



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

**Effekt der low-dose PDT auf die choriokapilläre Perfusion bei  
Patienten mit chronischer Chorioretinopathia centralis serosa  
(cCRCS) in der OCT-Angiographie**

Elisa Reifeltshammer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer

**Doktorin der Medizin (Dr. med.)**

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Mathias M. Maier
2. Priv.- Doz. Dr. Nikolaus Feucht

Die Dissertation wurde am 28.02.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.07.2022 angenommen.



I	Inhaltsverzeichnis	
I	<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>iii</b>
II	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
III	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
IV	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
1.	<b>Grundlagen</b> .....	<b>1</b>
1.1.	<i>Die Aderhaut</i> .....	<i>1</i>
1.1.1.	Anatomischer Aufbau der Aderhaut.....	1
1.1.2.	Funktion der Aderhaut .....	1
2.	<b>Chorioretinopathia centralis serosa</b> .....	<b>3</b>
2.1.	<i>Definition und Epidemiologie</i> .....	<i>3</i>
2.2.	<i>Risikofaktoren und Pathogenese</i> .....	<i>3</i>
2.3.	<i>CRCS als pachychoroidale Erkrankung</i> .....	<i>5</i>
2.4.	<i>Klassifikation und Klinik der Chorioretinopathia centralis serosa</i> .....	<i>6</i>
2.4.1.	Akute CRCS .....	7
2.4.2.	Chronische CRCS .....	8
2.4.3.	Komplikationen.....	9
2.5.	<i>Standarddiagnostik</i> .....	<i>9</i>
2.5.1.	Fundoskopische Befunde.....	9
2.5.2.	Optische Kohärenztomographie .....	10
2.5.3.	Fundusautofluoreszenz.....	12
2.5.4.	Fluoreszein-Angiographie .....	13
2.5.5.	Indocyanin-Grün-Angiographie .....	13
2.6.	<i>Optische Kohärenztomographie-Angiographie (OCTA)</i> .....	<i>14</i>
2.6.1.	Grundlagen der OCTA.....	14
2.7.	<i>Therapie</i> .....	<i>14</i>

2.7.1.	Behandlungsziele .....	15
2.7.2.	Therapiealgorithmus .....	15
2.7.3.	Laser-assistierte Therapieformen .....	16
<b>3.</b>	<b>Fragestellung der Studie.....</b>	<b>18</b>
<b>4.</b>	<b>Patienten und Methoden .....</b>	<b>19</b>
4.1.	<i>Studiendesign .....</i>	<i>19</i>
4.2.	<i>Probanden .....</i>	<i>19</i>
4.2.1.	Rekrutierung.....	19
4.2.2.	Deskriptive Daten .....	19
4.2.3.	Methoden.....	19
4.2.4.	Amsler-Test.....	20
4.2.5.	Fundusphoto.....	20
4.2.6.	OCT .....	20
4.2.7.	Fundusautofluoreszenz.....	21
4.2.8.	OCT- Angiographie.....	21
4.3.	<i>Statistische Auswertung .....</i>	<i>22</i>
<b>5.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>24</b>
5.1.	<i>Deskriptive Daten .....</i>	<i>24</i>
5.1.1.	Demographische Verteilung .....	24
5.1.2.	Refraktive Verteilung.....	25
5.1.3.	Prämedikation .....	26
5.1.4.	Zeitlicher Verlauf .....	28
5.2.	<i>Strukturelle und funktionelle Veränderungen nach low-dose PDT .....</i>	<i>28</i>
5.2.1.	Choriokapilläres Flusssignal in der OCTA .....	28
5.2.2.	Choroidale Dicke.....	30
5.2.3.	Visus.....	32
5.2.4.	Metamorphopsien .....	36

5.3.	<i>Patientenbeispiel</i> .....	36
<b>6.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>40</b>
6.1.	<i>Diskussion der Ergebnisse</i> .....	41
6.1.1.	Diskussion des choriokapillären Flusssignals in der OCTA .....	41
6.1.2.	Diskussion der choroidalen Dicke .....	41
6.2.	<i>Literaturvergleich</i> .....	42
6.2.1.	Vergleich mit (Xu et al., 2017) .....	42
6.2.2.	Vergleich mit (S. Y. Chan et al., 2019) .....	43
6.2.3.	Vergleich mit (Izumi et al., 2017) .....	43
6.2.4.	Vergleich mit (Maruko et al., 2010) .....	44
6.3.	<i>Stärken der vorliegenden Arbeit</i> .....	45
6.4.	<i>Grenzen der Studie und methodische Einschränkungen</i> .....	46
6.5.	<i>Ausblick</i> .....	46
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>48</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>49</b>
<b>V</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>viii</b>
<b>VI</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>ix</b>

---

## II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Physiologische Choroiddicke .....	2
Abbildung 2: Aderhaut-Dickenmessung .....	20
Abbildung 3: Messung des Flusssignals.....	22
Abbildung 4: Demographische Daten der Patienten.....	25
Abbildung 5: Visus vor PDT Behandlung.....	26
Abbildung 6: Medikamentöse Therapieansätze .....	27
Abbildung 7: Zeitlicher Untersuchungsverlauf .....	28
Abbildung 8: Differenz aus Flussignal im belichteten Areal und im Referenzareal .....	29
Abbildung 9: Boxplot der Flusssignale im belichteten Areal und im Referenzareal .....	30
Abbildung 10: Differenz aus Aderhautdicke im belichteten Areal und im Referenzareal.....	31
Abbildung 11: Boxplot der Aderhautdicken im belichteten Areal und im Referenzareal .....	31
Abbildung 12: Visus nach PDT Behandlung .....	32
Abbildung 13: Visusdifferenz vor und nach PDT Behandlung am erkrankten Auge.....	33
Abbildung 14: Boxplot der Visusentwicklung am erkrankten Auge.....	33
Abbildung 15: Visusveränderung am behandelten Auge.....	34
Abbildung 16: Visusdifferenz am unbehandelten Auge.....	34
Abbildung 17: Visusveränderung am unbehandelten Auge.....	35
Abbildung 18: Boxplot der Visusentwicklung am unbehandelten Auge.....	35
Abbildung 19: Patientenbeispiel .....	38

### III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten der Patienten .....	24
Tabelle 2: Refraktive Patientendaten (prä PDT) .....	25
Tabelle 3: Medikamentöse Therapieansätze.....	27
Tabelle 4: Kreuztabelle Metamorphopsien am behandelten Auge .....	36

#### IV Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands
cCRCS	chronische Chorioretinopathia centralis serosa
CNV	choroidale Neovaskularisation
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EDI-OCT	Erweitertes Tiefenschärfen-OCT (engl. <i>enhanced depth imaging OCT</i> )
et al.	und andere (lat. <i>et alii</i> )
FAF	Fundusautofluoreszenz
FLA	Fluoreszein-Angiographie
HR-OCT	hochauflösendes OCT (engl. <i>high-resolution OCT</i> )
ICGA	Indocyanin-Grün-Angiographie
KI	Konfidenzintervall
MPL	Mikropuls Laser
MR-Rezeptor	Mineralokortikoid-Rezeptor
OCT	Optische Kohärenztomographie (engl. <i>optical coherence tomography</i> )
OCTA	Optische Kohärenztomographie Angiographie (engl. <i>optical coherence tomography angiography</i> )
OR	Chancenverhältnis (engl. <i>odds ratio</i> )
PDT	Photodynamische Therapie
PPE	Pachychoroidale Pigment Epitheliopathie
RG	Retinologische Gesellschaft
RPE	Retinales Pigmentepithel
SD	Standardabweichung
SD-OCT	Spektraldomänen OCT (engl. <i>spectral domain OCT</i> )
SRF	Subretinale Flüssigkeit
anti-VEGF	anti-vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (engl. <i>anti-vascular endothelial growth factor</i> )



# 1. Grundlagen

## 1.1. Die Aderhaut

Vom Standpunkt der CRCS als pachychoroidale Erkrankung soll ein kurzer Überblick über die nötigen Grundlagen zur Aderhaut gegeben werden.

### 1.1.1. Anatomischer Aufbau der Aderhaut

Die zwischen Retina und Sklera gelegene, dunkel pigmentierte Aderhaut (Choroidea) gliedert sich in verschiedene Schichten. Zwischen retinalem Pigmentepithel (RPE) und Aderhaut befindet sich die Bruch-Membran, welche gemeinsam mit dem RPE die äußere Blut-Retina-Schranke bildet und gleichzeitig über ihre elastischen Fasern den Antagonisten zum Ziliarmuskel bei der Akkomodation darstellt. Darunter bildet die Choriokapillaris ein feines Geflecht aus fenestrierten Kapillaren von etwa 20-40 µm Durchmesser. Die folgenden Sattler- und Haller-Schichten bilden die mittleren und großen Blutgefäße, worauf schließlich die Aderhaut in der suprachoroidalen Zone in die Sklera übergeht. (Grehn, 2019; Nickla & Wallman, 2010)

### 1.1.2. Funktion der Aderhaut

Die wesentliche Funktion der Aderhaut ist die Versorgung der äußeren Retina mit Sauerstoff und Nährstoffen. Der größte Sauerstoffbedarf kommt hierbei den Photorezeptoren zu, welche vor allem bei Dunkelheit metabolisch aktiv sind und etwa 90% des gesamten in die Retina beförderten Sauerstoffs ausschöpfen. Um die Barriere der Bruch Membran und des retinalen Pigmentepithels zu überwinden, muss ein hoher Sauerstoffgradient zwischen Aderhaut und Netzhaut aufrechterhalten werden, weshalb die Aderhaut eines der best-perfundiertesten Gewebe im menschlichen Körper darstellt. (Nickla & Wallman, 2010)

Die Blutversorgung der Netzhaut erfolgt über Äste der A. ophthalmica und unterteilt sich in zwei getrennte Kreisläufe. Die inneren Netzhautschichten bis einschließlich der inneren Körnerschicht werden über die A. centralis retinae versorgt, welche mit dem Sehnerv ins Auge eintritt. Die äußeren Netzhautschichten hingegen, werden von der Aderhaut gespeist. Genauer treten die Aa. ciliares posteriores breves durch die Sklera hindurch, und verzweigen sich in den Haller- und Sattler-Schichten in immer kleinkalibrigere Gefäße. Jede Arteriole der Sattler Schicht versorgt ein hexagonales Gebiet der Choriokapillaris. Die gefensterten Kapillargefäße sorgen durch den Übertritt von Proteinen in das extravaskuläre Stroma über einen osmotischen Gradienten für den Flüssigkeitsausstrom aus der Netzhaut. (Nickla & Wallman, 2010)

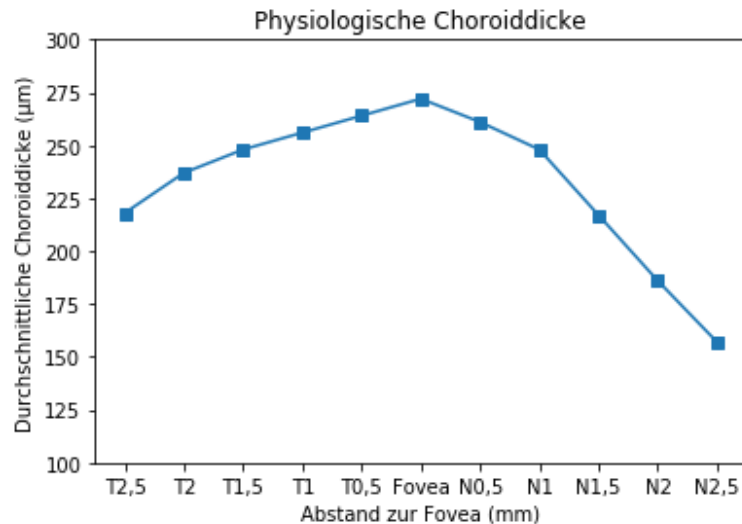


Abbildung 1: Physiologische Choroiddicke (Reproduktion aus Manjunath et al., 2010)

Messungen von Manjunath et al. mittels SD-OCT im Abstand von jeweils 500µm von 2500µm nasal bis 2500µm temporal der Fovea ergaben eine mittlere subfoveale Aderhautdicke von  $272 \pm 81 \mu\text{m}$ , sowie einen nasal stärker abfallenden Verlauf, als temporal (Manjunath, Taha, Fujimoto, & Duker, 2010), siehe Abbildung 1. Die Dicke der Aderhaut nimmt mit zunehmender Lebensdauer ab. Margolis und Spaide geben hierfür subfoveal im Schnitt  $15,6 \mu\text{m}$  pro Dekade an (Margolis & Spaide, 2009).

Tierversuche haben gezeigt, dass die Choroiddicke allerdings auch innerhalb weniger Tage zunehmen kann. Als mögliche Ursache hierfür kommen verschiedene osmotische Vorgänge infrage (Nickla & Wallman, 2010):

- Die Synthese großer, osmotisch aktiver Proteoglykane, welche Wasser in Richtung Choroid ziehen.
- Eine vermehrte oder vergrößerte Fenestrierung in der Choriokapillaris und damit einhergehende Erhöhung der osmotisch aktiven Moleküle in der choroidalen Matrix.
- Eine vermehrte Drainage von Flüssigkeit aus der vorderen Augenkammer im uveosklearnen Abfluss.
- Ein veränderter Flüssigkeitstransport aus der Retina über das RPE, und ein damit gestörtes Equilibrium aus RPE-Einfluss und choroidalem Abfluss.

Darüber hinaus konnten Brown et al. eine sich tagesrhythmisch verändernde Choroiddicke nachweisen (Brown et al., 2009). Ob eine Größenänderung des Auges mit einer Dickenänderung des Choroids, und damit einer Repositionierung der Retina in ursächlichem Zusammenhang steht, ist nach wie vor Thema aktueller Forschung (Nickla & Wallman, 2010).

## 2. Chorioretinopathia centralis serosa

### 2.1. Definition und Epidemiologie

Die Chorioretinopathia centralis serosa (CRCS) ist eine Erkrankung des hinteren Augenpols, welche mit einer Verdickung der Aderhaut und einer serösen Abhebung der neurosensorischen Netzhaut einhergeht (Daruich et al., 2015).

Leider ist die epidemiologische Datenlage zur CRCS schlecht. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass es sich dabei um die vierthäufigste nicht chirurgisch zu versorgende Retinopathie nach der AMD, der diabetischen Retinopathie und dem Venenastverschluss handelt. (M. Wang, Munch, Hasler, Prunte, & Larsen, 2008)

Männer sind bei einer Inzidenz von 9,9 : 100 000 etwa sechsmal häufiger betroffen als Frauen (Kitzmann, Pulido, Diehl, Hodge, & Burke, 2008). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 45,2 Jahren, wobei Frauen etwa 5-10 Jahre später erkranken (M. Wang, Sander, la Cour, & Larsen, 2005).

Patienten berichten meist von unilateralen Symptomen. Dennoch konnten Bujarborua et. al. bei einer Kohorte von über 200 Patienten, von denen nur 13% über beidseitige Symptome klagten, in 45% der Fälle Fluoreszein-angiographisch bilaterale Veränderungen nachweisen (Bujarborua, Chatterjee, Choudhury, Bori, & Sarma, 2005).

### 2.2. Risikofaktoren und Pathogenese

Aufgrund des mangelnden Verständnisses über die Pathogenese der Erkrankung existieren in der Literatur teils kontroverse Angaben über die Risikofaktoren. Lui und Kollegen haben in einer Metaanalyse Daten von 9839 Patienten aus 17 Studien ausgewertet und sehen eine lokale oder systemische Steroidtherapie (OR=4,29; KI=[2,01 bis 9,15]), Autoimmunerkrankungen (OR=3,44; KI=[1,90 bis 6,26]), eine Helicobacter pylori Infektion (OR=3,12; KI=[1,81 bis 5,40]), die Einnahme von Psychopharmaka (OR=2,69; KI=[1,63 bis 4,45]), eine Typ A Persönlichkeitsstörung (OR=2,53; KI=[1,08 bis 5,96]), Schlafstörungen wie z.B. obstruktives Schlafapnoesyndrom (OR=1,90; KI=[1,28 bis 1,83]) und eine arterielle Hypertonie (OR=1,7; KI=[1,28 bis 2,25]) in möglichem Zusammenhang mit der Entstehung von CRCS. (Liu, Deng, & Zhang, 2016)

Haimovici und Kollegen konnten in einer groß angelegten Fall-Kontroll Studie ebenso einen klaren Zusammenhang zwischen CRCS und Schwangerschaft zeigen (OR=7,1; KI=[1,0 bis 50,7]) (Haimovici, Koh, Gagnon, Lehrfeld, & Wellik, 2004). Das 3. Trimester geht mit dem höchsten Risiko einher, wobei Sunness und Kollegen in allen Fällen (n=14) unmittelbar postpartal bzw. innerhalb der ersten Monate von einer völligen Spontanremission berichten konnten. Da eine

Präeklampsie als möglicher Confounder ausgeschlossen wurde, stellen eher hormonelle Veränderungen, welche sich postpartal wieder normalisieren, eine mögliche Ursache dar (Chumbley & Frank, 1974; Sunness, Haller, & Fine, 1993).

Der Medikamentenanamnese kommt hierbei eine entscheidende Rolle zu, da Glukokortikoide unabhängig von Darreichungsform, Dosis und Einnahmedauer eine steroid-induzierte CRCS begünstigen können (Khairallah, Kahloun, & Tugal-Tutkun, 2012). Diese zeigt im Vergleich zur idiopathischen CRCS keine geschlechtsspezifische Präferenz, außerdem ein höheres Erkrankungsalter sowie eine häufigere bilaterale Manifestation (Araki et al., 2019).

Das bisherige pathophysiologische Verständnis stützt sich auf Veränderungen in der Aderhaut. Bereits 1994 gelang Guyer et al. mit Hilfe der Indocyaningrün-Angiographie (ICGA) der Nachweis einer diffusen Hyperfluoreszenz in der Umgebung der zuvor durch Fluoreszein-Angiographie dargestellten Quellpunkte als Zeichen einer Hyperpermeabilität der Aderhaut. Außerdem waren Abhebungen des retinalen Pigmentepithels als frühe Hyperfluoreszenz mit einer ringförmigen Hyperfluoreszenz und einer zentralen Hypofluoreszenz in der Spätphase zu verzeichnen. ICGA Hyperfluoreszenzen sowohl diffuser als auch ringförmiger Natur ohne entsprechende klinische oder fluoreszenzangiographische Korrelate suggerieren einerseits eine weit ausgedehnte Pathologie auf Ebene der Aderhaut sowie andererseits das Vorkommen „okkult“, in der FLA nicht sichtbarer RPE-Abhebungen. (Guyer et al., 1994)

Der daraus abgeleitete Pathomechanismus eines durch die choroidale Hyperpermeabilität bedingten erhöhten Gewebedrucks, welcher zu einer Abhebung des retinalen Pigmentepithels, sowie über die gestörte Barrierefunktion des RPE zur Ansammlung von subretinaler Flüssigkeit führt, konnte durch weitere klinische Studien gestützt werden (Spaide, Hall, et al., 1996), (Nicholson, Noble, Forooghian, & Meyerle, 2013).

Entgegen der ursprünglichen Vermutung stehen Schädigungen des retinalen Pigmentepithels nicht im ursächlichen Zusammenhang mit CRCS, da alleinige RPE-Defekte eher den Abfluss von subretinaler Flüssigkeit begünstigen (Negi & Marmor, 1984).

Weitere Anomalien in der Aderhaut unterstreichen ebenfalls deren wichtige Rolle in der Pathogenese der CRCS: Zunahme der Aderhautdicke (Imamura, Fujiwara, Margolis, & Spaide, 2009), Atrophie der inneren choroidalen Schichten, dilatierte Venen der Haller Schicht, erhöhter Choroidalvaskularitätsindex (Verhältnis luminale Fläche zur gesamten Choroidalfläche) (Agrawal et al., 2016) und Dysregulation des choroidalen Blutflusses (Cardillo Piccolino et al., 2018). Besonders hervorzuheben sind jüngere Untersuchungen, welche auch ein verändertes flow Signal in der OCTA zeigen konnten (Feucht, Maier, Lohmann, & Reznicek, 2016). Als Ursachen werden choroidale Stase, Ischämie und autonome Dysregulation diskutiert (van Rijssen, van Dijk, Yzer, et al., 2019).

In jüngster Zeit haben sich vielversprechende Erklärungsversuche auf molekularer Ebene ergeben, welche im Folgenden kurz beschrieben werden (Chatziralli et al., 2018):

Den Steroiden wird hierbei eine Schlüsselrolle zugeschrieben. Während Glukokortikoide in der Behandlung des diabetischen Makulaödems zur Flüssigkeitsresorption eingesetzt werden (Sarao, Veritti, Boscia, & Lanzetta, 2014), scheinen sie in der Pathogenese der CRCS sogar die Bildung subretinaler Flüssigkeit zu begünstigen (Zhao et al., 2010).

Dieses Paradoxon ist in der Inneren Medizin längst keine Neuheit mehr. Dort werden Glukokortikoide beispielsweise bei allergischen Reaktionen zur Ödemreduktion eingesetzt, wobei stets mit den mineralokortikoiden Nebenwirkungen der Glukokortikoide zu rechnen ist.

