serous Chorioretinopathy Treatments: A Mini Review. *ORE* 55, 76–83
- Ie D, Yannuzzi LA, Spaide RF, Rabb MF, Blair NP, Daily MJ (1993): Subretinal exudative deposits in central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 77, 349–353
- Iida T, Yannuzzi LA, Spaide RF, Borodoker N, Carvalho CA, Negrao S (2003): Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina (Philadelphia, Pa)* 23, 1–7; quiz 137–138
- Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF (2009): Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina (Philadelphia, Pa)* 29, 1469–1473
- Inagaki K, Ohkoshi K, Ohde S (2012): Spectral-domain optical coherence tomography imaging of retinal changes after conventional multicolor laser, subthreshold micropulse diode laser, or pattern scanning laser therapy in Japanese with macular edema. *Retina (Philadelphia, Pa)* 32, 1592–1600
- Inagaki K, Shuo T, Katakura K, Ebihara N, Murakami A, Ohkoshi K (2015): Sublethal Photothermal Stimulation with a Micropulse Laser Induces Heat Shock Protein Expression in ARPE-19 Cells. *J Ophthalmol* 2015, 729792
- Jain AK, Kaines A, Schwartz S (2010): Bilateral central serous chorioretinopathy resolving rapidly with treatment for obstructive sleep apnea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248, 1037–1039

- Jain IS, Singh K (1966): Maculopathy a corticosteroid side-effect. *J All India Ophthalmol Soc* 14, 250–252
- Jirarattanasopa P, Ooto S, Tsujikawa A, Yamashiro K, Hangai M, Hirata M, Matsumoto A, Yoshimura N (2012): Assessment of macular choroidal thickness by optical coherence tomography and angiographic changes in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 119, 1666–1678
- Khoshnood B, Mesbah M, Jeanbat V, Lafuma A, Berdeaux G (2010): Transforming scales of measurement of visual acuity at the group level. *Ophthalmic Physiol Opt* 30, 816–823
- Kim YT, Kang SW, Bai KH (2011): Choroidal thickness in both eyes of patients with unilaterally active central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)* 25, 1635–1640
- 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
- Kon Y, Iida T, Maruko I, Saito M (2008): The optical coherence tomography-ophthalmoscope for examination of central serous chorioretinopathy with precipitates. *Retina (Philadelphia, Pa)* 28, 864–869
- Krebs I, Hagen S, Smretschnig E, Womastek I, Brannath W, Binder S (2011): Conversion of Stratus optical coherence tomography (OCT) retinal thickness to Cirrus OCT values in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 95, 1552–1554
- Lanzetta P, Furlan F, Morgante L, Veritti D, Bandello F (2008): Nonvisible subthreshold micropulse diode laser (810 nm) treatment of central serous chorioretinopathy. A pilot study. *Eur J Ophthalmol* 18, 934–940
- Lehmann M, Wolff B, Vasseur V, Martinet V, Manasseh N, Sahel JA, Mauget-Faÿsse M (2013): Retinal and choroidal changes observed with „En face“ enhanced-depth imaging OCT in central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 97, 1181–1186
- Leisser C, Hirnschall N, Hackl C, Plasenzotti P, Findl O (2016): Eplerenone in patients with chronic recurring central serous chorioretinopathy. *Eur J Ophthalmol* 26, 479–484
- Liegl R, Ulbig MW (2014): Central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica* 232, 65–76
- Liew G, Quin G, Gillies M, Fraser-Bell S (2013): Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology. *Clin Experiment Ophthalmol* 41, 201–214
- Lim JI, Glassman AR, Aiello LP, Chakravarthy U, Flaxel CJ, Spaide RF, Macula Society CSC Collaborative Study Group, Research and Education Committee and Website Committee (2014): Collaborative retrospective macula society study of photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 121, 1073–1078
- Liu B, Deng T, Zhang J (2016): Risk factors for central serous chorioretinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Retina (Philadelphia, Pa)* 36, 9–19
- Liu Y, Li L, Zhu EY, Yuan Y, Wang W, Xu G (2019a): A two-year study of diffused retinal pigment epitheliopathy treated with half-dose photodynamic therapy guided by simultaneous angiography and optical coherence tomography. *Eye (Lond)* 33, 737–745

