

Diplomarbeit

**Cadherin-5 als genetischer Risikofaktor für die
Chorioretinopathia centralis serosa**

eingereicht von

Christoph Manuel Singer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Klinischen Institut für Medizinische und Chemische
Labordiagnostik**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Univ.-Doz. Mag. Dr. Wilfried Renner

Ao.Univ.-Prof. Dr. Martin Weger

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 16.12.2016

Christoph Manuel Singer eh

Danksagungen

Wie für so viele stellt auch für mich die Diplomarbeit den Abschluss eines Lebenskapitels wie auch den Beginn des nächsten dar.

Besonders bedanken möchte ich mich für die Unterstützung und Geduld bei meinen Betreuern, Assoz. Prof. Univ.-Doz. Mag. Dr. Wilfried Renner und Ao.Univ.-Prof. Dr. Martin Weger, welche mir stets freundlich und umsichtig zur Verfügung standen.

Meiner Familie gebührt nicht nur für die Unterstützung während meines Studiums, sondern für die letzten 26 Jahre größte Dankbarkeit.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Chorioretinopathia centralis serosa (CCS) wird, nach aktuellem Verständnis, durch eine Hyperperfusion der Choroidea ausgelöst. Die Hyperperfusion dieser führt zu einer serösen Abhebung der neurosensorischen Retina, meist im Bereich der Makula, und verursacht damit Symptome wie Metamorphopsien. In den meisten Fällen verläuft die CCS selbstlimitierend und es kommt nur zu einer minimalen bleibenden Sehbeeinträchtigung. Es gibt aber auch eine chronische Form, welche persistieren und zu einem Verlust der Sehschärfe führen kann. Die CCS betrifft mehr Männer als Frauen. Eine Typ A Persönlichkeit, Kortikosteroid-Einnahme und erhöhte endogene Kortikosteroidlevel gelten als Risikofaktoren. 2014 berichtete eine Studie eine Assoziation der CCS mit einigen Single Nucleotide Polymorphismen (SNP) im Gen codierend für das Zelladhäsionsprotein Cadherin 5. Ziel dieser Diplomarbeit war es, diese Assoziation in dem SNP rs7499886, welche laut der Studie aus 2014 die stärkste Signifikanz aufwies, zu überprüfen.

Methoden: Es wurden 170 erkrankte Patienten und Patientinnen mit einer gesicherten CCS Diagnose für diese Studie rekrutiert. 200 Personen, die keine neurosensorische Abhebung der Retina hatten, wurden als Kontrollgruppe gewählt. Nach Einwilligung und Untersuchung wurde eine Blutabnahme aus einer Armvene durchgeführt. Die Desoxyribonucleinsäure (DNA) wurde aus den Blutproben isoliert und mittels TaqMan-Genotypisierung wurde für jede/n StudienteilnehmerIn der Genotyp im SNP rs7499886 bestimmt. Eine Assoziation der CCS Patienten mit bestimmten Genotypen wurde mittels Chi-Quadrat-Test getestet.

Ergebnisse: Es konnte keine statistisch signifikante Assoziation zwischen der CCS und dem Genotyp im SNP rs7499886 gefunden werden ($p=0,355$). Die Minor Allele Frequency (MAF) betrug für die CCS Gruppe 49,7% und für die Kontrollgruppe 47,0%. In der Gruppe der CCS Patienten und Patientinnen ergab sich ein Männer zu Frauen Verhältnis von 4,86:1.

Conclusio: Im Gegensatz zu bisher veröffentlichten Ergebnissen konnte keinerlei Assoziation zwischen dem SNP rs7499886 und der CCS gefunden werden. Für die CCS Gruppe konnte zwar eine ähnliche MAF wie den einzig bisher bekannten Ergebnissen gefunden werden, jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied zu der MAF der Kontrollgruppe. Diese hatte in der einzigen Vergleichsstudie einen signifikant niedrigeren Wert. Ein Grund hierfür könnte eine unterschiedliche Häufigkeit der SNP rs7499886 Genotypen in den untersuchten Populationen sein. Ein Proteus Phänomen und damit eine falsch-positive Assoziation der Vergleichsstudie ist jedoch ebenfalls möglich.

Abstract

Background: Central serous chorioretinopathy (CSC) is a disease, believed to be caused by hyperperfusion of the choroid, which results in a serous detachment of the neurosensory retina. This occurs most commonly centrally at the macula and causes symptoms like metamorphopsia. Most cases of CSC resolve spontaneously and only leave minimal visual impairment behind. There is however a chronic form of CSC, which can persist and can cause loss of visual acuity. CSC affects more males than females. Risk factors include Type A personality, corticosteroid use and elevated endogenous corticosteroid levels. In 2014 a study reported association of CSC and some single nucleotide polymorphisms (SNP) in the gene coding for the cell adhesion protein Cadherin 5. This study aimed to verify this association of CSC with the SNP rs7499886, which had the highest significance of association in the former study.

Methods: 170 patients with a verified diagnosis of CSC were recruited. A group of 200 patients without any neurosensory retinal detachments was chosen as control. After an informed consent was given and examinations were completed a blood sample from a peripheral vein was drawn from each patient. From those samples the deoxyribonucleic acid (DNA) was isolated and TaqMan-genotyping was used to determine the genotype in SNP rs7499886 of each patient. Association of genotypes with CSC was tested using a chi-squared test.

Results: No statistical significant association of CSC and genotypes of SNP rs7499886 was found ($p=0.355$). The minor allele frequency (MAF) in CSC patients was 49.7% versus 47.0% in the control group. The male to female ratio in the CSC group was 4.86:1.

Conclusion: Contrary to a prior published paper, we could not find any association between the SNP rs7499886 and CSC. Compared to this only other study investigating SNP rs7499886 and CSC, we found similar results for the MAF in the patients suffering from CSC, but significantly different MAF in the control group. This could be due to different genotype frequencies in the inspected populations. But it is also possible, that the association found by the study conducted in 2014 was a false positive and this is a proteus phenomenon.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN.....	3
ZUSAMMENFASSUNG.....	4
ABSTRACT.....	6
INHALTSVERZEICHNIS.....	7
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN.....	9
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	10
TABELLENVERZEICHNIS.....	11
1 EINLEITUNG.....	12
2 ANATOMIE DES AUGES.....	14
2.1 DIE CHOROIDEA.....	16
2.2 DIE RETINA.....	19
2.2.1 <i>Das retinale Pigmentepithel</i>	19
2.2.2 <i>Die neurosensorische Retina</i>	22
2.2.3 <i>Topografie der Retina</i>	24
3 DIE CHORIORETINOPATHIA CENTRALIS SEROSA.....	26
3.1 FORMEN UND DIFFERENTIALDIAGNOSEN.....	26
3.1.1 <i>Die akute CCS</i>	26
3.1.2 <i>Die chronische CCS</i>	27
3.1.3 <i>Differentialdiagnosen</i>	27
3.2 EPIDEMIOLOGIE.....	31
3.3 SYMPTOME.....	33
3.4 RISIKOFAKTOREN.....	35
3.4.1 <i>Kortikosteroide</i>	35
3.4.2 <i>Genetik</i>	36
3.4.3 <i>Schwangerschaft</i>	38
3.4.4 <i>Psychopathologie und Stress</i>	38
3.4.5 <i>Gastroösophageale Erkrankungen</i>	39
3.4.6 <i>Medikamente</i>	39

3.5	PATHOGENESE.....	39
3.5.1	<i>Die Rolle des RPE.....</i>	39
3.5.2	<i>Die Rolle der Choroidea.....</i>	40
3.6	DIAGNOSTIK UND BILDGEBUNG.....	41
3.6.1	<i>Funduskopie.....</i>	41
3.6.2	<i>Optische Kohärenztomographie.....</i>	44
3.6.3	<i>Fluoresceinangiographie.....</i>	46
3.6.4	<i>Indocyaningrünangiographie.....</i>	47
3.6.5	<i>Fundusautofluoreszenz.....</i>	49
3.7	THERAPIE UND MANAGEMENT.....	51
3.7.1	<i>Observanz und Risikominimierung.....</i>	51
3.7.2	<i>Therapiemöglichkeiten.....</i>	52
3.7.3	<i>Medikamentöse Therapie.....</i>	55
4	CADHERIN 5.....	57
4.1	FUNKTION.....	58
4.2	GEN LOKUS.....	59
4.3	ASSOZIIERTE ERKRANKUNGEN.....	60
4.3.1	<i>Tumormarker.....</i>	60
4.3.2	<i>Diabetische Retinopathie.....</i>	60
4.3.3	<i>Chorioretinopathia centralis serosa.....</i>	60
5	MATERIAL UND METHODEN.....	63
5.1	ALLGEMEINES.....	63
5.2	STUDIENPOPULATION.....	63
5.3	UNTERSUCHUNGEN.....	64
5.4	GENETISCHE METHODIK.....	64
5.5	STATISTIK.....	68
6	ERGEBNISSE.....	69
7	DISKUSSION.....	71
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	74

Glossar und Abkürzungen

A	Adenin
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
Anti-VEGF	vascular endothelial growth factor Antikörper
ARMS2	Age-Related Maculopathy Susceptibility 2
CCS	Chorioretinopathia centralis serosa
CDH5	Cadherin 5 Gen
CNV	Choroidale Neovaskularisation
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDI	Enhanced Depth Imaging
FAG	Fluoreszenzangiographie
FRET	Förster-Resonanzenergietransfer
G	Guanin
HAV	Histidin-Alanin-Valin
ICGA	Indocyaningrün Angiographie
KI	Konfidenzintervall
MAF	Minor Allele Frequency
MAK	Monoklonale Antikörper
MGP	Magnetische Glaspartikel
OCT	Optische Kohärenztomographie
OR	Odds Ratio
ORF	Open Reading Frame
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PCV	Polypoidale Choroidale Vaskulopathie
PDT	Photodynamische Therapie
PED	Pigmentepithelabhebung (englisch: pigment epithelial detachment)
RPE	Retinales Pigmentepithel
SDM	Subthreshold Diode Micropulse Laser Photocoagulation
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VKH	Vogt-Koyanagi-Harada

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Querschnitt durch das Auge [10]	15
Abbildung 2: Choriokapillaris, Bruch-Membran und RPE [16]	17
Abbildung 3: Embryonale Entwicklung des Auges [8]	20
Abbildung 4: Lichtmikroskopischer Schnitt durch die Retina [23]	22
Abbildung 5: Schichten der Retina [23]	22
Abbildung 6: Fundusübersichtsbild der Retina [30]	25
Abbildung 7: Metamorphopsie dargestellt auf einem Amsler Gitter [65]	34
Abbildung 8: Fundus bei akuter CCS	42
Abbildung 9: Fundus bei chronischer CCS	43
Abbildung 10: OCT der Makula	45
Abbildung 11: FAG bei akuter CCS	46
Abbildung 12: ICGA bei chronischer CCS	48
Abbildung 13: Autofluoreszenz bei RPE Schädigung	50
Abbildung 14: Schematische Darstellung von Cadherin [154]	58
Abbildung 15: Thermocycler der Firma Eppendorf	65
Abbildung 16: Flexstation 3 der Firma Molecular Devices	66
Abbildung 17: Fluoreszenzdiagramm der TaqMan Analyse	67
Abbildung 18: Geschlechterverhältnis der CCS Gruppe	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CCS Odds Ratios verschiedener SNP [81].....	37
Tabelle 2: OR von 3 CDH5 SNP nach Schubert et al. [7].....	61
Tabelle 3: SNP rs7499886 * CCS Kreuztabelle.....	70

1 Einleitung

Der Begriff Chorioretinopathia centralis serosa (CCS) beschreibt eine Erkrankung, die durch eine seröse Abhebung der neurosensorischen Retina meist im Bereich der Makula charakterisiert ist [1].

Ein Erscheinungsbild, das in vielen klinischen Punkten mit dem der CCS übereinstimmt, wurde erstmals von Albrecht von Gräfe 1866 unter dem Begriff der rezidivierenden zentralen Retinitis beschrieben. Je nach aktuellem Verständnis der Erkrankung und der Pathophysiologie unterlief die CCS seitdem mehreren Namensänderungen, bis man durch das Aufkommen neuer Untersuchungsmethoden, wie der Fluoreszenzangiographie (FAG), zu dem Schluss kam, dass die Choroidea einen essentiellen Anteil an der Pathophysiologie hat und zurzeit der Begriff der Chorioretinopathia centralis serosa aktueller Stand der Wissenschaft ist [2,3].

Der/die PatientIn bemerkt am betroffenen Auge unter anderem ein verzerrtes Sehen und eine Reduktion der Sehschärfe. Im Großteil der Fälle verläuft die CCS akut, die Sehschärfe erholt sich innerhalb von 3-6 Monaten wieder und der/die PatientIn bemerkt keinerlei oder nur minimale bleibende Veränderungen [4,5].

Wie in dieser Arbeit noch genauer ausgeführt, gibt es jedoch auch Formen der CCS, die nicht selbstlimitierend verlaufen, sondern rezidivieren oder chronisch sind. Bei diesen Formen sind bleibende Sehbeeinträchtigungen die Regel und eine Therapie ist oft indiziert [4,6].

Über die genaue Pathophysiologie der CCS herrscht immer noch Unsicherheit, obwohl sich bereits viele Studien mit der Ergründung dieser beschäftigt haben und neue Untersuchungsmethoden immer mehr Einblicke in die Pathogenese der CCS ergeben. In den letzten Jahren wurde auch vermehrt in die Richtung einer möglichen genetischen Komponente der CCS geforscht und 2014 wurde von Schubert et al. eine Assoziation zwischen der CCS und Varianten des Gens Cadherin 5 postuliert [2,7].

Eine gesicherte genetische Komponente würde es erlauben, Screening-Untersuchungen durchzuführen, um Personen zu finden, die ein erhöhtes Risiko

haben, eine CCS zu entwickeln. Das würde es ermöglichen, diesen Personen prophylaktische Maßnahmen zu empfehlen und gewisse Risikofaktoren und Medikamente soweit möglich zu vermeiden [7].

Ziel dieser Arbeit

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, im Rahmen einer Studie, durchgeführt an der Medizinischen Universität Graz, diese Assoziation zwischen dem Erkranken an der CCS und dem Besitzen bestimmter Cadherin 5 Genotypen zu überprüfen. Dazu wurde der Single Nucleotide Polymorphism (SNP) rs7499886 ausgewählt, da dieser in der Arbeit von Schubert et al. [7] die stärkste Assoziation zeigte.

2 Anatomie des Auges

In diesem Kapitel soll ein Überblick über die im Speziellen für diese Arbeit relevante Anatomie des Augapfels gegeben werden.

Das emmetrope menschliche Auge hat im Durchschnitt eine sagittale Achslänge zwischen 24 bis 25mm sowie einen transversalen Durchmesser von 24mm. In einem Querschnitt des Auges sieht man, dass der innere Bereich des Auges in drei Kammern eingeteilt werden kann [8]:

- Die vordere Augenkammer. Diese ist begrenzt durch die Hornhaut und Iris.
- Die hintere Augenkammer. Diese wird nach posterior von dem Ziliarkörper, den Zonulafasern und der Linse begrenzt. Die vordere und hintere Kammer sind ausgefüllt mit dem Kammerwasser, das von dem Ziliarkörper produziert wird und über die Schlemm-Kanäle im Kammerwinkel der vorderen Augenkammer abfließt.
- Der Glaskörperraum, der ca. 2/3 des Volumens des Auges einnimmt. Ausgefüllt wird dieser von dem durchsichtigen Glaskörper, der zu 98% aus Wasser besteht, welches durch Glykosaminoglykane, vor allem der Hyaluronsäure, gebunden wird [8,9].

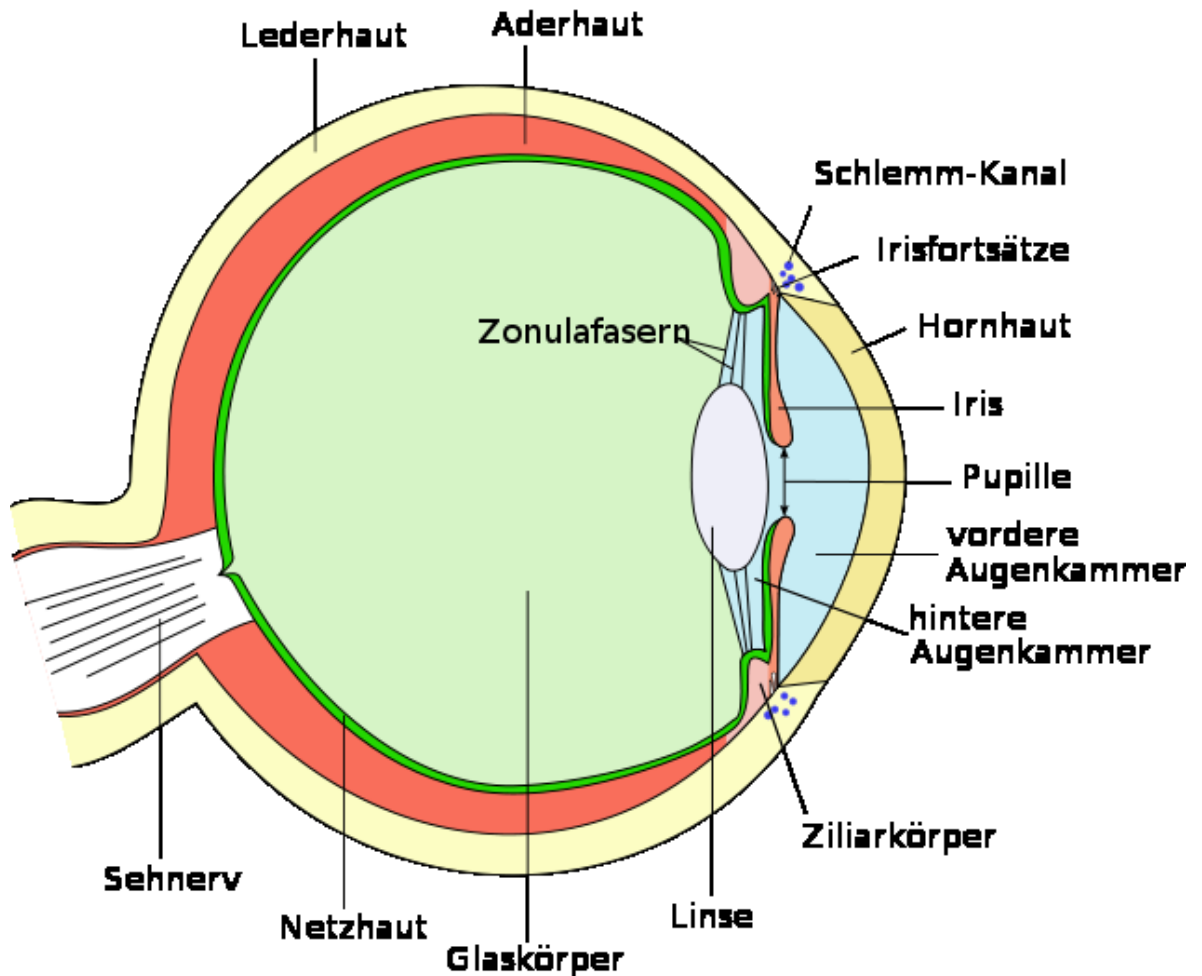


Abbildung 1: Schematischer Querschnitt durch das Auge [10]

Begrenzt werden diese Kammern von Strukturen des äußeren Teils des Auges, welcher wiederum aus 3 Schichten besteht [8]:

- Der äußeren Schicht des Auges, bestehend aus Sklera und Kornea. Sie bilden zusammen die formstabile Außenhülle des Auges. Beide bestehen zu einem Großteil aus dem gleichen Typ an kollagenen Fasern. Während die Sklera allerdings undurchsichtig ist, ist die Kornea optisch transparent. Diese für das Sehen unabdingbare Eigenschaft wird unter anderem durch eine andere extrazelluläre Matrix erreicht, die es den kollagenen Fasern erlaubt, sich geordneter anzulagern, sowie durch den geringeren Wassergehalt der Kornea [11-13].
- Der mittleren Schicht, der Uvea. Diese setzt sich aus der Iris, dem Ziliarkörper und der Choroidea zusammen. Die Iris wirkt wie die Blende des

Auges, trägt zur Abbildung eines scharfen Bildes auf der Netzhaut bei und reguliert die Menge des einfallenden Lichtes (Adaptation). Der Ziliarkörper sekretiert das Kammerwasser für die vordere Kammer und ist über die Zonulafasern mit der Linse verbunden. Kontrahiert sich der Ziliarmuskel, so entspannen sich die Zonulafasern, an denen die Linse hängt. Die elastische Linse verändert daraufhin ihre Form, was zu einer Erhöhung ihrer Brechkraft führt. Dieser Prozess wird Akkommodation genannt und ermöglicht es dem Auge, Objekte in der Nähe scharf auf der Netzhaut darzustellen. Die Choroidea, auch Aderhaut genannt, ist ein stark durchblutetes Gewebe, welches mit der Retina bei der Entstehung der CCS eine zentrale Rolle spielt. Daher sollen diese im nächsten Punkt näher besprochen werden.

- Der inneren Schicht, der Retina oder Netzhaut [8,13].

2.1 Die Choroidea

Die Choroidea ist jener Teil der Uvea, der posterior an den Ziliarkörper anschließt und stark durchblutet und pigmentiert ist. Ihre Aufgaben bestehen unter anderem darin, die äußeren Schichten der Retina mit Nährstoffen und Sauerstoff zu versorgen, Abfallprodukte aus der Phototransduktion abzutransportieren und für eine konstante Temperatur im Bereich der Makula zu sorgen. Am hinteren Pol misst die Choroidea durchschnittlich 0,2mm in der Dicke und nimmt in Richtung der Peripherie auf bis zu 0,1mm ab. Jüngste Studien haben gezeigt, dass das Volumen auch tagesabhängigen Schwankungen unterliegt. Die Choroidea besteht zum Großteil aus Gefäßen, die vom autonomen Nervensystem innerviert sind, und Stroma, in dem unter anderem Fibrozyten und Melanozyten zu finden sind. Sie wird in 4 Schichten unterteilt [14,15].

Am äußersten, und damit anliegend an die Sklera befindet sich die „Haller's layer“, in der große Aderhautgefäße verlaufen und der Großteil der choroidalen Blutversorgung durch Venen abgeführt wird. Diese Schicht geht nach innen in die „Sattler's layer“ über, in der Gefäße mittlerer Größe verlaufen, Arterien haben hier einen Durchmesser von 40-90µm und Venen einen Durchmesser von 20-100µm.

Zusammengefasst werden diese 2 Schichten auch als Lamina vasculosa bezeichnet [15].

Angrenzend daran liegt die Choriokapillaris. Die funktionelle Einheit dieser sind Lobuli aus Kapillaren, die jeweils von einer zentralen Arteriole versorgt und von peripheren Venolen drainiert werden. Diese Lobuli sind im Bereich, unterhalb der Makula, kleiner (30-50µm) und nehmen an Größe zu, je weiter man sich in die Peripherie begibt (bis zu 200µm). Durch dieses Prinzip ist die Makula mit mehr Lobuli und damit mehr Blutfluss versorgt. Die Kapillaren selbst sind mit einem Durchmesser von 18-50µm signifikant größer als im restlichen menschlichen Körper und sind fenestriert. Das bedeutet, dass das Endothel nicht kontinuierlich ist, sondern Poren aufweist und erlaubt die Versorgung der äußeren Schichten der Retina mit Nährstoffen und Sauerstoff sowie den Abtransport von Abfallprodukten [15].