Die Nebennierenhormone Aldosteron und Cortison binden beide an strukturell ähnliche Mineralokortikoid- und Glukokortikoidrezeptoren und so führt das verabreichte Kortisol über die Aktivierung des Mineralokortikoidrezeptors in der Niere zur vermehrten Expression von Natriumkanälen, was wiederum eine Flüssigkeitsretention zur Folge hat. Dieses Wissen in die Augenheilkunde übertragend, kommt man zur Hypothese, dass auch im Auge Glukokortikoide über die Aktivierung des Mineralokortikoidrezeptors Wasser- und Ionenkanäle regulieren könnten und so die pro-ödematöse Wirkung vermitteln. (Darwich et al., 2015)

Und tatsächlich konnten Zhao und Kollegen im Tiermodell zeigen, dass intravitreale Injektionen von Aldosteron oder Kortikosteron (das endogene Glukokortikoid bei Nagetieren) zur vermehrten Expression von Kalium- (Kir4.1) und Wasserkanälen (AQP4) in Müller Zellen führt. Darüber hinaus wurde eine vermehrte Expression der Kalium- und Wasserkanäle in der äußeren Netzhaut beobachtet. Diese atypische Lage der Kanäle scheint eine Störung der Flüssigkeitshomöostase in der Netzhaut zu bewirken, die vom RPE nicht mehr kompensiert wird und somit zur beobachteten Schwellung der Netzhaut führen könnte (Zhao et al., 2010).

Auf Ebene der Aderhaut induzierte die Injektion von Aldosteron eine erhöhte Permeabilität der Gefäße sowie eine Vasodilatation mit konsekutiver Zunahme der Aderhautdicke. Als Ursache hierfür wird eine vermehrte Expression eines Kaliumkanals (KCa2.3), welcher nur in choroidalen Endothelzellen, nicht aber in den Gefäßen der Netzhaut zu finden ist, vermutet. Dieser führt über einen vermehrten Kalium Ausstrom zur Hyperpolarisation der Endothelzelle und letztlich zu einer Muskelrelaxation und Vasodilatation (Zhao et al., 2012).

### 2.3. CRCS als pachychoroidale Erkrankung

Innerhalb der letzten 10 Jahre haben rasante Fortschritte in der ophthalmologischen Bildgebung dazu geführt, dass sich der pathophysiologische Fokus einiger Erkrankungen von der Netzhaut immer mehr in Richtung Aderhaut verschoben hat (Mrejen & Spaide, 2013).

Auch die Chorioretinopathia centralis serosa wird seit kurzem zum Formenkreis der pachychoroidalen Spektrumerkrankungen gezählt, welche ein sogenanntes Pachychoroid (griech. pakhús = dick) als gemeinsamen pathophysiologischen Ursprung teilen. Genauer ist die Zunahme der Aderhautdicke auf eine Dilatation der Gefäße der Haller Schicht zurückzuführen, welche mit einer Dickenabnahme der Choriokapillaris und Sattler Schicht einhergeht und von RPE-Veränderungen begleitet sein kann. (Cheung et al., 2019)

Nach aktuellem Kenntnisstand verlaufen die pachychoroidalen Erkrankungen stadienhaft. Initial liegt lediglich ein asymptomatisches Pachychoroid vor. Manche Patienten gehen in ein Stadium namens Pachychoroidale Pigment Epitheliopathie (PPE) über und entwickeln RPE-Veränderungen, jedoch noch keine subretinale Flüssigkeit (Warrow, Hoang, & Freund, 2013). Im Folgestadium kommt es zur Ausbildung subretinaler Flüssigkeit und letztendlich können Neovaskularisationen im Sinne einer pachychoroidalen Neovaskulopathie auftreten. (van Rijssen, van Dijk, Yzer, et al., 2019)

#### 2.4. Klassifikation und Klinik der Chorioretinopathia centralis serosa

Zur Einteilung der CRCS hat sich im klinischen Alltag die Unterscheidung zwischen einer akuten und einer chronischen Verlaufsform etabliert. Hierzu wurde eine arbiträre zeitliche Grenze bei 3-6 Monaten gezogen, nach welcher eine Spontanheilung als unwahrscheinlich gilt und somit eine Therapie eingeleitet werden muss (Daruich et al., 2015).

Klassischerweise zeigt die akute CRCS in der Fluoreszein-Angiographie nur eine oder einige wenige Leckagen von Farbstoff durch das lokal geschädigte retinale Pigmentepithel sowie eine kuppelförmige Abhebung der neurosensorischen Netzhaut, während die chronische Verlaufsform mit zahlreichen Leckagen, einer flachen Abhebung der Netzhaut sowie RPE-Atrophien einhergehen kann. Dennoch findet man bei manchen Patienten mit einer Krankheitsdauer von über 4 Monaten nur wenige Quellpunkte in der FLA und auch darüber hinaus keine typischen morphologischen Veränderungen einer chronischen CRCS, sodass die Zuteilung zu einer der beiden Kategorien nicht eindeutig gegeben ist. (Daruich et al., 2015)

Beim Versuch eine genauere Einteilung vorzunehmen, bieten sich verschiedene Möglichkeiten. In einem Übersichtsartikel stießen Singh et.al. nach Befragung verschiedener Spezialisten auf dem Gebiet der Ophthalmologie auf 36 verschiedene Bezeichnungen für Unterformen der CRCS, was den Wunsch nach einer einheitlichen Definition, vor allem im Hinblick auf weitere klinische Studien, begreiflich macht (Singh et al., 2019).

Die folgende Einteilung wurde von Daruich et. al. vorgeschlagen:

- akute CRCS: Spontanresorption der subretinalen Flüssigkeit (SRF) binnen 4 Monaten ab Symptombeginn
- nicht resorbierende/persistierende CRCS: akute CRCS mit einer nach Symptombeginn über 4 Monate bestehenden SRF
- rezidivierende CRCS: erneute akute CRCS Episode nach vorangegangener vollständiger Flüssigkeitsresorption
- chronische CRCS (ehemals diffuse retinale Pigmentepitheliopathie): chronische CRCS mit großflächiger RPE Beteiligung mit oder ohne SRF und Leckage
- inaktive CRCS: Zustand von Patienten nach akuter CRCS bei vollständiger Flüssigkeitsresorption

#### 2.4.1. Akute CRCS

Typische Symptome einer akuten CRCS sind Verschwommensehen mit einem relativen Zentralskotom, Metamorphopsien, die mit dem Amsler-Test objektiviert werden können, Dyschromatopsie, Mikropsie und eine verminderte Kontrastsensitivität.

Da meist die Makula betroffen ist, kommt es vor allem zu Beschwerden im zentralen Gesichtsfeld. Insbesondere direkt nach dem Aufwachen schildern einige Patienten einen transienten, schwarzen Punkt im zentralen Gesichtsfeld, welcher innerhalb weniger Sekunden verschwindet. Die Grundlage hierfür bildet der Troxler Effekt, welcher die lokale Desensibilisierung eines Netzhautareals auf statische Reize beschreibt. Interessanterweise kann dieses relative Zentralskotom durch Blinzeln auch im weiteren Tagesverlauf erneut provoziert werden. (M. Wang et al., 2008)

Der Ausgangsvisus im akuten Stadium ist meist gut, Daruich et al. berichten von einem Ausgangsvisus von  $0.10 \pm 0.13$  logMAR (n=31) (Daruich et al., 2017). Durch die Abhebung der neurosensorischen Netzhaut und der damit einhergehenden Verminderung der Sehachsenlänge kann es auch zu einer Hyperopisierung kommen (S. Wang, Wen, & Dai, 2002).

Die meisten Patienten mit akuter CRCS erfahren eine Spontanremission innerhalb von 3-4 Monaten (Yannuzzi, 2010), weshalb innerhalb der ersten 4 Monate von einer Therapie abgesehen wird. Dennoch scheint es gewisse Anzeichen für einen prolongierten Verlauf zu geben (subfoveale choroidale Dicke  $\geq 500\mu\text{m}$ ; RPE-Abhebung  $\geq 50\mu\text{m}$ ; Alter  $\geq 40$  Jahre), die eine frühere Therapieeinleitung beziehungsweise längere Nachsorge rechtfertigen (Daruich et al., 2017).

In der Praxis konnte die Höhe der SRF als guter Indikator für die zu erwartenden persönlichen Einschränkungen des Patienten ausgewiesen werden (Gerendas et al., 2018).

Trotz des benignen Spontanverlaufs ist die Rezidivrate der unbehandelten CRCS hoch. Fok et al. beobachteten innerhalb von sechs Jahren bei 52,1% der 73 Patienten eine wiederholte CRCS Episode und konnten einen Zusammenhang mit psychischen Erkrankungen nachweisen (Fok, Chan, Lam, & Lai, 2011).

#### 2.4.2. Chronische CRCS

Obwohl die zeitliche Unterscheidungsgrenze von 3-6 Monaten willkürlich gezogen wurde, steht bei der chronischen CRCS neben der persistierenden SRF die diffuse Schädigung des RPE im Vordergrund (Daruich et al., 2015), weshalb sie auch früher als „Diffuse retinale Pigmentepitheliopathie“ bezeichnet wurde (Yannuzzi, Slakter, Kaufman, & Gupta, 1992).

Patienten mit chronischer CRCS sind vor allem durch eine reduzierte Sehschärfe beeinträchtigt und klagen weniger über das relative Skotom (M. Wang et al., 2008).

Die teils persistierende Visusminderung wurde von Piccolino et al. mit den bildmorphologischen Veränderungen der Photorezeptor-Außensegmente in Zusammenhang gebracht, da diese durch die subretinale Flüssigkeit von ihrer ernährenden Unterlage getrennt werden. Mit zunehmender Krankheitsdauer zeigten sich die Außensegmente im HR-OCT körnig, bevor sie bei allen Patienten mit über einem Jahr andauernder Krankheitsaktivität atrophierten. Diese Patientengruppe zeigte einen deutlich schlechteren Ausgangsvisus, welcher sich auch nach Wiederanlage der Netzhaut nicht besserte, sodass der Status der Photorezeptor-Außensegmente im OCT als valider Parameter für den zu erwartenden Visusverlauf gesehen werden kann. (Piccolino et al., 2005)

Die großflächige Schädigung des RPE führt in der Fluoreszein-Angiographie zu einer multifokalen Leckage, welche sich in der Spätphase als granuläre Hyperfluoreszenz zeigt (Yannuzzi, Shakin, Fisher, & Altomonte, 1984). Dementsprechend imponieren diese Areale in der Fundusautofluoreszenz hypofluoreszent (Teke et al., 2014).

Anders als bei der akuten CRCS findet man bei der chronischen Form eher eine flache, irreguläre Abhebung des RPE, wobei dem Raum zwischen RPE und Bruch Membran eine besondere Beachtung geschenkt werden sollte. Zeigt sich dieser auch nur partiell hyperreflektiv und nicht hyporeflektiv, wie man es bei einer Flüssigkeit erwarten würde, so kann sich dahinter eine sekundäre CNV verbergen. (Daruich et al., 2015)



### 2.4.3. *Komplikationen*

#### 2.4.3.1. CNV

Eine sekundäre CNV ist eine schwerwiegende, wenn auch seltene Komplikation einer chronischen CRCS und stellt eine häufige Ursache für eine erhebliche Visusminderung im Laufe einer prolongierten CRCS dar (Loo et al., 2002). In der Literatur wird die Inzidenz mit 2-9% angegeben, wobei pathophysiologisch eine Barrierestörung der Bruch Membran postuliert wird, zu der es im Zuge der Abhebung des retinalen Pigmentepithels kommt (Fung, Yannuzzi, & Freund, 2012; Loo et al., 2002; Spaide, Campeas, et al., 1996).

In den meisten Studien, in denen die CNV genauer klassifiziert wurde, wurde von einer klassischen CNV, welche das RPE durchbricht, berichtet. Seit Kurzem werden auch okkulte, unter dem RPE gelegene Formen mit CRCS in Zusammenhang gebracht. (Fung et al., 2012)

Diese entstehen bevorzugt im Bereich irregulärer Pigmentepithelabhebungen, wobei sich die Diagnosestellung aufgrund der gemeinsamen Merkmale mit der CRCS schwierig gestaltet. So können eine Visusminderung als auch intra- und subretinale Flüssigkeit in beiden Fällen beobachtet werden, während die für die CNV wegweisenden subretinalen Blutungen oft fehlen. (Hage et al., 2015)

Selbst die ICGA, welche bei einer CNV in der Spätphase eine Hyperfluoreszenz im Gegensatz zur CRCS zeigt (Piccolino & Borgia, 1994), stößt an ihre Grenzen sobald die CRCS von einer RPE-Atrophie begleitet ist (Hage et al., 2015).

Neueste Ergebnisse erweisen die optische Kohärenztomographie-Angiographie (OCTA) als potentiell zukünftigen Goldstandard in der Diagnostik von CNV bei cCRCS. In der bisher größten dazu angelegten Studie konnte mittels OCTA in 35% der Patienten mit einer flachen, irregulären RPE-Abhebung eine CNV nachgewiesen werden, während herkömmliche multimodale Methoden (Kombination aus SD-OCT, FLA und ICGA) lediglich 25% erkannten. (Bousquet et al., 2018)

## 2.5. Standarddiagnostik

### 2.5.1. *Fundoskopische Befunde*

#### 2.5.1.1. Netzhaut

Die deutlichste fundoskopische Veränderung ist die seröse Abhebung der neurosensorischen Netzhaut unter Einbezug der Fovea, wobei auch extrafoveale Verläufe möglich sind. Diese Abhebung zeigt in der klinischen Untersuchung mit Funduskontaktglas eine Spaltung eines schräg einfallenden Lichtstrahls, welcher sich einerseits auf der abgehobenen Netzhaut und andererseits auf dem RPE abzeichnet.

Der physiologische makuläre Wallreflex verschwindet, stattdessen kann die Fovea, wahrscheinlich durch das veränderte Reflexionsverhalten des Xanthophylls, gelblich imponieren. (M. Wang et al., 2008)

#### 2.5.1.2. Retinales Pigmentepithel

RPE-Abhebungen werden in über 60% aller Fälle gefunden und zeigen im Gegensatz zur subretinalen Flüssigkeit kein gehäuftes Auftreten im Bereich der Fovea, sondern können überall am hinteren Augenpol vorkommen (Ahlers et al., 2009; Gomez-Ulla, Seoane, Labella, Torreiro, & Ruiz, 1993).

Die RPE-Abhebung erscheint in der Retroillumination als gelbliche oder gräuliche runde bzw. ovale Struktur, welche typischerweise von einem Halo umgeben ist. Außerdem können durch Pigmentverschiebungen ein Mercedes-Stern oder kreuzförmige Strukturen entstehen. (Hussain & Gass, 1998)

Eine länger bestehende seröse Netzhautabhebung kann jedoch auch mit einer bleibenden Hypopigmentierung der RPE-Abhebung einhergehen, welche fundoskopisch eine erhöhte Lichtdurchlässigkeit aufweist und vor allem in der Fluoreszein-Angiographie zur Geltung kommt. (M. Wang et al., 2008; M. S. Wang, Sander, & Larsen, 2002)

#### 2.5.1.3. Subretinale Präzipitate

In der Regel ist die subretinale Flüssigkeit klar, mit zunehmender Erkrankungsdauer können sich jedoch an der Rückfläche der abgehobenen Netzhaut feingranuläre, gelbe, an die Photorezeptoren anheftende Präzipitate bilden (M. Wang et al., 2005). Diese allmählich konfluierenden Strukturen sind Gegenstand aktueller Forschung und entsprechen am ehesten durch Makrophagen oder Mikroglia phagozytierten Photorezeptor- Außensegmenten (Maruko, Iida, Ojima, & Sekiryu, 2011).

### 2.5.2. *Optische Kohärenztomographie*

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein nicht-invasives Verfahren zur Darstellung des Augenhintergrundes durch eine Serie von zweidimensionalen Schichtbildern. Physikalische Grundlage bildet die Messung von Phasen- und Amplitudenunterschieden bei Reflexion oder Streuung von Lichtwellen. Genauer werden zwei Lichtstrahlen – einer am Augenhintergrund, der andere an einem Referenzspiegel reflektiert – in einem Interferometer überlagert und so ein punktuelles Tiefenprofil dieses Teils der Gewebestruktur erstellt (A-Scan). Durch laterale Verschiebung der Apparatur und wiederholter Messung lässt sich daraus ein Querschnitt des gesamten Augenhintergrundes gewinnen (B-Scan). (Huang et al., 1991)

Zur Diagnostik der CRCS wird initial eine Spektraldomänen OCT (SD-OCT) empfohlen, wobei chronische oder rezidivierende Verlaufsformen eine multimodale Bildgebung mit SD-OCT,

Fundusautofluoreszenz (FAF), Fluoreszein-Angiographie und Indocyanin-Grün-Angiographie rechtfertigen. Neueste erweiterte Tiefenschärfe OCT (EDI-OCT) Technologien erlauben durch die höhere Auflösung die Messung eines Pachychoroids (erhöhte subfoveale Aderhautdicke,  $>395\mu\text{m}$  (Lehmann, Bousquet, Beydoun, & Behar-Cohen, 2015)), welches bei CRCS nicht nur am betroffenen (Yang, Jonas, & Wei, 2013b), sondern auch am Partnerauge vorgefunden werden kann (Yang, Jonas, & Wei, 2013a).

Durch die optische Kohärenztomographie konnte im Bereich der ICGA Hyperfluoreszenz eine beträchtliche Dilatation der tiefen Aderhautgefäße sowie das dort bevorzugte Auftreten der RPE-Abhebungen gefunden werden. Diese Beobachtung stützt weiterhin die Theorie, dass ein erhöhter hydrostatischer Druck zur Abhebung des retinalen Pigmentepithels führt. (Hirami et al., 2007; Yang et al., 2013b)

Nach Klein et.al. können anhand von morphologischen Gesichtspunkten drei Formen der CRCS unterschieden werden. Während der Typ I durch eine subretinale Flüssigkeit charakterisiert ist, beschreibt der Typ II eine solitäre RPE-Abhebung, der Intermediärtyp hingegen das Nebeneinander beider Veränderungen (Klein, Van Buskirk, Friedman, Gragoudas, & Chandra, 1974). Interessanterweise konnten Valet et al. erstmals den Übergang einer Typ II CRCS in eine Typ I Form beobachten, welche sie auf eine Dekompensation der äußeren Blut-Retina-Schranke durch den erhöhten hydrostatischen Druck zurückführten (Valet, Lohmann, & Maier, 2012).

RPE-Abhebungen können unterschiedlichste Formen annehmen. Vorwiegend können niedrig bis flache Abhebungen gefunden werden, es kommen jedoch auch, besonders im akuten Stadium, kuppelförmige Strukturen vor. (Song, Shin, & Lee, 2012)

Darüber hinaus können bei chronischen Verlaufsformen Veränderungen des retinalen Pigmentepithels im Sinne eines double-layer-signs detektiert werden. Das double layer-sign ist durch zwei hyperreflexive Banden im OCT charakterisiert, bestehend aus einer wellenförmigen RPE-Abhebung mit darunterliegender Bruch Membran. (Yang et al., 2013b)

Außerdem zeigt sich in der OCT die für die akute Verlaufsform charakteristische zentrale Abhebung der neurosensorischen Netzhaut. Die Netzhautschichtung bleibt abgesehen von einer Verlängerung der Photorezeptor-Außensegmente (Matsumoto, Kishi, Otani, & Sato, 2008) weitgehend unverändert. (Daruich et al., 2015)

Zum Teil lässt sich hyperreflexives Material im Bereich der Retina und des subretinalen Raums darstellen, welches mit zunehmender Erkrankungsdauer akkumuliert (M. Wang et al., 2005) und mit einer schlechteren Visusprognose einhergeht (Yalcinbayir et al., 2014).

Diese Ablagerungen entsprechen am ehesten den phagozytierten Photorezeptor-Außensegmenten (siehe 2.5.1.3) (Yalcinbayir et al., 2014) und sind meist erst nach sechswöchiger Krankheitsdauer anzutreffen (Song et al., 2012).

### 2.5.3. Fundusautofluoreszenz

Die Fundusautofluoreszenz (FAF) liefert wichtige Informationen über metabolische und strukturelle Veränderungen des RPE (Delori et al., 1995) und erleichtert die Differenzierung zwischen akuter und chronischer CRCS (Teke et al., 2014).

Das RPE übernimmt als einreihige postmitotische Zellschicht die Phagozytose abgestoßener Photorezeptor-Außensegmente und deren lysosomalen Abbau. Dabei fallen mit zunehmendem Alter, vermutlich durch den unvollständigen Abbau bedingt, Lipofuszin-Granula an (Boulton & Dayhaw-Barker, 2001). Diese enthalten fluoreszierende Bestandteile, welche den Großteil der Fluorophore in der FAF-Bildgebung ausmachen (Delori et al., 1995).