- Liu Y, Wang X, Zhu M, Xu G, Li L (2019b): Choroidal neovascularization emerged right from the focal choroidal excavation in eyes with central serous chorioretinopathy post half-dose photodynamic therapy: a case report. *BMC Ophthalmol* 19, 68
- Loo RH, Scott IU, Flynn HW, Gass JDM, Murray TG, Lewis ML, Rosenfeld PJ, Smiddy WE (2002): Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina (Philadelphia, Pa)* 22, 19–24
- Lotery A, Sivaprasad S, O’Connell A, Harris RA, Culliford L, Ellis L, Cree A, Madhusudhan S, Behar-Cohen F, Chakravarthy U, et al. (2020): Eplerenone for chronic central serous chorioretinopathy in patients with active, previously untreated disease for more than 4 months (VICI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 395, 294–303
- Luttrull JK, Sramek C, Palanker D, Spink CJ, Musch DC (2012): Long-term safety, high-resolution imaging, and tissue temperature modeling of subvisible diode micropulse photocoagulation for retinovascular macular edema. *Retina (Philadelphia, Pa)* 32, 375–386
- Ma DJ, Park UC, Kim ET, Yu HG (2018): Choroidal vascularity changes in idiopathic central serous chorioretinopathy after half-fluence photodynamic therapy. *PLoS ONE* 13, e0202930
- Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Sekiryu T (2011): Subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina (Philadelphia, Pa)* 31, 1603–1608
- Maruko I, Koizumi H, Hasegawa T, Arakawa H, Iida T (2017): Subthreshold 577 nm micropulse laser treatment for central serous chorioretinopathy. *PLoS One* 12, e0184112
- Matet A, Daruich A, Zola M, Behar-Cohen F (2018): Risk factors for recurrences of central serous chorioretinopathy. *Retina (Philadelphia, Pa)* 38, 1403–1414
- Maumenee AE (1965): Macular diseases: Clinical manifestations. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 69, 605–613
- Mayo GL, Tolentino MJ (2005): Central Serous Chorioretinopathy in Pregnancy. *New England Journal of Medicine* 353, e6
- Mitarai K, Gomi F, Tano Y (2006): Three-dimensional optical coherence tomographic findings in central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244, 1415–1420
- Nicholson B, Noble J, Forooghian F, Meyerle C (2013): Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. *Surv Ophthalmol* 58, 103–126
- O’Keefe JH, Abuissa H, Pitt B (2008): Eplerenone improves prognosis in postmyocardial infarction diabetic patients with heart failure: results from EPHEBUS. *Diabetes Obes Metab* 10, 492–497
- Panozzo G, Parolini B, Gusson E, Mercanti A, Pinackatt S, Bertoldo G, Pignatto S (2004): Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol* 19, 13–20
- Pare JR, Guo Y, Schechter-Perkins EM (2014): The evaluation of acute vision loss: central serous chorioretinopathy. *Am J Emerg Med* 32, 396.e3–4
- Peiretti E, Ferrara DC, Caminiti G, Mura M, Hughes J (2015): Choroidal neovascularization in caucasian patients with longstanding central serous chorioretinopathy. *Retina (Philadelphia, Pa)* 35, 1360–1367

- Piccolino FC, Borgia L (1994): Central serous chorioretinopathy and indocyanine green angiography. *Retina* 14, 231–242
- Piccolino FC, de la Longrais RR, Ravera G, Eandi CM, Ventre L, Abdollahi A, Manea M (2005): The foveal photoreceptor layer and visual acuity loss in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 139, 87–99
- Piccolino FC, De La Longrais RR, Manea M, Cicinelli S (2008): Posterior cystoid retinal degeneration in central serous chorioretinopathy. *Retina (Philadelphia, Pa)* 28, 1008–1012
- Pichi F, Carrai P, Ciardella A, Behar-Cohen F, Nucci P, Central Serous Chorioretinopathy Study Group (2016): Comparison of two mineralcorticosteroids receptor antagonists for the treatment of central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol*
- Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, DiCarlo L, Mukherjee R, EPHESUS Investigators (2008): Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *Circulation* 118, 1643–1650
- Quillen DA, Gass DM, Brod RD, Gardner TW, Blankenship GW, Gottlieb JL (1996): Central serous chorioretinopathy in women. *Ophthalmology* 103, 72–79
- Rabiolo A, Bandello F (2020): Eplerenone is not superior to placebo for chronic central serous chorioretinopathy. *Lancet* 395, 252–253
- 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 (Philadelphia, Pa)* 38, 962–969
- Reibaldi M, Cardascia N, Longo A, Furino C, Avitabile T, Faro S, Sanfilippo M, Russo A, Uva MG, Munno F, et al. (2010): Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 149, 307-315.e2
- Rijssen TJ van, Dijk EHC van, Scholz P, Breukink MB, Blanco-Garavito R, Souied EH, Keunen JEE, MacLaren RE, Querques G, Fauser S, et al. (2019): Focal and Diffuse Chronic Central Serous Chorioretinopathy Treated With Half-Dose Photodynamic Therapy or Subthreshold Micropulse Laser: PLACE Trial Report No. 3. *American Journal of Ophthalmology* 205, 1–10
- Roider J (2006): Selektive Retina Therapie – SRT. *Ophthalmologe* 103, 837–838
- Roider J, Hillenkamp F, Flotte T, Birngruber R (1993): Microphotocoagulation: selective effects of repetitive short laser pulses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 8643–8647
- Roisman L, Magalhães FP, Lavinsky D, Moraes N, Hirai FE, Cardillo JA, Farah ME (2013): Micropulse diode laser treatment for chronic central serous chorioretinopathy: a randomized pilot trial. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 44, 465–470
- Ross A, Ross AH, Mohamed Q (2011): Review and update of central serous chorioretinopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 22, 166–173
- Sadda SR (2020): Lack of efficacy of eplerenone for treatment of active central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)* 34, 1489–1490

