

Aus der Augenklinik und Poliklinik
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Siegfried Priglinger

**Stadiengerechte Diagnostik und Behandlung von
Makulopathien aus dem pachychoroidalen
Erkrankungsspektrum**

Habilitationsschrift
Zum Erwerb der Venia Legendi
für das Fach
Augenheilkunde
vorgelegt von Dr. med. Benedikt Schworm

2024

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
2	Eigene Arbeiten zum Thema	6
3	Zusammenfassung und Ausblick	22
4	Schriftenverzeichnis	24
4.1	Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor	24
4.2	Originalarbeiten als Ko-Autor.....	25
4.3	Kasuistiken/Case-Reports.....	30
4.4	Übersichtsartikel/Reviews	30
4.5	Buchkapitel	31
4.6	Sonstige Veröffentlichungen	31
5	Literaturverzeichnis (Eigen- und Fremdliteratur im Fließtext)	32

1 Einleitung

Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift handelt von den diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen des in den letzten Jahren neu etablierten pachychoroidalen Erkrankungsspektrums. Der Begriff „Pachychoroid“, welcher übersetzt „dicke Aderhaut“ bedeutet, wurde erstmals im Jahr 2013 von David Warrow zusammen mit dem bekannten New Yorker Retinologen K Bailey Freund geprägt (Warrow, Hoang et al. 2013). Sie beschrieben charakteristische Veränderungen des retinalen Pigmentepithels, die in Bereichen einer über die Norm verdickten Aderhaut auftraten. Ermöglicht wurden diese Untersuchungen durch Fortschritte in der retinalen Bildgebung mittels optischer Kohärenztomographie, die erstmals auch eine Beurteilung der Aderhaut ermöglichte. Schon vier Jahre vor der oben genannten Veröffentlichung von Warrow und Kollegen wurde eine verdickte Aderhaut bei Patienten mit Chorioretinopathia centralis serosa (abgekürzt CCS) festgestellt (Imamura, Fujiwara et al. 2009), einer Erkrankung bei der es zu chronisch rezidivierenden Flüssigkeitseinlagerungen unter der Netzhaut kommt. Schon damals wurde als mögliche Erklärung eine Veränderung des choroidalen Blutflusses, insbesondere der venösen Drainage gemutmaßt. In der optischen Kohärenztomographie können pathologisch verdickte Venen der Aderhaut beobachtet werden, die die darüberliegenden kleineren Gefäße und insbesondere die unmittelbar für die metabolische Versorgung des retinalen Pigmentepithels und der Photorezeptoren verantwortliche Choriokapillaris verdrängen. In diesen Arealen kommt es dann zu einer Arrosion des retinalen Pigmentepithels, die wie oben bereits beschrieben „Pachychoroidale Pigmentepitheliopathie“ genannt wird. Wenn das Pigmentepithel deutlich geschädigt ist, kann es seine Barrierefunktion nicht mehr aufrechterhalten und es kommt zu den subretinalen Flüssigkeitseinlagerungen der Chorioretinopathia centralis serosa genannten Erkrankungen. Im Jahr 2015 wurden

dann ebenfalls in Assoziation mit verdickter Aderhaut choroidale Neovaskularisationen, also aus der Aderhaut unter die Netzhaut sprießende pathologische Gefäßneubildungen festgestellt, die folglich „pachychoroidale Neovaskulopathie“ (abgekürzt PNV) genannt wurden (Pang and Freund 2015). Die Neovaskularisationen sind letztlich als ein Reparaturversuch des Körpers zu werten, wobei die ischämische Choriokapillaris der Aderhaut durch neu gebildete Gefäße ersetzt werden soll. Leider sind diese Gefäße nicht ausgereift und führen daher zu ausgedehnten Exsudationen unter der Netzhaut und teilweise auch Blutungen, weshalb es ohne Behandlung zu einem deutlichen Verlust von Sehschärfe kommt. Eine Sonderform der choroidalen Neovaskularisation ist die sogenannte „polypoidale choroidale Vaskulopathie“ (abgekürzt PCV), die auch als „aneurysmale Typ1 choroidale Neovaskularisation“ bezeichnet wird und durch ein neovaskuläres Gefäßnetz mit einzelnen aneurysmatisch erweiterten Gefäßaussackungen („Polypen“) imponiert (Dansingani, Gal-Or et al. 2018). Die choroidale Neovaskularisation mit und ohne pathologische Gefäßaussackungen kann auch bei der viel häufigeren altersbedingten Makuladegeneration (AMD) auftreten. Daher wurde diese lange Zeit häufig fälschlicherweise eine AMD als Grunderkrankung diagnostiziert, auch wenn eigentlich eine pachychoroidale Erkrankung zugrunde gelegen hatte (Fung, Yannuzzi et al. 2012). Die Ursache für die pathologisch erweiterten tiefen Venen der Aderhaut ist noch nicht endgültig geklärt. Durch Studien des choroidalen Blutflusses mithilfe von Angiographien konnte festgestellt werden, dass bei Patienten mit pachychoroidaler Erkrankung die venöse Drainage der Aderhaut über die Vortexvenen pathologisch verändert ist (Hiroe and Kishi 2018, Kishi, Matsumoto et al. 2018, Matsumoto, Kishi et al. 2019). Die physiologisch nahezu symmetrische Verteilung der Drainage auf vier Quadranten ist bei Patienten mit pachychoroidaler Erkrankung gestört und es kommt zu Kollateralen-Bildung über die horizontale und vertikale Wasserscheide. Zudem

verursacht die gestörte Drainage einen Rückstau bis in das Kapillarbett und verzögert damit regional die Füllung der Choriokapillaris (Kishi, Matsumoto et al. 2018, Matsumoto, Hoshino et al. 2021). Letztlich führen diese anatomischen Veränderungen zu den oben beschriebenen Krankheitsbildern.