Physiologischerweise zeigt die Papille aufgrund der Abwesenheit von RPE keine Autofluoreszenz, aber auch die Makula weist aufgrund der dortigen Licht-absorbierenden Carotinoide eine verminderte Fluoreszenz auf. Hyperfluoreszenzen hingegen stehen mit einer erhöhten metabolischen Aktivität des RPE in Zusammenhang. (Teke et al., 2014).

Bei Patienten mit akuter oder auch chronischer CRCS findet man im Bereich des fluoreszeinangiographischen Quellpunkts eine Hypofluoreszenz, welche auf einen RPE-Defekt oder eine optische Blockade durch subretinale Flüssigkeit zurückzuführen ist (Framme et al., 2005).

Im Bereich der SRF ändert sich jedoch mit zunehmender Krankheitsdauer das Fluoreszenzverhalten. Initial zeigt sich bei akuter CRCS eine verminderte Fundusautofluoreszenz, welche sich mit zunehmender Flüssigkeitsresorption normalisiert, was die Vermutung der optischen Blockade durch die SRF unterstützt, oder auch durch Abschattungen von verlängerten Photorezeptor Außensegmenten erklärt werden kann (Iacono et al., 2015).

Demgegenüber entwickelt sich im prolongierten, chronischen Verlauf oft eine Hyperfluoreszenz im betroffenen Areal. Diese könnte durch Fluorophore in den Photorezeptor Außensegmenten, welche mit zunehmender Krankheitsdauer durch den fehlenden Kontakt zum RPE akkumulieren, hervorgerufen werden (Matsumoto, Kishi, Sato, & Mukai, 2011).

Außerdem ergeben sich im chronischen Verlauf oft vertikale hypofluoreszente Bahnen, welche oft von der Makula aus der Schwerkraft folgen und von einem hyperfluoreszenten Saum umgeben sind (Spaide & Klanchnik, 2005). Framme et al. sehen dieses Phänomen in möglichem Zusammenhang mit einem der Schwerkraft folgenden Absinken der SRF, mit

Anreicherung der darin enthaltenen Fluorophore am unteren Rand der retinalen Abhebung (Framme et al., 2005).

#### 2.5.4. Fluoreszein-Angiographie

Akute Verlaufsformen der CRCS zeigen in der konventionellen Fluoreszein-Angiographie üblicherweise einen oder einige wenige Quellpunkte (Daruich et al., 2015).

Über Defekte im RPE tritt Farbstoff im Bereich der Abhebung des retinalen Pigmentepithels in die subretinale Flüssigkeit über und erzeugt eine fokale Hyperfluoreszenz in der Frühphase. Im Verlauf kommt es meist zu einem zentrifugalen Pooling des Farbstoffs in der subretinalen Flüssigkeit, wodurch sich ein sogenanntes *ink-blot pattern* (engl. *ink* = Tinte; *blot* = Fleck; *pattern* = Muster) ergibt. In 14,4% der Fälle konnten jedoch Bujarborua et al. ein *smokestack pattern* (engl. *smokestack* = Schornstein), eine zuerst vertikal aufsteigende und sich dann entlang des superioren Rands der Netzhautabhebung horizontal ausbreitende Hyperfluoreszenz, beobachten. (Bujarborua, Nagpal, & Deka, 2010)

Bei Patienten mit chronischer CRCS bedingt die diffuse RPE-Läsion eine granuläre Hyperfluoreszenz mit multifokaler Leckage (Yannuzzi et al., 1984). Auch nach Flüssigkeitsresorption können Fensterdefekte durch RPE-Atrophie als Folgeerscheinung vorkommen (Gackle, Lang, Freissler, & Lang, 1998).

#### 2.5.5. Indocyanin-Grün-Angiographie

Bei Patienten mit CRCS stellen sich die choroidalen Gefäßveränderungen im zeitlichen Verlauf der ICGA folgendermaßen dar:

1. Frühphase: verzögerte choriokapilläre Füllung und damit einhergehende Hypofluoreszenz (teils bis in die Spätphase reichend) (Kitaya et al., 2003)
2. Mittelphase (spätvenöse Phase, 10-20min): wolkige hyperfluoreszente Areale, als Abbild der choroidalen Hyperpermeabilität (Spaide, Hall, et al., 1996)
3. Spätphase (Inversionsphase, 20-30min): persistierende oder sich zentrifugal, ringförmig ausbreitende Hyperfluoreszenzen (Tsuji-kawa et al., 2010)

Rezidive der CRCS treten häufig in Arealen anhaltender Hyperfluoreszenz auf, was einerseits den Stellenwert der ICGA in der Diagnose und andererseits die Bedeutung der Aderhaut in der Pathogenese der CRCS aufzeigt. (Iida, Kishi, Hagimura, & Shimizu, 1999)

## 2.6. Optische Kohärenztomographie-Angiographie (OCTA)

### 2.6.1. Grundlagen der OCTA

Die OCTA kann als eine Weiterentwicklung der OCT-Technologie gesehen werden. Hierbei werden multiple OCT B-Scans desselben Netzhautquerschnitts in kurzer Zeit angefertigt und pixelweise miteinander verglichen. Während das statische Umfeld keine Veränderung über die Zeit aufweist, wird Bewegung in Form von variierender Signalstärke registriert. Da die einzige Bewegung in der Netzhaut auf den Blutfluss zurückzuführen ist, liefert die OCTA somit eine Möglichkeit diesen darzustellen.

Durch transversale Verschiebung der B-Scans erhält man ein dreidimensionales volumetrisches Raster, aus denen en-face Bilder in beliebiger Tiefe errechnet werden können. Dies stellt einen signifikanten Vorteil gegenüber farbbasierten Darstellungen dar, da letztere lediglich eine Überlagerung der verschiedenen Gefäßplexus darstellen. Ein weiterer Vorteil ergibt sich aus der fehlenden Invasivität, weshalb die Untersuchung auch im weiteren Krankheitsverlauf unter geringem Zeitaufwand wiederholt werden kann. Im Gegensatz zur FLA und ICGA ergeben sich außerdem keine Leckagen.

Ein wichtiger Parameter in Bezug auf die Qualität und Art der detektierten OCTA-Signale ist jene Zeit, die zwischen zwei aufeinanderfolgenden A-Scans an derselben Stelle vergeht (interscan-time). Ist sie sehr kurz, werden langsame Flüsse nicht mehr vom Hintergrundrauschen abgegrenzt und als schwarz dargestellt, ist sie sehr lang, können schnelle Flüsse nicht mehr ausreichend differenziert werden. Eine Kombination verschiedener interscan-times kann zur Klärung der Flussgeschwindigkeit in bestimmten Gefäßen herangezogen werden.

Bildartefakte, die durch Bewegungen des gesamten Augenareals entstehen, können in axialer Richtung durch den Vergleich zweier A-Scans, sowie in Richtung des B-Scans durch Vergleich zweier solcher kompensiert werden, lediglich Bewegungen orthogonal zur Schnittebene auszugleichen bereitet Schwierigkeiten. Des Weiteren kann Hintergrundrauschen gefiltert werden, indem nur Areale mit starkem OCT-Signal zur Berechnung des OCTA Bildes herangezogen werden. Diese willkürliche Festlegung eines solchen Grenzwertes variiert von Gerät zu Gerät und ist immer ein Kompromiss zwischen starkem Bildrauschen und der Nicht-Messung schwacher Signale. (Spaide, Fujimoto, Waheed, Sadda, & Staurenghi, 2018)

## 2.7. Therapie

Die Spontanheilungsrate der akuten CRCS ist hoch. So kommt es in 84% der Fälle innerhalb von 6 Monaten zu einer Resorption der SRF (Daruich et al., 2017). Deshalb sprechen sich BVA, RG und DOG in ihrer aktuellen Stellungnahme zur CRCS gegen eine Therapie innerhalb

der ersten 4 Monate aus, vorausgesetzt es liegt keine CNV vor (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, 2018). Die gute Spontanremission hat auch zur Folge, dass bisher der Behandlungserfolg in retrospektiven Studien vermutlich häufig überschätzt wurde (van Rijssen, van Dijk, Yzer, et al., 2019).

### 2.7.1. Behandlungsziele

Ziel der Behandlung von CRCS ist es, die Integrität der Netzhaut durch die rasche Resorption der subretinalen Flüssigkeit (SRF) zu erhalten. Genauer steht bei jungen Patienten sowie bei Patienten mit akuter CRCS die Vermeidung von Rezidiven im Vordergrund, während im Falle einer chronischen CRCS die Resorption der SRF oberste Priorität hat. Darüber hinaus entwickeln ältere Patienten häufiger choroidale Neovaskularisationen. (van Rijssen, van Dijk, Yzer, et al., 2019)

### 2.7.2. Therapiealgorithmus

Bei Diagnosestellung der CRCS wird lediglich eine indirekte Ophthalmoskopie und eine OCT-Untersuchung empfohlen, um die Entwicklung der SRF im Verlauf besser abschätzen zu können. Systemisch oder lokal applizierte Glukokortikoide sollen abgesetzt werden. Außerdem wird eine Stressreduktion als Therapieoption diskutiert. Zeigt sich die SRF nach 4 Monaten rückläufig, wird die Therapie so fortgeführt, persistiert sie jedoch ohne Rückbildungstendenzen, soll eine Fluoreszein-Angiographie durchgeführt werden. (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, 2020)

Entgegen dem bisherigen Therapieregime der chronischen CRCS (orales Eplerenon 25mg/Tag in der ersten Woche, danach 50mg/Tag unter Kalium Kontrolle) wird in der aktuellen Empfehlung der BVA, DOG und RG von einer initialen medikamentösen Therapie mit Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten abgeraten (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, 2020; Maier et al., 2014).

In der bisher größten randomisiert kontrollierten VICI Studie (n=114) konnte in einem Untersuchungszeitraum von 12 Monaten kein signifikanter Nutzen des MR-Antagonisten Eplerenon gegenüber der Placebo-Gruppe festgestellt werden. Endpunkte der Studie waren sowohl der Fernvisus als auch morphologische Veränderungen wie z.B. subretinale Flüssigkeit, Netzhautdicke und Flüssigkeitsresorption. (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, 2020; Lotery et al., 2020)

Zu beachten ist jedoch, dass der Ausgangsvisus in beiden Gruppen bereits sehr gut war (besser als 6/9), wodurch ein möglicher Ceiling-Effekt nicht ausgeschlossen werden kann (Sadda, 2020).

Kommt es nach einer Krankheitsdauer von circa 4 Monaten zu keiner nennenswerten Resorption der subretinalen Flüssigkeit, sollen Laser-assistierte Therapieformen wie die Photodynamische Therapie (PDT) oder ein Mikropuls Laser (MPL) zum Einsatz kommen. (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, 2020)

### 2.7.3. Laser-assistierte Therapieformen

#### 2.7.3.1. Photodynamische Therapie (PDT)

Die Photodynamische Therapie stammt aus der Tumorthherapie und fand erstmals 1990 Einzug in die Augenheilkunde, als sie zur Behandlung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (AMD) eingesetzt wurde (Daniell & Hill, 1991; Newman, 2016).

Während die PDT in der Therapie der AMD weitgehend durch die intravitreale Injektion von anti-VEGFs (anti-vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren) abgelöst wurde, hat sie in der Therapie der CRCS nach wie vor ihren Stellenwert (Newman, 2016).

Grundprinzip der PDT ist die intravenöse Applikation des Photosensibilisators Verteporfin, welcher mit einem nicht-thermischen Laser der Wellenlänge 689nm aktiviert wird und so über eine photochemische Reaktion eine vaskuläre Okklusion im Bereich der Choriokapillaris verursacht. Dabei richtet sich die Therapie genau auf die der CRCS zugrunde liegenden pathophysiologischen Veränderungen, nämlich die Dilatation und Leckagen im Bereich der Aderhaut.

Das verabreichte Verteporfin bindet an LDL-Rezeptoren, welche von choroidalen Endothelzellen exprimiert werden. Daraufhin wird mittels Funduseinblick durch ein Kontaktglas der Laser auf die in der FLA identifizierten Leckagen gerichtet und das dortige Verteporfin aktiviert, wodurch Sauerstoff-Singulets und Radikale freigesetzt werden, die lokal das Endothel zerstören. (Newman, 2016)

Durch die Zerstörung des Gefäßendothels wird die Gerinnungskaskade in Gang gesetzt, welche schließlich zu einer Okklusion der Choriokapillaris führt. Elektronenmikroskopisch konnte gezeigt werden, dass es sich hierbei jedoch nur um eine temporäre Okklusion handelt, da die noch verbleibenden Endothelzellen sich im Verlauf zu neuen, kleineren Lumina innerhalb des vormals verschlossenen Gefäßes organisieren ("remodeling"). (Schlotzer-Schrehardt et al., 2002)

#### Therapieprotokolle:

Initial wurde Verteporfin in einer Dosis von 6 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche intravenös injiziert, und nach wenigen Minuten mittels Laser aktiviert (Lichtdosis 50 J/cm<sup>2</sup>, Dauer 83s), was dem Standard PDT-Protokoll der neovaskulären AMD entsprach. Da Patienten mit CRCS oft einen relativ guten Ausgangsvisus haben, gilt es Komplikationen wie eine persistierende



Choriokapillaristhrombose (44%), sekundäre CNV (5%), RPE-Atrophie (4%), sowie Visusverschlechterung (1,5%) zu vermeiden (Lim et al., 2014; Reibaldi et al., 2010). Dafür bieten sich heutzutage die Möglichkeiten der „half-dose“PDT (3 mg/m<sup>2</sup> Verteporfin bei unveränderter Lichtdosis) beziehungsweise der “half-fluence” PDT (25 J/cm<sup>2</sup> Lichtdosis bei unveränderter Verteporfin-Dosis), welche ähnlich gute Ergebnisse bei der Resorption der SRF und der Visusverbesserung zeigen und ein niedrigeres Risikoprofil aufweisen (Karakus, Basarir, Pinarci, Kirandi, & Demirok, 2013; Shin, Woo, Yu, & Park, 2011). Diese beiden Verfahren werden unter dem Begriff low-dose PDT subsumiert.

Bei therapieresistenten Verlaufsformen berichten kleinere Fallserien von einer Kombinationstherapie aus PDT und intravitreal verabreichtem Bevacizumab. Aktuell wird, abgesehen von einer sekundären CNV, bei chronischer CRCS keine klare Empfehlung für den Einsatz von VEGF-Inhibitoren ausgesprochen. Nichtsdestotrotz wäre es denkbar, dass erhöhte intraokulare VEGF-Konzentrationen im Zuge der PDT durch deren okklusive Wirkung im Bereich der Choriokapillaris durch ebendiese Kombination verhindert werden könnten (Maier, Valet, Feucht, & Lohmann, 2011).

#### 2.7.3.2. Unterschwelliger Mikropuls Laser (MPL)

Die unterschwellige Mikropuls Laser Therapie stellt eine nebenwirkungsärmere Weiterentwicklung der konventionellen Argon-Lasertherapie dar. Bei Letzterer wird eine Narbenbildung auf Ebene des RPE induziert, welche vom intakten, umliegenden RPE wieder kompensiert werden soll (Daruich et al., 2015). Der unterschwellige MPL verwendet hingegen kürzere Pulse (0,1-0,5s) bestehend aus jeweils 100-300µs langen Mikropulsen, welche von Chromophoren im RPE absorbiert und als Wärmeenergie abgegeben werden (Sivaprasad, Elagouz, McHugh, Shona, & Dorin, 2010). Durch die kürzere Bestrahlungsdauer kommt es zu keiner Denaturierung der Proteine - stattdessen werden vermehrt Hitzeschockproteine exprimiert, welche zur Regeneration des RPE beitragen sollen (Sramek et al., 2011). (van Rijssen, van Dijk, Yzer, et al., 2019)

Die einzige prospektive, multizentrische, randomisiert kontrollierte Studie über die Behandlung von chronischer CRCS (“PLACE“-Studie) hat gezeigt, dass die half-dose PDT bei der Resorption von subretinaler Flüssigkeit mit 67,2% eine deutlich höhere Erfolgsrate als die unterschwellige MPL mit 28,8% aufweist (van Dijk et al., 2018).

Darüber hinaus konnten van Rijssen et al. in einer genaueren Auswertung der PLACE-Daten Erfolgsraten von 75% bei der Behandlung von singulären Quellpunkten sowie 57% bei diffusen Leckagen mittels half-dose PDT, gegenüber 41% respektive 21% bei Behandlung mittels unterschwelliger MPL aufzeigen (van Rijssen, van Dijk, Scholz, et al., 2019).

### 3. Fragestellung der Studie

In der Therapie der CRCS stellen Laser-assistierte Verfahren eine zentrale Behandlungsoption dar. Während thermische Verfahren lediglich zu einer Vernarbung des RPE führen, kann durch die PDT auf die der CRCS zugrundeliegende Pathologie, nämlich die Hyperpermeabilität im Bereich der Aderhaut abgezielt werden.

Nach heutigem Kenntnisstand wird davon ausgegangen, dass einer durch die PDT induzierten kurzfristigen choriokapillären Hypoperfusion ein vaskuläres Remodeling folgt, welches die choroidale Hyperpermeabilität und Leckage verringert (W. M. Chan et al., 2003).

Bei der Erstellung von PDT-gestützten Therapieprotokollen gilt es stets, die erzielte Wirkung gegen die zu befürchtenden Nebenwirkungen wie RPE-Atrophien und sekundäre CNV abzuwägen, nicht zuletzt, weil sich Patienten mit CRCS in der Regel mit gutem Ausgangsvisus präsentieren (W. M. Chan et al., 2008).

Die verschiedenen Vorgehensweisen zur Reduktion des Behandlungsrisikos basierend auf der Halbierung des durch den Laser aktivierten Verteporfin („half-dose“) bzw. der Halbierung der Intensität des Lasers („half-fluence“), zusammengefasst unter dem Begriff „low-dose“ PDT, sind nach wie vor Gegenstand aktueller Forschung (Park, Kim, Kim, & Park, 2019)

In der vorliegenden Studie soll der Einfluss einer Behandlung mit low-dose PDT sowohl auf den choriokapillären Blutfluss als auch auf die Dicke der Aderhaut mittels OCTA untersucht werden. Dies soll Rückschlüsse auf die Frage erlauben, ob sich die durch die PDT Behandlung induzierte choriokapilläre Hypoperfusion im Langzeitverlauf wieder vollständig normalisiert.

## 4. Patienten und Methoden

### 4.1. Studiendesign

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit chronischer CRCS nach einer Behandlung mit low-dose PDT untersucht. Dabei wurden die im Rahmen der photodynamischen Therapie belichteten Areale unbelichteten Nachbararealen hinsichtlich choriokapillärem Blutfluss und Aderhautdicke gegenübergestellt. Zusätzlich wurden allgemein ophthalmologische Parameter wie Visus und Metamorphopsien nach der low-dose PDT reevaluiert.

### 4.2. Probanden

#### 4.2.1. Rekrutierung

Das Patientenkollektiv (n=30) bestand aus Patienten mit chronischer CRCS welche am Klinikum rechts der Isar (München) zwischen April 2015 und Juni 2017 einer low-dose PDT (half-fluence PDT, 6mg/m<sup>2</sup> Verteporfin, 25 J/cm<sup>2</sup> Lichtdosis entsprechend 42 Sek. Belichtungszeit, Infusionsdauer 10 Min., Belichtung 15 Min. nach Infusionsstart, Lichtintensität 600mW/cm<sup>2</sup>, Zeiss VISULAS 690S PDT Laser) unterzogen worden waren. Da sowohl diffuse als auch fokale Leckageformen in die Studie eingeschlossen wurden, ergaben sich belichtete Areale mit Durchmesser zwischen 730µm und 3500µm (Mittel: 1700µm). Die Behandlung erfolgte im Median 11 Monate nach Diagnosestellung durch Fluoreszein-Angiographie. Ausschlusskriterien waren dabei die Nicht-Partizipation seitens der Patienten (n=14), der Gebrauch systemischer Steroide (n=0) sowie eine Vorbehandlung durch PDT (n=1). Daraus ergab sich eine Studienpopulation von n=15 Patienten.

#### 4.2.2. Deskriptive Daten

Als Grundlage dienten 16 Augen von 15 Patienten, welche alle einer vorhergehenden low-dose PDT Behandlung unterzogen worden waren. Messungen des choriokapillären Blutflusses sowie der Aderhautdicke erfolgten in 19 behandelten sowie 19 Referenzarealen.

#### 4.2.3. Methoden

Jeder Studienteilnehmer wurde nach erfolgter PDT folgenden Untersuchungen unterzogen: Amsler-Test, Fundusphoto, SD-OCT, EDI-OCT, Fundusautofluoreszenz sowie OCT-Angiographie. Die Untersuchungen wurden einzzeitig durchgeführt, wobei der Abstand zur vorangegangenen PDT variierte (Mittel: 10 Monate). Zusammen mit den demographischen Daten wie Geburtsdatum oder Geschlecht wurden folgende ophthalmologisch spezifischen Parameter ausgewertet: choriokapilläres Flusssignal post-PDT innerhalb eines genormten Bezirks mit 0,25 mm Radius sowohl im Bereich der PDT-Applikation als auch in einem

unbeleuchteten Referenzareal in direkter Nähe mit möglichst gleicher Exzentrizität in Bezug auf die Fovea centralis, die choroidale Dicke post-PDT mittels EDI-OCT im belichteten Areal als auch in einem Referenzareal, morphologische Veränderungen, Metamorphopsien vor und nach PDT sowie der Visusverlauf.