- Sahu DK, Namperumalsamy P, Hilton GF, de Sousa NF (2000): Bullous variant of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 84, 485–492
- Salehi M, Wenick AS, Law HA, Evans JR, Gehlbach P (2015): Interventions for central serous chorioretinopathy: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* CD011841
- Sartini F, Figus M, Nardi M, Casini G, Posarelli C (2019): Non-resolving, recurrent and chronic central serous chorioretinopathy: available treatment options. *Eye (Lond)* 33, 1035–1043
- Schatz H, Yannuzzi LA, Gitter KA (1977): Subretinal neovascularization following argon laser photocoagulation treatment for central serous chorioretinopathy: complication or misdiagnosis? *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 83, 893–906
- Schlötzer-Schrehardt U, Viestenz A, Naumann GOH, Laqua H, Michels S, Schmidt-Erfurth U (2002): Dose-related structural effects of photodynamic therapy on choroidal and retinal structures of human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240, 748–757
- Schmidt-Erfurth U, Hasan T (2000): Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 45, 195–214
- Scholz P, Altay L, Fauser S (2016): Comparison of subthreshold micropulse laser (577 nm) treatment and half-dose photodynamic therapy in patients with chronic central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)* 30, 1371–1377
- Scholz P, Altay L, Fauser S (2017): A Review of Subthreshold Micropulse Laser for Treatment of Macular Disorders. *Adv Ther* 34, 1528–1555
- Schwartz R, Habet-Wilner Z, Martinez MR, Nutman A, Goldenberg D, Cohen S, Shulman S, Guzner-Gur H, Loewenstein A, Goldstein M (2017): Eplerenone for chronic central serous chorioretinopathy—a randomized controlled prospective study. *Acta Ophthalmol* 95, e610–e618
- Shields CL, Honavar SG, Shields JA, Cater J, Demirci H (2001): Circumscribed choroidal hemangioma: clinical manifestations and factors predictive of visual outcome in 200 consecutive cases. *Ophthalmology* 108, 2237–2248
- Shields CL, Pellegrini M, Ferenczy SR, Shields JA (2014): Enhanced depth imaging optical coherence tomography of intraocular tumors: from placid to seasick to rock and rolling topography—the 2013 Francesco Orzalesi Lecture. *Retina (Philadelphia, Pa)* 34, 1495–1512
- Shinojima A, Sawa M, Sekiryu T, Oshima Y, Mori R, Hara C, Sugano Y, Kato A, Asato H, Yuzawa M, et al. (2017): A Multicenter Randomized Controlled Study of Antioxidant Supplementation with Lutein for Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmologica* 237, 159–166
- Son BK, Kim K, Kim ES, Yu S-Y (2019): Long-Term Outcomes of Full-Fluence and Half-Fluence Photodynamic Therapy for Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmologica* 241, 105–115
- Spahn C, Wiek J, Burger T (2004): Operationalisierte psychodynamische Diagnostik (OPD) bei Patienten mit Chorioretinopathia centralis serosa. *Psychother Psych Med* 54, 52–57