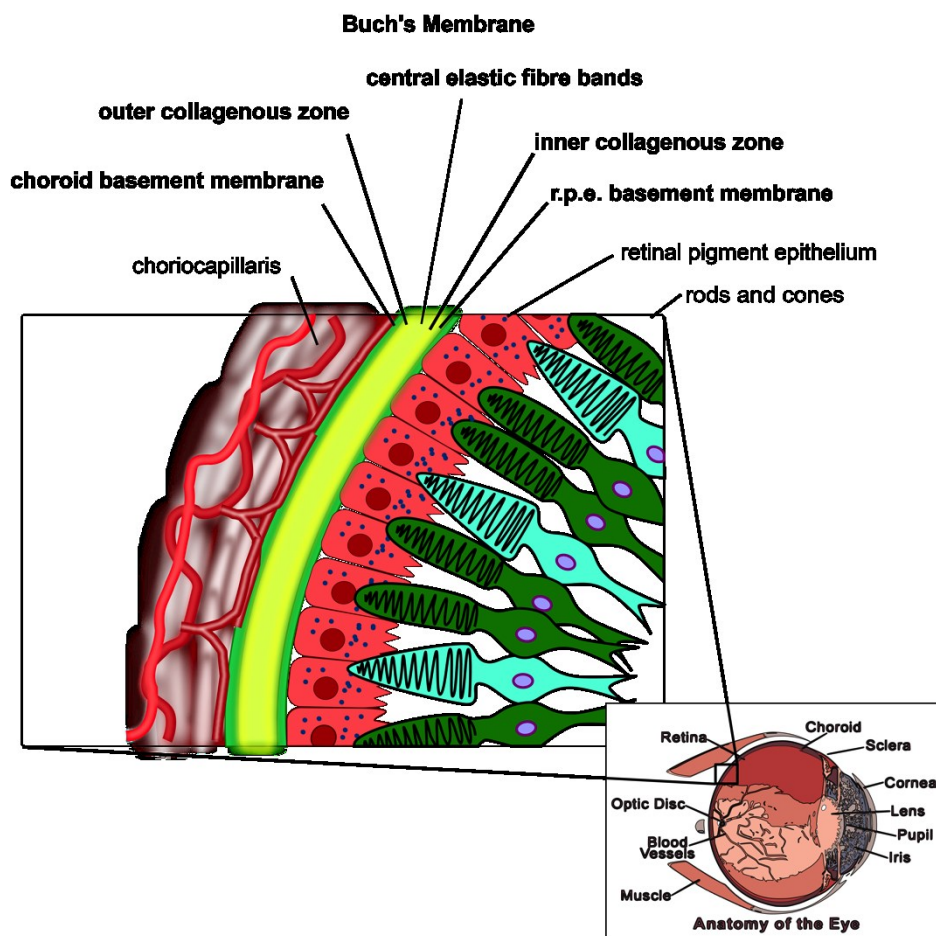


Abbildung 2: Choriokapillaris, Bruch-Membran und RPE [16]

Die Grenzschicht zwischen Choroidea und Retina bildet die Bruch-Membran, die wiederum in 5 Schichten eingeteilt werden kann:

- Die Basalmembran der Choriokapillaris
- Die äußere Kollagenfaserschicht
- Eine Schicht aus elastischen Fasern
- Die innere Kollagenfaserschicht
- Die Basalmembran des RPE [17]

Da die Versorgung der äußeren Schichten der Retina auf der Diffusion durch die Bruch-Membran beruht, ist diese im physiologischen Zustand gut permeabel. Altersbedingte Degeneration, Verdickung und Akkumulation von Lipoproteinen und anderen Abfallstoffen können die Permeabilität der Bruch-Membran herabsetzen und so zu Unterversorgung der Retina führen. Genauso ist die Integrität der Bruch-Membran essentiell, da Risse die Bildung von choroidalen Neovaskularisationen begünstigen können [15,17,18].

Die Versorgung der Choroidea erfolgt hauptsächlich durch die *Arteriae cilliales posteriores breves* und *longae* und zu einem geringen Teil aus den *Aa. cilliales anterior*. Sie alle entstammen der *A. ophthalmica*, dem ersten Ast der *A. carotis interna* nach Eintritt in den Schädel. Die *Aa. cilliales posteriores breves* treten am hinteren Pol durch die Sklera und leisten den Großteil des Blutvolumens für die Choroidea. Die *Aa. cilliales posteriores longae* treten auch durch die Sklera und verlaufen zwischen Sklera und Choroidea zur Vorderseite des Augapfels, geben in ihrem Verlauf aber auch Äste zur Versorgung der Choroidea ab. Am vorderen Teil des Augapfels angelangt bilden sie Gefäßkränze, die den Ziliarkörper, die Iris und anteriore Teile der Choroidea versorgen. Die *Aa. cilliales anterior* treten an den Ansatzpunkten der geraden Augenmuskeln in den Augapfel ein und anastomisieren mit den *Aa. cilliales posteriores longae* [15,19].

Nachdem das Blut durch die Arteriolen in die Kapillaren der Lobuli geflossen ist, fließt es durch Venolen, die es wiederum an größere Venen abgeben. Schließlich sammelt sich das venöse Blut in 4-6 Venae vorticosae, die die Sklera wieder nach außen im Bereich des Äquators (dem Umkreis genau zwischen posterioem und anteriorem Pol) verlassen und in die *V. ophthalmica superior* oder *inferior* drainieren [15,19,20].

Durch dieses große Gefäßsystem und den dadurch resultierenden niedrigen Flusswiderstand ergibt sich ein hohes Flussvolumen. 85% der Blutversorgung des Auges fließt durch die Choroidea, während nur rund 4% durch den retinalen Kreislauf fließt [15].

2.2 Die Retina

2.2.1 Das retinale Pigmentepithel

Die Retina sorgt mit ihren Photorezeptoren für die Umwandlung der Information aus den Photonen in elektrische Potentiale. Embryologisch entwickelt sie sich aus dem *Vesicula optica*, einer Ausstülpung des späteren Zwischenhirns und ist damit Teil des zentralen Nervensystems. Dieses *Vesicula optica* stülpt sich im Laufe der Entwicklung ein, sodass ein doppelwandiger Becher entsteht. Die äußere Wand entwickelt sich zum retinalen Pigmentepithel (RPE), während die innere Wand sich zur neurosensorischen Retina, verantwortlich für Sensorik und Informationsweiterleitung, entwickelt. Der Raum zwischen diesen beiden Schichten wird Sehventrikel genannt und reduziert sich im Laufe der embryonalen Entwicklung zu einem kapillaren Spalt. Nur am Papillenrand und der Ora serrata besteht eine feste Verbindung ansonsten beruht das Anhaften der neurosensorischen Retina auf dem Unterdruck, der durch das RPE aufgebaut wird. Damit zeigt sich auch, warum exsudative Prozesse ohne großen Widerstand zu Abhebungen führen können [8,19,21].

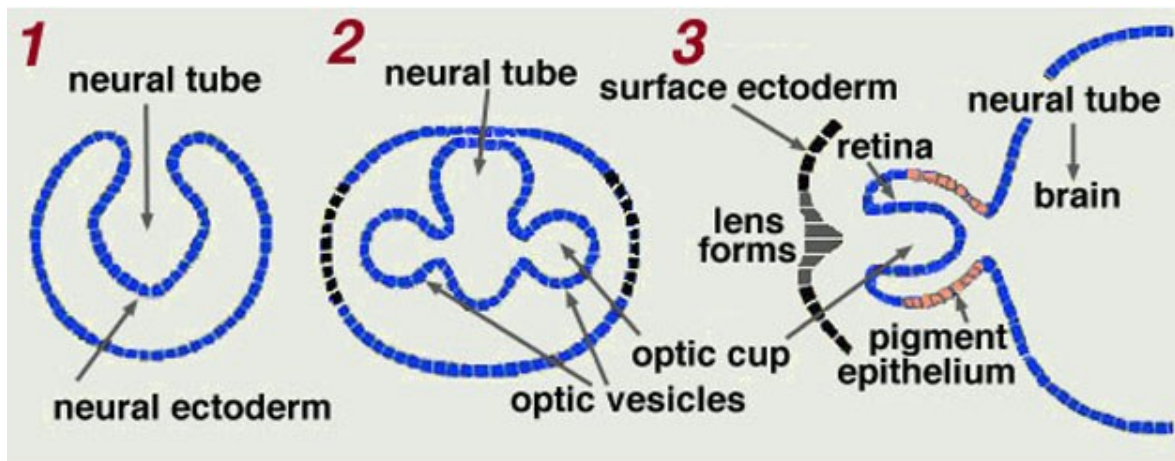


Abbildung 3: Embryonale Entwicklung des Auges [8]

Das RPE stammt wie erwähnt von dem Neuroektoderm ab, hat aber keinerlei sensorische oder neurologische Funktion. Es ist eine einzellige Schicht aus Zellen, die reich an Melanin sind und sich von der Papille bis zur Ora seratta in abnehmender Dichte und zunehmender Größe erstrecken. Das RPE sitzt auf seiner Basalmembran, das ein Teil der Bruch-Membran ist, und umgreift mit Mikrovilli die Außensegmente der Photorezeptoren. Auf der apikalen Seite sind die Zellen mit 3 verschiedenen Zelladhäsionstypen untereinander verbunden [8,21]:

- Die tight junctions sind versiegelnde Verbindungen, die für die Barrierefunktion des RPE verantwortlich sind. Dadurch müssen alle Stoffe, die von der Choriokapillaris zur Retina oder umgekehrt wollen, durch die RPE Zellen selbst. Das ergibt die äußere Blut-Retina-Schranke, wie auch die äußere Grenzmembran des subretinalen Raums [21].
- Die adherens junctions sorgen für die interzelluläre Verbindung des Zellgerüsts bestehend aus Aktinfillamenten. Diese Verbindung erlaubt es, die hexagonale Form der RPE Zellen zu erhalten. Cadherin Moleküle sind die Teile der adherens junctions, die sich zwischen 2 Zellen miteinander verbinden [21].
- Gap junctions sind Kanäle zwischen den RPE Zellen, die den Austausch von Metaboliten und die Kommunikation erlauben [21].

RPE Zellen weisen eine Polarisierung auf. Die basalen und apikalen Membranen besitzen jeweils spezifische Oberflächenmoleküle und Ionentransporter, eine Membrandiffusion dieser wird durch die oben beschriebenen tight junctions verhindert. Diese Eigenschaft ermöglicht es dem RPE, einen Strömungsgradienten von der Retina zur Choroidea zu bewirken sowie bestimmte Stoffe in Richtung neurosensorische Retina und andere Stoffe von der Retina weg zu pumpen [8,21].

Eine weitere Aufgabe des RPEs besteht in der Phagozytose der Außensegmente der Photorezeptoren. Diese müssen in regelmäßigen Abständen von den Stäbchen und Zapfen abgestoßen werden und werden anschließend von dem RPE phagozytiert und abgebaut. Eine RPE Zelle in einem gesunden 80-jährigen Auge hat in ihrer Existenz ungefähr 10^8 Außensegmente aufgenommen. Das RPE spielt auch eine zentrale Rolle in der Wiederaufbereitung des Sehfärbstoffes Rhodopsin. In Stäbchen wird nach der Umwandlung von Licht in einen elektrischen Reiz das Rhodopsin inaktiviert. Ein Teil des Rhodopsins, Vitamin A, wird im RPE wieder aktiviert. Für die Zapfen übernehmen diese Funktion die Müller Zellen, woraus man ableiten kann, dass bei einer Abhebung der neurosensorischen Retina vom RPE, skotopisches Sehen (Dämmerungssehen) stärker beeinträchtigt sein sollte als photopisches (Tagessehen). Dies wurde auch gezeigt [8,21,22].

Weiters dient das RPE durch seine starke Pigmentation zur Lichtabsorption. Es sezerniert bestimmte Wachstumsfaktoren und versorgt über spezifische Transportkanäle die Retina mit Nährstoffen. Es zeigt sich, dass das RPE eine Vielzahl an Funktionen erfüllt, die für das Sehen unabdingbar sind, und Störungen in einem dieser Systeme führen zu Sehschärfeverlust [8,21].

2.2.2 Die neurosensorische Retina

In einem lichtmikroskopischen Schnitt durch die Retina lassen sich 8 Schichten der neurosensorischen Retina unterscheiden [23].

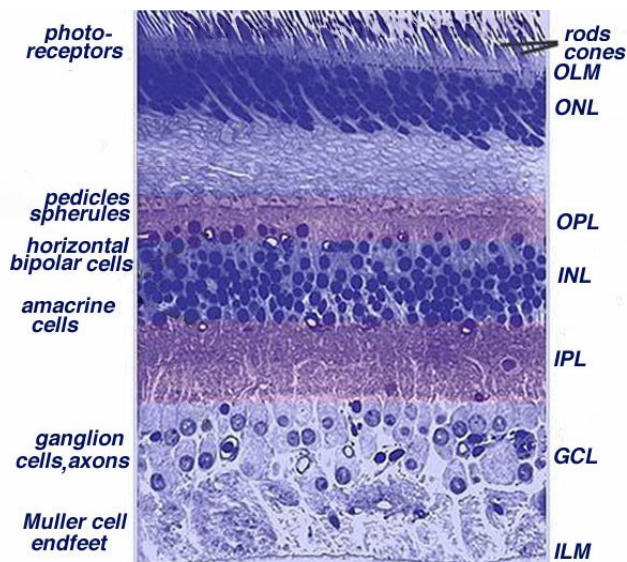


Abbildung 4: Lichtmikroskopischer Schnitt durch die Retina [23]

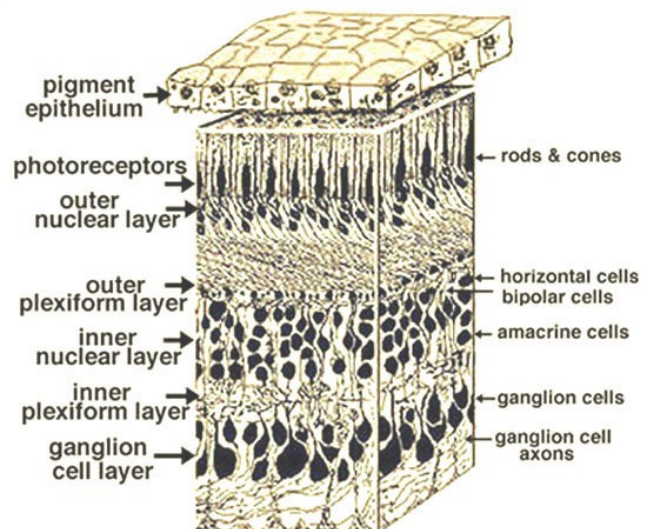


Abbildung 5: Schichten der Retina [23]

Die äußerste dieser Schichten wird durch die Zellkörper der Photorezeptoren gebildet und wird daher als Schicht der Stäbchen und Zapfen bezeichnet. Bei genauerer Betrachtung kann eine weitere Unterteilung in Innensegmente und Außensegmente, den Ort der Lichtabsorption, erfolgen. Stäbchen und Zapfen sind die 2 Hauptarten an Photorezeptorzellen. Stäbchen sind mit 110-125 Millionen gegenüber 6-7 Millionen Zapfen in der Überzahl und sind für das skotopische Sehen verantwortlich. Sie können also keine Farbinformationen verarbeiten, sind dafür aber bis zu 500 mal empfindlicher. Zapfen können wiederum in 3 Subtypen kategorisiert werden, L-, M- und S-Zapfen. L-Zapfen sind empfindlich für langwelliges Licht (Rot), M-Zapfen für mittelwelliges Licht (Grün) und S-Zapfen für kurzwelliges Licht (Blau). Diese verschiedenen Arten ermöglichen das photopische Sehen. Ihr Vorkommen konzentriert sich auf die Makula und während in der Foveola, dem Punkt des schärfsten Sehens, ausschließlich Zapfen vorhanden sind, nimmt ihre Anzahl Richtung Peripherie drastisch ab, bis nur noch Stäbchen zu finden sind [9,24].

Die äußere Körnerschicht besteht aus den Zellkernen der Photorezeptorzellen und wird von der Schicht der Stäbchen und Zapfen durch die äußere Grenzmembran abgegrenzt. Diese wird durch adherens junctions von Müllerzellen mit den Photorezeptoren gebildet und ist gleichzeitig die innere Begrenzung für den subretinalen Raum. Müllerzellen sind Gliazellen, die radial durch die Netzhaut verlaufen und neben einer stützenden Komponente eine Vielzahl an Aufgaben erfüllen [23,25,26].

Die nächste Schicht ist die äußere plexiforme Schicht, in der die Photorezeptoren ihr Signal an Bipolarzellen übergeben. Neben diesen Synapsen befinden sich hier auch Synapsen von Horizontalzellen, die die Übertragung auf horizontaler Ebene verschalten und dadurch unter anderem den Kontrast erhöhen [23].

Darauf folgt eine weitere Schicht an Zellkernen, die innere Körnerschicht. Hier befinden sich die Zellkerne der bereits bekannten Bipolar-,Horizontal- und Müllerzellen sowie auch Zellkerne der Amakrinzellen. Die verschiedenen Subtypen von Amakrinzellen verschalten in der nächsten Schicht sowohl horizontal als auch vertikal über die gesamte neurosensorische Retina und sind an komplexen Sehvorgängen beteiligt [23].

Die innere plexiforme Schicht besteht wiederum aus Synapsen. Einerseits zwischen den Bipolarzellen, die das Signal der Photorezeptoren an die Ganglienzellen weitergeben, sowie Synapsen mit Amakrinzellen, die modulierend auf die Übertragung wirken [23].

An diese Schicht grenzt die Ganglienzellschicht an, welche die Zellkörper der Ganglienzellen enthält. Die Ganglienzellen leiten mit ihren Axonen die Information der Photorezeptoren über den Nervus opticus an das Gehirn weiter. Da es nur etwas mehr als eine Million Ganglienzellen gibt, müssen mehrere Photorezeptoren auf eine Ganglienzelle zusammenschaltet werden. Eine Ausnahme bilden hier die Zapfen der Fovea, die jeweils auf eine eigene Ganglienzelle schalten. Das ist auch ein Grund für die hohe Auflösung in der Fovea, dem Bereich des schärfsten Sehens. Die Axone der Ganglienzellen bilden also die nächste Schicht, Nervenfaserschicht genannt [27].

Die innerste Schicht, und damit die Abgrenzung der Retina zum Glaskörper, bildet die innere Grenzmembran, bestehend aus Fortsätzen von Müllerzellen, die mit tight junctions miteinander verbunden sind [28].

2.2.3 Topografie der Retina

Im Bereich des hinteren Pols, temporal der Papille, liegt die 5-6mm große Makula lutea, welche nach ihrer gelben Farbe benannt ist. Diese Farbe kommt von der hohen Konzentration der Xantophyll-Karotinoide Lutein und Zeaxanthin [29].

Im Zentrum der Makula liegt die Fovea, die die Einsenkung in der Retina beschreibt. Der Boden dieser Einsenkung wird als Foveola bezeichnet. Hier ist die früher beschriebene Schichtung der Netzhaut aufgehoben und die Photorezeptoren grenzen an die innere Grenzmembran. Auch diese Tatsache dient der Sehschärfe, da es sich bei dem menschlichen Auge um ein „inverses Auge“ handelt. Aufgrund evolutionärer Vorgänge liegen die Photorezeptoren an der äußeren Seite der Retina und Licht muss durch viele Schichten der Retina, bis es auf die Photorezeptoren trifft. In der Foveola wird dies umgangen, da die oberen Schichten zur Seite weichen und das Licht direkt auf die Photorezeptoren treffen kann. Zusätzlich liegt die Foveola in der foveolären avaskulären Zone, einem Gebiet ohne Blutgefäße aber von einem dichten Kapillarnetz umgeben. Auch Gefäße würden den Lichteinfall stören [23,29].

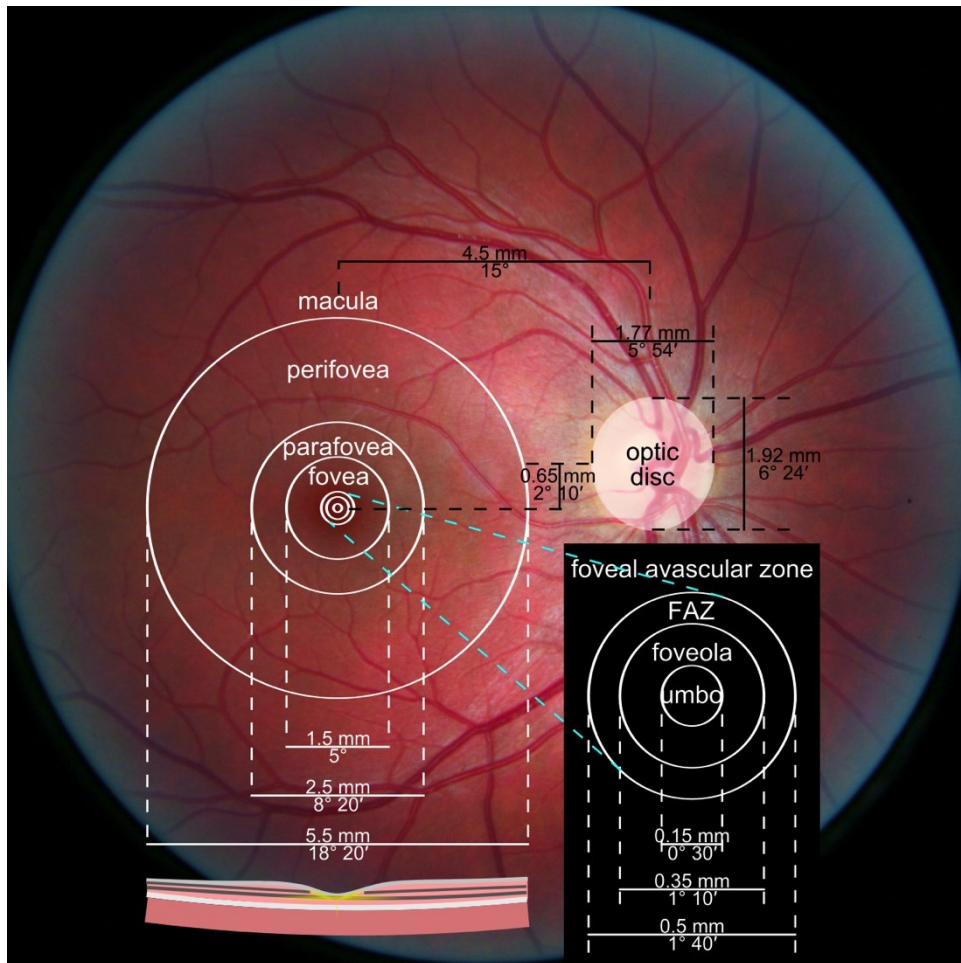


Abbildung 6: Fundusübersichtsbild der Retina mit Einzeichnung der Makula [30]

Das Gefäßsystem der Retina wird von der *Arteria centralis retinae*, einem Ast der *Arteria ophthalmica*, gespeist. Die *A. centralis retinae* tritt etwa 1cm hinter dem Augapfel in den *Nervus opticus* ein und teilt sich in der Papille in Hauptäste, die in den 4 Quadranten in die Peripherie ziehen und sich weiter aufteilen. Korrespondierend dazu sammelt sich das Blut der retinalen Venen in Hauptvenen, die sich in der Papille zur *Vena centralis retinae* vereinen [15,20,23].

3 Die Chorioretinopathia centralis serosa

3.1 Formen und Differentialdiagnosen

Die CCS wird in eine akute und eine chronische Form eingeteilt. In vielen wissenschaftlichen Arbeiten wird die Klassifizierung durch die Dauer der serösen Netzhautabhebung definiert. Einigkeit über die genaue Trenngrenze herrscht bisher nicht, es werden Zeiträume von 3 bis 6 Monaten für die Persistenz der serösen Abhebung angegeben. Diese etwas willkürlich wirkende Grenze hat große Auswirkungen auf Therapie und Verständnis der CCS, weshalb eine bessere Kategorisierung nötig ist. Eine genauere Einteilung benötigt eine genaue morphologische Betrachtung der Retina [31-34].