Im Rahmen dieses Habilitationsprojektes wurden mithilfe von Einzelstudien Diagnostik und Behandlung des pachychoroidalen Erkrankungsspektrums untersucht. In einem ersten Schritt wurden die einzelnen Erkrankungen in eine Klassifikation eingeteilt und diese als Editorial in einer der führenden Fachzeitschriften für retinale Erkrankungen publiziert (Siedlecki, Schworm et al. 2019). Die Klassifikation umfasst vier Erkrankungsstadien: Stadium I ist die pachychoroidale Pigmentepitheliopathie, bei der es durch die pachychoroidale Erkrankung zu asymptomatischen Schäden des retinalen Pigmentepithels kommt. Die Erkrankung kann dann übergehen in Stadium II, einer als „Chorioretinopathia centralis serosa“ (CCS) bekannten Erkrankung, bei der subretinale Flüssigkeitsansammlungen entstehen. Bei über Jahre anhaltender Exsudation durch das retinale Pigmentepithel kommt es dann durch Vernarbungsprozesse zu einem Fortschreiten der Erkrankung und zur Entstehung von choroidalen Neovaskularisationen. Damit ist Stadium III erreicht, die pachychoroidale Neovaskulopathie (PNV). Stadium IV ist charakterisiert durch die Entstehung von pathologischen Dilatationen der neovaskulären Gefäße, welche auch als polypoidale choroidale Vaskulopathie (PCV) bezeichnet wird. Im Rahmen dieser Habilitation wurden Studien zu den behandlungsbedürftigen Erkrankungsstadien (Stadium II bis IV) durchgeführt. Im folgenden Kapitel werden die Veröffentlichungen dazu jeweils mit einer einleitenden Zusammenfassung vorgestellt.

2 Eigene Arbeiten zum Thema

Schworm B, Siedlecki J, Keidel LF, Herold TR, Luft N, Priglinger SG.

Subthreshold laser therapy with a standardized macular treatment pattern in chronic central serous chorioretinopathy.

Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.

2021 Nov;259(11):3271-3281.

<https://doi.org/10.1007/s00417-021-05256-3>

In dieser prospektiven Studie wurde eine neuartige Lasertherapie für das Stadium II (Chorioretinopathia centralis serosa, CCS) untersucht (Schworm, Siedlecki et al. 2021). Patienten mit chronischer CCS wurden mit einer unterschwellig Laserbehandlung behandelt. Das Wort unterschwellig bedeutet in dem Zusammenhang, dass es zu keinen sichtbaren thermischen Schäden an der Netzhaut kommt, sodass eine Behandlung der Makula möglich ist. Die Patienten wurden bei Vorhandensein von subretinaler Flüssigkeit alle 3 Monate behandelt. Nach 12 Monaten konnte bei 53,8% der behandelten Patienten ein kompletter Rückgang der subretinalen Flüssigkeit erreicht werden. Die zentrale Netzhautdicke als Korrelat für die subfoveale Ansammlung subretinaler Flüssigkeit nahm von $398 \pm 135 \mu\text{m}$ auf $291 \pm 68 \mu\text{m}$ ($p < 0.001$) ab. Die makuläre Sensitivität (gemessen durch Mikroperimetrie) verbesserte sich von $19.1 \pm 4.7 \text{ dB}$ auf $21.3 \pm 4.8 \text{ dB}$ ($p = 0.008$) und die Sehschärfe erhoben mit ETDRS-Tafeln („Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“) nahm im Mittel um 4.9 ± 8.6 Buchstaben ($p < 0.001$) zu. Das Ergebnis war in dem Sinne positiv zu werten, da in die Behandlungsgruppe Patienten mit teils sehr chronischen Verläufen und vielfältigen anderweitigen Behandlungsversuchen aufgenommen worden waren. Die Lasertherapien haben in der Zwischenzeit bereits wieder etwas an Bedeutung

verloren, da in multizentrischen Studien eine Überlegenheit der sog. Photodynamischen Therapie (PDT) mit Verteporfin gezeigt wurde (van Dijk, Fauser et al. 2018). Bei der PDT wird Verteporfin, ein Photosensibilisator, intravenös gegeben und anschließend durch Belichtung der Aderhaut mit einem Diodenlaser im Infrarot-Bereich (690nm) aktiviert. Er führt zu einer Verödung der Aderhautgefäße und damit zu einer Abnahme der subretinalen Flüssigkeit. Leider gibt es durch globale Lieferschwierigkeiten für Verteporfin und auch teils durch regulatorische Besonderheiten (die Therapie wird von den Krankenkassen häufig nicht übernommen, da sie nicht für die Behandlung der CCS zugelassen ist) weiterhin ein Unterangebot an Möglichkeiten einer PDT-Behandlung in Deutschland. Daher werden Lasertherapien weiterhin noch eine Rolle für die Behandlung der CCS spielen.