- Spaide RF: Central Serous Chorioretinopathy. In: Holz FG, Spaide RF (Hrsg.): Medical Retina (Essentials in Ophthalmology). Springer, Berlin, Heidelberg 2005, 77–93
- Spaide RF, Klancnik JM (2005): Fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 112, 825–833
- Spaide RF, Campeas L, Haas A, Yannuzzi LA, Fisher YL, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, Orlock DA (1996a): Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 103, 2070–2079; discussion 2079–2080
- Spaide RF, Hall L, Haas A, Campeas L, Yannuzzi LA, Fisher YL, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, Orlock DA (1996b): Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* 16, 203–213
- Strauss O (2005): The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev* 85, 845–881
- Striebe N-A, Feltgen N, Khattab MH, Spier L, Callizo J, Bemme S, Hoerauf H, van Oterendorp C (2018): Hat der Mikropuls-laser bei chronischer CCS einen Effekt? *Ophthalmologie* 116, 850–856
- Teke MY, Elgin U, Nalcacioglu-Yuksekkaya P, Sen E, Ozdal P, Ozturk F (2014): Comparison of autofluorescence and optical coherence tomography findings in acute and chronic central serous chorioretinopathy. *Int J Ophthalmol* 7, 350–354
- Tittl MK, Spaide RF, Wong D, Pilotto E, Yannuzzi LA, Fisher YL, Freund B, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA (1999): Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 128, 63–68
- Tsai D-C, Chen S-J, Huang C-C, Chou P, Chung C-M, Huang P-H, Lin S-J, Chen J-W, Chen T-J, Leu H-B, Chan W-L (2013): Epidemiology of idiopathic central serous chorioretinopathy in Taiwan, 2001–2006: a population-based study. *PLoS ONE* 8, e66858
- Tseng C-C, Chen S-N (2015): Long-term efficacy of half-dose photodynamic therapy on chronic central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 99, 1070–1077
- van Dijk EHC, Fauser S, Breukink MB, Blanco-Garavito R, Groenewoud JMM, Keunen JEE, Peters PJH, Dijkman G, Souied EH, MacLaren RE, et al. (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
- van Rijssen TJ, van Dijk EHC, Scholz P, Breukink MB, Dijkman G, Peters PJH, Tsonaka R, MacLaren RE, Downes SM, Fauser S, et al. (2020): Crossover to Photodynamic Therapy or Micropulse Laser After Failure of Primary Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy: The REPLACE Trial. *Am J Ophthalmol* 216, 80–89
- van Rijssen TJ, van Dijk EHC, Scholz P, Breukink MB, Dijkman G, Peters PJH, Tsonaka R, Keunen JEE, MacLaren RE, Hoyng CB, et al. (2021): Long-term follow-up of chronic central serous chorioretinopathy after successful treatment with photodynamic therapy or micropulse laser. *Acta Ophthalmol*

- Vilela M, Mengue C (2020): Central Serous Chorioretinopathy Classification. *Pharmaceuticals* (Basel) 14, 26
- Wakakura M, Song E, Ishikawa S (1997): Corticosteroid-induced central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 41, 180–185
- Wang M, Sander B, la Cour M, Larsen M (2005): Clinical characteristics of subretinal deposits in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 83, 691–696
- Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prünke C, Larsen M (2008): Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 86, 126–145
- Wang MSM, Sander B, Larsen M (2002): Retinal atrophy in idiopathic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 133, 787–793
- Wood EH, Karth PA, Sanislo SR, Moshfeghi DM, Palanker DV (2017): Nondamaging retinal laser therapie for treatment of central serous chorioretinopathy: What is the Evidence? *Retina* 37, 1021–1033
- Wu CY, Riangwiwat T, Rattanawong P, Nesmith BLW, Deobhakta A (2018): Association of obstructive sleep apnea with central serous chorioretinopathy and choroidal thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina* (Philadelphia, Pa) 38, 1542–1651
- Wu Z, Wang H, An J (2021): Comparison of the efficacy and safety of subthreshold micropulse laser with photodynamic therapy for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: A meta-analysis. *Medicine* (Baltimore) 100, e25722
- Yang L, Jonas JB, Wei W (2013): Choroidal vessel diameter in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 91, e358-362
- Yannuzzi LA (1986a): Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 84, 799–845
- Yannuzzi LA (1986b): Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 84, 799–845
- Yannuzzi LA (2010): Central Serous Chorioretinopathy: A Personal Perspective. *American Journal of Ophthalmology* 149, 361-363.e1
- Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Guyer DR, Orlock DA (1992): Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. *Retina* 12, 191–223
- Yannuzzi LA, Freund KB, Goldbaum M, Scassellati-Sforzolini B, Guyer DR, Spaide RF, Maberley D, Wong DW, Slakter JS, Sorenson JA, et al. (2000): Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 107, 767–777
- Zeligs MA (1947): Central angiospastic retinopathy; a psychosomatic study of its occurrence in military personnel. *Psychosom Med* 9, 110–117
- Zhao M, Valamanesh F, Celerier I, Savoldelli M, Jonet L, Jeanny J-C, Jaisser F, Farman N, Behar-Cohen F (2010): The neuroretina is a novel mineralocorticoid target: aldosterone up-regulates ion and water channels in Müller glial cells. *FASEB J* 24, 3405–3415

- Zhao M, Célérier I, Bousquet E, Jeanny J-C, Jonet L, Savoldelli M, Offret O, Curan A, Farman N, Jaisser F, Behar-Cohen F (2012): Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest* 122, 2672–2679
- Zola M, Sivaprasad S: Central Serous Chorioretinopathy. In: *Choroidal Disorders*. Elsevier 2017, 139–159