#### 4.2.4. Amsler-Test

Die Patienten wurden aufgefordert monokular die Amsler-Karte zentral zu fixieren. Wurde das Gittermuster wellig oder verzogen gesehen, so wurde dies als Metamorphopsie gewertet.

#### 4.2.5. Fundusphoto

Zur Erstellung der Fundusphotos wurde eine Funduskamera der Fa. Zeiss (Modell FF450 plus) verwendet.

#### 4.2.6. OCT

Es wurde mittels HRA + OCT Spectralis der Fa. Heidelberg Engineering GmbH ein Schicht- sowie ein Volumen-OCT der Makula erstellt. Zudem wurde das teils exzentrisch gelegene, während der PDT belichtete Areal erfasst und in diesem ein EDI-OCT angefertigt. Das Spectralis OCT bietet eine axiale Auflösung von  $3,9\mu\text{m}$ , sowie eine laterale Auflösung von  $5,7\mu\text{m}$  bei einer A-Scan Rate von 40.000 Scans pro Sekunde.

Die Aderhautdickenmessung erfolgte vom Unterrand der hyperreflektiven Linie, welche der basalen Begrenzung des RPE entspricht, bis zur hyporeflektiven Bande, die den chorioskleralen Übergang bildet.

Als Referenz wurde zusätzlich die Dicke der Aderhaut neben dem PDT Areal, im selben EDI-OCT Querschnitt gemessen.

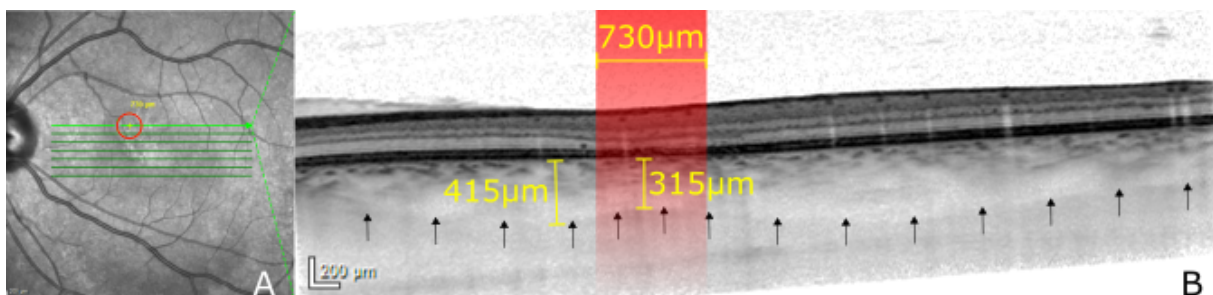


Abbildung 2: Aderhaut-Dickenmessung. **A** En-face OCT mit markiertem PDT-belichteten Bereich und Schnittebenen. **B**-Scan mit orange markiertem belichteten Bereich, chorioskleralem Übergang (Pfeile) und Dickenmessungen innerhalb sowie außerhalb des PDT-belichteten Bereichs. Eine Verringerung der Aderhautdicke im belichteten Bereich ist bereits ohne Quantifizierung der Aderhautdicke im EDI-OCT deutlich zu erkennen.

#### 4.2.7. Fundusautofluoreszenz

Die Fundusautofluoreszenz wurde ebenfalls mittels HRA + OCT Spectralis angefertigt und auf das behandelte Areal zentriert.

#### 4.2.8. OCT-Angiographie

Die OCT-Angiographie wurde mit dem AngioVue der Fa. Optovue, Inc., erstellt, welches eine axiale Auflösung von 5µm, sowie eine laterale Auflösung von 15µm bei einer Scan Rate von 70.000 A-Scans pro Sekunde bietet. Mittels Eye-Tracking wurden Bewegungsartefakte reduziert. Der während der PDT belichtete Bereich wurde in einem 3x3 mm großen OCTA-Fenster (Abbildung 3, B) erfasst. Daraufhin wurde orientierend am superfiziellen Gefäßplexus der ehemals in der FLA belichtete Bereich wieder aufgesucht und die begrenzenden Koordinaten ermittelt.

Als Nächstes wurden anhand dieser Koordinaten zwei kreisförmige Gebiete (Durchmesser = 500 µm) bestimmt, eines innerhalb des PDT-belichteten Bereichs („belichtetes Areal“, D), das andere außerhalb („Referenzareal“, E). Die Wahl der Areale erfolgte unter Beachtung folgender Gesichtspunkte:

- möglichst gleiche Exzentrizität des belichteten und des Referenzareals in Bezug auf die Fovea centralis
- Aussparung großer Gefäße des superfiziellen Gefäßplexus, um Projektionsartefakte gering zu halten
- möglichst gleichmäßige OCTA Signalstärke
- möglichst geringer Abstand zwischen belichtetem und Referenzareal

Zur Quantifizierung und statistischen Auswertung des choriokapillären Flusses wurde sowohl im belichteten Areal als auch im Referenzareal jene Fläche gemessen, in welcher ein Flusssignal detektiert wurde (Einheit mm<sup>2</sup>).

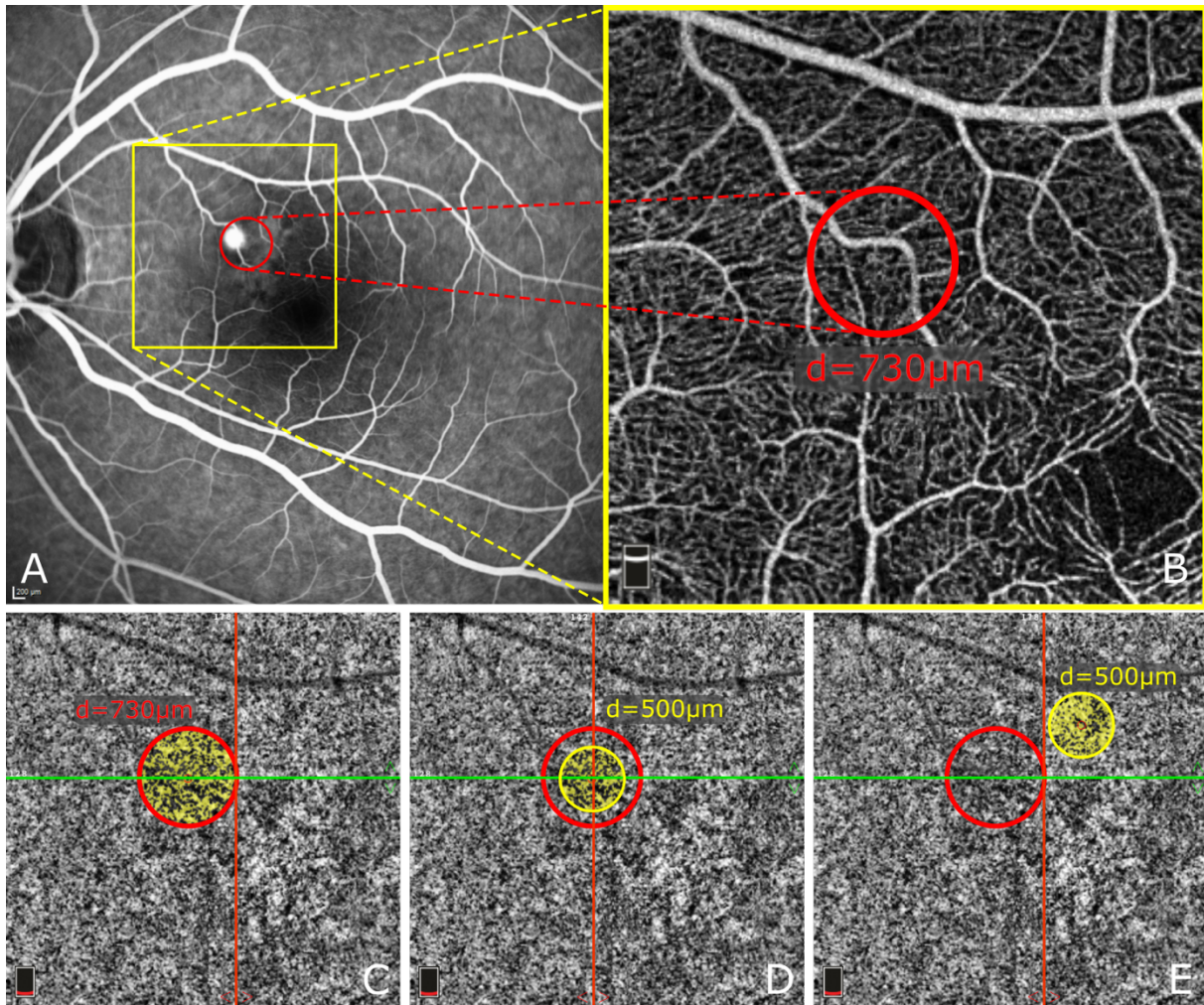


Abbildung 3: Messung des Flussignals. **A** Fluoreszeinangiographie, 30° vor low-dose PDT, mit Quellpunkt und belichtetem Bereich (orangener Kreis, Durchmesser bei diesem Patienten 730  $\mu\text{m}$ ). **B** OCTA des superfiziellen Kapillarplexus (3x3mm) nach PDT mit markiertem belichtetem Bereich. **C** Darstellung desselben PDT-belichteten Bereichs in der choriokapillären Segmentierung. **D** Ausgewähltes Areal konstanter Größe (Durchmesser bei allen Patienten 500  $\mu\text{m}$ ) innerhalb des PDT-belichteten Bereichs, in welchem das Flussignal gemessen wurde. **E** Ausgewähltes Areal konstanter Größe außerhalb des PDT-belichteten Bereichs (Referenzareal).

#### 4.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung gelang in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München mithilfe der Softwarepakete *Excel* und *SPSS*.

Um eine statistische Überrepräsentation von Patienten mit beidseitiger Erkrankung oder mehreren behandelten Arealen zu vermeiden, wurden die Daten zunächst areals- und dann patientenweise gemittelt.

Als Signifikanzniveau der statistischen Tests wurde ein p-Wert von  $p=0,05$  festgelegt. Die Analyse der demographischen Daten erfolgte mithilfe deskriptiver Statistiken. Der choroidale Blutfluss sowie die Aderhautdicke im beleuchteten Areal wurden mittels t-Test für gepaarte

Stichproben mit jenen des Referenzareals verglichen. Ebenso wurde der Visus prä-PDT jenem post-PDT mittels t-Test für gepaarte Stichproben gegenübergestellt. Schließlich wurde das Vorhandensein von Metamorphopsien vor und nach der Behandlung in einer Kreuztabelle dargestellt und mit Hilfe eines McNemar-Tests analysiert.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Deskriptive Daten

#### 5.1.1. Demographische Verteilung

Das Alter der 15 eingeschlossenen Patienten ergab sich aus der Differenz zwischen Untersuchungszeitpunkt und Geburtsdatum und reichte von 33 bis 78 Jahren. Die Patienten wiesen ein durchschnittliches Alter von 55,8 Jahren (Median=52 Jahre) auf, wobei die Verteilung eine leichte Rechtsschiefe zeigt (siehe Abbildung 4). Mit 80% zu 20% waren deutlich mehr Männer vertreten (12 m, 3 w, Verhältnis Männer zu Frauen von 4:1). Die Aufteilung der Augen war gleichmäßig (8 links, 6 rechts, 1 beidseitig), siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Demographische Daten der Patienten

Patientennummer	Geschlecht	Alter	Auge
1	m	33	Links
2	m	65	Rechts
3	m	49	Links
4	w	55	Links
5	m	49	Rechts
6	m	46	Links
7	m	63	Links
8	m	52	Links
9	m	52	Rechts
10	m	49	Beidseitig
11	m	53	Links
12	m	74	Links
13	m	46	Rechts
14	w	73	Rechts
15	w	78	Rechts



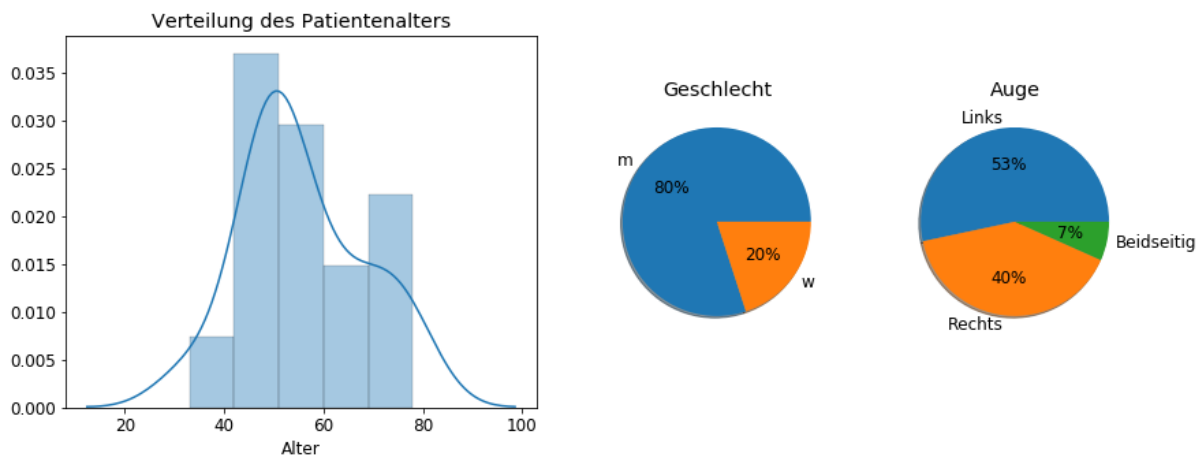


Abbildung 4: Demographische Daten der Patienten

### 5.1.2. Refraktive Verteilung

Die folgenden refraktiven Daten der Patienten wurden vor den jeweiligen PDT-Behandlungen erhoben (siehe Tabelle 2). Der Visus betrug an den erkrankten Augen im Mittel 0,44 logMAR (SD=0,34 logMAR; Median=0,4 logMAR), der beste Wert war 0,0 logMAR, der schlechteste 1,0 logMAR. Die gesunden Augen wiesen einen mittleren Visus von 0,04 logMAR (SD=0,07 logMAR; Median=0,0 logMAR) auf, wobei der beste Wert hier ebenfalls 0,0 logMAR, und der schlechteste 0,22 logMAR betrug. Da der Visus des beidseitig erkrankten Patienten (9) auf beiden Augen sowohl vor als auch nach der PDT Behandlung 0,0 logMAR ausmachte, musste dieser Datensatz nicht gesondert behandelt werden. Abbildung 5 zeigt die Verteilung des Visus vor PDT auf beiden Augen.

Tabelle 2: Refraktive Patientendaten (prä PDT)

Patientennummer	Visus erkranktes Auge (logMAR)	Visus gesundes Auge (logMAR)
1	0,40	0,00
2	0,22	0,00
3	1,00	0,05
4	0,40	0,22
5	0,40	0,00
6	0,10	0,00
7	1,00	0,00

8	1,00	0,00
9	0,10	0,05
10	0,00	0,00
11	0,10	0,00
12	0,70	0,00
13	0,15	0,00
14	0,70	0,00
15	0,40	0,22
Durchschnitt	0,44	0,04

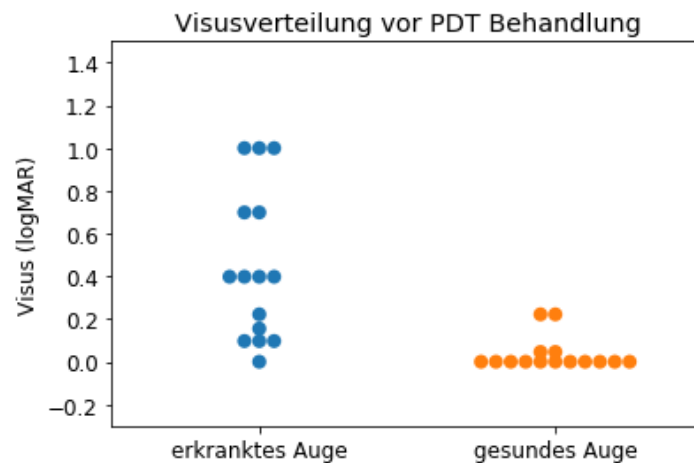


Abbildung 5: Visus vor PDT Behandlung

Bei allen 15 Patienten war der Linsenstatus phak.

### 5.1.3. Prämedikation

Die Evaluierung der vor der low-dose PDT angewendeten medikamentösen Therapieansätze ergab in 10 Fällen bzw. 2 Fällen eine Behandlung mit den Aldosteron-Antagonisten Eplerenon bzw. Spironolacton, sowie eine Behandlung mit den Carboanhydrasehemmern Azetazolamid, Brinzolamid und Dorzolamid in jeweils 2, 1 und 2 Fällen. Die vor der low-dose PDT angewendeten Therapien sind in Tabelle 3 und Abbildung 6 zusammengestellt.

Tabelle 3: Medikamentöse Therapieansätze

Patienten- nummer	Eplerenon	Spirolacton	Azetazolamid	Brinzolamid	Dorzolamid
1	X		X	X	
2					
3	X				
4	X				
5	X				
6	X	X			
7		X			X
8					X
9	X		X		
10					
11	X				
12	X				
13	X				
14	X				
15					
Summe	10	2	2	1	2

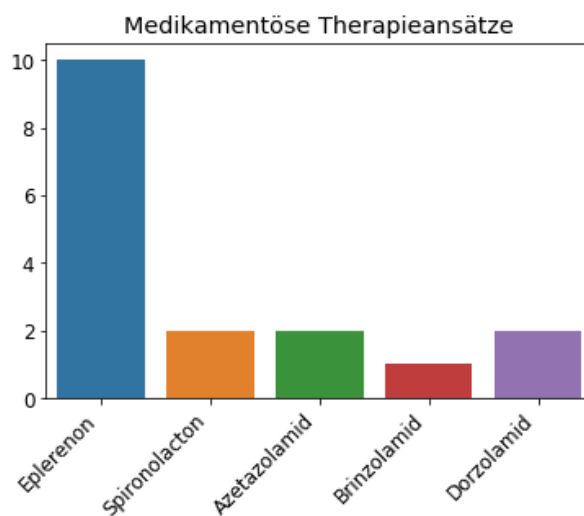


Abbildung 6: Medikamentöse Therapieansätze

Außerdem wurde bei zwei Patienten (1, 12) am Partnerauge eine Pigmentepithelabhebung vorgefunden, ein weiterer (6) wies subretinale Flüssigkeit auf. Bei insgesamt zwei Patienten wurde am Partnerauge eine CRCS diagnostiziert (4, 10).

#### 5.1.4. Zeitlicher Verlauf

Die Zeit zwischen der Bestätigung der Diagnose einer CRCS durch FLA und dem Beginn der PDT Behandlungen, welche zwischen Dezember 2015 und Juli 2017 erfolgten, betrug im Median 11 Monate (Mittelwert=32 Monate; SD=52 Monate), die kürzeste Dauer war 1 Monat, die längste 17 Jahre. Die Zeit zwischen PDT Beginn und der Untersuchung im Rahmen der vorliegenden Studie betrug im Median 7 Monate (Mittelwert=10,3 Monate; SD=6 Monate), die kürzeste hierbei 3 Monate, die längste 2 Jahre. Der zeitliche Verlauf ist in Abbildung 7 zusammengestellt.

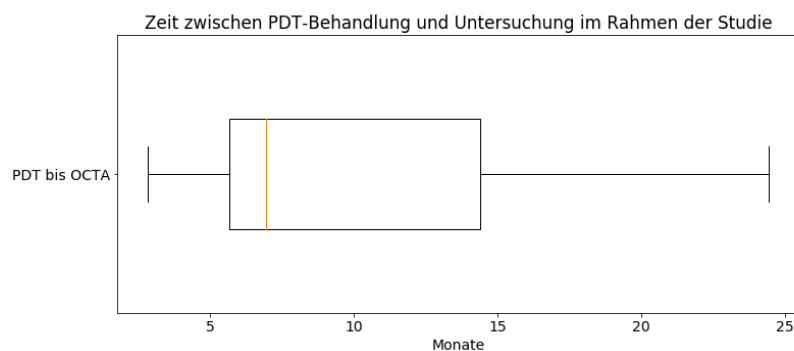


Abbildung 7: Zeitlicher Untersuchungsverlauf

## 5.2. Strukturelle und funktionelle Veränderungen nach low-dose PDT

### 5.2.1. Choriokapilläres Flusssignal in der OCTA

Das mittels OCTA festgestellte choriokapilläre Flusssignal wird in  $\text{mm}^2$  angegeben und bezieht sich dabei auf die Fläche innerhalb eines Kreises konstanter Größe, in der ein Signal detektiert werden konnte. Im Folgenden werden die Messungen nach PDT Behandlung im beleuchteten Areal mit jenen im Referenzareal bei  $n=15$  Patienten verglichen.