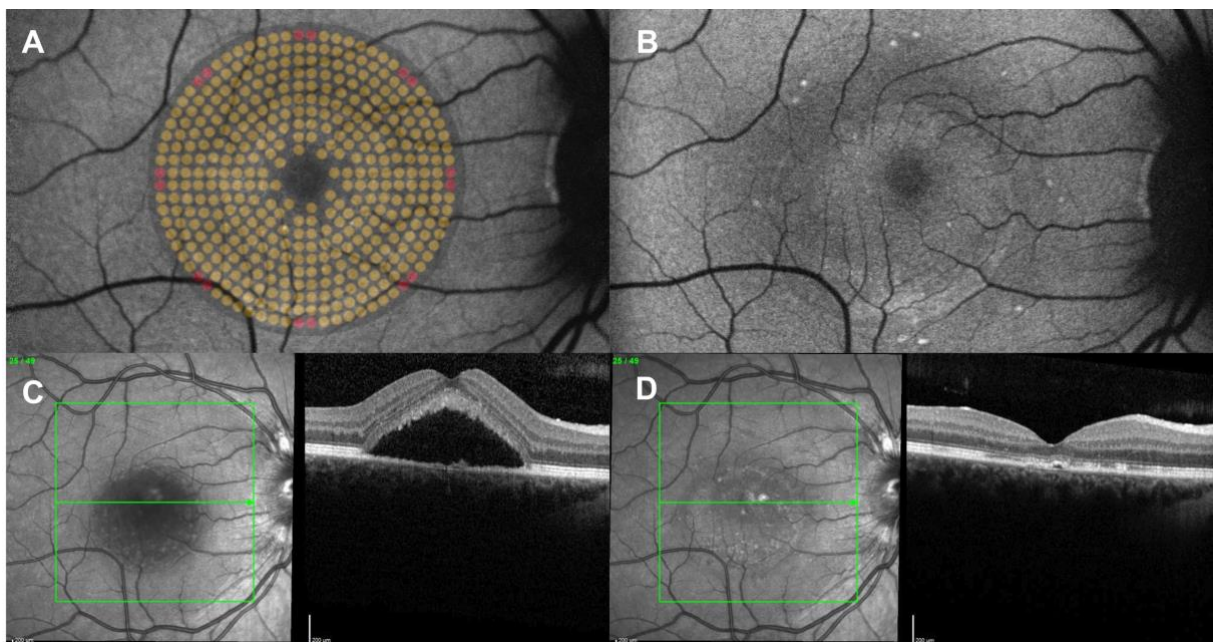


Abbildung 1: A: Schematisch überlagertes Planungsmuster des Lasers auf eine Fundus-Autofluoreszenz-Aufnahme eines Patienten vor Behandlung. Die roten Punkte sind sogenannte „Landmark“-Spots, bei denen die volle Laserenergie auftritt. Die gelben Punkte stehen für die Laserbereiche, bei denen die Energie auf das Niveau unterhalb der Schwelle zum thermischen Schaden reguliert wurde. B: Fundus-Autofluoreszenz-Aufnahme desselben Patienten wie in A nach der Behandlung. Die

„Landmark“-Spots sind als weiße Punkte erkenntlich. C und D: Aufnahmen aus Scanning-Laser-Ophthalmoskop (jeweils links) und optischer Kohärenztomographie (jeweils rechts) vor (C) und nach (D) Behandlung. Gut sichtbar ist in diesem Beispiel der Rückgang der subretinalen Flüssigkeit nach Behandlung.

Schworm B, Luft N, Keidel LF, Hagenau F, Kern C, Herold T, Kortuem KU, Priglinger SG, Siedlecki J.

Response of neovascular central serous chorioretinopathy to an extended upload of anti-VEGF agents.

Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.

2020 May;258(5):1013-1021.

<https://doi.org/10.1007/s00417-020-04623-w>

In dieser Studie sollte die Erkrankungsdynamik des neovaskulären Stadiums III bei laufender Behandlung mit intravitrealen vascular-endothelial growth factor-Inhibitoren (anti-VEGF) untersucht werden. Das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose der Neovaskularisation lag bei $65 \pm 8,3$ Jahren. Es konnte gezeigt werden, dass die intravitrealen anti-VEGF Injektionen bei der pachychoroidalen Neovaskulopathie ein langsames Ansprechen zeigen und die Patienten von einer verlängerten Aufsättigungsphase von sechs statt drei monatlich aufeinander folgenden Injektionen durch eine signifikante weitere Abnahme der zentralen Netzhautdicke profitieren ($280 \pm 46 \mu\text{m}$ nach 3 Injektionen, $257 \pm 57 \mu\text{m}$ nach 6 Injektionen, $p = 0.038$). Auch die Fläche und Dicke der Neovaskularisationsmembran nahmen weiter signifikant ab (siehe Abbildung 3). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass bei der Therapie der neovaskulären Stadien des Pachychoroidalen Spektrums keine „schnellen Erfolge“ erwartet werden können, sondern eine kontinuierliche Behandlung sich erst längerfristig positiv bemerkbar macht. Durch die intravitrealen anti-VEGF Injektionen wird kurzfristig vornehmlich die Exsudation aus den im Vergleich zur neovaskulären AMD meist ausgereifteren neugebildeten Gefäßen behandelt. Die choroidale Hyperpermeabilität, ein wesentliches Zeichen der CCS, scheint erst längerfristig