3.1.1 Die akute CCS

Für die akute CCS ist eine prominente Abhebung der neurosensorischen Retina im Bereich des hinteren Pols mit einer serösen Flüssigkeitsansammlung zwischen den Außensegmenten der Photorezeptorzellen und dem RPE typisch. In der Fluoreszenzangiographie lässt sich nur eine oder einige wenige Leckagen des RPE darstellen. Pathologische Veränderungen des RPE sind hier in kleinem Ausmaß festzustellen, oft in Form von Pigmentepithelabhebungen (PED) [5,35].

Ein Wiederauftreten der akuten CCS, nach vorangegangener Abheilung, wird in 15 - 50% berichtet, je nach Länge des Follow-Ups. Meist tritt eine 2. Episode innerhalb des ersten Jahres auf. Die Höhe der Abhebung ist meist geringer, jedoch sinkt die Prognose des Visus mit der Anzahl an Rezidiven [1,36,37].

Die meisten Patienten und Patientinnen erreichen nach Ausheilen der CCS die gleiche bestkorrigierte Sehschärfe wie zuvor, einige geben jedoch bleibende leichte Metamorphopsien und relative zentrale Skotome an. Auch eine bleibende verminderte Farbwahrnehmung, vor allem im Bereich des blauen Lichts wurde in Studien nachgewiesen [38,39].

3.1.2 Die chronische CCS

Die chronische Form der CCS wurde auch als diffuse retinale Pigmentepithelopathie bezeichnet. Generell sind hier im Vergleich zur akuten Form mehr RPE Veränderungen, wie Pigmentepithelabhebungen und RPE Atrophien, zu finden. Diese lassen sich gut mit der Autofluoreszenz darstellen. Die seröse Abhebung der Netzhaut ist meist weniger stark ausgeprägt, dafür mit diffuseren Leckagen und persistiert ohne therapeutische Intervention. Um eine Sonderform der chronischen CCS handelt es sich bei der „Bullösen CCS“. Besonders große Abhebungen der neurosensorischen Retina und Pigmentepithelabhebungen sind hier charakteristisch [1,40-42].

Die Prognose bezüglich der Sehschärfe der chronischen CCS ist durch den prolongierten Verlauf und die multiplen Netzhautveränderungen schlechter als die der akuten CCS. Auch tritt eine Beteiligung des zweiten Auges bei der chronischen CCS öfter auf [34,43].

Daruich et al. [34] postulierten 2015 ein weitere Kategorie, und zwar die der „persistierenden CCS“. In diese Kategorie teilen sie die Fälle von CCS ein, welche bereits seit über 4 Monaten bestehen, also bisher unter die chronische Form fallen würden, aber morphologisch der akuten Form entsprechen. Sie bezweifeln, dass die akute Form der CCS ein direkter Vorläufer der chronischen ist und stellen in den Raum, dass es sich bei der chronischen CCS um eine eigene Entität handeln könnte. Eine Follow-Up Studie 1992 zeigte allerdings bei 8 von 50 Patienten und Patientinnen mit akuter CSS 3 Jahre nach Diagnose eine vermehrte Fläche und Zahl an RPE Veränderungen in der FAG [34,40].

Weitere Studien sind zum besseren Verständnis der CCS Pathogenese nötig, um hierzu eindeutige Aussagen zu treffen.

3.1.3 Differentialdiagnosen

3.1.3.1 Polypoidale choroidale Vaskulopathie

Bei der polypoidalen choroidalen Vaskulopathie (PCV) handelt es sich um eine choroidale Gefäßerkrankung. Sie wird als Unterform der choroidalen Neovaskularisation (CNV) betrachtet. In der inneren Choroidea entsteht bei

Betroffenen ein dilatiertes Netzwerk von Gefäßen, die zu polypenähnlichen Strukturen anschwellen [44].

Betroffen sind häufiger Frauen als Männer (5:1) und es wird ein gehäuftes Auftreten bei Afrikanern und Ostasiaten beschrieben. Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation liegt bei 60 Jahren [44].

Die choroidalen Neovaskularisationen können durch intermittierende Blutungen und Leckagen zu serösen und serosanguinösen Abhebungen der neurosensorischen Retina und des Pigmentepithels führen. Die Symptome ähneln denen der CCS und auch die funduskopische Differenzierung kann sich unter Umständen als schwierig erweisen. Eine Fallserie zeigte 13 Patienten und Patientinnen, bei denen nach initialer CCS Diagnose mittels FAG und Indocyaningrün Angiographie (ICGA) eine PCV diagnostiziert wurde. Prinzipiell unterscheidet sich aber das funduskopische Bild dadurch, dass bei der PCV rötlich orange Knötchen unter dem RPE sichtbar sein können und die PED und Abhebungen der neurosensorischen Netzhaut zum Teil blutig sind [34,44,45].

Zur definitiven Diagnose sollte daher immer eine FAG und ICGA erfolgen. In der ICGA zeigt sich ein Netzwerk aus großen Aderhautgefäßen mit polypoidalen Aufdehnungen [44,46].

Fast die Hälfte der Erkrankten hat eine positive Prognose mit Selbstresorption der Blutungen. Therapieoptionen sind eine intravitreale Injektion mit vascular endothelial growth factor Antikörpern (Anti-VEGF), die jedoch ein schlechteres Ansprechen als bei der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) zeigen, sowie auch die photodynamische Therapie (PDT), die wiederum bessere Ergebnisse als bei der AMD zeigt [44].

3.1.3.2 Choroidale Neovaskularisation bei altersabhängiger Makuladegeneration

Die CNV zeichnet sich durch Wachstum von anormalen Choroideagefäßen aus, die im Gegensatz zu regulären Gefäßen keine dichte Gefäßwand aufweisen und leicht rupturieren, was zu serösen und serosanguinösen Abhebungen der neurosensorischen Netzhaut und PED führt. Ausgelöst wird das Gefäßwachstum durch den vascular endothelial growth factor (VEGF) der von hypoxischen Zellen

der Retina ausgeschüttet wird. Am häufigsten tritt eine CNV bei der feuchten AMD auf. Hierbei handelt es sich um einen degenerativen Prozess der Makula, der sich durch morphologische Befunde wie Drusen und RPE Veränderungen äußert [34,47-49].

Die Neovaskularisationen sind in der Funduskopie und FAG meist gut sichtbar, was zusammen mit den AMD Zeichen wie Drusen und RPE Veränderungen eine gute Abgrenzbarkeit zu einer akuten CCS erlaubt. Die okkulte Form der CNV vom Typ 1 kann das Erkennen der Neovaskularisationen jedoch erschweren und die chronische Form der CCS kann auch Drusen und RPE Veränderungen zeigen. Das erschwert eine Diskriminierung dieser Entitäten, wobei ein hilfreiches Kriterium ein gesundes zweite Auge sein kann. Zeigt dieses keine Drusen, ist eine AMD laut Definition ausgeschlossen [47,48].

3.1.3.3 Dome-shaped macula

Bei der dome-shaped macula handelt es sich um eine relativ neue Entdeckung, die erstmals 2008 von Gaucher et al. beschrieben wurde. Es handelt sich hierbei um eine Vorwölbung der Macula innerhalb eines Staphyloms des hinteren Pols. In ungefähr 50% der Fälle ist eine seröse Abhebung der Fovea zu beobachten. In Augen, die keine hohe Myopie aufweisen, kann eine Unterscheidung zur CCS schwierig sein [50,51].

FAG und ICGA suggerieren auch hier eine pathophysiologische Beteiligung der Choroidea. Aufgrund des Mangels an Studien mit großen Probandenzahlen sind sichere Aussagen über Pathophysiologie und Therapie zurzeit nicht möglich. Eine Theorie geht davon aus, dass die Veränderungen der Sklera und Choroidea eine mechanische Irritation des RPE bewirken könnten und dadurch die Pump- und Barrierefunktion des RPE vermindert werden könnte [34,52].

3.1.3.4 Grubenpapille

Bei der Grubenpapille handelt es sich um eine kongenitale Papillenanomalie, die sich durch eine abnormal große Papille mit einer runden oder ovalen Grube auszeichnet. Diese ist meist am temporalen Papillenrand gelegen, kann aber auch zentral liegen. Der Visus ist primär nicht beeinträchtigt, Gesichtsfelddefekte können jedoch auftreten [53,54].

Bei etwa 50% der Augen, bei denen die Grube nicht zentral liegt, entwickelt sich eine seröse Makulaabhebung. Zustande kommt diese durch eine schisisähnliche Abhebung, die wahrscheinlich mit dem Glaskörper oder dem Subarachnoidalraum kommuniziert. Aufgrund der Ähnlichkeit des funduskopischen Bildes sollte in jedem Auge mit CCS Verdacht die Papille genau untersucht werden [34,47,53].

In ca. 25% der Fälle bildet sich die Abhebung spontan zurück. In den restlichen Fällen kann entweder der temporale Bereich der Papille mit Laser-Photokoagulation „versiegelt“ werden oder eine Vitrektomie mit dem Ersatz des Glaskörpers durch Gas angewendet werden [53,54].

3.1.3.5 Hypertensive Choroidopathie

Insbesondere bei schwerer akuter Hypertonie kann sich arterieller Hypertonus nicht nur durch Gefäßveränderungen und ein Papillenödem äußern sondern auch durch eine exsudative Abhebung der neurosensorischen Netzhaut. Für die hypertensive Choroidopathie sind Elschnig-Flecken charakteristisch. Diese sind hyperpigmentierte 50-200µm große RPE Areale mit einem hypopigmentierten Halo, die durch Aderhautinfarkte entstehen [4,47].

3.1.3.6 Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom

Bei dem Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) Syndrom handelt es sich um eine idiopathische Autoimmunerkrankung, die vor allem Gewebe mit Melanozyten, wie die Meningen, das Innenohr und die Uvea, betrifft. Vorwiegend sind Asiaten, Hispanier und Personen mit dunkel pigmentierter Haut betroffen und es gibt eine Assoziation mit bestimmten Varianten des Major Histonic Complex (MHC) [55,56].

Das VKH Syndrom verläuft klassischerweise in Phasen:

1. In der **Prodromalphase** kommt es zu einer Meningitis, neurologischen Ausfällen, wie (Hirnnerven-)Paresen, Hörstörungen und Schwindel. Sie dauert meist nur einige Tage.
2. Kurz darauf folgt die akute **uveitische Phase**. Hier kann es zu einer bilateralen granulomatösen Uveitis anterior kommen oder zu einer Uveitis posterior mit serösen Netzhautabhebungen, choroidaler Infiltration und Papillitis.

3. Mehrere Wochen später folgt die **Rekonvaleszenzphase**. Nun kommt es zur Affektion der Haut mit lokalisierter Vitiligo, Poliosis und Alopezie. Funduskopisch sind fokale depigmentierte Fundusläsionen zu sehen. Dieses Bild ist auch als Abendrot-Fundus bekannt.
4. Abschließend geht das VKH-Syndrom in eine **chronisch rezidivierende Phase** über, in der eine latente Uveitis anterior mit Exazerbation prägend ist [56].

Bei Erstvorstellung kann es allerdings sein, dass Patienten und Patientinnen nur geringe neurologische Symptome der Prodromalphase zeigen oder diese in der Anamnese gar nicht angeben. Zeigt sich also nur eine Uveitis posterior mit einer serösen Abhebung der neurosensorischen Retina, besteht die Gefahr einer Fehldiagnose als CCS und umgekehrt. Dies ist problematisch, weil zur bestmöglichen Therapie des VKH-Syndroms eine schnelle, hochdosierte Therapie mit Kortikosteroiden indiziert ist. Kortikosteroide können bei Betroffenen mit CCS aber zu einer Exazerbation der Erkrankung führen. Deshalb sollte bei Nichtansprechen der VKH-Syndrom Therapie in Richtung einer CCS reevaluiert werden [47,55,56].

Bei Verdacht auf VKH sollte auch immer eine FAG und ICGA durchgeführt werden. In der FAG zeigen sich multifokale hyperfluoreszente Punkte mit anschließender Akkumulation des Farbstoffes (Pooling) in der akuten Phase. Die ICGA zeigt regelmäßig verteilte hypofluoreszente Areale mit Hyperfluoreszenzen korrespondierend mit der FAG [47,56].

3.2 Epidemiologie

Genaue Zahlen zur Inzidenz der CCS liegen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor, da prospektive Studien fehlen. Da einige Patienten und Patientinnen bei Diagnosestellung Zeichen von abgelaufenen CCS Herden zeigen, ist auch eine signifikante Dunkelziffer an CCS Erkrankungen wahrscheinlich. Die beste Schätzung zur Inzidenz bei Kaukasiern erlaubt eine populationsbasierte, retrospektive Kohorten Studie von Kitzmann et al. [57] aus dem Jahr 2008. Dort wurden die Krankenakten des Gebietes Olmsted County, Minnesota, zwischen

1980 und 2002 nach Fällen von CCS durchsucht. Standardisierte Kriterien für die Diagnose einer CCS wurden angewendet. Die Analyse der Daten ergab eine durchschnittliche altersangepasste Inzidenz für Männer von 9,9 (95% Konfidenz Intervall [KI] 7,4-12,4) pro 100.000. Die durchschnittliche altersangepasste Inzidenz für Frauen lag mit 1,7 (95% KI 0,7-2,7) pro 100.000 deutlich darunter. Diese Disparität ist in dem Großteil der relevanten Studien beschrieben, jedoch ist sie mit einem Männer zu Frauen Verhältnis von 5,7:1 deutlich höher als die ansonsten bei Fall-Kontroll-Studien in der Literatur zu findenden Werte von 2,7:1 bis 2,8:1. Die Anzahl Erkrankter war mit 74 in dieser Studie gering [57-60].

Eine bevölkerungsbasierenden Studie von Tsai et al. [61] über die taiwanesischen Bevölkerung ergab eine Inzidenz von 21 pro 100.000 mit einem Männer zu Frauen Verhältnis von nur 1,74:1. Hier wurden alle Patienten und Patientinnen exkludiert, die Kortikosteroide einnahmen. Die oben bereits erwähnte Studie von Kitzmann et al. ergab eine für Frauen und Männer kombinierte Inzidenz von 5,8 pro 100.000, was die Frage aufwirft, wie eine um 3,6 fache erhöhte Inzidenz in Taiwan zustande kommt. Einerseits wurde von Kitzmann et al. eine Fluoreszenzangiographie zur Diagnosestellung vorausgesetzt, während dies bei Tsai et al. nicht der Fall war. Auch mögen die unterschiedlichen Kriterien zur Diagnose einer CCS zwischen Taiwan und Olmsted County zu diesem Unterschied führen [57,61].

Ein vermehrtes Auftreten der CCS in verschiedenen ethnischen Gruppen wird kontrovers diskutiert. Einige Autoren schlagen ein erhöhtes Vorkommen in der asiatischen Bevölkerung gegenüber Kaukasiern vor, während andere ein geringeres Vorkommen bei Afro-Amerikanern postulieren [3,61,62].

Die wenige dazu vorhandene Literatur gibt hier allerdings keinen Unterschied an [63].

Lange wurde angenommen, dass die CCS ein junges Durchschnittsalter bei Erstmanifestation hat. In aktuellen Studien wurden jedoch Durchschnittsalter von 39 bis 51 Jahren beschrieben. Allerdings muss hier bedacht werden, dass bei Erstvorstellung oft nicht ausgeschlossen werden kann, dass der/die PatientIn

bereits CCS Episoden durchlaufen hat. Ein höheres Alter wird öfters bei Frauen und bei chronischer CCS gesehen [47,57,61].

Neben der altersbedingten Makuladegeneration, der diabetischen Retinopathie und retinalen Venenastverschlüssen zählt die CCS zu den häufigsten Retinopathien [47].

3.3 Symptome

Eine beginnende CCS macht sich oft durch ein relatives zentrales Skotom bemerkbar. Dieses zeichnet sich dadurch aus, dass der/die Betroffene in der Mitte des Sehfeldes auf einem Auge (bei unilateraler CCS) einen schwarzen Fleck sieht, welcher jedoch nicht immer gleich intensiv wahrnehmbar ist. Ein vergleichbares relatives zentrales Skotom kann für kurze Zeit durch blendendes Licht ausgelöst werden. Im Alltag fällt es den Betroffenen selten störend auf, da meist das zweite Auge nicht betroffen ist und vermutlich der Troxler Effekt zu einem Verschwinden des relativen zentralen Skotoms führt [1,47,64].

Auch sehr häufig sind Beschwerden über Metamorphopsien, was bedeutet, dass der betroffene Bereich des Gesichtsfeldes verzerrt wahrgenommen wird und gerade Linien gebogen erscheinen [1,9].

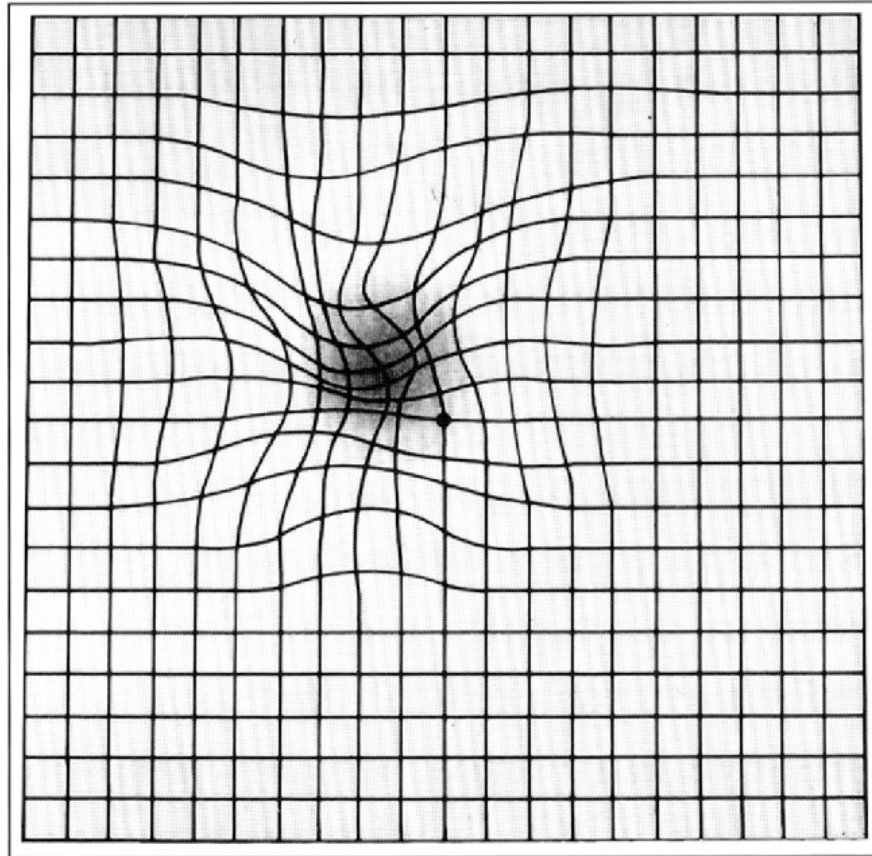


Abbildung 7: Metamorphopsie dargestellt auf einem Amsler Gitter [65]

Weitere häufig angegebene Symptome sind Mikropsie (Objekte erscheinen verkleinert), Dyschromatopsie (veränderte Farbwahrnehmung) oft im Bereich des blauen Lichtspektrums und reduzierte Kontrastwahrnehmung [1,39,47].

Die bestkorrigierte Sehschärfe liegt meist zwischen 6/9 bis 6/18 und oft wird bei den Erkrankten eine neu aufgetretene Hyperopie festgestellt. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass die seröse Abhebung der neurosensorischen Retina die Fovea nach anterior verlagert und ein Konvexglas benötigt wird, um den optischen Brennpunkt wieder auf die Netzhaut zu bringen [1].

Die bereits erwähnte Studie von Kitzmann et al. stellte ein Auftreten der CCS auf beiden Augen bei Diagnosestellung bei 4% fest mit weiteren 8%, die eine Vorgeschichte von CCS am kontralateralen Auge oder Hinweise in der Fluoreszenzangiographie auf eine abgelaufene CCS am kontralateralen Auge zeigten. In dem Untersuchungszeitraum kam es bei 9% zu einem Auftreten der CCS am kontralateralen Auge [57].

3.4 Risikofaktoren

3.4.1 Kortikosteroide

An CCS zu erkranken steht in einer starken Assoziation zu der Anwendung von Kortikosteroiden. Haimovici et al. [66] stellten in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie mit 312 CCS Patienten und Patientinnen und 312 alters- und geschlechtsangepassten Kontrollen eine multivariat angepasste Odds Ratio (OR) von 37,1 (95% KI 6,2–221,8; $p < 0,0001$) für Entwicklung einer CCS nach systemischer Anwendung von Kortikosteroiden fest. Tittl et al. [58] führten ebenfalls eine retrospektive Fall-Kontrollstudie mit 230 CCS Patienten und Patientinnen und 230 alters- und geschlechtsangepassten Kontrollen durch und errechneten eine OR von 3,17 (95% KI 1,30–7,70; $p = 0,0067$) für die Entwicklung einer CCS nach Kortikosteroid Anwendung.

Zwei prospektive Studien über den Zusammenhang zwischen Kortikosteroid-Einnahme und CCS existieren. Carvalho-Recchia et al. [67] untersuchten 2000 in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie 50 Patienten und Patientinnen die zu 52% innerhalb von 30 Tagen vor Einsetzen der CCS Symptome Kortikosteroide oral, intravenös, intranasal oder intraartikulär angewendet hatten. In einer 50-köpfigen alters- und geschlechtsadaptierten Kontrollgruppe konnten sie bei 16% eine solche Anwendung feststellen. Sie folgerten eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der CCS und Kortikosteroidanwendung ($p < 0,0001$). Karadimas und Bouzas [68] führten 2004 ebenfalls eine prospektive Fall-Kontroll-Studie mit 38 Patienten und Patientinnen und einer gleich großen alters- und geschlechtsadaptierten Kontrollgruppe durch. Sie errechneten eine OR von 7,33 (95% KI 1,49–35,85, $p = 0,006$).

Hinweise auf CCS fördernde Wirkung intravitrealer Kortikosteroidapplikation sind bis auf wenige Fallberichte, in denen eine Kausalität nicht feststellbar ist, nicht zu finden [69-71].

Auch eine früher festgestellte Assoziation von CCS mit Organtransplantationen lässt sich über die Tatsache erklären, dass die Organempfänger und Empfängerinnen eine hochdosierte Kortikosteroidtherapie erhalten. Auch andere vermutete CCS Assoziationen mit Erkrankungen (Lupus erythematodes, Allergien,

u.a.) lassen sich durch die übliche Therapie durch Kortikosteroide erklären [34,72,73].

Auch wenn keine Kortikosteroide angewendet werden, besteht die Möglichkeit, dass durch eine endogene Hypersekretion eine CCS ausgelöst wird. Es wurde gezeigt, dass in etwa 50% einer CCS Studienpopulation die 24 Stunden Harnwerte von Kortisol und Tetrahydroaldosteron erhöht waren. Auch konnte eine Erhöhung der Kortisol Werte im 8 Uhr und 23 Uhr Harn festgestellt werden [67,74,75].

3.4.2 Genetik

Fallberichte über Häufungen in einzelnen Familien wurden immer wieder publiziert und Weenink et al. [76] zeigten 2001 in einer Studie eine familiäre Häufung. Sie untersuchten 27 Patienten und Patientinnen, die an chronischer CCS erkrankt waren und insgesamt 80 ihrer Familienmitglieder, hauptsächlich ersten Grades. Untersucht wurde mittels Testung der Sehschärfe, Funduskopie, Amsler Gitternetz und FAG. In 52% der Familien wurden bei mindestens einem Familienmitglied eines CCS Betroffenen RPE Läsionen festgestellt [76-78].