Im beleuchteten Areal betrug das mittlere Flusssignal  $0,09 \text{ mm}^2$  ( $\text{SD}=0,03 \text{ mm}^2$ ), mit Messungen von  $0,047$  bis  $0,135 \text{ mm}^2$ . Im Referenzareal wurden im Mittel  $0,14 \text{ mm}^2$  ( $\text{SD}=0,03 \text{ mm}^2$ ) gemessen, der kleinste Wert war hier  $0,077 \text{ mm}^2$ , der größte Wert betrug  $0,161 \text{ mm}^2$ .

Die für die statistischen t-Tests mit gepaarten Stichproben notwendige Annahme der normalverteilten, patientenweisen Differenz, wird in Abbildung 8, in der die Differenz zwischen Flusssignal im belichteten und im Referenzareal mit einer darübergelegten Normalverteilung dargestellt ist, veranschaulicht. Sie berechnet sich durch

$$\text{Flussdifferenz} = \text{Signal im beleuchteten Areal} - \text{Signal im Referenzareal}$$

und betrug im Mittel  $-0,04 \text{ mm}^2$  ( $SD=0,03 \text{ mm}^2$ ) bei einem kleinsten Wert von  $-0,102 \text{ mm}^2$  und einem größten Wert von  $-0,005 \text{ mm}^2$ .

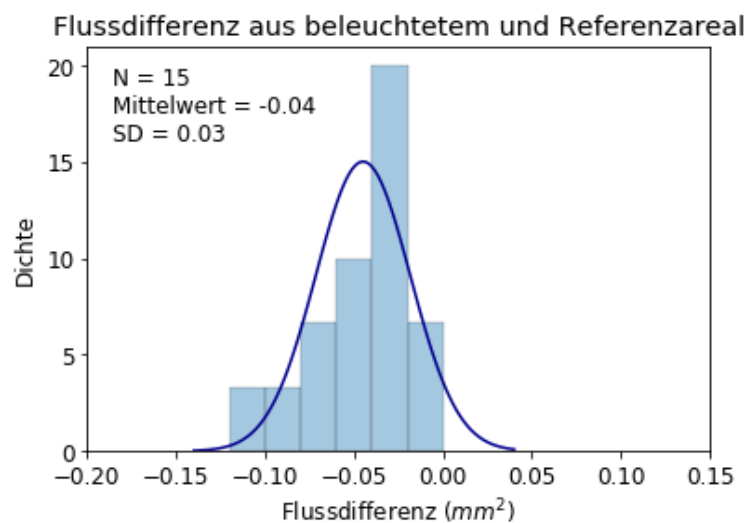


Abbildung 8: Differenz aus Flusssignal im belichteten Areal und im Referenzareal

Das im beleuchteten Areal bestimmte Flusssignal war im Mittel um  $0,04 \text{ mm}^2$  kleiner als im Referenzareal ( $p < 0,001$ ; 95% KI=  $[0,030 \text{ mm}^2 \text{ bis } 0,060 \text{ mm}^2]$ ; t-Test für gepaarte Stichproben). Diese Abnahme des Mittelwerts um 33% stellt eine statistisch signifikante Veränderung dar.

Ein deutlicher Unterschied zeigt sich auch im Boxplot (siehe Abbildung 9): 75% der im belichteten Areal gemessenen Flusssignale waren kleiner als 75% der im Referenzareal gemessenen Werte. Der Median der Werte im belichteten Areal betrug  $0,1 \text{ mm}^2$ , während der Median im Referenzareal  $0,15 \text{ mm}^2$  ergab.

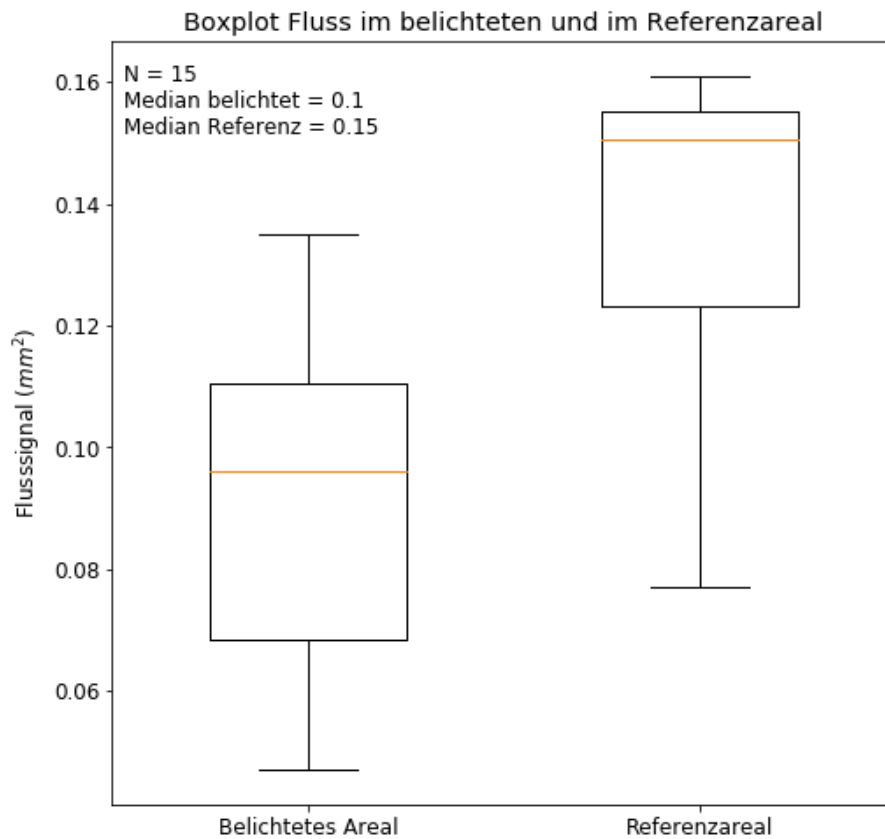


Abbildung 9: Boxplot der Flussignale im belichteten Areal und im Referenzareal

### 5.2.2. Choroidale Dicke

Die Dicke der Aderhaut wurde nach der PDT Behandlung bei n=14 Patienten mit Hilfe eines EDI-OCT sowohl im beleuchteten als auch in einem Referenzareal erfasst und wird in  $\mu\text{m}$  angegeben. Die Messung einer Patientin (15) konnte aufgrund mangelnder Aufnahmequalität nicht in die statistische Auswertung mit einbezogen werden.

Die mittlere Dicke betrug im beleuchteten Areal  $299,2 \mu\text{m}$  (SD= $116,0 \mu\text{m}$ ), der kleinste gemessene Wert war  $119 \mu\text{m}$ , der größte Wert  $518 \mu\text{m}$ . Im Referenzareal ergab sich im Mittel eine choroidale Dicke von  $370,1 \mu\text{m}$  (SD= $135 \mu\text{m}$ ) bei einer Spanne von  $177 \mu\text{m}$  bis  $599 \mu\text{m}$ .

In Abbildung 10 ist die bei jedem Patienten gebildete Differenz aus Aderhautdicke im beleuchteten und im Referenzareal, welche sich nach der Formel

$$\text{Differenz Aderhautdicke} = \text{Dicke im beleuchteten Areal} - \text{Dicke im Referenzareal}$$

berechnet, zusammen mit einer Normalverteilung dargestellt. Im Mittel betrug die Differenz  $-70,96 \mu\text{m}$  (SD= $61,75 \mu\text{m}$ ), die Werte reichten von  $-228 \mu\text{m}$  bis  $5 \mu\text{m}$ .

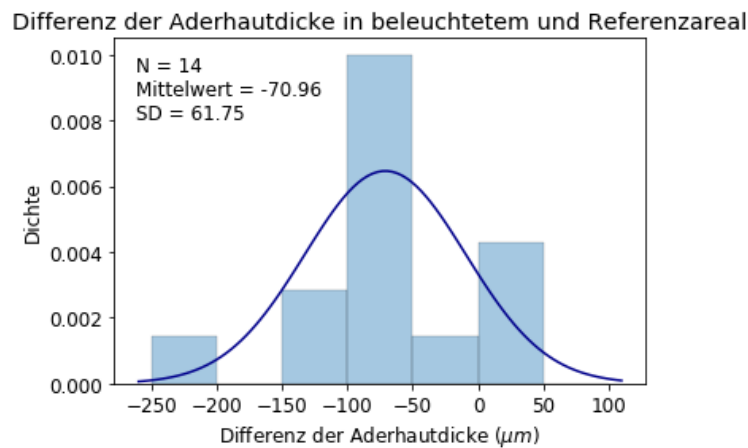


Abbildung 10: Differenz aus Aderhautdicke im belichteten Areal und im Referenzareal

Die Aderhaut war im beleuchteten Areal im Mittel um 70,96  $\mu\text{m}$  dünner als im Referenzareal ( $p=0,001$ ; 95% KI= [33,97  $\mu\text{m}$  bis 107, 96  $\mu\text{m}$ ]; t-Test für gepaarte Stichproben). Diese Abnahme des Mittelwerts um 19% ergibt eine statistisch signifikante Änderung.

Die Abnahme der Aderhautdicke ist auch im Boxplot erkennbar (siehe Abbildung 11). So betrug der Median der gemessenen Aderhautdicken im belichteten Areal 300,5  $\mu\text{m}$ . Der Median der Messungen im Referenzareal ergab 410,5  $\mu\text{m}$  und war damit größer als 75% der im beleuchteten Areal festgestellten choroidalen Dicken.

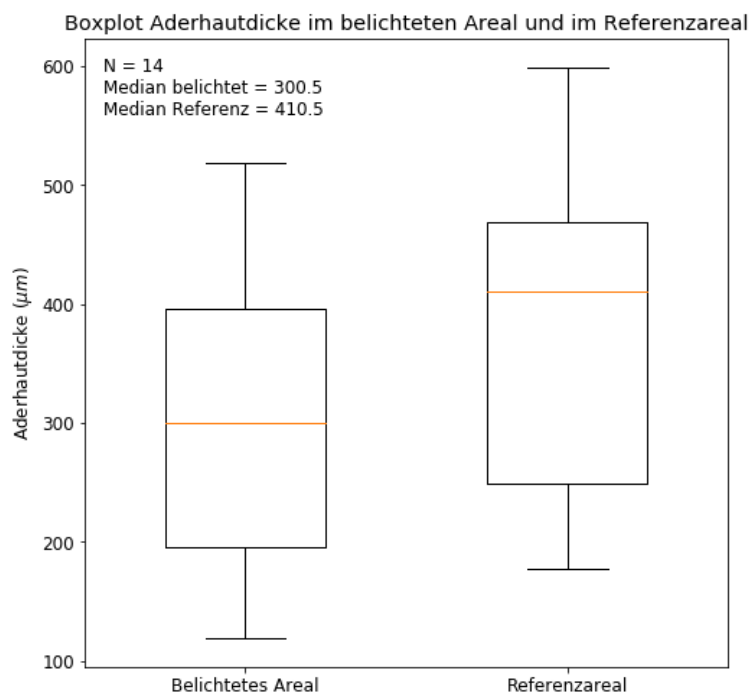


Abbildung 11: Boxplot der Aderhautdicken im belichteten Areal und im Referenzareal

### 5.2.3. Visus

Nach PDT Behandlung ergab der Visus an den erkrankten, behandelten Augen im Mittel 0,32 logMAR (SD=0,38 logMAR; Median=0,22 logMAR) bei einer Spanne von 1,3 bis -0,1 logMAR. Im Rahmen der Untersuchung wurde der Visus auch an den unbehandelten Augen gemessen, das Ergebnis betrug im Mittel 0,05 logMAR (SD=0,1 logMAR; Median=0,0 logMAR). Die Werte erstreckten sich von 0,3 bis -0,1 logMAR. Die Visusverteilung zum Untersuchungszeitpunkt nach der PDT ist in Abbildung 12 sowohl am behandelten als auch am unbehandelten Auge dargestellt.

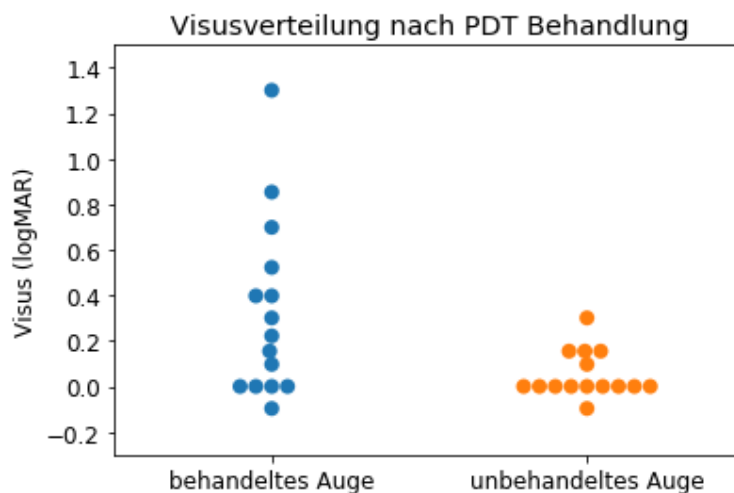


Abbildung 12: Visus nach PDT Behandlung

Die Differenz zwischen Visus vor und nach der PDT Behandlung ergibt sich nach der Formel

$$\text{Visusdifferenz} = \text{Visus nach PDT} - \text{Visus vor PDT}$$

und ist in Abbildung 13 zusammen mit einer Normalverteilung dargestellt. Die Differenz betrug im Mittel -0,12 logMAR (SD=0,27 logMAR), der größte Wert war gegeben durch 0,3 logMAR und der kleinste Wert durch -0,85 logMAR.



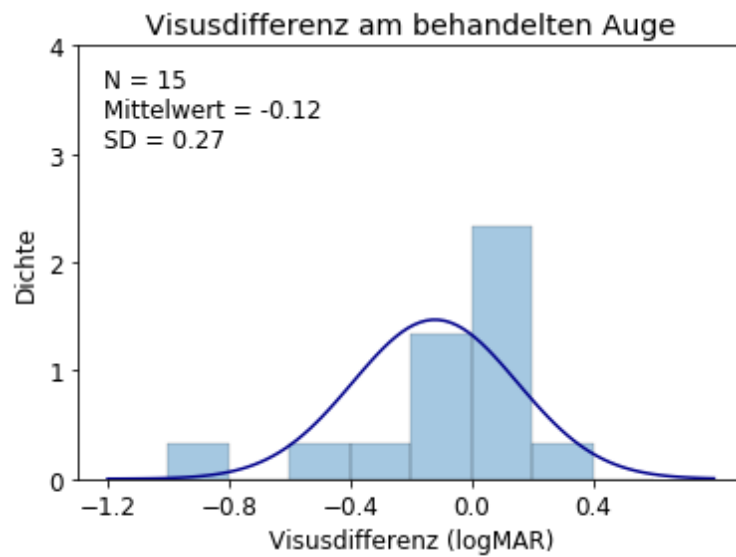


Abbildung 13: Visusdifferenz vor und nach PDT Behandlung am erkrankten Auge

Im Durchschnitt verbesserte sich der Visus im behandelten Auge um 0,12 logMAR ( $p=0,12$ ; t-Test für gepaarte Stichproben).

Die Visusverbesserung ist auch im Boxplot (siehe Abbildung 14), der die Visusentwicklung am behandelten Auge zeigt, zu erkennen (Median vor PDT=0,4 logMAR; Median nach PDT=0,22 logMAR).

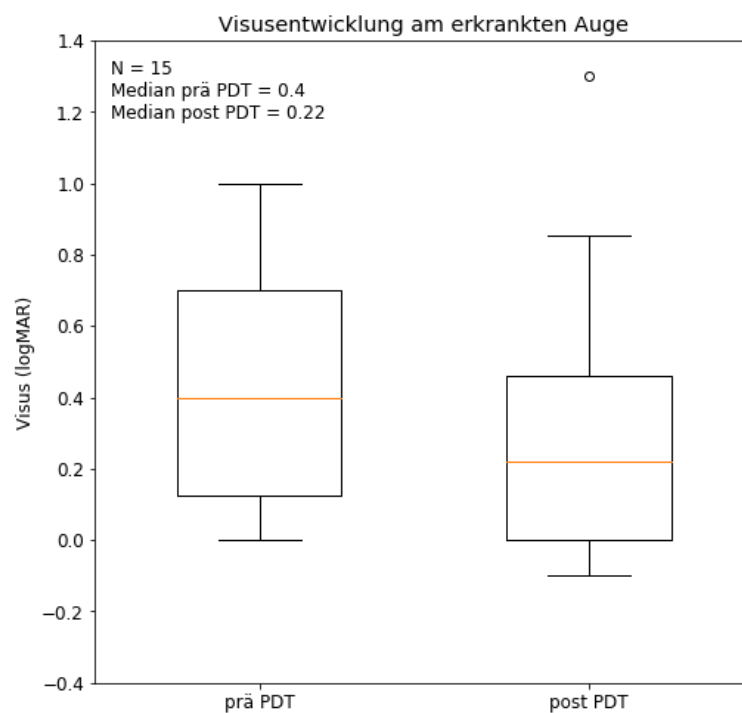


Abbildung 14: Boxplot der Visusentwicklung am erkrankten Auge

Zusammenfassend hat sich der Visus am beleuchteten Auge nach der Behandlung bei 7 Patienten (47%) verbessert, bei 5 Patienten (33%) nicht verändert und bei 3 Patienten (20%) verschlechtert.

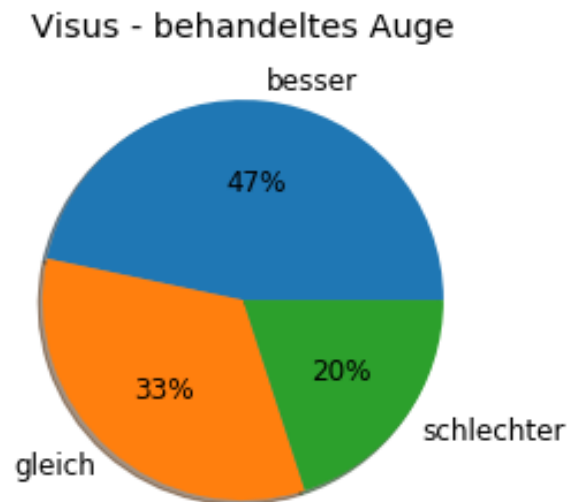


Abbildung 15: Visusveränderung am behandelten Auge

Betrachtet man zum Vergleich das unbehandelte Auge so zeigt sich in der Visusdifferenz ein Mittelwert von 0,02 logMAR (SD=0,09 logMAR), bei einer Spanne von 0,3 bis -0,1 logMAR (siehe Abbildung 16). Diese minimale Verbesserung des Mittelwerts ( $p=0,54$ ; t-Test bei gepaarten Stichproben) ist nicht statistisch signifikant, weswegen sich kein Zusammenhang der low-dose PDT mit dem Visus des unbehandelten Partnerauge herstellen lässt.

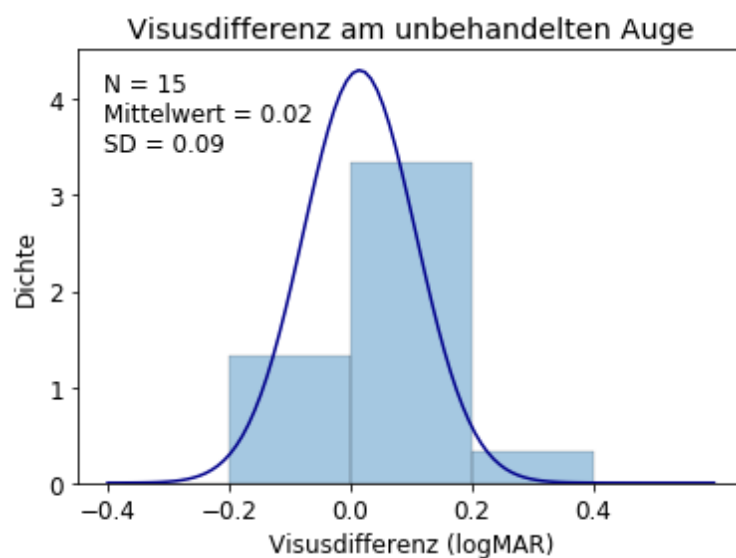


Abbildung 16: Visusdifferenz am unbehandelten Auge

Am unbeleuchteten Auge hat sich der Visus nach PDT bei 4 Patienten (27%) verbessert, bei 8 Patienten (53%) nicht verändert und bei 3 Patienten (20%) verschlechtert.

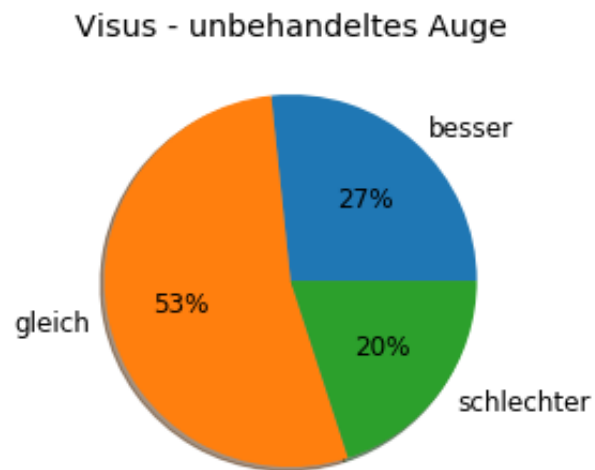


Abbildung 17: Visusveränderung am unbehandelten Auge

Der Boxplot der Visusentwicklung (siehe Abbildung 18) zeigt von der vergrößerten Streuung abgesehen nach PDT Behandlung keine Veränderung des Medians (Median prä PDT=Median post PDT=0,0 logMAR).