abzunehmen, wie auch die langsame Abnahme der Aderhautdicke im Therapieverlauf andeutet.

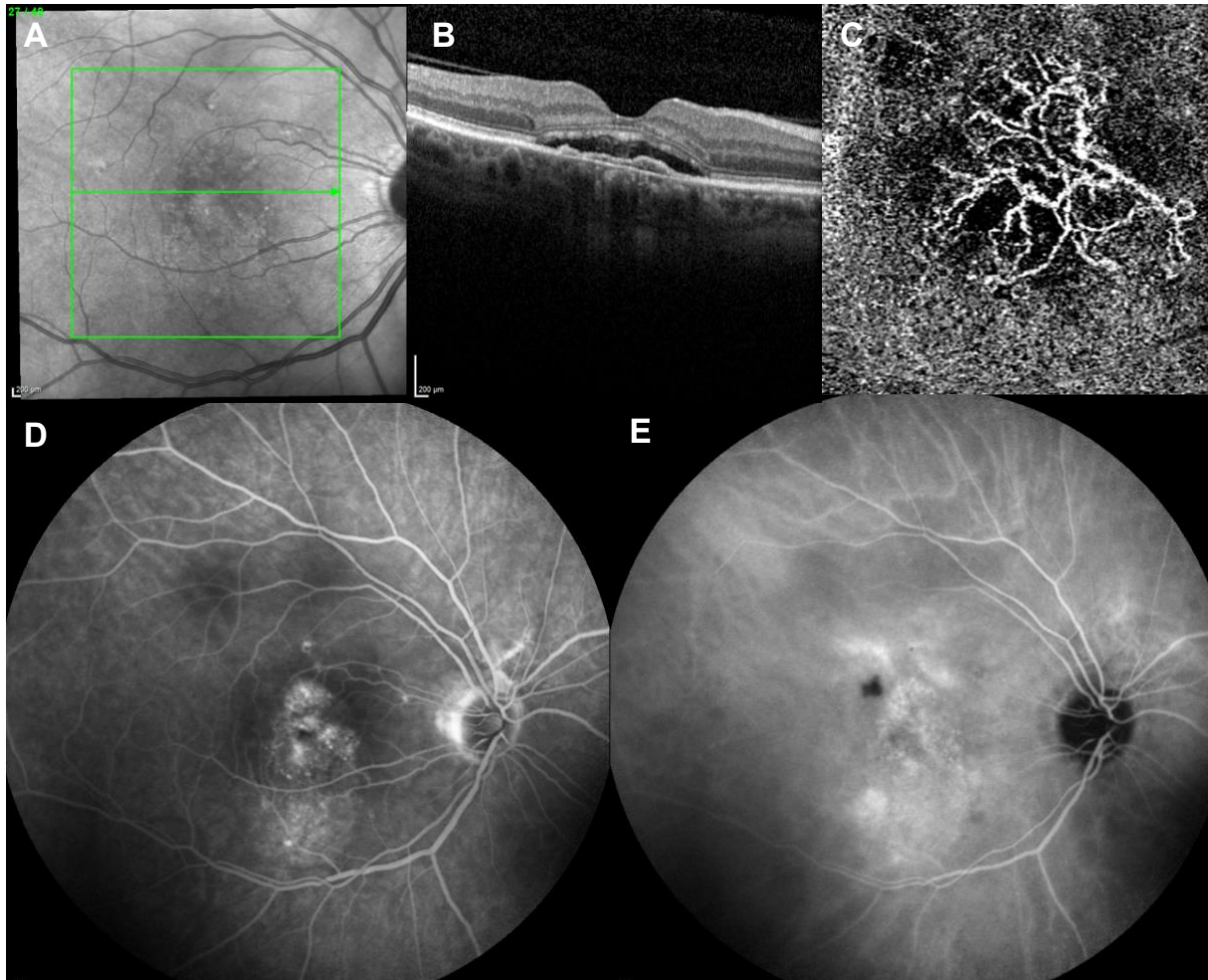


Abbildung 2: Beispielhafte Zusammenstellung multimodaler Diagnostik von einer 68-jährigen Patientin mit sekundärer choroidaler Neovaskularisation nach CCS (Pachychoroidales Stadium III = PNV). A Infrarot Scanning-Laser-Ophthalmoskop Aufnahme. B: Dieser horizontale B-scan einer optischen Kohärenztomographie (OCT) zeigt eine typische flache irreguläre Pigmentepithelabhebung, die auch als „double layer sign“ bezeichnet wird und verdächtig für eine Typ-1 Neovaskularisationsmembran ist. C: Diese 3 × 3mm enface OCT-Angiographie zeigt das neovaskuläre Netzwerk in der Pigmentepithelabhebung aus B. D: Fluoreszein-Angiographie der Makula nach 5 Minuten. Diese zeigt granuläre Hyperfluoreszenz ohne signifikante Exsudation. E: Indocyaningrün Angiographie nach 5 Minuten, die

ein diskretes "Plaque"-Zeichen sichtbar macht, das ein indirekter Hinweis auf eine Typ-1 Neovaskularisationsmembran sein kann.