Nachdem für den Komplement Faktor H bereits eine starke Assoziation mit der feuchten AMD gezeigt wurde, analysierten Miki et al. [79] 5 single nucleotide polymorphismen (SNP) im Zusammenhang mit der CCS. Eine Querschnittsstudie mit 140 CCS Patienten und Patientinnen und 2 Kontrollgruppen, einer 934-köpfigen populationsbasierten und einer 335-köpfigen Gruppe aus ihrer Krankenanstalt wurde durchgeführt. Für den SNP rs1329428 ergab ihre Analyse eine OR 1,79 (95% KI 1,39–2,31) gegenüber der Kontrollgruppe aus der Bevölkerung und eine OR von 1,89 (95% KI 1,42–2,50) gegenüber ihrer Kontrollgruppe aus der Krankenanstalt. Ein weiterer SNP rs1065489 korrelierte zu stark mit rs1329428, um gesondert betrachtet zu werden [79,80].

De Jong et al. [81] untersuchten insgesamt 25 SNP des Komplement Faktor H Gens und andere mit AMD assoziierter SNP. Sie rekrutierten dazu 197 chronische CCS, wie auch 1147 AMD Patienten und Patientinnen und als Vergleich 1311 Kontrollindividuen. Sie stellten Assoziationen mit CCS der folgenden SNP der

Gene Age-Related Maculopathy Susceptibility 2 (ARMS2) und Komplementfaktor H (CFH) fest:

Gen	SNP	OR	95% KI	p
ARMS2	rs10490924	0,64	0,49–0,85	0,002
CFH	rs1065489	0,63	0,45–0,87	0,003
CFH	rs800292	1,50	1,18–1,90	7.5×10^{-4}
CFH	rs1329428	1,47	1,17–1,83	4.6×10^{-4}

Tabelle 1: CCS Odds Ratios verschiedener SNP [81]

Interessanterweise hat der SNP von ARMS2 bei CCS eine protektive Wirkung, während frühere Studien ein erhöhtes AMD Risiko für diesen SNP feststellten (OR: 2,76). Einige weitere SNP, die mit einem erhöhten AMD Risiko vergesellschaftet sind, zeigten eine Tendenz protektiv bei CCS zu wirken, erreichten aber keine statistische Signifikanz [81].

Ein Mechanismus, über den der Komplementfaktor H zur Entstehung der CCS beiträgt, könnte sein, dass der Komplementfaktor H an Adrenomedullin bindet, ein Protein, das die Neovaskularisation beeinflusst und als starker Vasodilatator gilt [82,83].

Ebenfalls wurden die Gen copy number variations des Komplementfaktors C4B als Risikofaktor beschrieben. Ein Fehlen von C4B ging mit einem gesteigerten Risiko von CCS einher (OR 2,61 [95% KI 1,05–6,52]), während 3 Kopien von C4B protektiv wirkten (OR 0,45 [95% KI 0,23–0,85]). Bánlaki et al. [84] zeigten 2012, dass eine niedrige Anzahl an C4B Kopien einen hohen Ausstoß von Kortisol bei ACTH Stimulierung zur Folge hat. Dies könnte die Assoziation von CCS mit Gen copy number variations von C4B erklären [84,85].

Schubert et al. zeigten eine Assoziation von Cadherin 5 bei CCS, was in Kapitel 4 genauer erläutert wird [7].

3.4.3 Schwangerschaft

In einer Fall-Kontroll Studie zeigten Haimovici et al. [59], dass frühere oder aktuelle Schwangerschaften mit einer OR von 7,1 (95% KI 1,0-50,7) mit der CCS vergesellschaftet sind. Wenn diese auftritt, beginnt sie meist im dritten Trimester und löst sich im Großteil der Fälle 1-2 Monate nach Entbindung wieder auf. Hypothesen über diesen Zusammenhang umfassen erhöhte Kortikosteroidlevel von Schwangeren, erhöhter Stress und hormonelle Veränderungen [59,86,87].

3.4.4 Psychopathologie und Stress

Die CCS betrifft gehäuft Personen mit einer sogenannten Typ A Persönlichkeit. Diese zeichnet sich durch Persönlichkeitszüge wie ein feindseliges Temperament, aggressive Persönlichkeitszüge, kompetitives Verhalten und Handlungsdruck aus [3].

Einnahme von Psychopharmaka wurde von Tittl et al. [58] als unabhängiger Risikofaktor mit einer OR von 2,6 (95% KI 1,30-1,59; $p=0,0049$) beschrieben. Tsai et al. [61] beschrieben eine OR von 1,63 (95% KI 1,09–2,44) für die Einnahme von angstlösender Medikation bei Männern. Tsai et al. fanden in ihrer Analyse ansonsten aber keine der sonst beschriebenen Risikofaktoren wie Kortikosteroide oder endogenen Hypercortisolismus.

Conrad et al. [88] stellten in einer Fall-Kontroll Studie 2007 bei CCS Patienten keine erhöhte Anzahl an dramatischen Lebensereignissen gegenüber einer Kontrollgruppe fest, jedoch vermehrtes Auftreten von Depression, Somatisierungsstörungen, Feindseligkeit und Disstress. Durchgeführt wurde diese Studie an 31 CCS Patienten und Patientinnen sowie 31 Kontrollen, mithilfe der Symptom Checklist-90-R. 2014 erweiterten Conrad et al. [89] diese Studiengruppe und analysierten insgesamt 57 CCS Patienten und Patientinnen mithilfe der Symptom Checkliste-90-R. Sie bestätigten ihre vorigen Beobachtungen und fanden zusätzlich einen gesenkten Kooperationswillen bei CCS Patienten und Patientinnen. Stress und schlechte Stressbewältigungsmechanismen werden bei Betroffenen der CCS häufig festgestellt. Da die Erkrankung selbst und der damit verbundene Sehverlust auch ein Stressor ist, kann hier ein circulus vitiosus entstehen [88-90].

Tewari et al. [91] stellten zudem 2006 eine erhöhte Aktivität des Sympathikus und eine verringerte Aktivität des Parasympathikus bei CCS Patienten und Patientinnen im Vergleich zu Gesunden fest, was auch auf einen erhöhten Stresslevel bei CCS deutet.

3.4.5 Gastroösophageale Erkrankungen

Genauso wie bei der CCS spielt Stress auch eine Rolle beim Auftreten des gastroösophagealen Refluxes. So haben an CCS Erkrankte ein höheres Risiko an Reflux zu leiden OR 6,05 (95% KI 2,14–17,11). Studien beschreiben ebenfalls eine hohe Anzahl an *Helicobacter pylori* Infektionen in CCS Patienten und Patientinnen. Ob diese aber kausal mit der CCS verkettet sind und eine *H. pylori* Eradikation zur Behandlung der CCS beiträgt, wie von einigen Autoren postuliert, ist noch nicht geklärt [92-94].

3.4.6 Medikamente

Neben den bereits erwähnten Kortikosteroiden sind auch sympathomimetische Wirkstoffe in Zusammenhang mit der CCS gebracht worden. Fallserien zeigten Fälle von CCS, die die Autoren mit der Einnahme von Pseudoephedrin, Oxymetazolin, MMDA (ein Amphetamin) und Ephedra (in Body Builder Nahrungsmitteln enthalten) in Zusammenhang stellten. In diesen Fällen bildete sich die CCS nach Absetzen der Sympathomimetika zurück [95,96].

Phosphodiesterase-5 Hemmer (besser bekannt als Wirkstoff in Viagra) wurde auch als Auslöser einer CCS beschrieben [97].

3.5 Pathogenese

Die Pathogenese der CCS ist bislang noch nicht gesichert und durch ständige Weiterentwicklung von Hypothesen gekennzeichnet. Aktuelle Hypothesen konzentrieren sich auf das RPE und die Choroidea als Hauptverursacher.

3.5.1 Die Rolle des RPE

Dem RPE wird in der Pathogenese der CCS eine zentrale Rolle zugesprochen, da man bei der CCS, insbesondere der chronischen Form, RPE Läsionen und Atrophien in Korrelation zu Abhebungen der neurosensorischen Retina findet.

Fluoreszenzangiographien in Augen mit aktiver CCS zeigen Fluorescein Leckagen durch das RPE innerhalb der serösen Abhebungen, was zu der Annahme führte, eine inverse oder gestoppte Pumpfähigkeit des RPE wäre ein Auslöser der CCS. Experimentelle Versuche zeigten allerdings, dass eine Zerstörung des RPE einen verstärkten Transport von Flüssigkeit aus der Retina Richtung Choroidea zur Folge hat [21,34,98].

Ein inverser Transport von Flüssigkeit durch das RPE (also von der Choroidea in Richtung Retina) wurde postuliert, jedoch können einige Charakteristika der CCS dadurch schwer erklärt werden. So müsste die Anzahl an invers pumpenden RPE Zellen relativ hoch sein, um gegen die in regulärer Richtung pumpenden Zellen einen Überschuss an subretinaler Flüssigkeit zu produzieren. Der Mechanismus spontaner Remission von CCS ist durch dieses Modell ebenfalls nicht geklärt, ebenso das Auftreten von Pigmentepithelabhebungen, da seröse Flüssigkeit an der basalen Seite des RPE widersprüchlich zu einer Pumpfunktion von basal nach apikal ist. In der aktuellen Literatur wird nicht mehr eine isolierte Rolle des RPE bei der CCS postuliert, sondern eine kombinierte mit Dysfunktion in der Choroidea [34,47,98].

3.5.2 Die Rolle der Choroidea

ICG Angiographien bei CCS zeigen eine diffuse Hyperpermeabilität der Choroidea, unter anderem im Bereich der Leckagen des RPE in den subretinalen Raum. Guyer et al. [99] postulierten eine verstärkte Diffusion von Flüssigkeit aus der Choroidea, was durch einen gesteigerten hydrostatischen Druck zu Abhebungen des RPE führe. Dieses dekompensiere unter der gestiegenen Flüssigkeitsbelastung, was zu serösen Leckagen in den subretinalen Raum führe [60,99-101].

Prünke und Flammer [102] zeigten eine kapillare und venöse Stauung, gekennzeichnet durch dilatierte Gefäßdurchmesser und verzögerte Füllung in den Lobuli der Choriokapillaris. Sie folgerten, dass dies Folgen eines inflammatorischen oder ischämischen Prozesses sein könnten und die Hyperpermeabilität der Choroidea erklären könnte.

Weitere Hinweise auf die Beteiligung der Choroidea liefern Messungen ihrer Dicke mittels enhanced depth imaging (EDI) optischer Kohärenztomographie (OCT). Studien zeigten eine durchschnittlich dickere Choroidea in CCS Erkrankten gegenüber Kontrollen, sowohl im betroffenen als auch im gesunden Auge bei unilateraler CCS. Jirarattanasopa et al. [100] zeigten eine Assoziation zwischen einer verdickten Choroidea und Arealen mit RPE Leckagen, choroidaler Hyperperfusion und hyperfluoreszenten Punktläsionen [103,104].

Aktuelle Hypothesen sehen die vaskuläre Autoregulation als Auslöser für eine Hyperpermeabilität der Choriokapillaris und damit eine Überbelastung des RPE durch seröse Flüssigkeit. Dies würde die Assoziation mit gesteigertem Stress, gesteigerter Aktivität des sympathischen Systems und erhöhten Katecholaminwerten erklären. Tittl et al. [105] zeigten einen verstärkten Blutfluss in der subfovealen Choroidea bei körperlicher Anstrengung in Fällen von abgelaufener CCS, woraus sie auf eine dauerhafte Störung der vaskulären Autoregulation schlossen.

Durch Verstärkung der Genexpression von β -Adrenorezeptoren sowie von α -1B-Adrenorezeptoren wird die Assoziation mit Kortikosteroiden erklärt. Während β -Adrenorezeptoren bei Aktivierung allerdings einen vasodilatatorischen Effekt herbeiführen, führen α -1B-Adrenorezeptoren zu einer Vasokonstriktion [106,107].

3.6 Diagnostik und Bildgebung

3.6.1 Funduskopie

In Fällen der akuten CCS ist das charakteristische Bild in der Funduskopie eine seröse Abhebung der neurosensorischen Retina im Bereich der Makula. Der Durchmesser dieser Abhebung variiert stark je nach Ausprägung der CCS, im Durchschnitt wird aber eine Größe von 2 Papillen-Durchmessern angegeben. Damit einher geht eine Abwesenheit des fovealen Lichtreflexes sowie ein Halo am Rand der Abhebung. Dieser entsteht durch eine Reflexion der sich absenkenden Retina [1,98].

Die seröse Flüssigkeit ist typischerweise klar, kann aber weiß-gräuliche Fibrinablagerungen sowie Granula enthalten. Diese Ablagerungen häufen sich mit Dauer der Symptome [108,109].

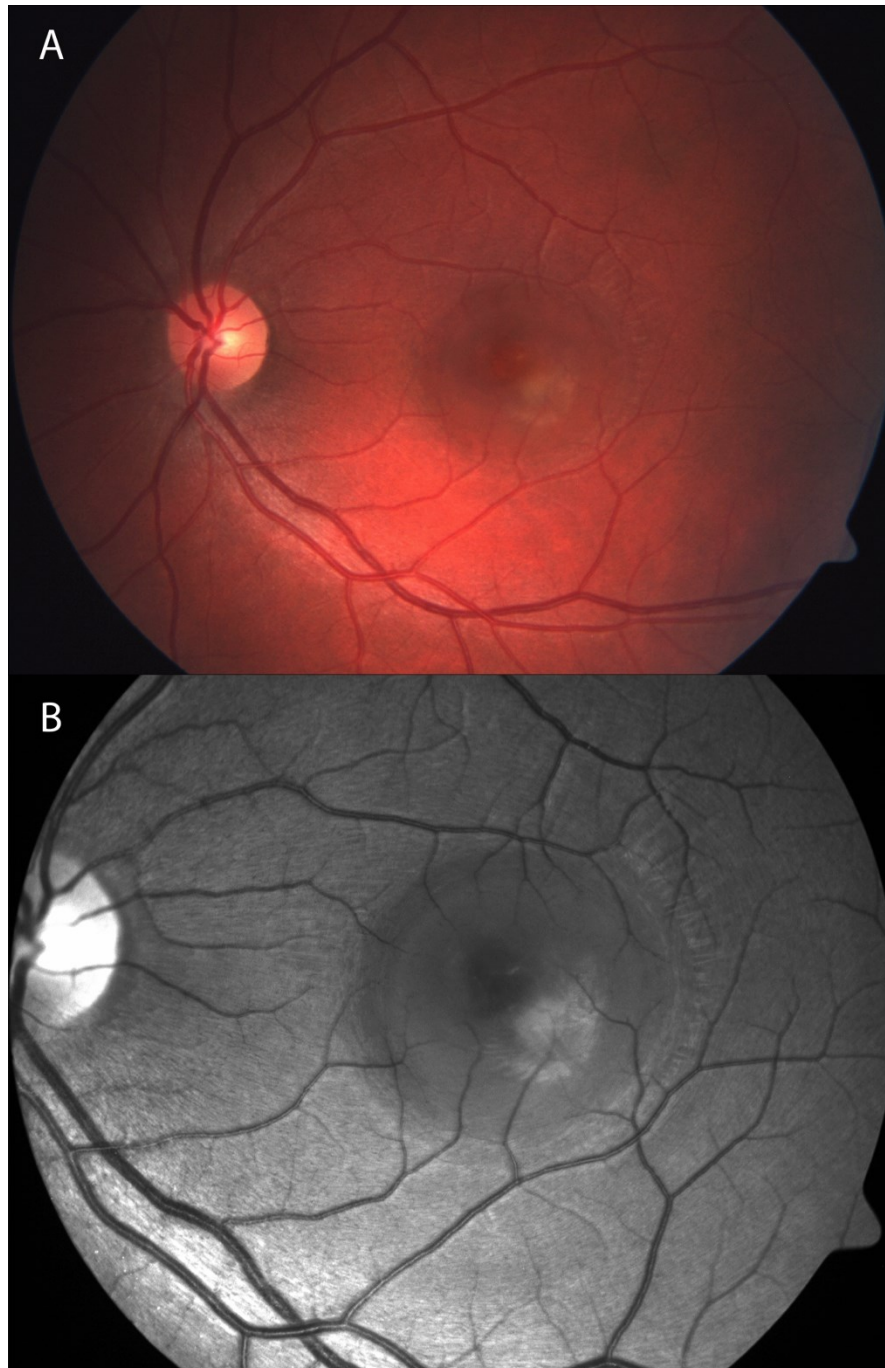


Abbildung 8: Fundus bei akuter CCS mit subretinaler seröser Flüssigkeit im Bereich der Makula.

A: Farbfoto; B: rotfreies Foto

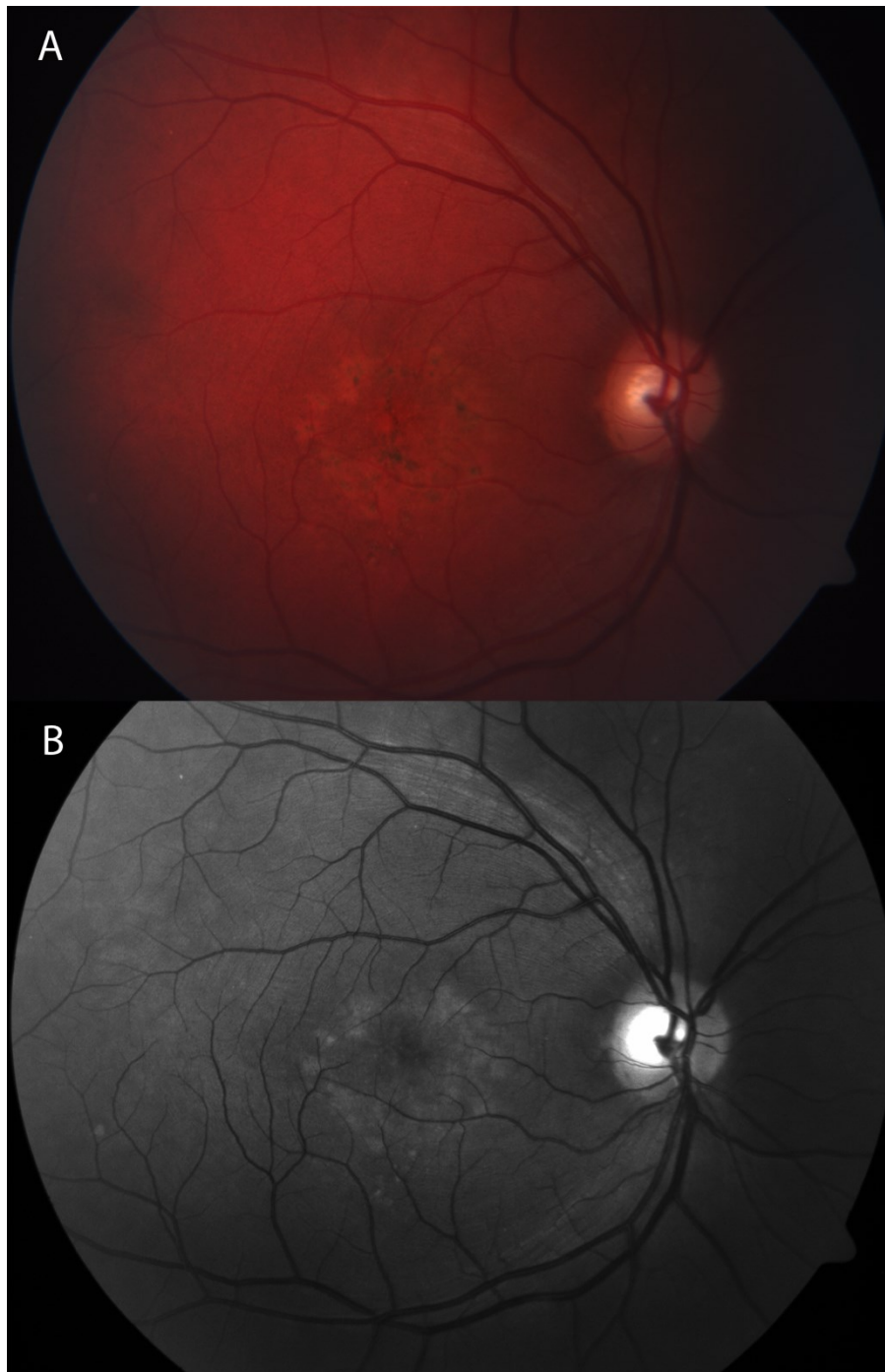


Abbildung 9: Fundus bei chronischer CCS, Hyper- und Hypopigmentation des RPE mit Pigmentverschiebung und –verklumpung

A: Farbfoto; B: rotfreies Foto

Auch typisch für die CCS und vor allem in der chronischen Form häufig vorkommend sind RPE Veränderungen. Sie präsentieren sich zum Teil als depigmentierte RPE Areale, kleine gelbe Punkte oder Pigmentepithelabhebungen [1,98].

3.6.2 Optische Kohärenztomographie

Die Entwicklung der optischen Kohärenztomographie (OCT) Anfang des 21. Jahrhunderts ermöglichte es Ophthalmologen schnell und nicht invasiv hochauflösende, virtuelle Schnitte okularer Strukturen zu gewinnen. Vereinfacht ausgedrückt ist die OCT ein Pendant zur Sonographie. Anstelle von Schallwellen baut die OCT aber auf die Nutzung von Licht mit geringer Kohärenzlänge. Dieses wird auf das zu untersuchende Gewebe geschossen und die Reflexionsstärke und Interferenz erlauben es, eine Abbildung des Gewebes zu erstellen [110].

In akuten CCS Fällen stellt sich die neurosensorische Abhebung als optisch leerer Raum zwischen RPE und den Photorezeptoren dar. Die OCT erlaubt es auch, seichte Abhebungen zu detektieren sowie den Verlauf der CCS objektiv zu bemessen. Auch PED sind in der OCT leichter zu erkennen und zu kontrollieren [111,112].

Zusätzlich kann durch das EDI OCT die Choroidea dargestellt werden und durch swept-source OCT können 3 dimensionale Abbildungen angefertigt werden. An CCS erkrankte Personen wurden signifikant mit einer dickeren Choroidea assoziiert und der Durchmesser choroidaler Gefäße war größer in Augen mit CCS gegenüber gesunden Augen [28,100,113,114].

OCT Befunde, wie Elongation der Photorezeptoren und Defekte im Bereich der Photorezeptoren (ellipsoide Zone), wurden bei CCS mit einer schlechteren Prognose der Sehschärfe korreliert [115,116].