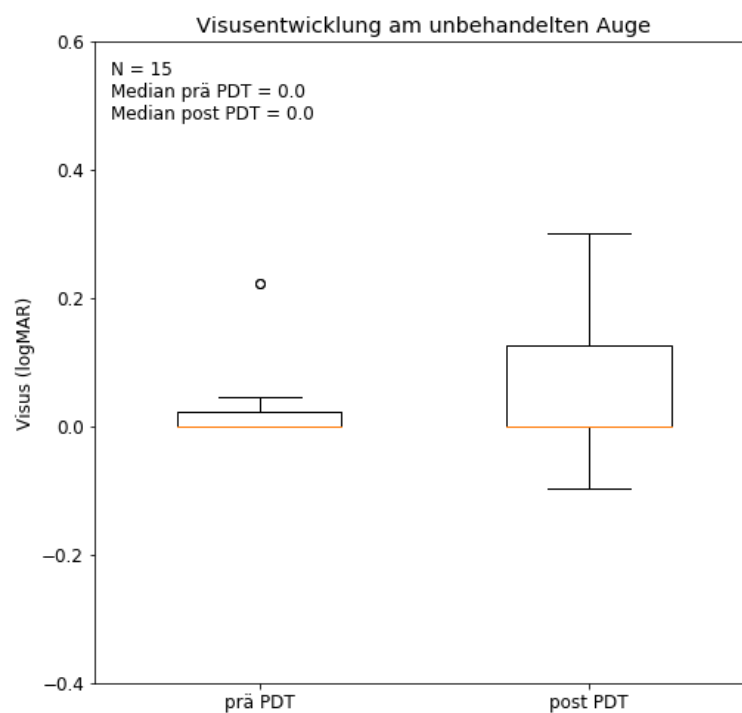


Abbildung 18: Boxplot der Visusentwicklung am unbehandelten Auge

#### 5.2.4. Metamorphopsien

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchungen auf Metamorphopsien vor und nach low-dose PDT Behandlung dargestellt. Die Stichprobe umfasste hier nur n=14 Patienten, da von einem Patienten (5) keine Daten prä PDT vorlagen. Der auf beiden Augen behandelte Patient (9) wies weder vor noch nach der Behandlung Metamorphopsien auf, sodass dieser Datensatz nicht gesondert untersucht werden musste.

In Tabelle 4 werden die Verläufe der Metamorphopsien am behandelten Auge gezeigt. Von den zehn Patienten mit Metamorphopsien vor der PDT behielten sieben jene auch nach der Behandlung, bei drei Patienten verschwanden die Metamorphopsien nach PDT. Die vier Patienten, bei welchen vor PDT Behandlung keine Metamorphopsien vorhanden waren, entwickelten auch keine im Laufe der Therapie.

Aufgrund der kleinen Stichprobe (erwartete relative Häufigkeiten <5; Chi-Quadrat-Test nicht anwendbar) wurde die Kreuztabelle mit Hilfe des McNemar-Tests analysiert. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Verbesserung der Metamorphopsien ( $p=0,25$ ; exakter McNemar-Test).

Tabelle 4: Kreuztabelle Metamorphopsien am behandelten Auge

Behandeltes Auge		Metamorphopsien post PDT		
		nein	ja	
Metamorphopsien prä PDT	nein	4	0	4
	ja	3	7	10
		7	7	14

Keiner der 14 Patienten wies vor oder nach der PDT Behandlung Metamorphopsien am unbehandelten Auge auf.

#### 5.3. Patientenbeispiel

Im Folgenden werden die Befunde eines 49-jährigen Patienten mit chronischer CRCS vorgestellt, welche bei einer Untersuchung zwei Jahre nach low-dose PDT erhoben wurden.

Das betroffene linke Auge wurde vor der Laser-assistierten Therapie keiner medikamentösen Vorbehandlung zugeführt. Der Visus blieb vom Zeitpunkt der low-dose PDT bis zur Wiedereinbestellung stabil bei 0,0 logMAR und der Linsenstatus des Patienten war phak. In

der FLA zeigten sich Leckagen als Korrelat des Farbstoffübertritts durch das defekte RPE in zwei peripher gelegenen Arealen mit jeweils 1575 $\mu$ m Durchmesser (Abbildung 19 A), welche in Folge mittels low-dose PDT behandelt wurden.

Aufgrund der Exzentrizität des erkrankten Netzhautareals klagte der Patient weder vor noch nach low-dose PDT über Metamorphopsien. Im OCT konnten zwei Areale subretinaler Flüssigkeit superior nasal und temporal des Sehnervenkopfes detektiert werden.

Im Langzeitverlauf konnten mit Hilfe der OCTA in den ehemals belichteten Arealen persistierende Hypoperfusionen auf Ebene der Choriocapillaris nachgewiesen werden. Konkret wurde in den beiden belichteten Arealen im Mittel ein Flusssignal in einer Fläche von 0,1025mm<sup>2</sup> detektiert, gegenüber 0,146mm<sup>2</sup> in den Referenzarealen (siehe Areale in Abbildung 19 D, E).

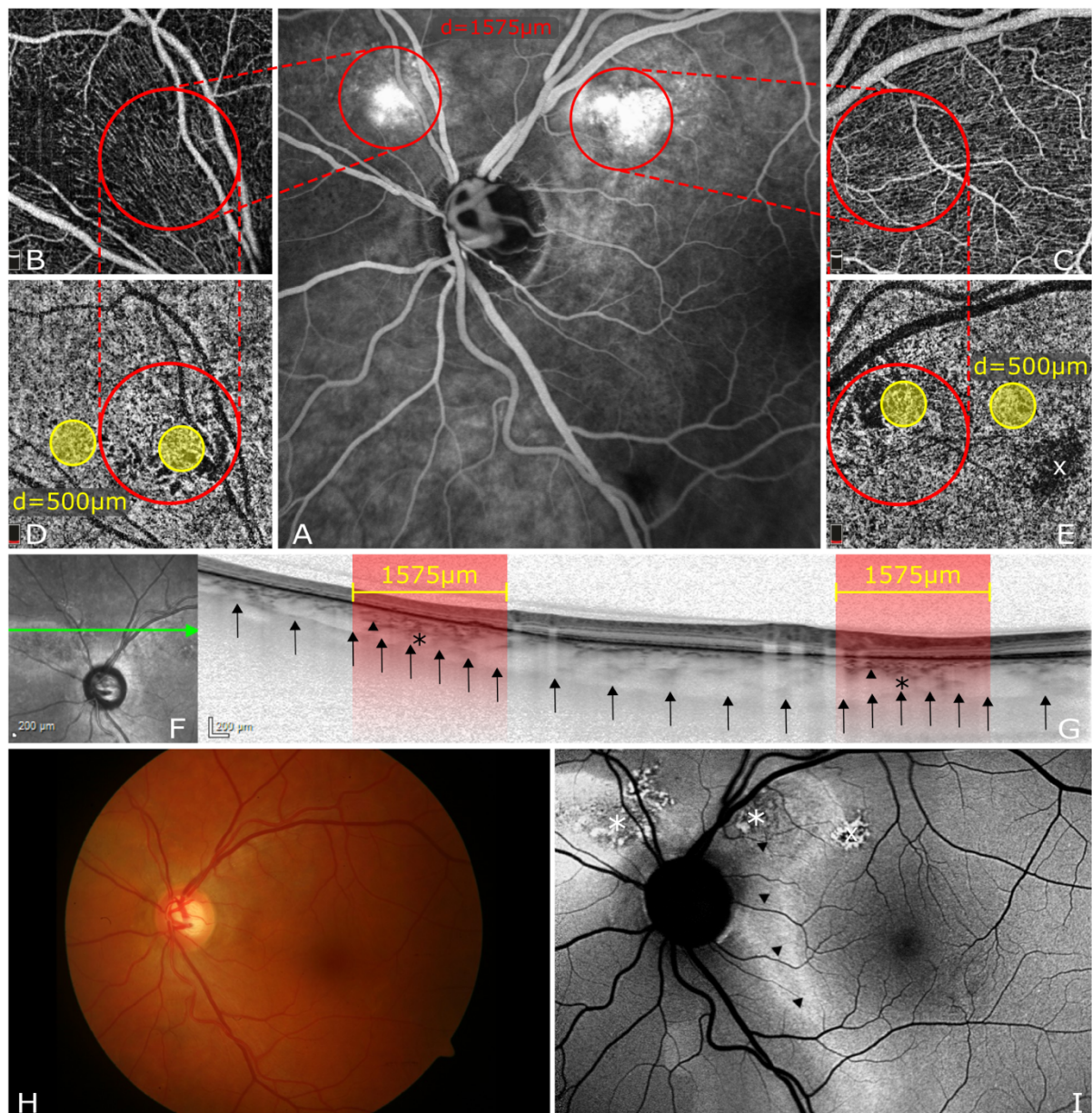


Abbildung 19: Patientenbeispiel **A** Fluoreszein-Angiographie, 30° vor low-dose PDT, mit zwei Quellpunkten und belichteten Bereichen (orange Kreise, Durchmesser bei diesem Patienten 1575 µm). **B,C** OCTA des superfiziellen Kapillarplexus (3x3mm) nach PDT mit markiertem belichteten Bereich. **D,E** Darstellung desselben PDT-belichteten Bereichs in der choriokapillären Segmentierung (orange), ausgewählte Areale konstanter Größe (Durchmesser bei allen Patienten 500µm) innerhalb und außerhalb („Referenzareal“) des PDT-belichteten Bereichs, in welchen das Flusssignal gemessen wurde. Minderperfusion im Bereich einer alten Narbe (x). **F** En-face OCT mit Schnittebene. **G** B-Scan mit orange markiertem belichteten Bereich und chorioskleralem Übergang (Pfeile). Es zeigt sich eine erhöhte Transmission durch das retinale Pigmentepithel (\*), sowie eine Verringerung der Dicke der Hallerschicht. **H** Fundusphoto nach low-dose PDT. **I** Fundusautofluoreszenz. Vertikale Hypofluoreszente Bahn („descending tracts“ nach Spaide & Klanchnik (Spaide & Klanchnik, 2005)) mit hyperfluoreszendentem Saum (Pfeilspitzen), RPE-Unruhe im Bereich der PDT-belichteten Areale (\*), alte Narbe (x).

Die durch ein EDI-OCT gemessene Aderhautdicke (Basalmembran des RPE bis chorioskleraler Übergang) betrug in den belichteten Arealen im Mittel 361,5µm sowie 528µm in den Referenzarealen. Die PDT-belichteten Areale sind in Abbildung 19 G durch vertikale, orange Streifen dargestellt, sowie der choriosklerale Übergang durch Pfeile gekennzeichnet. Die Dickenabnahme der Aderhaut ist besonders temporal bereits qualitativ zu erkennen. Ebenso

ist in beiden Arealen eine deutliche Transmission des OCT-Signals durch das defekte RPE (Pfeilspitze), sowie eine Abnahme der Dicke der Hallerschicht (Stern) zu erkennen. Weiters kann eine völlige Resorption der subretinalen Flüssigkeit beobachtet werden.

In der Fundusautofluoreszenz (Abbildung 19 I) kommen die Laser-Herde der low-dose PDT als Hyperfluoreszenzen zur Darstellung. Ebenso zeigen sich die für die chronische CCS pathognomonischen, hypofluoreszierenden, deszendierenden Bahnen, umgeben von einer Hyperfluoreszenz, welche vermutlich auf der Schwerkraft folgende Bewegungen residueller subretinaler Flüssigkeit zurückzuführen sind (Spaide & Klancnik, 2005).

## 6. Diskussion

Im klinischen Alltag spielt die Photodynamische Therapie in der Behandlung der chronischen CRCS eine zentrale Rolle.

Ogleich die Wirksamkeit der full-dose PDT (6 mg/m<sup>2</sup> Verteporfin, 50 J/cm<sup>2</sup> Lichtdosis) vielfach belegt ist, ergaben die beiden folgenden Beobachtungen Anlass den Einsatz der full-dose PDT zu überdenken. Cardillo Piccolino et al. konnten zeigen, dass es in 31% der von ihnen untersuchten Augen nach full-dose PDT zu sekundären RPE-Veränderungen kam, welche sie auf hypoxische Schäden durch die Okklusion der Choriokapillaris zurückführten (Cardillo Piccolino, Eandi, Ventre, Rigault de la Longrais, & Grignolo, 2003).

Zudem gaben Chan et al. zu bedenken, dass der meist benigne Visusverlauf der chronischen CRCS nicht im Verhältnis zu einer möglichen exsudativen Makulopathie nach PDT steht, welche mit deutlich schlechterem Visus einhergeht (W. M. Chan et al., 2008).

Basierend auf dem Wissen einer dosisabhängigen Zytotoxizität wurde eine Reduktion der Verteporfin-Dosis genauer untersucht (Schlotzer-Schrehardt et al., 2002). Chan et al. berichteten von mit full-dose PDT vergleichbaren Erfolgen der half-dose PDT (3mg/m<sup>2</sup> Verteporfin) hinsichtlich Resorption der subretinalen Flüssigkeit bei deutlich geringerem Nebenwirkungsprofil (W. M. Chan et al., 2008).

Im Vergleich mit anderen lasergestützten Methoden konnte in der groß angelegten (n=179) randomisierten, kontrollierten PLACE Studie gezeigt werden, dass die half-dose-PDT dem Mikropulslaser sowohl hinsichtlich anatomischer (Resorption der subretinalen Flüssigkeit) als auch funktioneller Endpunkte (Visus, retinale Sensitivität) überlegen ist. Als eine mögliche Begründung wird der Wirkmechanismus der PDT gesehen, welcher direkt auf die der CRCS zugrundeliegende Hyperpermeabilität des Choroids abzielt, indem eine temporäre Okklusion der Choriokapillaris induziert wird. (Schlotzer-Schrehardt et al., 2002; van Dijk et al., 2018)

Ogleich bereits gezeigt werden konnte, dass sich innerhalb der vormals okkludierten Gefäße der Choriokapillaris neue Lumina („remodeling“) bilden (Schlotzer-Schrehardt et al., 2002), konnte bisher nicht geklärt werden, ob auch nach low-dose PDT, eine choriokapilläre Hypoperfusion persistiert und damit wie nach full-dose PDT einen möglichen Risikofaktor für sekundäre choroidale Neovaskularisationen darstellt.



## 6.1. Diskussion der Ergebnisse

### 6.1.1. Diskussion des choriokapillären Flusssignals in der OCTA

Im Abschnitt 5.2.1 konnte eine statistisch signifikante Differenz ( $p < 0,001$ ) des choriokapillären Flusssignals zwischen dem PDT-belichteten Areal und dem unbelichteten Referenzareal gezeigt werden. Das im Mittel um  $0,04\text{mm}^2$  geringere Flusssignal (Einheit: Fläche innerhalb eines Bereichs konstanter Größe, in der ein Flusssignal detektiert wurde) im belichteten Areal spricht für eine persistierende Minderperfusion auf Ebene der Choriokapillaris nach low-dose PDT.

Schlötzer-Schrehardt et al. konnten bereits eine Woche nach full-dose PDT in 2 von 3 Fällen elektronenmikroskopisch Rekanalisationen im Bereich der vormals okkludierten Choriokapillaris im Sinne eines vaskulären Remodellings nachweisen (Schlotzer-Schrehardt et al., 2002). Da in der vorliegenden Studie der choriokapilläre Fluss im Median 7 Monate nach low-dose PDT gemessen wurde, wird ein noch nicht abgeschlossenes vaskuläres Remodelling als unwahrscheinlich erachtet, obgleich dies nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Möglicherweise kamen jedoch auch aufgrund der großen Zeitspanne zwischen low-dose PDT und Messzeitpunkt therapeutische Effekte nicht zum Vorschein.

### 6.1.2. Diskussion der choroidalen Dicke

In der vorliegenden Arbeit wurde die Aderhautdicke mit Hilfe eines EDI-OCT sowohl im beleuchteten als auch in einem Referenzareal unmittelbar neben dem in der low-dose PDT beleuchteten Bereich gemessen. Es zeigte sich eine im Mittel um  $70,96\mu\text{m}$  dünnere Aderhaut im beleuchteten Areal gegenüber dem Referenzareal ( $p = 0,001$ ) und stellte somit eine statistisch signifikante Dickenabnahme dar.

Die in dieser Arbeit gemessene Aderhautdicke kann nicht direkt mit Messungen der subfovealen Dicke anderer Studien verglichen werden, da in allen Fällen das durch die low-dose PDT beleuchtete Areal extrafoveal lag. Ebenso ist die starke Streuung der Messwerte Ausdruck der in Abschnitt 1.1.2 angeführten Dickenabnahme der Aderhaut mit zunehmender Exzentrizität in Bezug auf die Fovea centralis. Im Allgemeinen lässt sich jedoch sagen, dass in dieser Studie eine statistisch signifikante Abnahme der Aderhautdicke gezeigt werden konnte.

Jirarattanasopa et al. konnten eine erhöhte choroidale Dicke bei jeglichen Formen der CRCS im Bereich der Leckagen in der FLA sowie in Arealen choroidaler Hyperpermeabilität in der ICGA zeigen (Jirarattanasopa et al., 2012). Im Umkehrschluss könnte eine Abnahme der choroidalen Dicke nach low-dose PDT auf eine verminderte vaskuläre Hyperpermeabilität schließen lassen, was Maruko et al. bereits in ihrer Studie andeuteten (Maruko et al., 2010).

## 6.2. Literaturvergleich

### 6.2.1. Vergleich mit (Xu et al., 2017)

Xu und Kollegen beobachteten den Effekt der low-dose PDT mittels OCTA-Aufnahmen vor und nach der PDT-Behandlung. Die etwas größere Stichprobe von 28 Patienten ist hinsichtlich demographischer Merkmale (Durchschnittsalter 47,5 Jahre, Verteilung Männer : Frauen = 3:1) mit jenen der vorliegenden Studie vergleichbar. Der Beobachtungszeitraum reichte von unmittelbar vor der Behandlung mit low-dose PDT bis 3 Monate nach der Behandlung. Dies unterscheidet sich von der vorliegenden Arbeit, in welcher die OCTA Aufnahmen deutlich später (Median: 7 Monate nach PDT-Behandlung) erfolgten.

Hinsichtlich der Methodik unterscheiden sich die Studie von Xu et al. und die vorliegende Arbeit grundlegend. Während Xu et al. die choriokapilläre Perfusion im zeitlichen Verlauf in ein und demselben Areal beobachteten, vergleicht die vorliegende Studie belichtete Areale mit unbelichteten Referenzarealen in unmittelbarer Nähe post-PDT. Xu et al. trafen rein qualitative Aussagen über die zeitliche Entwicklung der Perfusion, die vorliegende Arbeit hingegen stützt sich auf quantitative Messwerte. In beiden Arbeiten wurde die choroidale Dicke gemessen, wobei die Messwerte aufgrund der unterschiedlichen Methodik nicht direkt miteinander verglichen werden können.

Die Aussage von Xu et al., dass die choriokapilläre Perfusion post-PDT in 97% der Fälle ausgehend von einem unruhigem Flussbild mit fokal erhöhten und verringerten Pixelwerten im Sinne eines Nebeneinanders von Hyper- und Hypoperfusion der Choriokapillaris wieder vollständig zu einem ebenmäßigen Flussbild zurückkehre deckt sich nicht mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Eine mögliche Ursache kann das Fehlen einer quantitativen Flussanalyse sein, wie Xu und Kollegen einräumten.

Auch Teussink et al. erreichten in ihrer Studie, bei der rein qualitativen Unterscheidung zwischen dem abnormalen choriokapillären Fluss bei CRCS gegenüber gesunden Kontrollen nur eine moderate Übereinstimmung zwischen den Beobachtern und betonten, dass rein qualitativ die Grenze zwischen gesunder und betroffener Choriokapillaris in der OCTA nicht leicht gezogen werden kann (Teussink et al., 2015).

Anhand der vorliegenden Arbeit kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob es durch die low-dose PDT zu einem ebenmäßigeren Fluss auf Ebene der Choriokapillaris kam. Die quantitativen Flussanalysen zeigen jedoch im Langzeitverlauf eine Hypoperfusion ebendieser.

### 6.2.2. Vergleich mit (S. Y. Chan et al., 2019)

Chan et al. untersuchten Patienten mit sowohl akuter als auch chronischer CRCS mittels OCTA am erkrankten und unbehandelten Auge vor und nach einer low-dose PDT Behandlung. Das etwas größere Patientenkollektiv (n=20) war im Schnitt um 12,5 Jahre jünger und es waren mit 17 Männern deutlich mehr Männer vertreten.

Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit schlossen die Messungen des vaskulären Flusses dabei auch tieferliegende Schichten (90µm OCTA offset, vgl. 62µm offset Choriokapillaris) des Choroids mit ein. Chan et al. konnten ein Monat post-PDT keinen signifikanten Unterschied im Flusssignal der tiefen Schichten zwischen behandeltem und kontralateralem, unbehandeltem Auge, sowie eine schwach signifikante Minderperfusion des erkrankten Auges auf Ebene der Choriokapillaris feststellen. Drei Monate post-PDT konnte in beiden Schichten kein signifikanter Unterschied zwischen behandeltem und unbehandeltem Auge festgestellt werden.

Die vorliegende Arbeit unterscheidet sich hinsichtlich der Methodik in folgenden Punkten von Chan et al.: Es wurden ausschließlich Patienten mit chronischer Verlaufsform auf Basis von einzeitigen OCTA-Aufnahmen untersucht; das Referenzareal wurde in der vorliegenden Arbeit im selben, erkrankten Auge gewählt, was einen Ausschluss von die Ergebnisse verzerrenden pachychoroidalen Veränderungen am nicht erkrankten Partnerauge ermöglicht; für die Messung des vaskulären Flusses wurde bei Chan et al. über 3mm x 3mm große Bereiche gemittelt, wobei die tatsächliche Größe der belichteten Areale aus der Arbeit nicht hervorgeht. In diesem Fall würden größere belichtete Bereiche überrepräsentiert. In der vorliegenden Arbeit wurde die Perfusion ausschließlich in Arealen konstanter Größe vollständig *innerhalb* PDT-belichteter Bereiche gemessen und mit Referenzarealen derselben Größe vollständig *außerhalb* der belichteten Areale verglichen.

Die bei (S. Y. Chan et al., 2019) beobachtete statistische Ununterscheidbarkeit PDT-behandelter Bereiche zu Referenzarealen könnte daher durch die Methodik bedingt sein und steht somit nicht im Widerspruch zur vorliegenden Arbeit.

### 6.2.3. Vergleich mit (Izumi et al., 2017)

Izumi et al. untersuchten mittels Swept-Source OCT-Technologie den Einfluss der low-dose PDT auf die choroidale Dicke. 22 Augen von 22 Patienten mit einer nach Symptombeginn über mindestens 3 Monate bestehenden SRF (nach der in Abschnitt 2.4 angeführten Nomenklatur am ehesten der persistierenden CRCS zuzuordnen) wurden vor und 3 Monate nach low-dose PDT einer choroidalen Dickenmessung unterzogen, wobei 3 Patienten bereits mit fokaler Laserkoagulation vorbehandelt worden waren. Folgende Parameter wurden ausgewertet:

- subfoveale choroidale Dicke (definiert als Abstand zwischen Bruch Membran und innerer Skleragrenze)
- Dicke der großen Aderhautgefäßschicht (subfoveales Gefäß mit Durchmesser  $> 100\mu\text{m}$  bis innere Skleragrenze)
- Dicke der Choriokapillaris samt mittlerer Aderhautgefäßschicht (definiert als Differenz der beiden obigen Größen)

Zudem wurde das Choroid 1,5mm nasal sowie temporal der Fovea untersucht, indem vaskuläre von intestinalen Bereichen mittels eines binären Segmentierungsalgorithmus unterschieden wurden.

Izumi et al. konnten zeigen, dass es 3 Monate nach low-dose PDT zu einer statistisch signifikanten Abnahme der choroidalen Dicke kam ( $412,9 \pm 112,9 \mu\text{m}$  zu  $340,0 \pm 111,0 \mu\text{m}$ ,  $p < 0,0001$ ). Auch in der vorliegenden Arbeit wurde eine statistisch signifikante Abnahme der Aderhautdicke gezeigt, wobei die Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Lokalisation und Methodik der Dickenmessung nicht direkt miteinander verglichen werden können.

Zudem beobachteten Izumi und Kollegen eine statistisch signifikante Abnahme der großen Aderhautgefäßschicht, während die darüber liegende mittlere Aderhautgefäßschicht samt Choriokapillaris hinsichtlich ihrer Dicken weitgehend unverändert blieben (siehe Patientenbeispiel, Abbildung 19 G). Nach der binären Bildsegmentierung zeigte sich, dass die allgemeine Abnahme der choroidalen Dicke im Wesentlichen auf eine Abnahme der Gefäßlumina zurückzuführen war, während das Stroma unverändert blieb. Bei 19 Patienten ging die Resorption der subretinalen Flüssigkeit im Mittel mit einer Abnahme des Verhältnisses von luminaler zu stromaler Areale einher. Bei Patienten mit persistierender subretinaler Flüssigkeit zeigte sich keine Abnahme desselben.

#### 6.2.4. Vergleich mit (Maruko et al., 2010)

2010 untersuchten Maruko et al. 20 Augen von 20 Patienten mit CRCS hinsichtlich ihrer subfovealen Aderhautdicken. Die demographische Verteilung (Durchschnittsalter: 57,0 Jahre, Verhältnis Männer : Frauen = 4:1) ist mit der vorliegenden Studie vergleichbar.

Während in der vorliegenden Studie jedoch nur Patienten mit chronischer CRCS nach low-dose PDT untersucht wurden, beobachteten Maruko et al. die subfovealen choroidalen Dickenveränderungen sowohl bei 12 Patienten mit akuter CRCS nach fokaler Quellpunktlaserung als auch bei 8 Patienten mit chronischer CRCS nach low-dose PDT.

Patienten mit akuter CRCS, welche einer fokalen Quellpunktlaserung zugeführt wurden, zeigten initial ein deutlich verdicktes Choroid mit  $345 \pm 127\mu\text{m}$  welches sich auch 4 Wochen nach Therapie nicht signifikant veränderte ( $340 \pm 124\mu\text{m}$ ,  $p=0,2$ ). In der low-dose PDT Gruppe

hingegen konnte innerhalb desselben Zeitraums eine statistisch signifikante Aderhautdickenabnahme von  $389 \pm 106\mu\text{m}$  auf  $330 \pm 103\mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ) verzeichnet werden. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Beobachtungen der vorliegenden Arbeit. Interessanterweise kam es in der low-dose PDT Gruppe am 2. Tag nach Behandlung zu einer Anschwellung der Aderhautdicke auf 119% des Ausgangswerts, welche mit einer Zunahme der Höhe der subretinalen Flüssigkeit um 48% vergesellschaftet war. Mit der Abnahme der Aderhautdicke kam es in der low-dose PDT Gruppe letztendlich auch zu einer Resorption der subretinalen Flüssigkeit.

Obwohl sich bei beiden Patientengruppen die subretinale Flüssigkeit innerhalb von 2 Monaten nach Behandlung vollständig resorbierte, konnte diese 4 Wochen nach Intervention in der low-dose PDT Gruppe bei nur mehr  $\frac{1}{4}$  der Patienten im Gegensatz zu  $\frac{3}{4}$  der Patienten in der Quellpunktlaserungsgruppe festgestellt werden.

Nach low-dose PDT zeigten alle Patienten eine verminderte vaskuläre Hyperpermeabilität in der ICGA, während der einzige Patient, welcher mit fokaler Quellpunktlaserung behandelt, und mittels ICGA nachuntersucht wurde, eine unveränderte vaskuläre Hyperpermeabilität aufwies. (Maruko et al., 2010)

### 6.3. Stärken der vorliegenden Arbeit

Da sich die demographischen Daten der Studienpopulation (durchschnittliches Alter: 55,8 Jahre, Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten 4:1) nur geringfügig von jenen der CRCS in der Literatur (durchschnittliches Alter: 45,2 Jahre, Verhältnis Männer zu Frauen 6:1) unterscheiden, kann das Patientenkollektiv als repräsentativ betrachtet werden.

Ein Vorteil dieser Arbeit ist die Homogenität des Patientenkollektivs hinsichtlich der ausschließlich chronischen Verlaufsform der CRCS, wodurch eine Verzerrung der Ergebnisse durch Charakteristika der verschiedenen Verlaufsformen (z.B. höhere Spontanheilungsrate oder dickeres Choroid bei akuter CRCS) auszuschließen ist. Die im Median 7 Monate betragende Zeitspanne zwischen PDT und OCTA Aufnahme erlaubt außerdem Rückschlüsse auf langfristige Auswirkungen der PDT.

Die Aussagen über die choriokapilläre Perfusion sind auf quantitative Messwerte zurückzuführen, welche durch die OCTA als verwendete Technologie erstmals möglich gemacht werden konnten.

Eine weitere Verbesserung in der Genauigkeit der OCTA Messwerte stellen Bezirke genormter Größe dar, welche innerhalb bzw. außerhalb (Referenzareal) des PDT- belichteten Areal gewählt wurden. Dadurch lassen sich veränderte Flussprofile wesentlich lokalisierter bestimmen als bei Mittelung über den gesamten OCTA Bildausschnitt. Somit lassen sich die

Effekte der PDT abgegrenzt von allgemeinen durch die Erkrankung bedingten, abnormen Veränderungen in der Perfusion beobachten.

Das Referenzareal wurde bewusst im selben Auge gewählt, da am kontralateralen Auge pachychoroidale Veränderungen nicht ausgeschlossen werden konnten. Zudem umfasste das Patientenkollektiv zwei Patienten mit bilateralen Verläufen sowie drei weitere Patienten mit Pigmentepithelabhebungen oder subretinaler Flüssigkeit am kontralateralen Auge.

#### 6.4. Grenzen der Studie und methodische Einschränkungen

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns enthält die vorliegende Arbeit lediglich statistische Beobachtungen, welche nicht zum Herstellen kausaler Verbindungen befähigen. Wünschenswert ist außerdem ein größeres Patientenkollektiv, welches präzisere statistische Aussagen erlaubt.

Die besonders bei älteren Patienten sporadisch vorkommenden Lücken im Flusssignal könnten im Zusammenhang mit der großen Spanne des Patientenalters in der vorliegenden Stichprobe (33-78 Jahre) zu statistischen Unschärfen geführt haben. Dementgegen wurde allerdings bei der Wahl der Messbezirke auf eine gleichmäßige OCTA Signalstärke geachtet.

Die Wahl des Messbezirks innerhalb bzw. außerhalb des PDT belichteten Bereichs führt zu einer unvermeidbaren Varianz im gemessenen Flusssignal. Diese ließe sich beispielsweise durch ein größeres Patientenkollektiv verringern.

Da in der Literatur die Aderhautdicke meist subfoveal gemessen wird, lassen sich die Messwerte der vorliegenden Arbeit nicht mit jenen anderer Studien vergleichen. Eine subfoveale Messung der Aderhautdicke entspräche allerdings nicht dem vorliegenden Studiendesign, das die lokalen PDT Effekte auf die Aderhautdicke im Vergleich zu unmittelbar benachbarten, unbehandelten Arealen zum Ziel hat.

#### 6.5. Ausblick

Die OCTA erlaubt erstmals eine nicht-invasive Bildgebung des choroidalen Flusses. Daher ist in Zukunft von einer Vielzahl an OCTA gestützten Studien auszugehen. Darüber hinaus ist auch im klinischen Alltag eine weitere Steigerung der Popularität der OCTA als Mittel der Wahl zur hochauflösenden Bildgebung der retinalen sowie choroidalen vaskulären Strukturen des Augenhintergrundes zu erwarten.

Ob bestehende invasive Verfahren wie FLA oder ICGA durch die OCTA vollkommen abgelöst werden, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht mit Sicherheit ausgesagt werden. Zur Planung einer low-dose PDT gilt die FLA nach wie vor als obligates diagnostisches Werkzeug, da insbesondere die Bestimmung von Quellpunkten durch die OCTA noch nicht valide gelang.

Feucht et al. sehen in algorithmischen Verbesserungen der Darstellung langsamer Flüsse den Schlüssel zum Erfolg. (Feucht et al., 2016)

Bei choroidalen Neovaskularisationen hingegen scheint die OCTA bereits jetzt konventionelle Bildgebungsverfahren in den Schatten zu stellen, sodass in diesem Fall mit einer Etablierung der OCTA als Goldstandard zu rechnen ist (Bousquet et al., 2018).

Im Hinblick auf weiterführende Studien stellen mehrzeitige Aufnahmen lokalisierter Areale einen wesentlichen Baustein zur weiteren Untersuchung aberranter Flussignale in der OCTA dar. Die vorliegende Arbeit bietet eine Grundlage für das Design derartiger prospektiver Studien, welche eine präzise Isolierung der PDT als Ursache einer persistierenden Hypoperfusion ermöglichen.

Der Vielzahl an klinischen Beobachtungen auf Ebene der Aderhaut legen eine zentrale pathophysiologische Rolle derselben nahe. Demzufolge scheint ein genaues Verständnis des Pathomechanismus der CRCS auf molekularer Ebene essentiell, um künftige klinische Studien korrekt bewerten und in einen größeren Zusammenhang einbetten zu können. (Cheung et al., 2019; Mrejen & Spaide, 2013; van Rijssen, van Dijk, Yzer, et al., 2019).

## 7. Zusammenfassung

Die Chorioretinopathia centralis serosa (CRCS) ist die vierthäufigste nicht chirurgisch zu versorgende Retinopathie und bedarf in chronischen Fällen oftmals interventioneller Therapieformen wie der low-dose PDT. Diese soll über eine kurzfristige choriokapilläre Minderperfusion zu einem langfristigen vaskulären Umbau mit konsekutiver Reduktion der vaskulären Hyperpermeabilität und Leckage führen. Ob sich die verminderte Perfusion gänzlich normalisiert, blieb jedoch ungeklärt.

Ziel der Studie war es, das choriokapilläre Flusssignal nach low-dose PDT mittels OCT-Angiographie zu analysieren und die morphologischen Auswirkungen auf die chorioidale Dicke zu untersuchen.

Hierzu wurde von 19 belichteten Arealen an 16 Augen (12 Männer, 3 Frauen, mittleres Alter 56 Jahre) eine OCT-Angiographie (Optovue) sowie ein EDI-OCT im Median 7 Monate post-PDT angefertigt. Beide Aufnahmen wurden auf den behandelten Bereich zentriert. Danach wurde das choriokapilläre Flusssignal in einem Areal konstanter Größe sowohl innerhalb als auch außerhalb (mit möglichst gleicher Exzentrizität in Bezug auf die Fovea centralis) des belichteten Bereichs gemessen. Ebenso wurde die chorioidale Dicke in beiden Arealen erfasst.

In der OCT-Angiographie konnte im Mittel eine Abnahme des choriokapillären Flusssignals um 33% ( $p < 0,001$ ) im belichteten Areal gegenüber dem Referenzareal gezeigt werden. Des Weiteren zeigte sich im EDI-OCT eine im Durchschnitt um  $71\mu\text{m}$  ( $p = 0,001$ ) verminderte Aderhautdicke im Vergleich zum Referenzareal. 7 von 10 Patienten, welche vor PDT-Behandlung Metamorphopsien beklagten, behielten diese nach Therapie, jedoch ergab sich bei fast der Hälfte der Patienten eine Visusverbesserung.

Die statistisch signifikante Abnahme der Aderhautdicke könnte auf eine reduzierte vaskuläre Hyperpermeabilität schließen lassen, wie schon Maruko et al. diskutieren (Maruko et al., 2010). Allerdings konnte in der OCT-Angiographie statistisch signifikant nachgewiesen werden, dass die low-dose PDT im Bereich der Choriokapillaris ein reduziertes Blutflusssignal zurücklässt, und somit das vaskuläre Remodelling die thrombosebedingte Hypoperfusion (Schlotzer-Schrehardt et al., 2002) nicht gänzlich kompensiert.



## 8. Literaturverzeichnis

- Agrawal, R., Chhablani, J., Tan, K. A., Shah, S., Sarvaiya, C., & Banker, A. (2016). Choroidal Vascularity Index in Central Serous Chorioretinopathy. *Retina*, *36*(9), 1646-1651. doi:10.1097/IAE.0000000000001040
- Ahlers, C., Geitzenauer, W., Stock, G., Golbaz, I., Schmidt-Erfurth, U., & Prunte, C. (2009). Alterations of intraretinal layers in acute central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*, *87*(5), 511-516. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01468.x
- Araki, T., Ishikawa, H., Iwahashi, C., Niki, M., Mitamura, Y., Sugimoto, M., . . . Gomi, F. (2019). Central serous chorioretinopathy with and without steroids: A multicenter survey. *PLoS One*, *14*(2), e0213110. doi:10.1371/journal.pone.0213110
- Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, D. O. G., Retinologische Gesellschaft. (2018). Chorioretinopathia centralis serosa (CCS) [Press release]
- Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, D. O. G., Retinologische Gesellschaft. (2020). Chorioretinopathia centralis serosa (CCS) [Press release]
- Boulton, M., & Dayhaw-Barker, P. (2001). The role of the retinal pigment epithelium: topographical variation and ageing changes. *Eye (Lond)*, *15*(Pt 3), 384-389. doi:10.1038/eye.2001.141
- 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*, *38*(3), 629-638. doi:10.1097/IAE.0000000000001580
- Brown, J. S., Flitcroft, D. I., Ying, G. S., Francis, E. L., Schmid, G. F., Quinn, G. E., & Stone, R. A. (2009). In vivo human choroidal thickness measurements: evidence for diurnal fluctuations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *50*(1), 5-12. doi:10.1167/iovs.08-1779
- Bujarborua, D., Chatterjee, S., Choudhury, A., Bori, G., & Sarma, A. K. (2005). Fluorescein angiographic features of asymptomatic eyes in central serous chorioretinopathy. *Retina*, *25*(4), 422-429. doi:10.1097/00006982-200506000-00005
- Bujarborua, D., Nagpal, P. N., & Deka, M. (2010). Smokestack leak in central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, *248*(3), 339-351. doi:10.1007/s00417-009-1212-5
- Cardillo Piccolino, F., Eandi, C. M., Ventre, L., Rigault de la Longrais, R. C., & Grignolo, F. M. (2003). Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*, *23*(6), 752-763. doi:10.1097/00006982-200312000-00002
- Cardillo Piccolino, F., Lupidi, M., Cagini, C., Fruttini, D., Nicolo, M., Eandi, C. M., & Tito, S. (2018). Choroidal Vascular Reactivity in Central Serous Chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *59*(10), 3897-3905. doi:10.1167/iovs.18-23995
- Chan, S. Y., Pan, C. T., Wang, Q., Shi, X. H., Jonas, J. B., & Wei, W. B. (2019). Optical coherent tomographic angiographic pattern of the deep choroidal layer and choriocapillaris after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, *257*(7), 1365-1372. doi:10.1007/s00417-019-04318-x
- Chan, W. M., Lai, T. Y., Lai, R. Y., Tang, E. W., Liu, D. T., & Lam, D. S. (2008). Safety enhanced photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: one-year results of a prospective study. *Retina*, *28*(1), 85-93. doi:10.1097/IAE.0b013e318156777f
- Chan, W. M., Lam, D. S., Lai, T. Y., Tam, B. S., Liu, D. T., & Chan, C. K. (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*(12), 1453-1458. doi:10.1136/bjo.87.12.1453

- Chatziralli, I., Vlachodimitropoulou, A., Daoula, C., Vrettou, C., Galani, E., Theodosiadis, G., & Theodosiadis, P. (2018). Eplerenone in the treatment of central serous chorioretinopathy: a review of the literature. *Int J Retina Vitreous*, 4, 33. doi:10.1186/s40942-018-0137-8
- Cheung, C. M. G., Lee, W. K., Koizumi, H., Dansingani, K., Lai, T. Y. Y., & Freund, K. B. (2019). Pachychoroid disease. *Eye (Lond)*, 33(1), 14-33. doi:10.1038/s41433-018-0158-4
- Chumbley, L. C., & Frank, R. N. (1974). Central serous retinopathy and pregnancy. *Am J Ophthalmol*, 77(2), 158-160. doi:10.1016/0002-9394(74)90667-9
- Daniell, M. D., & Hill, J. S. (1991). A history of photodynamic therapy. *Aust N Z J Surg*, 61(5), 340-348. doi:10.1111/j.1445-2197.1991.tb00230.x
- Daruich, A., Matet, A., Dirani, A., Bousquet, E., Zhao, M., Farman, N., . . . Behar-Cohen, F. (2015). Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res*, 48, 82-118. doi:10.1016/j.preteyeres.2015.05.003
- Daruich, A., Matet, A., Marchionno, L., De Azevedo, J. D., Ambresin, A., Mantel, I., & Behar-Cohen, F. (2017). ACUTE CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY: Factors Influencing Episode Duration. *Retina*, 37(10), 1905-1915. doi:10.1097/IAE.0000000000001443
- Delori, F. C., Dorey, C. K., Staurengi, G., Arend, O., Goger, D. G., & Weiter, J. J. (1995). In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36(3), 718-729
- Feucht, N., Maier, M., Lohmann, C. P., & Reznicek, L. (2016). OCT Angiography Findings in Acute Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 47(4), 322-327. doi:10.3928/23258160-20160324-03
- Fok, A. C., Chan, P. P., Lam, D. S., & Lai, T. Y. (2011). Risk factors for recurrence of serous macular detachment in untreated patients with central serous chorioretinopathy. *Ophthalmic Res*, 46(3), 160-163. doi:10.1159/000324599
- Framme, C., Walter, A., Gabler, B., Roeder, J., Sachs, H. G., & Gabel, V. P. (2005). Fundus autofluorescence in acute and chronic-recurrent central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*, 83(2), 161-167. doi:10.1111/j.1600-0420.2005.00442.x
- Fung, A. T., Yannuzzi, L. A., & Freund, K. B. (2012). Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 32(9), 1829-1837. doi:10.1097/IAE.0b013e3182680a66
- Gackle, H. C., Lang, G. E., Freissler, K. A., & Lang, G. K. (1998). [Central serous chorioretinopathy. Clinical, fluorescein angiography and demographic aspects]. *Ophthalmologie*, 95(8), 529-533. doi:10.1007/s003470050310
- Gerendas, B. S., Kroisamer, J. S., Buehl, W., Rezar-Dreindl, S. M., Eibenberger, K. M., Pablik, E., . . . Sacu, S. (2018). Correlation between morphological characteristics in spectral-domain-optical coherence tomography, different functional tests and a patient's subjective handicap in acute central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*, 96(7), e776-e782. doi:10.1111/aos.13665
- Gomez-Ulla, F., Seoane, I., Labella, F., Torreiro, J., & Ruiz, C. (1993). An image analyzer study of central serous chorioretinopathy. *Optom Vis Sci*, 70(2), 118-122. doi:10.1097/00006324-199302000-00006
- Grehn, F. (2019). *Augenheilkunde*.
- Guyer, D. R., Yannuzzi, L. A., Slakter, J. S., Sorenson, J. A., Ho, A., & Orlock, D. (1994). Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol*, 112(8), 1057-1062. doi:10.1001/archopht.1994.01090200063023