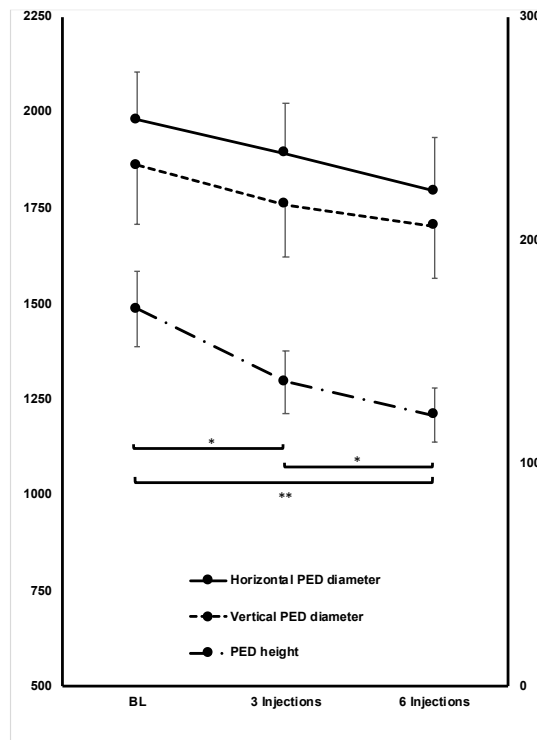


Abbildung 3: Veränderung der mittleren Größe der Pigmentepithelabhebung (PED) vor Beginn (BL), nach 3 und nach 6 Injektionen.

Schworm B, Luft N, Keidel LF, Herold TR, Wolf A, Priglinger SG, Siedlecki J.

Ranibizumab non-response in pachychoroid neovascularopathy: Effects of switching to aflibercept.

Scientific Reports.

2020 May 21;10(1):8439.

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-65370-w>.

In dieser Studie wurde der Effekt eines Wirkstoffwechsels bei Nicht-Ansprechen auf das zugelassene Medikament untersucht. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen es trotz mindestens drei monatlich aufeinanderfolgenden Injektionen des zugelassenen Medikamentes Ranibizumab nicht zu einem vollständigen Rückgang der subretinalen Flüssigkeit gekommen ist. Durch den Wechsel auf einen anderen Wirkstoff (Aflibercept), der auf molekularer Ebene eine etwas erweiterte Wirkung hat, konnte dann bei 57,1% der Patienten ein Verschwinden der subretinalen Flüssigkeit erreicht werden. Interessanterweise hatte Aflibercept auch zu einem statistisch signifikanten Rückgang der Aderhautdicke geführt, was unter Ranibizumab nicht in dem Ausmaß zu beobachten war. Dies spricht dafür, dass Aflibercept eine ausgeprägtere Wirkung auf die Aderhaut hat als Ranibizumab. Im Therapiealltag hat Ranibizumab aufgrund seiner Zulassung für „Neovaskularisationen anderer Ursache als Myopie oder AMD“ einen regulatorischen Vorteil. Die Ergebnisse dieser Studie sprechen jedoch dafür, dass bei Nicht-Ansprechen von Ranibizumab ein individueller Heilversuch mit Aflibercept aus medizinischer Sicht gerechtfertigt ist.