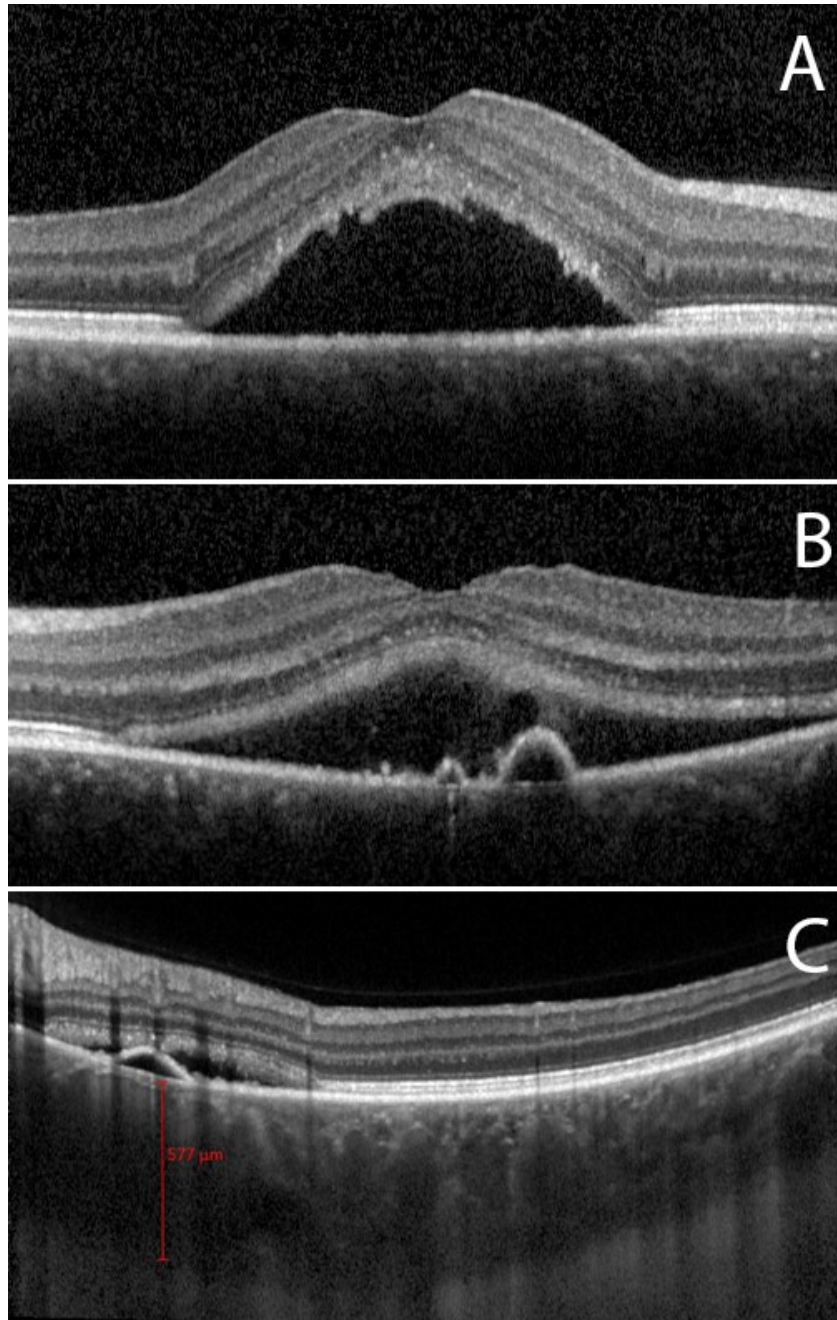


Abbildung 10: OCT der Makula

A zeigt eine Abhebung der neurosensorischen Retina mit hyporeflektivem Inhalt;

B zeigt zusätzlich eine kleine und eine größere PED;

C zeigt eine EDI-OCT Aufnahme mit Dickenmessung der Choroidea unterhalb der serösen Abhebung

3.6.3 Fluoresceinangiographie

Bei der Fluoresceinangiographie (FAG) wird Natrium-Fluorescein intravenös verabreicht. Dieser Farbstoff kann unter physiologischen Bedingungen weder die äußere noch die innere Blut-Retina-Schranke überwinden und besitzt die Eigenschaft, auf eine Bestrahlung mit einer bestimmten Lichtwellenlänge mit einer Emission von längerwelligem Licht zu reagieren. So können mit einer speziellen Kamera Austritte von intravasaler Flüssigkeit und der Blutfluss in retinalen Gefäßen beurteilt werden [117].



Abbildung 11: FAG bei akuter CCS, zentral ist ein „rauchender Schornstein“ zu sehen

In Fällen von akuter CCS zeigen sich eine oder mehrere hyperfluoreszente Leckagen der Choroidea durch das RPE. Der Farbstoff sammelt sich anschließend im subretinalen Raum der neurosensorischen Abhebung. Das für die CCS charakteristische Bild eines „rauchenden Schornsteins“, den das austretende Fluorescein formt, kommt nur in ungefähr 10% der Patienten vor. Im Großteil erscheint die Leckage als „Tintenfleck“. Dieser stellt sich als radial ausbreitende Füllung der Abhebung dar [98,118].

Bei der chronischen CCS oder rezidivierenden CCS sind oft mehrere Leckagen und diffuse Farbstoffaustritte in der FAG darstellbar. Auch RPE Atrophien sind durch ein vermehrtes Durchscheinen der Choroidea erkenntlich [98].

Sollte keine Leckage in der FAG feststellbar sein, besteht die Möglichkeit eines spontanen Verschlusses, was zur Resorption der subretinalen Flüssigkeit innerhalb von Tagen und Wochen führt. Es ist jedoch auch möglich, dass es sich um ein anderes Krankheitsbild handelt, welches dem klinische Bild einer CCS ähnelt [98].

3.6.4 Indocyaningrünangiographie

Die Indocyaningrünangiographie (ICGA) ist der FAG ähnlich, jedoch wird hier ICG als Farbstoff verwendet. Dieser emittiert Licht mit längerer Wellenlänge, das besser in der Lage ist, das RPE zu durchdringen. Das ermöglicht eine Darstellung der choroidalen Gefäße [119].

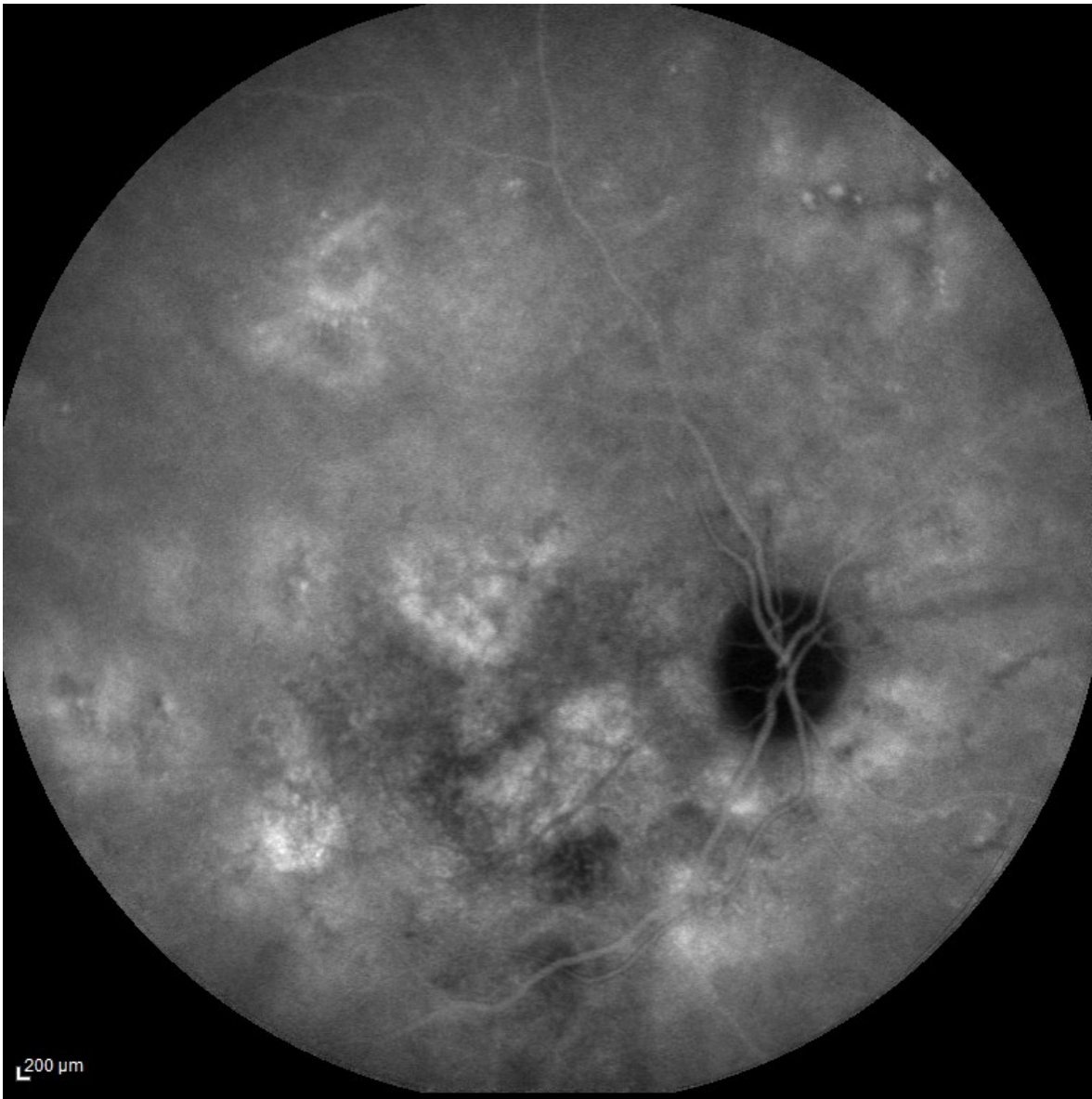


Abbildung 12: ICGA bei chronischer CCS

Die ICGA ist für die Diagnose einer akuten CCS nicht obligat, jedoch kann sie bei chronischen Verläufen und insbesondere vor einer geplanten Intervention hilfreich sein. In der Frühphase (Einströmen des Farbstoffes) der ICGA können dilatierte und geschädigte Choroidea-Gefäße sichtbar werden. Die Mittelphase macht Hyperfluoreszenzen sichtbar, die durch eine Hyperpermeabilität in den inneren Schichten der Choroidea verursacht werden. In der Spätphase verblassen diese [1,98,120].

3.6.5 Fundusautofluoreszenz

Bei der Fundusautofluoreszenz (FAF) wird kein fluoreszierender Farbstoff verabreicht, sondern man bedient sich der Tatsache, dass Bestandteile von Lipofuszin, die sogenannten Fluorophore (z.B. A2E), selbst fluoreszieren. Lipofuszin entsteht durch den Abbau zellulärer Abfallstoffe im RPE und kann selbst nicht abgebaut werden. Daher akkumuliert es über den Verlauf des Lebens und wird auch „Alterspigment“ genannt. Die Fluorophore selbst sind auch in den äußeren Segmenten zu finden und gelangen durch Phagozytose in das RPE [21,98].

In akuter CCS sind sowohl Hypofluoreszenz am exakten Punkt der RPE Leckage als auch granuläre Hyperfluoreszenzen im gesamten Bereich der neurosensorischen Abhebung zu finden. Laut von Rückmann et al. [121] könnte dies auf eine gesteigerte metabolische Aktivität zurückzuführen sein. In Fällen von lang persistierenden neurosensorischen Abhebungen wurde wiederum eine Hypofluoreszenz bis hin zum Fehlen der Autofluoreszenz beschrieben. Dies ist laut von Rückmann et al. ein Ergebnis der verminderten RPE und Photorezeptor Aktivität durch Atrophie derselben [41,98,121,122].



Abbildung 13: Autofluoreszenz bei RPE Schädigung

Spaide und Klacnik [123] stellten die Hypothese auf, dass die gesteigerte Autofluoreszenz durch die Akkumulation von Photorezeptor-Außensegmenten bedingt sei. Die Außensegmente der Stäbchen können durch die Abhebung der neurosensorischen Retina nicht mehr vom RPE phagozytiert werden und sammeln sich an ihrer Außenseite an. Spaide und Klacnik untersuchten auch die Homogenität der Autofluoreszenz in einem Kreis (100 Pixel im Durchmesser) um die Fovea. Im physiologischen Zustand ist hier ein relativ homogenes Bild zu finden, Schädigungen im RPE vermindern diese Homogenität. In ihrer Studie zeigten sie eine Korrelation zwischen der Homogenität in diesem Bereich und dem Visus.

3.7 Therapie und Management

Die CCS weist eine hohe Rate an spontanen Remissionen auf und lässt, durch die psychopathologische Komponente, einen starken Placebo-Effekt erwarten. Aufgrund dessen können eindeutige Aussagen zur Effektivität einer Therapie nur durch randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien getroffen werden. Leider sind zu den meisten hier besprochenen Therapiemöglichkeiten keine solchen vorhanden und es muss auf statistisch unsicherere Studiendesigns zurückgegriffen werden.

3.7.1 Observanz und Risikominimierung

Die akute CCS ist typischerweise eine selbstlimitierende Erkrankung mit Rückgang der serösen Abhebung und Visus Verbesserung innerhalb von 1 bis 4 Monaten. Da jede Therapie auch Risiken oder Nebenwirkungen birgt, werden bei Erstmanifestation meist eine dreimonatige Observanz und regelmäßige Kontrollen empfohlen. Ausnahmen bestehen bei schlechter bestkorrigierter Sehschärfe, in Fällen, wo eine rasche Verbesserung der Sehschärfe nötig ist, und bei bereits abgelaufenen unbehandelten CCS Episoden mit schlechter Sehschärfe am kontralateralen Auge. Auch bei Rezidiven, die in bis zu 50% der Fälle auftreten können, kann initial auf eine Therapie verzichtet werden, jedoch muss bedacht werden, dass mit jedem Rezidiv RPE Atrophien zunehmen und sich der Endvisus verschlechtert [1,3,36,98].

Bei jedem CCS Patienten und jeder CCS Patientin sollte ausdrücklich nach Risikofaktoren wie Stress, der Einnahme von Kortikosteroid oder anderen Medikamenten gefragt werden. Konsequenterweise sollten diese Risikofaktoren nach Möglichkeit vermieden werden. Sharma et al. [124] präsentierten 2004 eine Fallserie von 24 an CCS erkrankten Augen von 17 Patienten und Patientinnen, die Kortikosteroide einnahmen. Diese wurden abgesetzt (in 16 Probanden und Probandinnen wurden die Kortikosteroide aufgrund einer Fehldiagnose verschrieben) und in 21 Augen kam es daraufhin zu einer Remission der neurosensorischen Abhebung mit einem Median von 49 Tagen (Spanne 32-400). In 2 Augen musste eine Laser-Photokoagulation durchgeführt werden. Prospektive Fall-Kontroll Studien sind aufgrund der Datenlage zur Assoziation zwischen Kortikosteroiden und der CCS ethisch nicht vertretbar.

Bewältigungsstrategien von Stress als Therapie für die CCS werden ebenfalls empfohlen. Studien, die auf eine verbesserte Prognose hinweisen, liegen jedoch nicht auf. Die epidemiologische Assoziation von Stress, Typ A Persönlichkeit und der Entwicklung von CCS lässt eine Stressreduktion allerdings als sinnvoll erscheinen [58,60,90].

Verschlechtert sich der Visus des Patienten oder der Patientin signifikant, besteht die neurosensorische Abhebung länger als 4 Monate, erlebt der Patient viele CCS Rezidive innerhalb kurzer Zeit oder kommt es zu einem bilateralen Auftreten der CCS, sollte eine Intervention erwogen werden [98].

3.7.2 Therapiemöglichkeiten

3.7.2.1 Laserkoagulation

Die Laserkoagulation wird in der Ophthalmologie dazu verwendet, Gewebe zu koagulieren, um dieses dadurch entweder durch Narbenbildung aneinander festzukleben (z.B. bei rhegmatogenen Netzhautablösungen) oder um dieses zu zerstören (z.B. bei proliferativer diabetischer Retinopathie). Dazu wird meist ein Argonlaser verwendet [125].

In Augen mit CCS werden Koagulationsherde in der Größe von 100-200µm auf die Stellen mit Leckagen in der FAG gesetzt. Ob die Wirkung durch eine Versiegelung der Leckagen im RPE, eine durch den Laser ausgelöste verstärkte Pumpfunktion der RPE Zellen oder durch einen anderen Mechanismus entsteht, ist nicht geklärt [98].

Laserkoagulation scheint bei akuter CCS zur schnelleren Abheilung der CCS zu führen, jedoch keine Auswirkung auf die resultierende Sehschärfe zu haben. Der Einfluss auf Rezidivraten von CCS ist umstritten. Leaver und Williams [126] zeigten 1979 eine schnellere Resorption der serösen Flüssigkeit und Anlegung der neurosensorischen Retina. Sie führten mit 67 CCS Patienten und Patientinnen eine randomisierte Studie durch und errechneten für die mit Laserkoagulation Behandelten eine durchschnittliche Dauer von 6,2 Wochen bis zur Remission gegen 16 Wochen bei der Kontrollgruppe [126,127].

Ficker et al. [128] griffen diese Studienpopulation auf und konnten im Follow-Up 44 der Augen erfassen. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei Rezidivrate und Sehschärfe. In der Gruppe der mit Laser Behandelten wurden aber 2 Fälle von CNV an der Behandlungsstelle festgestellt.

Bei Laserkoagulationen von CSS Arealen sollte ein Mindestabstand zur Fovea von 375µm [2] eingehalten werden. Da aber die CCS Läsionen ihrem Namen nach meist zentral im Bereich der Makula zu finden sind, stellt sich das oft als schwierig dar. Auch die Tatsache, dass die Laserkoagulation für die Patienten und Patientinnen oft keinen Langzeitnutzen bietet, sondern eher das Risiko einer sekundären CNV vergrößert, macht die Laserkoagulation bei akuter CCS zu einer nicht unumstrittenen Methode [1,2,98].

3.7.2.2 Photodynamische Therapie

Die photodynamische Therapie besteht aus 2 Komponenten, einer lichtaktivierbaren Substanz (Photosensibilisator) und einem Laser einer bestimmten Wellenlänge. Der Photosensibilisator wird dem Patienten oder der Patientin intravenös verabreicht. Er lagert sich besonders an proliferatives Gewebe an und bildet bei Aktivierung durch den Laser freie Radikale und reaktive Sauerstoffspezies, die die umliegenden Zellen schädigen. Da sich der Photosensibilisator im ganzen Körper verteilt und auch durch Sonnenlicht aktiviert werden kann, sollten nach der Behandlung 48 Stunden lang jegliche Sonnenlichtexposition und auch helle künstliche Lichtquellen vermieden werden [129].

Der zurzeit gängigste Photosensibilisator ist Verteporfin, das zur Behandlung von AMD mit 6mg/m² Körperoberfläche per Infusion verabreicht wurde und 15 Minuten nach Infusionsbeginn mittels eines 689nm Lasers aktiviert wird. Bei der PDT der CCS sollte eine ICGA vorliegen, um damit das mit dem Laser zu behandelnde Areal zu bestimmen [129].

Zur Behandlung der CCS werden jedoch Protokolle mit niedrigerer Energie empfohlen. Das wird durch Halbierung der Verteporfin Dosis, Halbierung der Zeit der Laser Bestrahlung, niedrigere Stärke des Lasers oder Verlängerung des Intervalls zwischen Verteporfin Applikation und Laser Behandlung erreicht.

Reibaldi et al. [130] beschrieben in ihrer nichtrandomisierten Untersuchung 19 chronische CCS Fälle mit Standard PDT und 23 chronische CCS Fälle mit halbiertes Laserenergie. Sie konnten keine Unterschiede in Sehschärfe und Reabsorptionsrate feststellen, jedoch traten in der Standard PDT Gruppe 8 Fälle von partieller choroidealer Nonperfusion auf, während in der Gruppe, die mit weniger Laserenergie behandelt wurde, niemand betroffen war [62,130-132].

Zhao et al. [133] postulieren, dass 30% der Verteporfin Dosis ausreichend bei akuter CCS wären. Allerdings testeten sie die 30% Dosierung an insgesamt nur 8 Patienten. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen sind hier notwendig.

Chan et al. [134] führten 2008 eine doppelblinde randomisierte placebokontrollierte Studie zu der PDT mit halber Verteporfin Dosierung an 63 an akuter CCS erkrankten Personen durch. Alle in der Studie inkludierten Probanden und Probandinnen hatten ihre erste oder zweite CCS Episode seit weniger als 3 Monaten und keine Risikofaktoren wie Schwangerschaft oder Kortikosteroid Einnahme. In der mit PDT therapierten Gruppe (42 Personen) waren 94,9% ein Jahr nach Therapie frei von subretinaler Flüssigkeit, in der Placebo-Gruppe (21 Personen) waren es nur 57,9% ($p=0,001$). Die Sehschärfe war besser oder gleich in 100% der PDT therapierten gegenüber 78,9% in der Placebo-Gruppe.

Bei chronischer CCS zeigten Yannuzzi et al. [101] in 60% der mit Standard PDT Therapierten eine vollständige Auflösung der subretinalen Flüssigkeit. Ruiz-Moreno et al. [135] untersuchten ebenfalls die Behandlung chronischer CCS mit PDT und erzielten in all ihren 82 Augen eine komplette Wiederanlegung der Retina. In 13 Augen musste mehrmals mit der PDT behandelt werden.

Zu den beschriebenen Nebenwirkungen der PDT bei CCS gehören: sekundäre CNV, RPE Atrophien, choroidale Ischämie sowie extreme Verdünnung der Choroidea [127,130,136-138].

PDT scheint einen modulierenden Effekt auf die Perfusion der Choroidea zu haben. Eine Verdünnung der Choroidea sowie die Reduktion der als Zeichen für Hyperpermeabilität interpretierten Mid-phase ICG Plaques wurde gezeigt [139].

3.7.2.3 Subthreshold Diode Micropulse Laser Photocoagulation

Die Subthreshold Diode Micropulse Laser Photocoagulation (SDM) ist eine relativ neue Technik, bei der ultrakurze Microimpulse eines Lasers mit 810nm Wellenlänge auf die vorherbestimmte Stelle geschossen werden. Der Vorteil dieser Technik liegt in der Schonung der neurosensorischen Retina, die keinen Schaden nehmen soll, sowie in der tieferen Penetration des Lasers bis zur Choroidea. Damit lassen sich theoretisch zwar Leckagen näher an der Fovea fotokoagulieren, es bringt aber auch das Problem mit sich, dass die visuelle Bestätigung der Applikation des Lasers während der Therapie fehlt. Ricci et al. [140] haben versucht, diese Limitierung durch die Anwendung einer ICGA gezielten Methode zu umgehen [140-142].

Die SDM zeigte bei akuter CCS gegenüber der Argon Laserkoagulation ein verbessertes Kontrastsehen 12 Wochen nach Therapie. Sehschärfe und Flüssigkeitsresorption waren ähnlich [143].

3.7.3 Medikamentöse Therapie

3.7.3.1 Vascular Endothelial Growth Factor Antikörper (Anti-VEGF)

Anti-VEGF ist aus der modernen Therapie der feuchten AMD und CNV nicht mehr wegzudenken und wurde auch für die Behandlung der CCS vorgeschlagen, obwohl in der CCS keine neovaskuläre Komponente bekannt ist und keine erhöhten VEGF Level im Glaskörper von CCS Patienten und Patientinnen festgestellt wurden [98,144].

In randomisierten Kontrollstudien konnte weder ein Vorteil für das Anti-VEGF Bevacizumab noch für das Anti-VEGF Ranibizumab bei CCS im Vergleich zu der PDT festgestellt werden. Ranibizumab zeigte eine schlechtere Resorption der subretinalen Flüssigkeit als eine PDT, die hierzu durchgeführte Studie hatte mit 16 Augen von 15 Patienten und Patientinnen aber eine relativ kleine Stichprobengröße. Auch ein retrospektiver Vergleich von Bevacizumab gegenüber der PDT bei chronischen und rezidivierenden CCS Patienten und Patientinnen zeigte ein geringere Rezidivrate bei PDT und ähnliche Sehschärfe bei Anti-VEGF und PDT [145,146].

Aufgrund der heutigen Datenlage sollte eine Anti-VEGF Therapie nur bei CCS Patienten mit einer sekundären CNV erfolgen. Wie auch bei CNV anderer Genese wurden hier gute Ergebnisse nachgewiesen [98].

3.7.3.2 Weitere

Aufgrund Assoziationen der CCS mit erhöhten Cortisol Spiegeln wurden Medikamente zur Regulierung der endogenen Cortisolsynthese zur Behandlung der CCS getestet. Bisher konnte mit keinem der getesteten Wirkstoffe eine bessere resultierende Sehschärfe gegenüber Kontrollen nachgewiesen werden. Schnellere Resorptionsraten wurden mit Inhibitoren der Cortisol und Dihydrotestosteronproduktion gezeigt. Jedoch leiden alle bisher in diesem Bereich durchgeführten Studien unter kleinen Kohortengrößen [131,147-149].

Wie schon in Punkt 3.4.5 beschrieben, zeigten Rahbani-Nobar et al. [94] eine um ca. 2 Wochen ($p=0,015$) verkürzte Resorptionszeit bei *H. pylori* Eradikation. Bei gastroösophagealen Beschwerden kann also eine *H. pylori* Testung erwogen werden. Patienten und Patientinnen mit positivem *H. pylori* Befund und gastroduodenalen Ulcera, akut wie auch anamnestisch, oder erhöhtem Risiko für Magenkarzinom sollten ohnehin therapiert werden. Die Therapie von asymptomatischen *H. pylori* Infektionen ist umstritten [94,150].