- Hage, R., Mrejen, S., Krivosic, V., Quentel, G., Tadayoni, R., & Gaudric, A. (2015). Flat irregular retinal pigment epithelium detachments in chronic central serous chorioretinopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, *159*(5), 890-903 e893. doi:10.1016/j.ajo.2015.02.002
- Haimovici, R., Koh, S., Gagnon, D. R., Lehrfeld, T., & Wellik, S. (2004). Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology*, *111*(2), 244-249. doi:10.1016/j.ophtha.2003.09.024
- Hirami, Y., Tsujikawa, A., Sasahara, M., Gotoh, N., Tamura, H., Otani, A., . . . Yoshimura, N. (2007). Alterations of retinal pigment epithelium in central serous chorioretinopathy. *Clin Exp Ophthalmol*, *35*(3), 225-230. doi:10.1111/j.1442-9071.2006.01447.x
- Huang, D., Swanson, E. A., Lin, C. P., Schuman, J. S., Stinson, W. G., Chang, W., . . . et al. (1991). Optical coherence tomography. *Science*, *254*(5035), 1178-1181. doi:10.1126/science.1957169
- Hussain, D., & Gass, J. D. (1998). Idiopathic central serous chorioretinopathy. *Indian J Ophthalmol*, *46*(3), 131-137
- Iacono, P., Battaglia, P. M., Papayannis, A., La Spina, C., Varano, M., & Bandello, F. (2015). Acute central serous chorioretinopathy: a correlation study between fundus autofluorescence and spectral-domain OCT. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, *253*(11), 1889-1897. doi:10.1007/s00417-014-2899-5
- Iida, T., Kishi, S., Hagimura, N., & Shimizu, K. (1999). Persistent and bilateral choroidal vascular abnormalities in central serous chorioretinopathy. *Retina*, *19*(6), 508-512. doi:10.1097/00006982-199911000-00005
- Imamura, Y., Fujiwara, T., Margolis, R., & Spaide, R. F. (2009). Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina*, *29*(10), 1469-1473. doi:10.1097/IAE.0b013e3181be0a83
- Izumi, T., Koizumi, H., Maruko, I., Takahashi, Y., Sonoda, S., Sakamoto, T., & Iida, T. (2017). Structural analyses of choroid after half-dose verteporfin photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*, *101*(4), 433-437. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-308921
- Jirarattanasopa, P., Ooto, S., Tsujikawa, A., Yamashiro, K., Hangai, M., Hirata, M., . . . Yoshimura, N. (2012). Assessment of macular choroidal thickness by optical coherence tomography and angiographic changes in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*, *119*(8), 1666-1678. doi:10.1016/j.ophtha.2012.02.021
- Karakus, S. H., Basarir, B., Pinarci, E. Y., Kirandi, E. U., & Demirok, A. (2013). Long-term results of half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy with contrast sensitivity changes. *Eye (Lond)*, *27*(5), 612-620. doi:10.1038/eye.2013.24
- Khairallah, M., Kahloun, R., & Tugal-Tutkun, I. (2012). Central serous chorioretinopathy, corticosteroids, and uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, *20*(2), 76-85. doi:10.3109/09273948.2011.650776
- Kitaya, N., Nagaoka, T., Hikichi, T., Sugawara, R., Fukui, K., Ishiko, S., & Yoshida, A. (2003). Features of abnormal choroidal circulation in central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*, *87*(6), 709-712. doi:10.1136/bjo.87.6.709
- Kitzmann, A. S., Pulido, J. S., Diehl, N. N., Hodge, D. O., & Burke, J. P. (2008). The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002. *Ophthalmology*, *115*(1), 169-173. doi:10.1016/j.ophtha.2007.02.032

- Klein, M. L., Van Buskirk, E. M., Friedman, E., Gragoudas, E., & Chandra, S. (1974). Experience with nontreatment of central serous choroidopathy. *Arch Ophthalmol*, *91*(4), 247-250. doi:10.1001/archopht.1974.03900060257001
- Lehmann, M., Bousquet, E., Beydoun, T., & Behar-Cohen, F. (2015). PACHYCHOROID: an inherited condition? *Retina*, *35*(1), 10-16. doi:10.1097/IAE.0000000000000287
- Lim, J. I., Glassman, A. R., Aiello, L. P., Chakravarthy, U., Flaxel, C. J., Spaide, R. F., . . . Website, C. (2014). Collaborative retrospective macula society study of photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*, *121*(5), 1073-1078. doi:10.1016/j.optha.2013.11.040
- Liu, B., Deng, T., & Zhang, J. (2016). RISK FACTORS FOR CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina*, *36*(1), 9-19. doi:10.1097/IAE.0000000000000837
- Loo, R. H., Scott, I. U., Flynn, H. W., Jr., Gass, J. D., Murray, T. G., Lewis, M. L., . . . Smiddy, W. E. (2002). Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina*, *22*(1), 19-24. doi:10.1097/00006982-200202000-00004
- Lotery, A., Sivaprasad, S., O'Connell, A., Harris, R. A., Culliford, L., Ellis, L., . . . Reeves, B. C. (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*(10220), 294-303. doi:10.1016/s0140-6736(19)32981-2
- Maier, M., Stumpfe, S., Feucht, N., Strobl, P., Rath, V., & Lohmann, C. P. (2014). [Mineralocorticoid receptor antagonists as treatment option for acute and chronic central serous chorioretinopathy]. *Ophthalmologe*, *111*(2), 173-180. doi:10.1007/s00347-013-3001-0
- Maier, M., Valet, V., Feucht, N., & Lohmann, C. P. (2011). [Therapy options for chronic central serous chorioretinopathy. Photodynamic therapy combined with bevacizumab - a case series]. *Ophthalmologe*, *108*(11), 1027-1031. doi:10.1007/s00347-011-2419-5
- Manjunath, V., Taha, M., Fujimoto, J. G., & Duker, J. S. (2010). Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, *150*(3), 325-329 e321. doi:10.1016/j.ajo.2010.04.018
- Margolis, R., & Spaide, R. F. (2009). A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol*, *147*(5), 811-815. doi:10.1016/j.ajo.2008.12.008
- Maruko, I., Iida, T., Ojima, A., & Sekiryu, T. (2011). Subretinal dot-like precipitates and yellow material in central serous chorioretinopathy. *Retina*, *31*(4), 759-765. doi:10.1097/IAE.0b013e3181fbce8e
- Maruko, I., Iida, T., Sugano, Y., Ojima, A., Ogasawara, M., & Spaide, R. F. (2010). Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*, *117*(9), 1792-1799. doi:10.1016/j.optha.2010.01.023
- Matsumoto, H., Kishi, S., Otani, T., & Sato, T. (2008). Elongation of photoreceptor outer segment in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, *145*(1), 162-168. doi:10.1016/j.ajo.2007.08.024
- Matsumoto, H., Kishi, S., Sato, T., & Mukai, R. (2011). Fundus autofluorescence of elongated photoreceptor outer segments in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, *151*(4), 617-623 e611. doi:10.1016/j.ajo.2010.09.031

- Mrejen, S., & Spaide, R. F. (2013). Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol*, 58(5), 387-429. doi:10.1016/j.survophthal.2012.12.001
- Negi, A., & Marmor, M. F. (1984). Experimental serous retinal detachment and focal pigment epithelial damage. *Arch Ophthalmol*, 102(3), 445-449. doi:10.1001/archophth.1984.01040030359038
- Newman, D. K. (2016). Photodynamic therapy: current role in the treatment of chorioretinal conditions. *Eye (Lond)*, 30(2), 202-210. doi:10.1038/eye.2015.251
- Nicholson, B., Noble, J., Forooghian, F., & Meyerle, C. (2013). Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. *Surv Ophthalmol*, 58(2), 103-126. doi:10.1016/j.survophthal.2012.07.004
- Nickla, D. L., & Wallman, J. (2010). The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*, 29(2), 144-168. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.12.002
- Park, W., Kim, M., Kim, R. Y., & Park, Y. H. (2019). Comparing effects of photodynamic therapy in central serous chorioretinopathy: full-dose versus half-dose versus half-dose-half-fluence. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 257(10), 2155-2161. doi:10.1007/s00417-019-04426-8
- Piccolino, F. C., & Borgia, L. (1994). Central serous chorioretinopathy and indocyanine green angiography. *Retina*, 14(3), 231-242. doi:10.1097/00006982-199414030-00008
- Piccolino, F. C., de la Longrais, R. R., Ravera, G., Eandi, C. M., Ventre, L., Abdollahi, A., & Manea, M. (2005). The foveal photoreceptor layer and visual acuity loss in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 139(1), 87-99. doi:10.1016/j.ajo.2004.08.037
- Reibaldi, M., Cardascia, N., Longo, A., Furino, C., Avitabile, T., Faro, S., . . . Boscia, F. (2010). Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*, 149(2), 307-315 e302. doi:10.1016/j.ajo.2009.08.026
- Reifeltshammer, E., Feucht, N., Lohmann, C. P., & Maier, M. Effekt der „low-dose PDT“ auf die choriokapilläre Perfusion bei cCRCS. *Der Ophthalmologe* (angenommen am 22.11.2021). doi:10.1007/s00347-021-01552-9
- Sadda, S. R. (2020). Lack of efficacy of eplerenone for treatment of active central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)*, 34(9), 1489-1490. doi:10.1038/s41433-020-0802-7
- Sarao, V., Veritti, D., Boscia, F., & Lanzetta, P. (2014). Intravitreal steroids for the treatment of retinal diseases. *ScientificWorldJournal*, 2014, 989501. doi:10.1155/2014/989501
- Schlotzer-Schrehardt, U., Viestenz, A., Naumann, G. O., 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(9), 748-757. doi:10.1007/s00417-002-0517-4
- Shin, J. Y., Woo, S. J., Yu, H. G., & Park, K. H. (2011). Comparison of efficacy and safety between half-fluence and full-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*, 31(1), 119-126. doi:10.1097/IAE.0b013e3181e378f2
- Singh, S. R., Matet, A., van Dijk, E. H. C., Daruich, A., Fauser, S., Yzer, S., . . . Chhablani, J. (2019). Discrepancy in current central serous chorioretinopathy classification. *Br J Ophthalmol*, 103(6), 737-742. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312435
- Sivaprasad, S., Elagouz, M., McHugh, D., Shona, O., & Dorin, G. (2010). Micropulsed diode laser therapy: evolution and clinical applications. *Surv Ophthalmol*, 55(6), 516-530. doi:10.1016/j.survophthal.2010.02.005

- Song, I. S., Shin, Y. U., & Lee, B. R. (2012). Time-periodic characteristics in the morphology of idiopathic central serous chorioretinopathy evaluated by volume scan using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, *154*(2), 366-375 e364. doi:10.1016/j.ajo.2012.02.031
- Spaide, R. F., Campeas, L., Haas, A., Yannuzzi, L. A., Fisher, Y. L., Guyer, D. R., . . . Orlock, D. A. (1996). Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology*, *103*(12), 2070-2079; discussion 2079-2080. doi:10.1016/s0161-6420(96)30386-2
- Spaide, R. F., Fujimoto, J. G., Waheed, N. K., Sadda, S. R., & Staurengi, G. (2018). Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res*, *64*, 1-55. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.11.003
- Spaide, R. F., Hall, L., Haas, A., Campeas, L., Yannuzzi, L. A., Fisher, Y. L., . . . Orlock, D. A. (1996). Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*, *16*(3), 203-213. doi:10.1097/00006982-199616030-00004
- Spaide, R. F., & Klancnik, J. M., Jr. (2005). Fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*, *112*(5), 825-833. doi:10.1016/j.optha.2005.01.003
- Sramek, C., Mackanos, M., Spitler, R., Leung, L. S., Nomoto, H., Contag, C. H., & Palanker, D. (2011). Non-damaging retinal phototherapy: dynamic range of heat shock protein expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *52*(3), 1780-1787. doi:10.1167/iovs.10-5917
- Sunness, J. S., Haller, J. A., & Fine, S. L. (1993). Central serous chorioretinopathy and pregnancy. *Arch Ophthalmol*, *111*(3), 360-364. doi:10.1001/archophth.1993.01090030078043
- Teke, M. Y., 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*(2), 350-354. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2014.02.29
- Teussink, M. M., Breukink, M. B., van Grinsven, M. J., Hoyng, C. B., Klevering, B. J., Boon, C. J., . . . Theelen, T. (2015). OCT Angiography Compared to Fluorescein and Indocyanine Green Angiography in Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *56*(9), 5229-5237. doi:10.1167/iovs.15-17140
- Tsujikawa, A., Ojima, Y., Yamashiro, K., Ooto, S., Tamura, H., Nakagawa, S., & Yoshimura, N. (2010). Punctate hyperfluorescent spots associated with central serous chorioretinopathy as seen on indocyanine green angiography. *Retina*, *30*(5), 801-809. doi:10.1097/IAE.0b013e3181c72068
- Valet, V., Lohmann, C. P., & Maier, M. (2012). [Spectral domain OCT in central serous chorioretinopathy: description of retinal changes]. *Ophthalmologe*, *109*(9), 879-887. doi:10.1007/s00347-012-2588-x
- van Dijk, E. H. C., Fauser, S., Breukink, M. B., Blanco-Garavito, R., Groenewoud, J. M. M., Keunen, J. E. E., . . . Boon, C. J. F. (2018). Half-Dose Photodynamic Therapy versus High-Density Subthreshold Micropulse Laser Treatment in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy: The PLACE Trial. *Ophthalmology*, *125*(10), 1547-1555. doi:10.1016/j.optha.2018.04.021
- van Rijssen, T. J., van Dijk, E. H. C., Scholz, P., Breukink, M. B., Blanco-Garavito, R., Souied, E. H., . . . Boon, C. J. F. (2019). Focal and Diffuse Chronic Central Serous Chorioretinopathy Treated With Half-Dose Photodynamic Therapy or Subthreshold Micropulse Laser: PLACE Trial Report No. 3. *Am J Ophthalmol*, *205*, 1-10. doi:10.1016/j.ajo.2019.03.025

- van Rijssen, T. J., van Dijk, E. H. C., Yzer, S., Ohno-Matsui, K., Keunen, J. E. E., Schlingemann, R. O., . . . Boon, C. J. F. (2019). Central serous chorioretinopathy: Towards an evidence-based treatment guideline. *Prog Retin Eye Res*, *73*, 100770. doi:10.1016/j.preteyeres.2019.07.003
- Wang, M., Munch, I. C., Hasler, P. W., Prunte, C., & Larsen, M. (2008). Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*, *86*(2), 126-145. doi:10.1111/j.1600-0420.2007.00889.x
- Wang, M., Sander, B., la Cour, M., & Larsen, M. (2005). Clinical characteristics of subretinal deposits in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*, *83*(6), 691-696. doi:10.1111/j.1600-0420.2005.00582.x
- Wang, M. S., Sander, B., & Larsen, M. (2002). Retinal atrophy in idiopathic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, *133*(6), 787-793. doi:10.1016/s0002-9394(02)01438-1
- Wang, S., Wen, F., & Dai, Z. (2002). [The state of diopter and visual acuity in central serous chorioretinopathy]. *Yan Ke Xue Bao*, *18*(4), 214-216
- Warrow, D. J., Hoang, Q. V., & Freund, K. B. (2013). Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina*, *33*(8), 1659-1672. doi:10.1097/IAE.0b013e3182953df4
- Xu, Y., Su, Y., Li, L., Qi, H., Zheng, H., & Chen, C. (2017). Effect of Photodynamic Therapy on Optical Coherence Tomography Angiography in Eyes with Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmologica*, *237*(3), 167-172. doi:10.1159/000456676
- Yalcinbayir, O., Gelisken, O., Akova-Budak, B., Ozkaya, G., Gorkem Cevik, S., & Yucel, A. A. (2014). Correlation of spectral domain optical coherence tomography findings and visual acuity in central serous chorioretinopathy. *Retina*, *34*(4), 705-712. doi:10.1097/IAE.0000000000000001
- Yang, L., Jonas, J. B., & Wei, W. (2013a). Choroidal vessel diameter in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*, *91*(5), e358-362. doi:10.1111/aos.12059
- Yang, L., Jonas, J. B., & Wei, W. (2013b). Optical coherence tomography-assisted enhanced depth imaging of central serous chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *54*(7), 4659-4665. doi:10.1167/iovs.12-10991
- Yannuzzi, L. A. (2010). Central serous chorioretinopathy: a personal perspective. *Am J Ophthalmol*, *149*(3), 361-363. doi:10.1016/j.ajo.2009.11.017
- Yannuzzi, L. A., Shakin, J. L., Fisher, Y. L., & Altomonte, M. A. (1984). Peripheral retinal detachments and retinal pigment epithelial atrophic tracts secondary to central serous pigment epitheliopathy. 1984. *Retina*, *32 Suppl 1*, 1554-1572. doi:10.1097/iae.0b013e3182434da4
- Yannuzzi, L. A., Slakter, J. S., Kaufman, S. R., & Gupta, K. (1992). Laser treatment of diffuse retinal pigment epitheliopathy. *Eur J Ophthalmol*, *2*(3), 103-114
- Zhao, M., Celerier, I., Bousquet, E., Jeanny, J. C., Jonet, L., Savoldelli, M., . . . Behar-Cohen, F. (2012). Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest*, *122*(7), 2672-2679. doi:10.1172/JCI61427
- Zhao, M., Valamanesh, F., Celerier, I., Savoldelli, M., Jonet, L., Jeanny, J. C., . . . Behar-Cohen, F. (2010). The neuroretina is a novel mineralocorticoid target: aldosterone up-regulates ion and water channels in Muller glial cells. *FASEB J*, *24*(9), 3405-3415. doi:10.1096/fj.09-154344

## V Danksagung

Allen voran danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Mathias Maier und meinem Mentor Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Nikolaus Feucht für die freundliche und kompetente Unterstützung. Danke für den motivierenden Zuspruch und die Zeit, die Sie im Rahmen der Doktorandenseminare aufgewendet haben, um relevante Literatur zu vermitteln und Fragen zu beantworten. Danke, dass Sie mich zur Präsentation eigener Ergebnisse auf Fortbildungen und Kongressen ermutigt haben, und mir so einen Blick in die wissenschaftliche Welt der Augenheilkunde eröffnet haben.

Bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Bechstein, Herrn Dr. Pettenkofer sowie dem Team der Funktionsdiagnostik unter der Leitung von Herrn Roman Miedl für die Hilfe bei der Datenakquirierung.

Mein weiterer Dank gilt dem Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Besonders gedankt sei meinen Eltern, meiner Oma, sowie meinen Geschwistern Magdalena und Johannes. Danke für die liebevolle Unterstützung und den ständigen Zuspruch während des Studiums und darüber hinaus.

Danke meinen Studienkolleginnen und Freunden Sabrina, Elisabeth, Valentina, Benedikt und Stefan für Vermittlung der notwendigen Gelassenheit in Prüfungssituationen, die gemeinsamen Lern-Sessions und nicht zuletzt für die schöne Zeit abseits der universitären Verpflichtungen.

Schließlich sei meinem Freund Thomas für sein fortwährendes Interesse an der Augenheilkunde gedankt.



## VI Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit eidesstattlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Ergebnisse der Arbeit wurden zur Veröffentlichung angenommen in „Der Ophthalmologe“ (Reifeltshammer, Feucht, Lohmann, & Maier).

Aurolzmünster, den 05.02.2022

Elisa Reifeltshammer