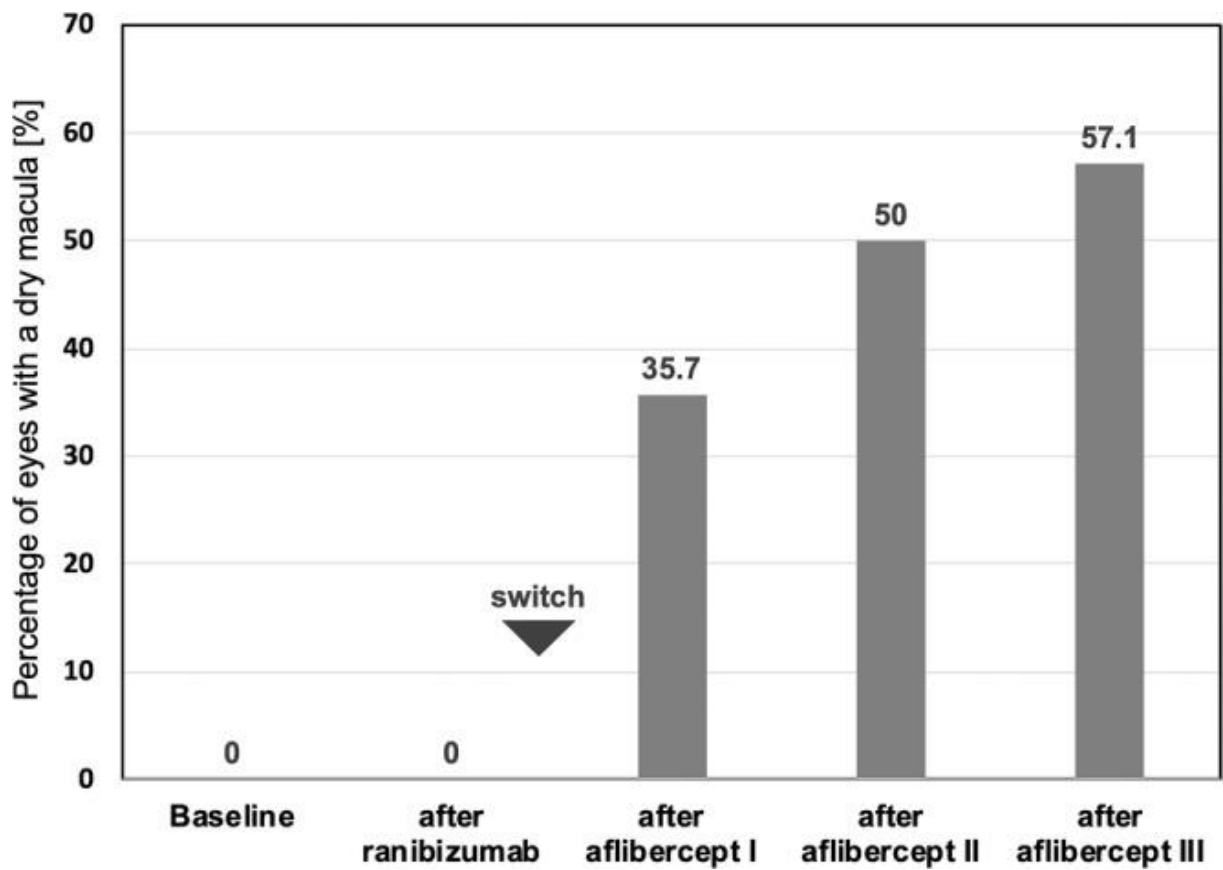


Abbildung 4: Prozentzahl der Patientinnen und Patienten mit vollständig resorbierter subretinaler Flüssigkeit nach Wechsel des anti-VEGF Präparates von Ranibizumab zu Aflibercept.

Schworm B, Luft N, Keidel LF, Kreutzer TC, Herold TR, Priglinger SG, Siedlecki J.

Vanishing pachy-choroid in pachychoroid neovascularopathy under long-term anti-vascular endothelial growth factor therapy.

BMC Ophthalmology.

2021 Jun 30;21(1):269.

<https://doi.org/10.1186/s12886-021-02022-1>

In dieser Arbeit sollte die Veränderung der krankheitsdefinierenden Kriterien in der Bildgebung unter Dauertherapie mit anti-VEGF Injektionen evaluiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Krankheitsdefinition „Pachychoroid“, also „dicke Aderhaut“, durch die chronische Therapie langsam verschwindet. So war die durchschnittliche Aderhautdicke anfänglich 400 ± 58 (269–485) μm . Nach zwei Jahren und durchschnittlich 13 anti-VEGF Injektionen fiel die Aderhautdicke im Mittel um -39 ± 10 (– 26 bis – 56) % zu einer abschließend durchschnittlichen Dicke von 241 ± 52 (162–327) μm ($p < 0.0001$). Die Zahl der anti-VEGF Injektionen korrelierte statistisch signifikant negativ mit der Abnahme der Aderhautdicke. Dies hat klinische Bedeutung: Bei langfristiger Therapie und damit auch zunehmenden Alter der Patienten wird die Unterscheidung einer pachychoroidalen Erkrankung von einer (viel häufigeren) altersbedingten Makuladegeneration schwieriger.