4 Cadherin 5

Cadherin 5, auch vascular endothelial Cadherin (VE-Cadherin) genannt, gehört zu der Gruppe der Cadherine. Cadherine sind eine große Gruppe der Zell-Adhäsionsmoleküle und sind Transmembranproteine, die durch ihre charakteristische extrazelluläre Domäne gekennzeichnet sind. Diese bindet an andere extrazelluläre Cadherine abhängig von Calcium-Ionen (daher auch der Name: **Calcium-debendend-adhering**). Diese Adhäsion wird verstärkt, wenn an der cytoplasmatischen Seite des Cadherins Catenin gebunden wird. Über die Gruppe der Catenine sind die Cadherine mit dem Cytoskelett der Zelle verbunden. Den Cadherinen werden auch Signalfunktionen zugeschrieben, so können sie extrazelluläre Stoffe binden und eine intrazelluläre Signalkaskade auslösen [151,152].

Cadherin 5 gehört zum Typ 2 der Cadherine, die sich vom Typ 1 durch das Fehlen der Histidin-Alanin-Valin (HAV) Sequenz an der extrazellulären Domäne unterscheiden. 1995 wurde entdeckt, dass Cadherin 5 hauptsächlich in vaskulären Endothelzellen exprimiert und an deren Oberfläche gefunden wird. Seitdem ist Cadherin 5 auch unter dem Begriff VE-Cadherin bekannt [151,153].

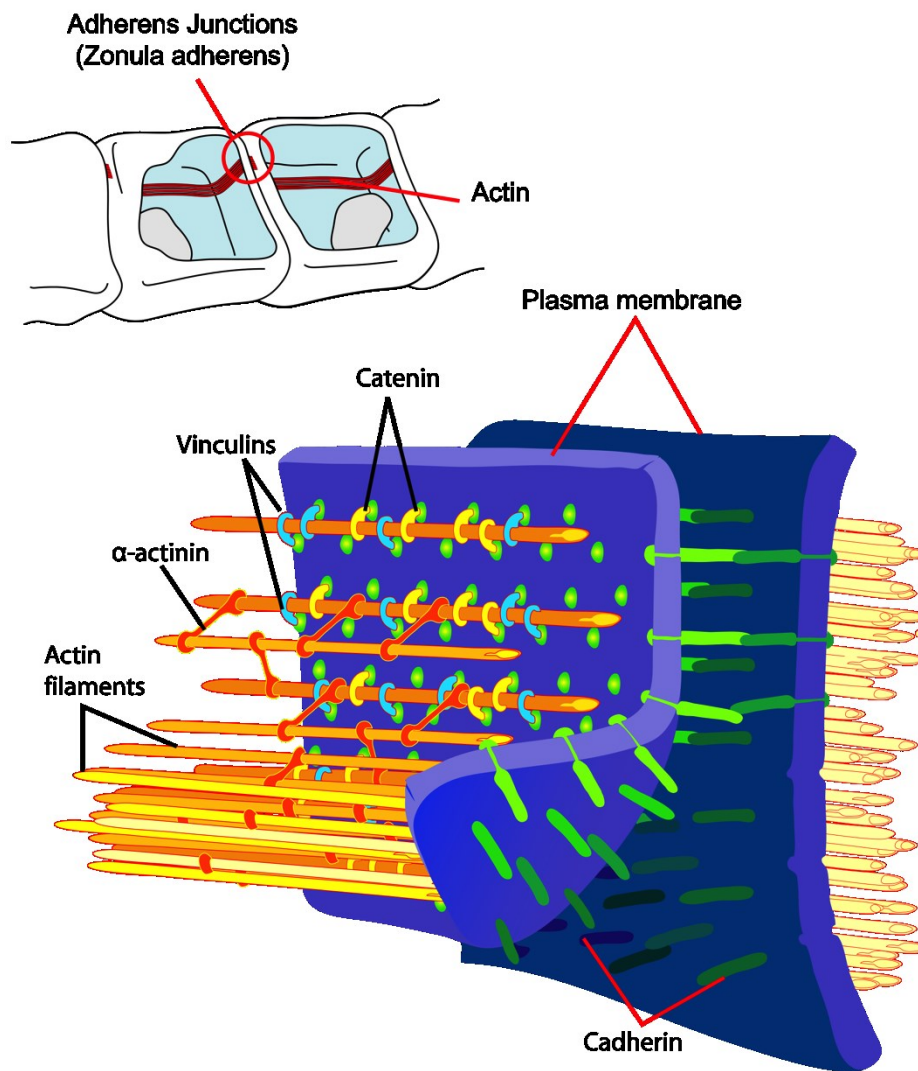


Abbildung 14: Schematische Darstellung von Cadherin in den adherens junctions [154]

4.1 Funktion

Da Cadherin 5 ein Zelladhäsionsmolekül ist, das vor allem in vaskulären Endothelzellen vorkommt, wurde in Richtung dessen Einfluss auf die Integrität und Entwicklung auf Blutgefäße geforscht. Carmeliet et al. [155] zeigten 1999, dass in Mäusen mit keiner oder unvollständiger Transkription von Cadherin 5 Embryos am 9,5. Tag der Schwangerschaft starben. Auslöser dafür war die Apoptose von

vaskulären Endothelzellen. Weitere Studien ergaben, dass die Entstehung von Blutgefäßen nicht abhängig von Cadherin 5 ist. Es ist jedoch für die Epithelialisierung und den Erhalt neuer Blutgefäße essentiell [151,155-157].

Corada et al. [158] führten in vitro Versuche mit humanen Epithelzellen durch. Sie besetzten die extrazellulären Domänen von Cadherin 5 mittels monoklonaler Antikörper (MAK) und konnten wiederum eine verstärkte Apoptose der Endothelzellen wie auch eine erhöhte Permeabilität der Endothelzellschicht durch verminderte Adhäsion der Zell-Zell Kontakte feststellen.

Aufgrund dessen, dass Cadherin 5 bindende MAK die Angiogenese verhindern können, wurde untersucht, ob dies ein Mittel zur Inhibition von Tumorangiogenese sein könnte. Ein erster Tierversuch zeigte eine Hemmung der Angiogenese und des Tumorwachstums im Lewis-Lungenkarzinom-Modell. Der Spielraum zwischen der therapeutischen Dosis und einer Dosis, die schwere Lungenödeme hervorrief, war jedoch sehr gering. Corada et al. [159] entwickelten daraufhin einen MAK, der die Zell-Zell Adhäsion von Cadherin 5 in sich formenden Gefäßen blockierte, jedoch in bereits ausgeformten Gefäßen zu keiner nachweisbaren Schädigung des Endothels führte. Cadherin 5 selbst hat auch eine antiproliferative Funktion in kultivierten Endothelzellen [159-161].

Gegenstand aktueller Forschung ist die physiologische Regulierung von Cadherin 5 in Gefäßstrukturen unterschiedlicher Hämodynamik. In Venen sind bestimmte Aminosäuren der zytoplasmatischen Domäne von Cadherin 5 phosphoryliert, in Arterien dagegen nicht. Veränderungen in diesen Aminosäuren wurden auch mit einer erhöhten Permeabilität assoziiert [162].

4.2 Gen Lokus

Das codierende Gen für Cadherin 5 ist das Cadherin 5 Gen (CDH5) und liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 16 auf der genauen Position 16q22.1. CDH5 ist 38.26 Kilobasen lang und enthält 11 Introns sowie 12 Exons [163-165].

4.3 Assoziierte Erkrankungen

4.3.1 Tumormarker

Fry et al. [166] konnten eine Korrelation zwischen Plasmawerten von Cadherin 5 bzw. die Rate an glykosyliertem Cadherin 5 und dem Auftreten von Metastasen bei Mamma Karzinomen feststellen. Die Analyse zeigte, dass diese Assoziation vor allem durch Fälle von Östrogen Rezeptor positiven Metastasen mit vaskulärer Invasion getrieben wurde [166,167].

4.3.2 Diabetische Retinopathie

2000 publizierten Davidson et al. [168] einen Fallbericht über Cadherin 5 in der diabetischen Retinopathie. Sie verglichen postmortem Kryoschnitte der neurosensorischen Retina einer 73-jährigen insulinabhängigen Diabetes-Patientin mit der neurosensorischen Retina eines verstorbenen 72-Jährigen ohne okuläre Erkrankungen. Sie färbten die Zelladhäsionsproteine ZO-1, Occludin und Cadherin 5 immunhistochemisch an und stellten fest, dass in dem Auge mit nicht-proliferativer-diabetischer Retinopathie weniger Cadherin 5 sichtbar wurde. Für ZO-1 und Occludin konnten sie keine Unterschiede feststellen.

Navaratna et al. [169] zeigten an diabetischen Ratten, dass in retinalen Gefäßen signifikant weniger Cadherin 5 vorhanden ist und diese Gefäße eine erhöhte Permeabilität besitzen. Die Verabreichung von Matrix-Metalloproteinase-Hemmern erniedrigte diesen Effekt. Die Autoren schlugen aufgrund dieser Studie die Hypothese vor, dass Diabetes über Matrix-Metalloproteinasen zu einer Reduktion von Cadherin 5 und damit zu einer Störung der Blut-Retina-Schranke führt.

Die Antidiabetika Dipeptidylpeptidase 4- Hemmer stehen laut Lee et al. [170] auch im Verdacht, über die Phosphorylierung von Cadherin 5 zu einer erhöhten Permeabilität retinaler Gefäße zu führen.

4.3.3 Chorioretinopathia centralis serosa

Schubert et al. [7] publizierten 2014 die erste Arbeit, die eine Assoziation zwischen der CCS und CDH5 herstellte. Sie untersuchten in einer initialen US Studienpopulation von 145 CCS Patienten und Patientinnen und 368 nicht alters-

oder geschlechtsadaptierten Kontrollen 44 Gene auf eine Assoziation mit CCS. Dies erfolgte mit Hilfe sogenannter Single Nucleotide Polymorphismen (SNP), die aufgrund von Haplotype-tagging und vorhandener Literatur ausgesucht wurden. In einer dänischen Replikationsgruppe von 254 CCS Patienten und Patientinnen und 171 nicht alters- oder geschlechtsadaptierten Kontrollindividuen, wurden die statistisch signifikantesten SNP wiederholt. Zusätzlich wurden 1.010 Individuen aus einer kardiovaskulären Populationsstudie in die Kontrollen inkludiert. Aus den 82 SNP in 44 Genen zeigte sich bei 3 SNP in CDH5 für die gesamte Studienpopulation eine statistisch signifikante Assoziation ($p < 0,05$), die stärkste Assoziation zeigte das SNP rs7499886. Ein Adenin statt einem Guanin an dieser Stelle ergab bei Ihnen eine OR von 1,30 ($p = 0,001$). Adenin ist nach Guanin die seltenere Nukleinbase in diesem SNP und wird daher als „Minor Allele“ bezeichnet, seine Häufigkeit als „Minor Allele Frequency“ (MAF). Die statistische Analyse von Schubert et al. [7] ergab auch, dass diese Assoziation hauptsächlich von der männlichen Subpopulation ihrer Studie verursacht wurde.

Gen	SNP	Ausgetauschte Nukleinbase	OR	P
CDH5	rs7499886	G zu A	1,30	0,001
CDH5	rs1130844	T zu C	0,78	0,002
CDH5	rs1073584	C zu T	0,77	0,004

Tabelle 2: OR von 3 CDH5 SNP nach Schubert et al. [7]

Daraufhin wurde in 96 Patienten und Patientinnen der US Population ein open reading frame (ORF) im Bereich von CDH5 sequenziert. Hierbei zeigten sich aber nur in 3 Patienten Allele mit jeweils einer Missense Mutation, die nicht häufig in der Bevölkerung vorkommen [7].

In derselben Studie wurde die Auswirkung von Kortikosteroiden auf Cadherin 5 in Zellkulturen, Organkulturen und im Maus-Modell getestet. Dazu wurden die interzellulären mRNA Spiegel mittel quantitaver PCR bestimmt.

In der Zellkultur bewirkte Prednisolon eine Verminderung der Expression von Cadherin 5 in Relation zu der Expression von Rpl19 (einem ribosomalen Protein) als Vergleichspunkt. Eine verminderte Cadherin 5 Expression konnte auch in Organkulturen nachgewiesen werden, jedoch keine statistisch signifikanten anatomischen Veränderungen bei der elektronenmikroskopischen Betrachtung. Im Maus-Modell konnte ebenfalls eine Reduzierung der CDH5 mRNA nachgewiesen werden, gleichzeitig aber auch eine gesteigerte Expression von Claudin-1, einer Komponente von tight junctions [7].

Schubert et al. [7] schlossen in ihrer Studie, dass eine durch Kortikosteroide ausgelöste Supprimierung von Cadherin 5 zu einer neurosensorischen Abhebung der Retina führt, dem Hauptsymptom der CCS. Sie vermuten auch ein erhöhtes Risiko bei bestimmten Varianten von CDH5.

5 Material und Methoden

5.1 Allgemeines

Bei dieser Studie handelt es sich um eine monozentrische Fall-Kontrollstudie, die an der Medizinischen Universität Graz durchgeführt wurde. Mittels TaqMan-Genotypisierung soll überprüft werden, ob die von Schubert et al. [7] gezeigte Assoziation des SNP rs7499886 mit der CCS in dieser Kohorte reproduziert werden kann.

Ein Ethikvotum für diese Studie lag bei Beginn dieser Diplomarbeit bereits vor.

5.2 Studienpopulation

Es wurden Patienten und Patientinnen mit bereits diagnostizierter CCS kontaktiert und zu einer freiwilligen Untersuchung an die Augenklinik des LKH Graz eingeladen. Auch Patienten und Patientinnen, die während der Laufzeit der Studie an der Univ. Augenklinik Graz die Diagnose einer CCS erhielten, wurden eingeladen an der Studie teilzunehmen. Einschlusskriterium war die gesicherte Diagnose einer CCS und Ausschlusskriterien waren eine mentale Beeinträchtigung, Besachwaltung oder eine Abhebung der neurosensorischen Retina irgendeiner Genese, außer der CCS.

Als Kontrollgruppe wurden Patienten und Patientinnen, die aufgrund von Fremdkörpern im Auge an der allgemeinen Ambulanz der Univ. Augenklinik Graz vorstellig wurden, rekrutiert. Einschlusskriterium war hier die Abwesenheit einer neurosensorischen Abhebung. Dies wurde mittels Funduskopie und OCT ermittelt. Auch anamnestisch durften keine CCS oder Hinweise auf eine CCS gefunden werden. Ausschlusskriterien waren wiederum eine mentale Beeinträchtigung oder eine Besachwaltung.

Auf diesem Weg wurden jeweils 200 Patienten und Patientinnen für die Gruppe der an CCS Erkrankten und die Kontrollgruppe rekrutiert. Aus der CCS Gruppe mussten allerdings 30 Patienten und Patientinnen exkludiert werden, da bei diesen keine Fluoreszenzangiographie vorlag.

5.3 Untersuchungen

Alle Patienten und Patientinnen wurden vor Beginn der Untersuchungen schriftlich und mündlich über den Inhalt der Studie und die damit verbundenen Untersuchungen aufgeklärt. Alle unterschrieben eine Einwilligung und wurden über die Möglichkeit, diese jederzeit zu widerrufen und über den freiwilligen Charakter der Teilnahme aufgeklärt.

In der Gruppe der an CCS Erkrankten wurde eine Sehschärfestimmung, eine „spectral domain“ OCT (SD-OCT) der zentralen Retina sowie eine Funduskopie durch einen Netzhautspezialisten durchgeführt. Außerdem musste eine Fluoreszenzangiographie vorliegen, mit welcher, zu einem früherem Zeitpunkt oder im Zuge der Studie, die Diagnose der CCS gesichert wurde.

Auch die Kontrollgruppe wurde ophthalmologisch mittels OCT und Funduskopie untersucht, um eine neurosensorische Abhebung der Retina auszuschließen. Zusätzlich wurden Geschlecht und Alter notiert, jedoch handelt es sich hierbei um das Patientenalter zum Zeitpunkt der Studie und nicht bei Erstdiagnose der CCS.

Abschließend wurde bei allen Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen eine Blutabnahme von 4ml aus einer peripheren Armvene mit dem Vacutainer System durchgeführt.

5.4 Genetische Methodik

Das gewonnene Blut wurde in Vacutainer EDTA Röhrchen zur genetischen Analyse transportiert. Dort wurde die Desoxyribonukleinsäure (DNA) mithilfe des *MagNA Pure LC DNA Isolation Kit* der Firma *Roche Diagnostics* isoliert. Hierbei werden zuerst mittels Lyse die Zellwände zerstört und anschließend werden durch eine Proteinase Proteine abgebaut. Die Isolation der DNA wird durch magnetische Glaspartikel (MGP) ermöglicht. Diese verbinden sich mit der DNA und erlauben es dadurch, die DNA vom restlichen Zellmaterial mittels Magneten zu separieren. Durch mehrere folgende Waschschriffe mit Puffern und wiederum magnetischer Trennung, werden Rückstände von ungewolltem

Zellmaterial entfernt. Abschließend wird durch eine Elution bei 70°C die DNA wieder von den MGP getrennt [171].



Abbildung 15: Thermocycler der Firma Eppendorf

Die Analyse, welches Allel des SNP rs7499886 vorliegt, wurde mit Hilfe von TaqMan Sonden im Rahmen einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) durchgeführt. Dazu wird ein Thermocycler, wie in Abbildung 15 zu sehen, und das Assay C__2090668_10 der Firma Thermo Fisher Scientific Inc. verwendet. Die Forward und Reverse Primer sind dabei so gewählt, dass sie einen kurzen Abschnitt um den SNP abgrenzen. Zusätzlich zu den üblichen Bestandteilen einer PCR werden noch 2 TaqMan Sonden als Reagenzien eingebracht. Diese 2 Sonden bestehen aus einer Kette von Nukleotiden, die komplementär zu der Nukleotidsequenz rund um den SNP sind. Nur an der Stelle des SNP unterscheiden sie sich: eine TaqMan Sonde trägt an dieser Stelle ein Thymidin, die andere ein Cytosin. Je nachdem, welcher SNP in der untersuchten DNA vorliegt, legt sich die dementsprechende TaqMan Sonde an. Befindet sich ein Adenin (A) auf der Stelle des SNP rs7499886, bindet die Thymidin-TaqMan Sonde mit einer höheren Wahrscheinlichkeit. Befindet sich an dem SNP ein Guanin (G), so ist die Anlegung der Cytosin-TaqMan Sonde wahrscheinlicher.

Zusätzlich sind an die 5' Enden der Sonden Fluorophore und an den 3' Enden sogenannte Quencher gebunden. Thymidin-TaqMan Sonden besitzen den Fluorophor VIC, Cytosin-TaqMan Sonden den Fluorophor FAM. Aufgrund des Förster-Resonanzenergietransfers (FRET) sind die Fluorophore aber nicht in der Lage zu fluoreszieren, solange sie sich in der Nähe der Quencher befinden. Während der PCR legt sich also eine der TaqMan Sonden an die Stelle des SNP an. Die Taq-Polymerase polymerisiert vom Forward Primer aus diesen DNA Strang und trifft im Zuge dessen auf das 5' Ende der TaqMan Sonde. Da die Taq-Polymerase aber eine Exonuklease Funktion besitzt, bricht sie dort die Polymerisation nicht ab, sondern trennt die TaqMan Sonde in ihre einzelnen Nukleotide auf. Dadurch ist der Fluorophor nicht mehr an den Quencher gebunden und es kann zu einer Fluoreszenz kommen, deren Wellenlänge und Intensität mit der Flexstation 3 gemessen wird. Während FAM mit einer Wellenlänge von 518nm fluoresziert, sind es bei VIC 554nm. Wird in einer Probe hauptsächlich Fluoreszenz von VIC detektiert, ist daraus zu schließen, dass der/die dazugehörige PatientIn homozygot für Adenin in dem SNP rs7499886 ist. Wird hauptsächlich FAM detektiert, bedeutet das eine Homozygotie für Guanin in dem SNP rs7499886. Werden beide Fluorophore in relevanter Intensität detektiert, ist die Probe heterozygot in dem SNP rs7499886 [172,173].



Abbildung 16: Flexstation 3 der Firma Molecular Devices zur Messung der Fluoreszenz-Intensität

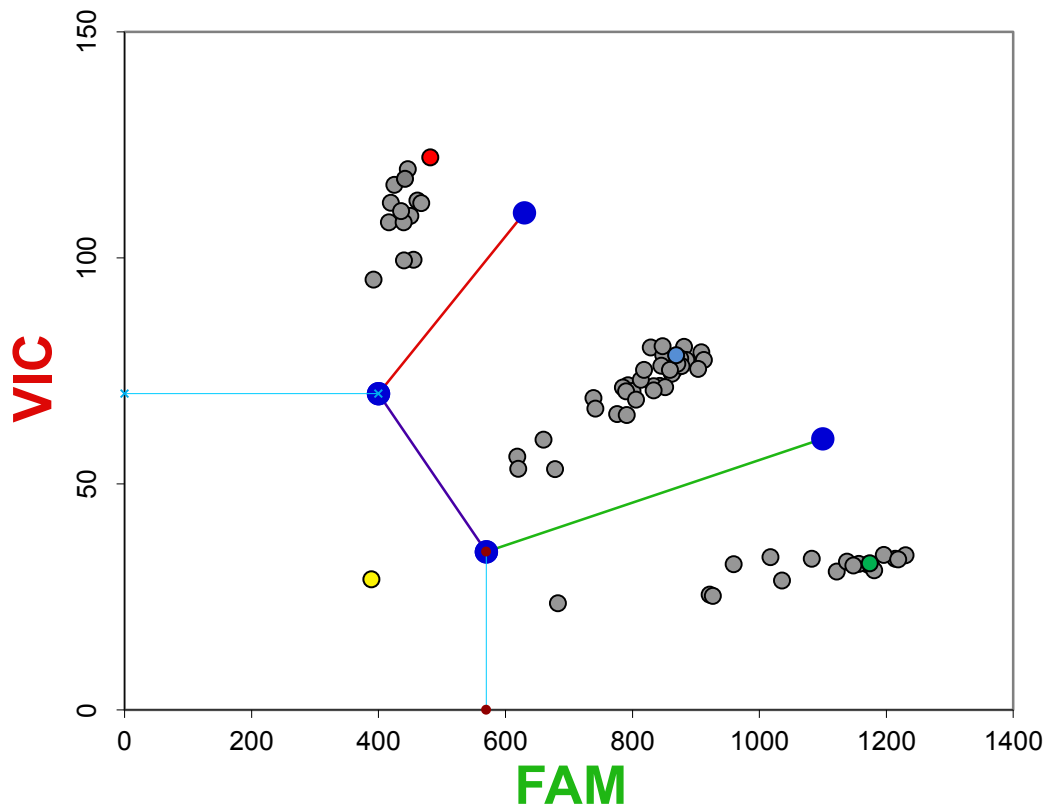


Abbildung 17: Fluoreszenzdiagramm der TaqMan Analyse

Abbildung 17 zeigt eine grafische Darstellung von TaqMan Ergebnissen. Jeder Punkt entspricht einer Probe und kann für das SNP rs7499886 entweder homozygot für Adenin, Guanin oder heterozygot sein. Dementsprechend sind auch 3 Probencluster zu sehen. Das Cluster unterhalb der grünen Linie zeigt eine geringe Menge an VIC Fluoreszenz aber eine hohe an FAM Fluoreszenz, was eine Homozygotie für Guanin (G/G) bedeutet. Das Cluster oberhalb der roten Linie zeigt hingegen eine geringe FAM, aber eine hohe VIC Fluoreszenz, was eine Homozygotie für Adenin (A/A) in dem SNP rs7499886 bedeutet. Das Cluster zwischen der roten und grünen Linie weist eine Mischung aus VIC und FAM Fluoreszenz auf, was für diese Proben eine Heterozygotie (G/A) bedeutet. Die farbigen Punkte stellen Kontrollproben dar. Der gelbe Punkt entspricht reinem Aqua Bidestillata, welches keinerlei DNA enthält und somit auch eine sehr geringe VIC und FAM Fluoreszenz aufweist. Der rote Punkt entspricht einer bekannten, für Adenin homozygoten Probe, der grüne einer für Guanin bekannten und der blaue Punkt einer bekannten heterozygoten Probe [173].