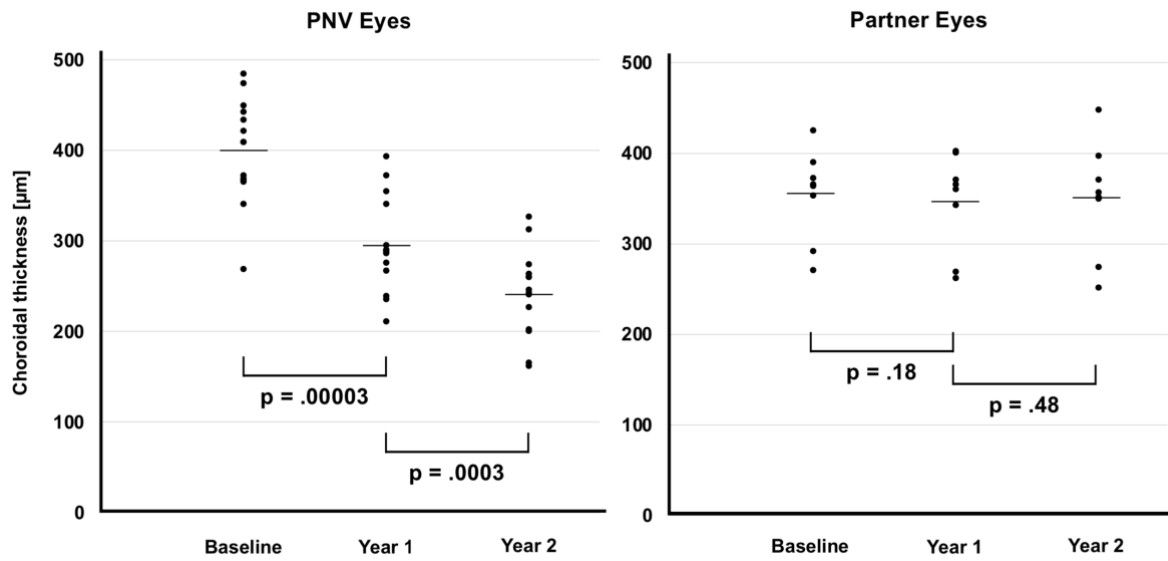


Abbildung 5: Veränderung der subfovealen Aderhautdicke über den Verlauf. In den Augen mit PNV unter regelmäßiger anti-VEGF Therapie nahm die Aderhautdicke signifikant um durchschnittlich 39% ab, während sie bei den unbehandelten Partneraugen unverändert blieb.

Siedlecki J, Klaas JE, Keidel LF, Asani B, Luft N, Priglinger SG, **Schworm B.**

Progression of Pachychoroid Neovascularopathy into Aneurysmal Type 1 Choroidal Neovascularization or Polypoidal Choroidal Vasculopathy.

Ophthalmology Retina.

2022 Sep;6(9):807-813.

<https://doi.org/10.1016/j.oret.2022.04.004>.

In der Literatur und in der Fachwelt gilt der Übergang der Erkrankungsstadien von I zu II und II zu III schon länger als erwiesen und unstrittig. Der Nachweis eines Überganges des neovaskulären Erkrankungsstadiums III in die schwerere Form Stadium IV wurde bisher jedoch nicht publiziert. Durch eine longitudinale Untersuchung einer Kohorte von Patienten mit PNV konnte dieser Nachweis mit dieser Arbeit erbracht werden: Eine angiographisch gesicherte Progression der PNV in eine Neovaskularisation mit aneurysmalen Läsionen (Polypen) konnte in der untersuchten Kohorte bei 13,5% der Patienten festgestellt werden. Die mittlere Beobachtungszeit bis zur Progression lag bei $3,4 \pm 0,8$ Jahren. Interessanterweise war das Alter bei Feststellung der Patienten, die eine Progression von Stadium III zu Stadium IV aufwiesen, geringer als bei den Patienten ohne Progression.