5.5 Statistik

Die Daten wurden in anonymisierter Form in Microsoft Excel erhoben und gespeichert. Die Auswertung erfolgte mittels SPSS in Version 23.

Geschlecht- und Altersverteilung wurden deskriptiv beschrieben und die Assoziation zwischen dem Genotyp im SNP rs7499886 und der CCS mit einer Kreuztabelle und dem Chi-Quadrat-Test überprüft.

In der bisher einzigen zu diesem SNP in Verbindung mit der CCS veröffentlichten Studie von Schubert et al. [7] wurden keine Ergebnisse zu den Genotypen, sondern nur die „Minor Allele Frequencies“ (MAF) veröffentlicht. Um einen Vergleich möglich zu machen, wurden auch die hier gewonnenen Informationen über den Genotyp der Patienten und Patientinnen dazu benutzt, um die MAF im SNP rs7499886 zu berechnen. Die MAF gibt an, in wie viel Prozent der Fälle das seltenere Allel (in diesem Fall Adenin im SNP rs7499886) in der untersuchten Gruppe vorkommt.

Die MAF für Adenin im SNP rs7499886 wurde mit folgender Formel sowohl für die CCS- als auch für die Kontrollgruppe berechnet:

$$MAF = \frac{2 \times \text{Anzahl A/A} + \text{Anzahl G/A}}{2 \times \text{Gesamtanzahl der Gruppe}}$$

Hauptzielgröße dieser Diplomarbeit ist die Assoziation zwischen dem Genotyp im SNP rs7499886 und der CCS. Als Nullhypothese (H0) wird keine Assoziation zwischen dem Genotyp im SNP rs7499886 und der CCS festgelegt. Die Alternativhypothese (H1) besagt, dass eine Assoziation zwischen dem SNP rs7499886 und der CCS besteht. Bei einem P-Wert < 0,05 wird die Alternativhypothese als bestätigt betrachtet, bei einem P-Wert > 0,05 ist die Alternativhypothese widerlegt und es gilt die Nullhypothese.

6 Ergebnisse

Die Gruppe der an CCS erkrankten Personen setzte sich aus 141 Männern und 29 Frauen mit einem Altersdurchschnitt von 53,32 Jahren (Standardabweichung 12,332), zum Zeitpunkt der Blutabnahme zusammen. In der Kontrollgruppe befanden sich 149 Männer und 51 Frauen mit einem Altersdurchschnitt von 47,51 Jahren (Standardabweichung 17,797).

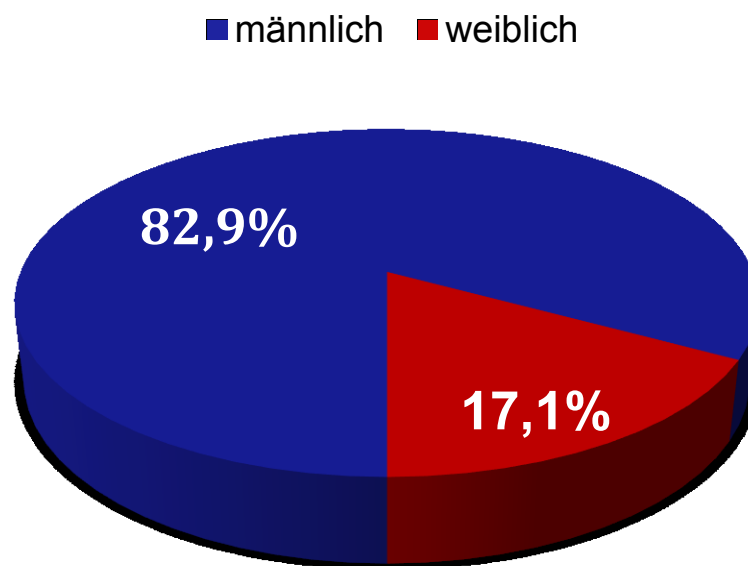


Abbildung 18: Geschlechterverhältnis der CCS Gruppe

Der Chi-Quadrat-Test ergab keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Genotyp im SNP rs7499886 und der CCS. χ^2 ergab 2,069, der P-Wert war 0,355.

rs7499886 * CCS Kreuztabelle

			CCS		Gesamt
			nein	ja	
rs7499886	A/A	Anzahl	39	43	82
		% innerhalb von CCS	19,5%	25,3%	22,2%
	G/A	Anzahl	110	83	193
		% innerhalb von CCS	55,0%	48,8%	52,2%
	G/G	Anzahl	51	44	95
		% innerhalb von CCS	25,5%	25,9%	25,7%
Gesamt	Anzahl		200	170	370
	% innerhalb von CCS		100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3: SNP rs7499886 * CCS Kreuztabelle

Eine gesonderte Chi-Quadrat-Analyse, in der nur Männer inkludiert wurden, wie es von Schubert et al. [7] vorgeschlagen wurde, ergab ebenfalls keine statistische Signifikanz ($p=0,100$).

Die Berechnung der MAF im SNP rs7499886 ergab für die Gruppe der an CCS Erkrankten einen Wert von 49,7% und für die Kontrollgruppe 47,0%.

7 Diskussion

Da in keinem statistischen Test ein P -Wert $< 0,05$ und damit eine statistische Signifikanz erreicht wurde, muss die H_1 Hypothese abgelehnt werden und es gilt die Nullhypothese H_0 . Den Ergebnissen dieser Studie nach gibt es keine Assoziation des SNP rs7499886 im Gen CDH5 und der CCS. Die CCS ist demnach unabhängig von dem SNP rs7499886 und keines der in diesem SNP möglichen Allele geht mit einem erhöhten Risiko, an CCS zu erkranken, einher.

Es stellt sich also die Frage, warum von Schubert et al. [7] eine so stark signifikante Assoziation beschrieben wurde, während in dieser Studie keine gefunden werden konnte. Einerseits ist die hier erhobene Fallzahl von 170 Fällen und 200 Kontrollen ein limitierender Faktor für eine genetische Studie und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass schwache Assoziationen nicht entdeckt wurden.

Andererseits fällt bei genauer Betrachtung der MAF auf, dass diese sich zu den von Schubert et al. [7] publizierten MAF Werten nicht wie erwartet unterscheiden. Das Allel, welches von Schubert et al. [7] mit einer erhöhten OR für CCS beschrieben wird, wurde von diesen mit einer MAF von 47,7% in der CCS Gruppe angegeben. In der von uns durchgeführten Studie wurde sogar eine höhere MAF (49,7%) für dieses Allel, bei CCS Patienten, gefunden. Der Grund, warum Schubert et al. [7] eine Assoziation fanden, liegt in den MAF der Kontrollgruppen. Während Schubert et al. [7] eine MAF von nur 41,2% in der Kontrollgruppe fanden, waren es in unserer Studie 47,0%.

Der 1000 Genomes Browser gibt für alle dort vorhandenen Datensätze aller Ethnien eine MAF von 49% für Adenin im SNP rs7499886 an. Für Nordeuropäer (Finnen und Briten) wird eine niedrigere MAF von 35-36% angegeben, während für Südeuropäer (Italiener aus der Toscana) eine MAF von 46% angegeben wird. Dieses Nord-Süd Gefälle könnte eine Erklärung für den Unterschied in den MAF Werten der Kontrollgruppen sein, da der niedrige MAF Wert der Kontrollgruppe von Schubert et al. [7] großteils durch eine 1410 Kopf starke Gruppe an dänischen Kontrollprobanden und –probandinnen zustande kommt. Die höhere MAF der Kontrollgruppe dieser Studie ist aufgrund der näheren geographischen Lage zu

Italien als zu Nordeuropa nicht überraschend. In der Literatur sind keine Hinweise zu finden, dass in Gebieten, in denen Adenin häufiger als Guanin im SNP rs7499886 vorkommt, CCS häufiger auftritt. Aufgrund der sehr spärlichen Lage zu Inzidenz und Prävalenz der CCS gibt es aber auch keine gegenteiligen Hinweise [174].

Ioannidis veröffentlichte 2005 in dem oft zitierten Essay „Why Most Published Research Findings Are False“ [175] die Annahme, dass ein Großteil der aktuell veröffentlichten wissenschaftlichen Ergebnisse falsch sind. Als Gründe dafür führt er unter anderem verschiedene Arten von Bias an sowie die niedrige Anzahl an Replikationsstudien. Er kritisiert auch einige Vorgehensweisen, welche auch von Schubert et al. [7] durchgeführt wurden. Unter anderem die nachträgliche Rekrutierung von Patienten, die Analysen von Subgruppen und die Suche nach einer Assoziation in einer großen Gruppe von SNP (82 SNP wurden von Schubert et al. [7] initial untersucht). Aus statistischer Sicht ist bei einer so großen Anzahl an untersuchten Assoziationen ein statistisch signifikantes Ergebnis nicht unwahrscheinlich. Auch die relativ geringe OR (Schubert et al. fanden eine OR von 1,30) mache laut Ioannidis eine falsch-positive Assoziation wahrscheinlicher [175,176].

Lohmüller et al. [177] untersuchten in einer Metaanalyse 25 beschriebene genetische Assoziationen und deren Replikationsstudien. Von den 25 in den Erstbeschreibungen gefundenen Assoziationen konnte nur in 8 eine Bestätigung durch die Replikationsstudien gefunden werden. Dies deutet auf eine hohe falsch-positiv Rate bei Erstbeschreibungen von genetischen Assoziationen hin.

Ioannidis prägte auch den Begriff Proteus Phänomen. Er zeigte, dass bei genetischen Assoziationsstudien meist eine Studie mit der stärksten Assoziation erscheint, gefolgt von Studien, welche eine schwächere oder gar keine Assoziation zeigen. Das Proteus Phänomen ist ähnlich dem „Winner's curse“, einem Phänomen, wobei die Studie einer Erstentdeckung überhöhte Ergebnisse findet. Da Schubert et al. [7] als Erste die Assoziation des SNP rs7499886 mit der CCS beschrieben und diese Studie die erste Replikationsstudie ist, kann hier von einem „Proteus Phänomen“ gesprochen werden [178].

Die Verteilung der Allele entspricht, vor allem für die CCS Gruppe, aber auch für die Kontrollgruppe, einem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. Diese Tatsache spricht theoretisch gegen einen großen evolutionären Druck, der mit dem SNP rs7499886 assoziiert ist. Schubert et al. [7] machten in ihrer Studie keine Angaben zu dem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht ihrer Kontrollgruppe [179].

Das Verhältnis von Männern zu Frauen ist mit 4,86:1 im Einklang mit den bisher publizierten Zahlen von 2,7:1 bis 5,7:1. Es muss allerdings angemerkt werden, dass ein Großteil der Patienten auf Anfrage an der Studie teilnahm, also ein Bias hinsichtlich der Compliance möglich ist [57-60].

Das durchschnittliche Alter der CCS Gruppe ist mit 53,32 Jahren etwas höher als sonst in der Literatur angegeben, allerdings muss hier bedacht werden, dass es sich zum Großteil um Patienten und Patientinnen handelt, bei denen die Erstdiagnose schon Jahre zurück liegt. Die 53,32 Jahre sind also das Durchschnittsalter der an CCS erkrankten Personen zum Zeitpunkt der Studie und nicht das Alter bei Erstdiagnose, was einen Vergleich unmöglich macht.

Conclusio

Die hier durchgeführte Studie kann keine Assoziation zwischen dem SNP rs7499886 und der CCS feststellen. Die Diskrepanz zu dem von Schubert et al. [7] veröffentlichten Ergebnis könnte durch Unterschiede der SNP Häufigkeit in den untersuchten Kontrollpopulationen oder die geringere Fallzahl verursacht werden. Es ist jedoch auch möglich, dass es sich hier um ein Proteus Phänomen handelt und es sich bei der von Schubert et al. [7] postulierten Assoziation um ein falsch-positives Ergebnis handelt. Zur weiteren Untersuchung wären Studien mit höherer Fallzahl wünschenswert. Auch für die weiteren, von Schubert et al. [7] mit der CCS assoziierten SNP wären Replikationsstudien wünschenswert.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Kanski JJ, Browling B. Zentrale seröse Chorioretinopathie. *Klinische Ophthalmologie*. 7th ed. München: Urban & Fischer; 2012, p. 646-647.
- [2] Nicholson B, Noble J, Forooghian F, Meyerle C. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. *Surv.Ophthalmol*. 2013 Mar-Apr;58(2):103-26.
- [3] Yannuzzi LA. Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Trans.Am.Ophthalmol.Soc*. 1986;84:799-845.
- [4] Kanski JJ, Browling B. Chorioidopathie. *Klinische Ophthalmologie*. 7th ed. München: Urban & Fischer; 2012, p. 582-582.
- [5] Eandi CM, Ober M, Iranmanesh R, Peiretti E, Yannuzzi LA. Acute central serous chorioretinopathy and fundus autofluorescence. *Retina* 2005 Dec;25(8):989-93.
- [6] Quin G, Liew G, Ho IV, Gillies M, Fraser-Bell S. Diagnosis and interventions for central serous chorioretinopathy: review and update. *Clin.Exp.Ophthalmol*. 2013 Mar;41(2):187-200.
- [7] Schubert C, Pryds A, Zeng S, Xie Y, Freund KB, Spaide RF, et al. Cadherin 5 is regulated by corticosteroids and associated with central serous chorioretinopathy. *Hum.Mutat*. 2014 Jul;35(7):859-67.
- [8] Kolb H. Gross Anatomy of the Eye. Available at: <http://webvision.med.utah.edu/book/part-i-foundations/gross-anatomy-of-the-eye/>. Accessed 8. Juli, 2016.
- [9] Lang GK. Netzhaut (Retina). In: Lang GK, editor. *Augenheilkunde*. 5th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 2014, p. 224-266.
- [10] Talos. Talos, colored by Jakov CC-BY-SA-3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>), via Wikimedia Commons. Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AEye_scheme.svg. Accessed 6/20/2016.
- [11] Lang GK. Lederhaut (Sklera). In: Lang GK, editor. *Augenheilkunde*. 5th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 2014, p. 122-126.
- [12] Massoudi D, Malecaze F, Galiacy SD. Collagens and proteoglycans of the cornea: importance in transparency and visual disorders. *Cell Tissue Res*. 2016 Feb;363(2):337-49.
- [13] Lang GK. Gefäßhaut (Tunica vasculosa bulbi). In: Lang GK, editor. *Augenheilkunde*. 5th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 2014, p. 152-162.
- [14] Seidel G, Hausberger S, Herzog SA, Palkovits S, Poschl EM, Wackernagel W, et al. Circadian macular volume changes in the healthy human choroid. *Am.J.Ophthalmol*. 2015 Feb;159(2):365,71.e2.

- [15] Pournaras CJ, Donati G. Retinal and Choroidal Circulation. In: Albert D, editor. Albert & Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunder; 2008, p. 1657-1675.
- [16] Mason E. Illustration of Buch's Membrane, CC BY-SA 4.0. Available at: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=50026864>. Accessed 15.11.2016.
- [17] Kanski JJ, Browling B. Bruch-Membran. Klinische Ophthalmologie. 7th ed. München: Urban & Fischer; 2012, p. 608-608.
- [18] Kanski JJ, Browling B. Degenerative Myopie. Klinische Ophthalmologie. 7th ed. München: Urban & Fischer; 2012, p. 650-652.
- [19] Grehn F. Aderhaut (Chorioidea). Augenheilkunde. 31st ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2012, p. 200-212.
- [20] Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Blutversorgung des Augapfels. Prometheus Kopf, Hals und Neuroanatomie. 4th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015, p. 170-171.
- [21] Gullapalli VK, Sugino IK, Zarbin MA. Müller Cells and the Retinal Pigment Epithelium. In: Albert D, editor. Albert & Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology. 3rd ed. : Saunder; 2008, p. 1633-1655.
- [22] Chuang EL, Sharp DM, Fitzke FW, Kemp CM, Holden AL, Bird AC. Retinal dysfunction in central serous retinopathy. Eye (Lond) 1987;1 (Pt 1)(Pt 1):120-5.
- [23] Kolb H. Simple Anatomy of the Retina. Available at: <http://webvision.med.utah.edu/book/part-i-foundations/simple-anatomy-of-the-retina/>. Accessed 13. Juli, 2016.
- [24] Kolb H. Photoreceptors. Available at: <http://webvision.med.utah.edu/book/part-ii-anatomy-and-physiology-of-the-retina/photoreceptors/>. Accessed 27. Juli, 2016.
- [25] Kolb H. Glia cells of the Retina. Available at: <http://webvision.med.utah.edu/book/part-ii-anatomy-and-physiology-of-the-retina/glia-cells-of-the-retina/>. Accessed 3. September, 2016.
- [26] Sachsenwenger M. Netzhaut (Retina). . 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003, p. 248-299.
- [27] Marc RE. Functional Anatomy of the Neural Retina. In: Albert D, editor. Albert & Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology. 3rd ed. : Saunder; 2008, p. 1565-1592.
- [28] Kuroda Y, Ooto S, Yamashiro K, Oishi A, Nakanishi H, Tamura H, et al. Increased Choroidal Vascularity in Central Serous Chorioretinopathy Quantified Using Swept-Source Optical Coherence Tomography. Am.J.Ophthalmol. 2016.

- [29] Kanski JJ, Browling B. Einleitung. *Klinische Ophthalmologie*. 7th ed. München: Urban & Fischer; 2012, p. 607-614.
- [30] Danny Hope from Brighton & Hove, UK Diagram: User:Zyxwv99. Photograph of the retina of the human eye, with overlay diagrams showing the positions and sizes of the macula, fovea, and optic disc, Creative Commons Licence 2.0. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Macula_of_retina#/media/File:Macula.svg.
- [31] Liegl R, Ulbig MW. Central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica* 2014;232(2):65-76.
- [32] Karakus SH, Basarir B, Pinarci EY, Kirandi EU, Demirok A. Long-term results of half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy with contrast sensitivity changes. *Eye (Lond)* 2013 May;27(5):612-20.
- [33] Chen SN, Hwang JF, Tseng LF, Lin CJ. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy with juxtafoveal leakage. *Ophthalmology* 2008 Dec;115(12):2229-34.
- [34] Daruich A, Matet A, Dirani A, Bousquet E, Zhao M, Farman N, et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog.Retin.Eye Res.* 2015 Sep;48:82-118.
- [35] Liew G, Quin G, Gillies M, Fraser-Bell S. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology. *Clin.Experiment.Ophthalmol.* 2013;41(2):201-214.
- [36] Gilbert CM, Owens SL, Smith PD, Fine SL. Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br.J.Ophthalmol.* 1984 Nov;68(11):815-20.
- [37] Loo RH, Scott IU, Flynn HW, Jr, Gass JD, Murray TG, Lewis ML, et al. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2002 Feb;22(1):19-24.
- [38] Wong R, Chopdar A, Brown M. Five to 15 year follow-up of resolved idiopathic central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)* 2004 Mar;18(3):262-8.
- [39] Maaranen TH, Tuppurainen KT, Mantjarvi MI. Color vision defects after central serous chorioretinopathy. *Retina* 2000;20(6):633-7.
- [40] Castro-Correia J, Coutinho MF, Rosas V, Maia J. Long-term follow-up of central serous retinopathy in 150 patients. *Doc.Ophthalmol.* 1992;81(4):379-86.
- [41] Teke MY, Elgin U, Nalcacioglu-Yuksekkaya P, Sen E, Ozdal P, Ozturk F. Comparison of autofluorescence and optical coherence tomography findings in acute and chronic central serous chorioretinopathy. *Int.J.Ophthalmol.* 2014 Apr 18;7(2):350-4.
- [42] Imamura Y, Fujiwara T, Spaide RF. Fundus autofluorescence and visual acuity in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2011 Apr;118(4):700-5.

- [43] Wang MS, Sander B, Larsen M. Retinal atrophy in idiopathic central serous chorioretinopathy. *Am.J.Ophthalmol.* 2002 Jun;133(6):787-93.
- [44] Kanski JJ, Browling B. Polypoidale choroidale Vaskulopathie. *Klinische Ophthalmologie*. 7th ed. München: Urban & Fischer; 2012, p. 642-642.
- [45] Yannuzzi LA, Freund KB, Goldbaum M, Scassellati-Sforzolini B, Guyer DR, Spaide RF, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2000 Apr;107(4):767-77.
- [46] Schneider U, Gelisken F, Inhoffen W. Klinische Charakteristika der idiopathischen polipoiden choroidalen Vaskulopathie. *Der Ophthalmologe* 2001;98(12):1186-1191.
- [47] Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prunte C, Larsen M. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2008 Mar;86(2):126-45.
- [48] Kanski JJ, Browling B. Chorioidale Neovaskularisation. *Klinische Ophthalmologie*. 7th ed. München: Urban & Fischer; 2012, p. 634-640.
- [49] Kanski JJ, Browling B. Altersabhängige Makuladegeneration. *Klinische Ophthalmologie*. 7th ed. München: Urban & Fischer; 2012, p. 625-641.
- [50] Gaucher D, Erginay A, Lecleire-Collet A, Haouchine B, Puech M, Cohen SY, et al. Dome-shaped macula in eyes with myopic posterior staphyloma. *Am.J.Ophthalmol.* 2008 May;145(5):909-14.
- [51] Tamura N, Sakai T, Tsuneoka H. Spontaneous resolution of foveal detachment in dome-shaped macula observed by spectral domain optical coherence tomography. *Clin.Ophthalmol.* 2014;8:83-6.
- [52] Caillaux V, Gaucher D, Gualino V, Massin P, Tadayoni R, Gaudric A. Morphologic characterization of dome-shaped macula in myopic eyes with serous macular detachment. *Am.J.Ophthalmol.* 2013 Nov;156(5):958,967.e1.
- [53] Kanski JJ, Browling B. Grubenpapille. *Klinische Ophthalmologie*. 7th ed. München: Urban & Fischer; 2012, p. 817-818.
- [54] Jain N, Johnson MW. Pathogenesis and treatment of maculopathy associated with cavitory optic disc anomalies. *Am.J.Ophthalmol.* 2014 Sep;158(3):423-35.
- [55] Read RW, Rao NA, Cunningham ET. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Curr.Opin.Ophthalmol.* 2000 Dec;11(6):437-42.
- [56] Kanski JJ, Browling B. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom. *Klinische Ophthalmologie*. 7th ed. München: Urban & Fischer; 2012, p. 476-477.
- [57] Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, Hodge DO, Burke JP. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002. *Ophthalmology* 2008 Jan;115(1):169-73.

- [58] Tittl MK, Spaide RF, Wong D, Pilotto E, Yannuzzi LA, Fisher YL, et al. Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. *Am.J.Ophthalmol.* 1999;128(1):63-68.
- [59] Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, Lehrfeld T, Wellik S, Central Serous Chorioretinopathy Case-Control Study Group. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology* 2004 Feb;111(2):244-9.
- [60] Spaide RF, Campeas L, Haas A, Yannuzzi LA, Fisher YL, Guyer DR, et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 1996 Dec;103(12):2070-9; discussion 2079-80.
- [61] Tsai DC, Chen SJ, Huang CC, Chou P, Chung CM, Huang PH, et al. Epidemiology of idiopathic central serous chorioretinopathy in Taiwan, 2001-2006: a population-based study. *PLoS One* 2013 Jun 24;8(6):e66858.
- [62] Chan WM, Lai TYY, Tano Y, Liu DTL, Li KW, Lam DS. Photodynamic Therapy in Macular Diseases of Asian Populations: When East Meets West. *Jpn.J.Ophthalmol.* 2006;50(2):161-169.
- [63] Desai UR, Alhalel AA, Campen TJ, Schiffman RM, Edwards PA, Jacobsen GR. Central serous chorioretinopathy in African Americans. *J.Natl.Med.Assoc.* 2003 Jul;95(7):553-9.
- [64] Faschinger C, Brunner H. Visual field examinations using the Octopus computerized perimeter following laser therapy of central serous chorioretinitis (Wessing type I). *Klin.Monbl Augenheilkd.* 1982 Nov;181(5):376-8.
- [65] National Eye Institute, National Institutes of Health. Distorted Amsler Grid. Available at: <https://www.flickr.com/photos/nationaleyeinstitute/7544605480>. Accessed 7/27/2016.
- [66] Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, Lehrfeld T, Wellik S, Central Serous Chorioretinopathy Case-Control Study Group. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology* 2004 Feb;111(2):244-9.
- [67] Carvalho-Recchia CA, Yannuzzi LA, Negrao S, Spaide RF, Freund KB, Rodriguez-Coleman H, et al. Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2002 Oct;109(10):1834-7.
- [68] Karadimas P, Bouzas EA. Glucocorticoid use represents a risk factor for central serous chorioretinopathy: a prospective, case-control study. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 2004 Sep;242(9):800-2.
- [69] Imasawa M, Ohshiro T, Gotoh T, Imai M, Iijima H. Central serous chorioretinopathy following vitrectomy with intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol.Scand.* 2005;83(1):132-133.
- [70] Baumal CR, Martidis A, Truong SN. Central serous chorioretinopathy associated with periocular corticosteroid injection treatment for HLA-B27-associated iritis. *Arch.Ophthalmol.* 2004 Jun;122(6):926-8.

- [71] Kocabora MS, Durmaz S, Kandemir N. Exacerbation of central serous chorioretinopathy following intravitreal triamcinolone injection. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 2008 Dec;246(12):1783-6.
- [72] Chung H, Kim KH, Kim JG, Lee SY, Yoon YH. Retinal complications in patients with solid organ or bone marrow transplantations. *Transplantation* 2007 Mar 27;83(6):694-9.
- [73] Polak BC, Baarsma GS, Snyers B. Diffuse retinal pigment epitheliopathy complicating systemic corticosteroid treatment. *Br.J.Ophthalmol.* 1995 Oct;79(10):922-5.
- [74] Garg SP, Dada T, Talwar D, Biswas NR. Endogenous cortisol profile in patients with central serous chorioretinopathy. *Br.J.Ophthalmol.* 1997 Nov;81(11):962-4.
- [75] Haimovici R, Rumelt S, Melby J. Endocrine abnormalities in patients with central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2003 Apr;110(4):698-703.
- [76] Weenink AC, Borsje RA, Oosterhuis JA. Familial chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica* 2001 May-Jun;215(3):183-7.
- [77] Lin E, Arrigg PG, Kim RY. Familial central serous choroidopathy. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 2000 Nov;238(11):930-1.
- [78] Park DW, Schatz H, Gaffney MM, McDonald HR, Johnson RN, Schaeffer D. Central serous chorioretinopathy in two families. *Eur.J.Ophthalmol.* 1998 Jan-Mar;8(1):42-7.
- [79] Miki A, Kondo N, Yanagisawa S, Bessho H, Honda S, Negi A. Common variants in the complement factor H gene confer genetic susceptibility to central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2014 May;121(5):1067-72.
- [80] Wegscheider BJ, Weger M, Renner W, Steinbrugger I, März W, Mossböck G, et al. Association of Complement Factor H Y402H Gene Polymorphism with Different Subtypes of Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2007;114(4):738-742.
- [81] de Jong EK, Breukink MB, Schellevis RL, Bakker B, Mohr JK, Fauser S, et al. Chronic central serous chorioretinopathy is associated with genetic variants implicated in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015 Mar;122(3):562-70.
- [82] Pio R, Martinez A, Unsworth EJ, Kowalak JA, Bengoechea JA, Zipfel PF, et al. Complement factor H is a serum-binding protein for adrenomedullin, and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners. *J.Biol.Chem.* 2001 Apr 13;276(15):12292-300.
- [83] Hamid SA, Baxter GF. Adrenomedullin: regulator of systemic and cardiac homeostasis in acute myocardial infarction. *Pharmacol.Ther.* 2005;105(2):95-112.
- [84] Banlaki Z, Raizer G, Acs B, Majnik J, Doleschall M, Szilagy A, et al. ACTH-induced cortisol release is related to the copy number of the C4B gene encoding the fourth component of complement in patients with non-functional adrenal incidentaloma. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 2012 Apr;76(4):478-84.

- [85] Breukink MB, Schellevis RL, Boon CJ, Fauser S, Hoyng CB, den Hollander AI, et al. Genomic Copy Number Variations of the Complement Component C4B Gene Are Associated With Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 2015 Aug;56(9):5608-13.
- [86] Quillen DA, Gass DM, Brod RD, Gardner TW, Blankenship GW, Gottlieb JL. Central serous chorioretinopathy in women. *Ophthalmology* 1996 Jan;103(1):72-9.
- [87] Errera MH, Kohly RP, da Cruz L. Pregnancy-associated retinal diseases and their management. *Surv.Ophthalmol.* 2013 Mar-Apr;58(2):127-42.
- [88] Conrad R, Weber NF, Lehnert M, Holz GF, Liedtke R, Eter N. Alexithymia and Emotional Distress in Patients With Central Serous Chorioretinopathy. *Psychosomatics* 2007;48(6):489-495.
- [89] Conrad R, Geiser F, Kleiman A, Zur B, Karpawitz-Godt A. Temperament and character personality profile and illness-related stress in central serous chorioretinopathy. *ScientificWorldJournal* 2014 Feb 16;2014:631687.
- [90] Spahn C, Wiek J, Burger T, Hansen L. Psychosomatic aspects in patients with central serous chorioretinopathy. *Br.J.Ophthalmol.* 2003 Jun;87(6):704-8.
- [91] Tewari HK, Gadia R, Kumar D, Venkatesh P, Garg SP. Sympathetic–Parasympathetic Activity and Reactivity in Central Serous Chorioretinopathy: A Case–Control Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2006;47(8):3474.
- [92] Mansuetta CC, Mason JO, 3rd, Swanner J, Feist RM, White MF, Jr, Thomley ML, et al. An association between central serous chorioretinopathy and gastroesophageal reflux disease. *Am.J.Ophthalmol.* 2004 Jun;137(6):1096-100.
- [93] Dang Y, Mu Y, Zhao M, Li L, Guo Y, Zhu Y. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on idiopathic central serous chorioretinopathy patients. *Ther.Clin.Risk Manag.* 2013;9:355-60.
- [94] Rahbani-Nobar MB, Javadzadeh A, Ghojazadeh L, Rafeey M, Ghorbanihaghjo A. The effect of *Helicobacter pylori* treatment on remission of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Mol.Vis.* 2011 Jan 11;17:99-103.
- [95] Pierce KK, Lane RG. Central serous chorioretinopathy associated with the use of ephedra. *Retin.Cases Brief Rep.* 2009 Fall;3(4):376-8.
- [96] Michael JC, Pak J, Pulido J, de Venecia G. Central serous chorioretinopathy associated with administration of sympathomimetic agents. *Am.J.Ophthalmol.* 2003 Jul;136(1):182-5.
- [97] Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Central serous chorioretinopathy associated with sildenafil. *Retina* 2008 Apr;28(4):606-9.

- [98] Meyerle CB, Spaide RF. Central Serous Chorioretinopathy. In: Albert D, editor. *Albert & Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology*. 3rd ed. : Saunder; 2008, p. 1871-1880.
- [99] Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Ho A, Orlock D. Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. *Arch.Ophthalmol*. 1994 Aug;112(8):1057-62.
- [100] Jirarattanasopa P, Ooto S, Tsujikawa A, Yamashiro K, Hangai M, Hirata M, et al. Assessment of macular choroidal thickness by optical coherence tomography and angiographic changes in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2012 Aug;119(8):1666-78.
- [101] Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, Spaide RF, Costa D, Huang SJ, et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina* 2003 Jun;23(3):288-98.
- [102] Prunte C, Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am.J.Ophthalmol*. 1996 Jan;121(1):26-34.
- [103] Kim YK, Ryoo NK, Woo SJ, Park KH. Choroidal Thickness Changes After Photodynamic Therapy and Recurrence of Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Am.J.Ophthalmol*. 2015 Jul;160(1):72,84.e1.
- [104] Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Ogasawara M, Spaide RF. Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2010 Sep;117(9):1792-9.
- [105] Tittl M, Maar N, Polska E, Weigert G, Stur M, Schmetterer L. Choroidal Hemodynamic Changes during Isometric Exercise in Patients with Inactive Central Serous Chorioretinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2005;46(12):4717.
- [106] Sakaue M, Hoffman BB. Glucocorticoids induce transcription and expression of the alpha 1B adrenergic receptor gene in DTT1 MF-2 smooth muscle cells. *J.Clin.Invest*. 1991 Aug;88(2):385-9.
- [107] Hadcock JR, Malbon CC. Regulation of beta-adrenergic receptors by "permissive" hormones: glucocorticoids increase steady-state levels of receptor mRNA. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*. 1988 Nov;85(22):8415-9.
- [108] Wang M, Sander B, La Cour M, Larsen M. Clinical characteristics of subretinal deposits in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol.Scand*. 2005;83(6):691-696.
- [109] Ie D, Yannuzzi LA, Spaide RF, Rabb MF, Blair NP, Daily MJ. Subretinal exudative deposits in central serous chorioretinopathy. *Br.J.Ophthalmol*. 1993 Jun;77(6):349-53.
- [110] Kanski JJ, Browling B. *Optische Kohärenztomografie*. *Klinische Ophthalmologie*. 7th ed. München: Urban & Fischer; 2012, p. 624-625.

- [111] Yoshimura N, Hangai M. Central serous chorioretinopathy. OCT Atlas. 1st ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2014, p. 133-147.
- [112] Wang M, Sander B, Lund-Andersen H, Larsen M. Detection of shallow detachments in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol.Scand.* 1999 Aug;77(4):402-5.
- [113] Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina* 2009 Nov-Dec;29(10):1469-73.
- [114] Regatieri CV, Branchini L, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal imaging using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina* 2012 May;32(5):865-76.
- [115] Matsumoto H, Kishi S, Otani T, Sato T. Elongation of photoreceptor outer segment in central serous chorioretinopathy. *Am.J.Ophthalmol.* 2008 Jan;145(1):162-8.
- [116] Ojima Y, Hangai M, Sasahara M, Gotoh N, Inoue R, Yasuno Y, et al. Three-dimensional Imaging of the Foveal Photoreceptor Layer in Central Serous Chorioretinopathy Using High-speed Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* 2007;114(12):2197-2207.e1.
- [117] Kanski JJ, Browling B. Fluoreszenzangiografie. *Klinische Ophthalmologie.* 7th ed. München: Urban & Fischer; 2012, p. 614-621.
- [118] Vukojevic N, Sikic J, Katusic D, Saric B. Types of central serous retinopathy, analysis of shape, topographic distribution and number of leakage sites. *Coll.Antropol.* 2001;25 Suppl:83-7.
- [119] Kanski JJ, Browling B. Indozyaningrünangiografie. *Klinische Ophthalmologie.* 7th ed. München: Urban & Fischer; 2012, p. 621-624.
- [120] Quin G, Liew G, Ho IV, Gillies M, Fraser-Bell S. Diagnosis and interventions for central serous chorioretinopathy: review and update. *Clin.Exp.Ophthalmol.* 2013 Mar;41(2):187-200.
- [121] von Rückmann A, Fitzke FW, Fan J, Halfyard A, Bird AC. Abnormalities of fundus autofluorescence in central serous retinopathy. *Am.J.Ophthalmol.* 2002;133(6):780-786.
- [122] Eandi CM, Ober M, Iranmanesh R, Peiretti E, Yannuzzi LA. Acute central serous chorioretinopathy and fundus autofluorescence. *Retina* 2005 Dec;25(8):989-93.
- [123] SPAIDE R, KLANCNIKJR J. Fundus Autofluorescence and Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2005;112(5):825-833.
- [124] Sharma T, Shah N, Rao M, Gopal L, Shanmugam MP, Gopalakrishnan M, et al. Visual outcome after discontinuation of corticosteroids in atypical severe central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2004 Sep;111(9):1708-14.

- [125] Sun JK, Miller JW, Aiello LP. Proliferative Diabetic Retinopathy. In: Albert D, editor. *Albert & Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology*. 3rd ed. : Saunder; 2008, p. 1807-1827.
- [126] Leaver P, Williams C. Argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br.J.Ophthalmol*. 1979 Oct;63(10):674-7.
- [127] Gilbert CM, Owens SL, Smith PD, Fine SL. Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br.J.Ophthalmol*. 1984 Nov;68(11):815-20.
- [128] Ficker L, Vafidis G, While A, Leaver P. Long-term follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br.J.Ophthalmol*. 1988 Nov;72(11):829-34.
- [129] Husain D, Gragoudas ES, Miller JW. Photodynamic Therapy. In: Albert D, editor. *Albert & Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunder; 2008, p. 1952-1962.
- [130] Reibaldi M, Cardascia N, Longo A, Furino C, Avitabile T, Faro S, et al. Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial. *Am.J.Ophthalmol*. 2010 Feb;149(2):307,315.e2.
- [131] Nicholson B, Noble J, Forooghian F, Meyerle C. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. *Surv.Ophthalmol*. 2013 Mar-Apr;58(2):103-26.
- [132] Lim SH, Chang W, Sagong M. Efficacy of half-fluence photodynamic therapy depending on the degree of choroidal hyperpermeability in chronic central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)* 2013 Mar;27(3):353-62.
- [133] Zhao MW, Zhou P, Xiao HX, Lv YS, Li CA, Liu GD, et al. Photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: the safe effective lowest dose of verteporfin. *Retina* 2009 Sep;29(8):1155-61.
- [134] Chan WM, Lai TY, Lai RY, Liu DT, Lam DS. Half-dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2008 Oct;115(10):1756-65.
- [135] Ruiz-Moreno JM, Lugo FL, Armada F, Silva R, Montero JA, Arevalo JF, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2010 May;88(3):371-6.
- [136] Lai FHP, Ng DS, Bakthavatsalam M, Chan VCK, Young AL, Luk FOJ, et al. A Multicenter Study on the Long-term Outcomes of Half-dose Photodynamic Therapy in Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Am.J.Ophthalmol*. 2016;170:91-99.
- [137] Lai TYY, Chan W, Li H, Lai RYK, Liu DTL, Lam DSC. Safety enhanced photodynamic therapy with half dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy: a short term pilot study. *Br.J.Ophthalmol*. 2006;90(7):869-874.

- [138] Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am.J.Ophthalmol.* 2009 May;147(5):811-5.
- [139] Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Ogasawara M, Spaide RF. Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2010 Sep;117(9):1792-9.
- [140] Ricci F, Missiroli F, Regine F, Grossi M, Dorin G. Indocyanine green enhanced subthreshold diode-laser micropulse photocoagulation treatment of chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 2009 May;247(5):597-607.
- [141] Sivaprasad S, Elagouz M, McHugh D, Shona O, Dorin G. Micropulsed diode laser therapy: evolution and clinical applications. *Surv.Ophthalmol.* 2010 Nov-Dec;55(6):516-30.
- [142] Brancato R, Pratesi R, Leoni G, Trabucchi G, Vanni U. Histopathology of diode and argon laser lesions in rabbit retina. A comparative study. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 1989 Jul;30(7):1504-10.
- [143] Verma L, Sinha R, Venkatesh P, Tewari HK. Comparative evaluation of diode laser versus argon laser photocoagulation in patients with central serous retinopathy: a pilot, randomized controlled trial [ISRCTN84128484. *BMC Ophthalmol.* 2004 Oct 29;4:15.
- [144] Gunther JB, Altaweel MM. Bevacizumab (Avastin) for the treatment of ocular disease. *Surv.Ophthalmol.* 2009 May-Jun;54(3):372-400.
- [145] Bae SH, Heo JW, Kim C, Kim TW, Lee JY, Song SJ, et al. A randomized pilot study of low-fluence photodynamic therapy versus intravitreal ranibizumab for chronic central serous chorioretinopathy. *Am.J.Ophthalmol.* 2011 Nov;152(5):784,92.e2.
- [146] Lee JY, Chae JB, Yang SJ, Kim JG, Yoon YH. Intravitreal bevacizumab versus the conventional protocol of photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2011 May;89(3):e293-4.
- [147] Meyerle CB, Freund KB, Bhatnagar P, Shah V, Yannuzzi LA. Ketoconazole in the treatment of chronic idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2007 Sep;27(7):943-6.
- [148] Nielsen JS, Jampol LM. Oral mifepristone for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011 Oct;31(9):1928-36.
- [149] Forooghian F, Meleth AD, Cukras C, Chew EY, Wong WT, Meyerle CB. Finasteride for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011 Apr;31(4):766-71.
- [150] Crowe SE. Uptodate: Helicobacter pylori infection and treatment. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/helicobacter-pylori-infection-and-treatment-beyond-the-basics>. Accessed 12. August, 2016.

- [151] Vestweber D. VE-Cadherin: The Major Endothelial Adhesion Molecule Controlling Cellular Junctions and Blood Vessel Formation. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2007;28(2):223-232.
- [152] Vestweber D, Winderlich M, Cagna G, Nottebaum AF. Cell adhesion dynamics at endothelial junctions: VE-cadherin as a major player. *Trends Cell Biol.* 2009 Jan;19(1):8-15.
- [153] Breviario F, Caveda L, Corada M, Martin-Padura I, Navarro P, Golay J, et al. Functional properties of human vascular endothelial cadherin (7B4/cadherin-5), an endothelium-specific cadherin. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 1995 Aug;15(8):1229-39.
- [154] Ruiz M. Principal interactions of structural proteins at cadherin-based adherens junction. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Cadherin#/media/File:Adherens_Junctions_structural_protein_s.svg. Accessed 8/15/2016.
- [155] Carmeliet P, Lampugnani MG, Moons L, Breviario F, Compernelle V, Bono F, et al. Targeted deficiency or cytosolic truncation of the VE-cadherin gene in mice impairs VEGF-mediated endothelial survival and angiogenesis. *Cell* 1999 Jul 23;98(2):147-57.
- [156] Crosby CV, Fleming PA, Argraves WS, Corada M, Zanetta L, Dejana E, et al. VE-cadherin is not required for the formation of nascent blood vessels but acts to prevent their disassembly. *Blood* 2005 Apr 1;105(7):2771-6.
- [157] Gory-Faure S, Prandini MH, Pointu H, Roullot V, Pignot-Paintrand I, Vernet M, et al. Role of vascular endothelial-cadherin in vascular morphogenesis. *Development* 1999 May;126(10):2093-102.
- [158] Corada M, Liao F, Lindgren M, Lampugnani MG, Breviario F, Frank R, et al. Monoclonal antibodies directed to different regions of vascular endothelial cadherin extracellular domain affect adhesion and clustering of the protein and modulate endothelial permeability. *Blood* 2001 Mar 15;97(6):1679-84.
- [159] Corada M, Zanetta L, Orsenigo F, Breviario F, Lampugnani MG, Bernasconi S, et al. A monoclonal antibody to vascular endothelial-cadherin inhibits tumor angiogenesis without side effects on endothelial permeability. *Blood* 2002 Aug 1;100(3):905-11.
- [160] Liao F, Li Y, O'Connor W, Zanetta L, Bassi R, Santiago A, et al. Monoclonal antibody to vascular endothelial-cadherin is a potent inhibitor of angiogenesis, tumor growth, and metastasis. *Cancer Res.* 2000 Dec 15;60(24):6805-10.
- [161] Caveda L, Martin-Padura I, Navarro P, Breviario F, Corada M, Gulino D, et al. Inhibition of cultured cell growth by vascular endothelial cadherin (cadherin-5/VE-cadherin). *J.Clin.Invest.* 1996 Aug 15;98(4):886-93.
- [162] Orsenigo F, Giampietro C, Ferrari A, Corada M, Galaup A, Sigismund S, et al. Phosphorylation of VE-cadherin is modulated by haemodynamic forces and contributes to the regulation of vascular permeability in vivo. *Nat.Commun.* 2012;3:1208.

- [163] CDH5 cadherin 5 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1003>. Accessed 9/1/2016, 2016.
- [164] Human chr16:66366630-66404786 - UCSC Genome Browser v338. Available at: http://genome-euro.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg38&lastVirtModeType=default&lastVirtModeExtraState=&virtModeType=default&virtMode=0&nonVirtPosition=&position=chr16:66366630-66404786&hgsid=217817108_CuHDeu1CjsfIMdYmUAh446wxEox9. Accessed 9/1/2016, 2016.
- [165] OMIM Entry - * 601120 - CADHERIN 5; CDH5. Available at: <http://www.omim.org/entry/601120>. Accessed 9/1/2016, 2016.
- [166] Fry SA, Sinclair J, Timms JF, Leathem AJ, Dwek MV. A targeted glycoproteomic approach identifies cadherin-5 as a novel biomarker of metastatic breast cancer. *Cancer Lett.* 2013 Jan 28;328(2):335-44.
- [167] Fry SA, Robertson CE, Swann R, Dwek MV. Cadherin-5: a biomarker for metastatic breast cancer with optimum efficacy in oestrogen receptor-positive breast cancers with vascular invasion. *Br.J.Cancer* 2016 Apr 26;114(9):1019-26.
- [168] Davidson MK, Russ PK, Glick GG, Hoffman LH, Chang MS, Haselton FR. Reduced expression of the adherens junction protein cadherin-5 in a diabetic retina. *Am.J.Ophthalmol.* 2000 Feb;129(2):267-9.
- [169] Navaratna D, McGuire PG, Menicucci G, Das A. Proteolytic degradation of VE-cadherin alters the blood-retinal barrier in diabetes. *Diabetes* 2007 Sep;56(9):2380-7.
- [170] Lee CS, Kim YG, Cho HJ, Park J, Jeong H, Lee SE, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Increases Vascular Leakage in Retina through VE-cadherin Phosphorylation. *Sci.Rep.* 2016 Jul 6;6:29393.
- [171] Roche Diagnostics. MagNA Pure LC DNA Isolation Kit I. Available at: <https://lifescience.roche.com/shop/products/magna-pure-lc-dna-isolation-kit-i>. Accessed 13. Oktober 2016.
- [172] De La Vega FM, Lazaruk KD, Rhodes MD, Wenz MH. Assessment of two flexible and compatible SNP genotyping platforms: TaqMan® SNP Genotyping Assays and the SNPLEX™ Genotyping System. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 2005;573(1-2):111-135.
- [173] Thermo Fisher Scientific Inc. TaqManrs7499886 Genotyping Kit. 2016; Available at: http://www.thermofisher.com/order/genome-database/details/genotyping/C_2090668_10?pluginName=&CID=&ICID=#assay-details-section. Accessed 17.11.2016.
- [174] 1000 Genomes browser: Homo sapiens - Population genetics - rs7499886 (SNP). Available at: http://browser.1000genomes.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=16:66412

[695-66413695;v=rs7499886;vdb=variation;vf=4377557#373430_tablePanel](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/169566413695/v=rs7499886;vdb=variation;vf=4377557#373430_tablePanel). Accessed 11/23/2016, 2016.

[175] Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med.* 2005 Aug;2(8):e124.

[176] Ioannidis JP. Genetic associations: false or true? *Trends Mol.Med.* 2003 Apr;9(4):135-8.

[177] Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat.Genet.* 2003 Feb;33(2):177-82.

[178] Ioannidis JP, Trikalinos TA. Early extreme contradictory estimates may appear in published research: the Proteus phenomenon in molecular genetics research and randomized trials. *J.Clin.Epidemiol.* 2005 Jun;58(6):543-9.

[179] Salanti G, Amountza G, Ntzani EE, Ioannidis JP. Hardy-Weinberg equilibrium in genetic association studies: an empirical evaluation of reporting, deviations, and power. *Eur.J.Hum.Genet.* 2005 Jul;13(7):840-8.