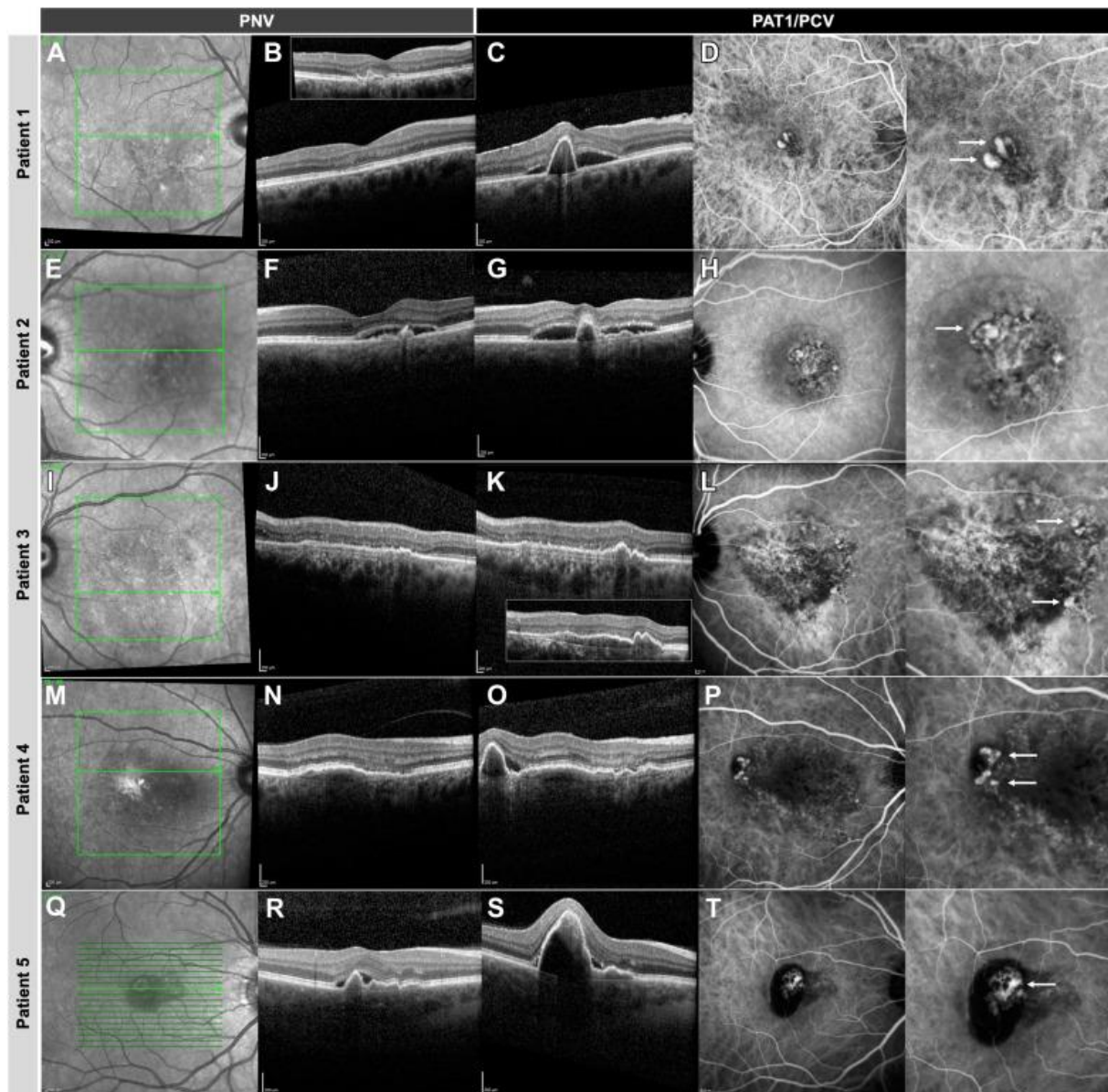


Abbildung 6: Multimodale Bildgebung der Konversion von pachychoroidaler Neovaskulopathie (PNV) zu polypoidaler choroidaler Vaskulopathie (PCV). Jede Zeile repräsentiert einen Patienten. In Spalte 1 (A, E, I, M, Q) und Spalte 2 (B, F, J, N, R) kann der Befund bei Erstdiagnose gesehen werden, in Spalte 2 die OCT-Aufnahme und in Spalte 1 die Infrarot Scanning-Laser-Ophthalmoskop Aufnahme mit der OCT Scanposition als hellgrüne horizontale Linie. Das kleine eingesetzte Bild in B zeigt einen weiteren Scan an einer Scanposition weiter inferior. Spalte 3 (C, G, K, O, S) zeigt das jeweilige OCT Bild zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der PCV, mit einer typischen spitzgipfligen Pigmentepithelabhebung. Der Bildeinsatz in K zeigt einen

weiteren Scan an einer weiteren Stelle bei multiplen Polypen. Spalte 4 (D, H, L, P, T) zeigt die Indocyaningrün-Angiographie Aufnahmen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der PCV. In Spalte 5 ist jeweils eine Vergrößerung der Bilder aus Spalte 4 dargestellt mit weißen Pfeilen, die auf die Polypen zeigen.

Siedlecki J, Klaas J, Keidel L, Asani B, Schiefelbein J, Knebel D, Luft N, Priglinger SG, **Schworm B.**

Optical coherence tomography-based misdiagnosis and morphological distinction in pachychoroid neovascularopathy vs. polypoidal choroidal vasculopathy.

Eye (London).

2023 May 8. (ePub ahead of print)

<https://doi.org/10.1038/s41433-023-02529-5>.

Angiographien mit intravenösen Fluoreszenzfarbstoffen werden aufgrund des invasiven Charakters der Untersuchung nicht immer regelhaft durchgeführt. Insbesondere wird vor der Durchführung einer intravitrealen Therapie in der Regel nur eine Angiographie mit Fluoreszein durchgeführt. Die Indocyaningrün-Angiographie kann aufgrund der Anregungswellenlänge im Infrarotbereich Strukturen unterhalb des retinalen Pigmentepithels darstellen und ist daher in der Diagnostik von sogenannten „Polypen“ Goldstandard. Leider ist jedoch die Indocyaningrün-Angiographie nur in wenigen Zentren verfügbar. Ziel dieser Arbeit war es daher, diagnostische Kriterien für die Diagnosestellung einer polypoidalen choroidalen Vaskulopathie (PCV) in der optischen Kohärenztomographie zu untersuchen. Zunächst fiel durch die Untersuchungen für diese Studie auf, dass ein relevanter Anteil (14,3%) der untersuchten Patienten aufgrund der fehlenden Indocyaningrün-Angiographie vorher nicht richtig diagnostisch eingeordnet worden war. Ferner konnte gezeigt werden, dass insbesondere eine spitzgipflige Pigmentepithelabhebung in der optischen Kohärenztomographie ab einer Höhe von 158µm als Diagnosekriterium für die Unterscheidung einer PCV von einer PNV geeignet wäre („Area under the Curve“ = 0,969, Sensitivität 1.0 (95% CI: 0.59–1.0) Spezifität 0.95 (95% CI: 0.84–0.99)). Weitere signifikant mit der PCV assoziierten OCT-Kriterien waren das Vorkommen subretinaler

Ring-ähnlicher Strukturen, subretinale hyperreflektive Ablagerungen und Flüssigkeit unterhalb des retinalen Pigmentepithels.

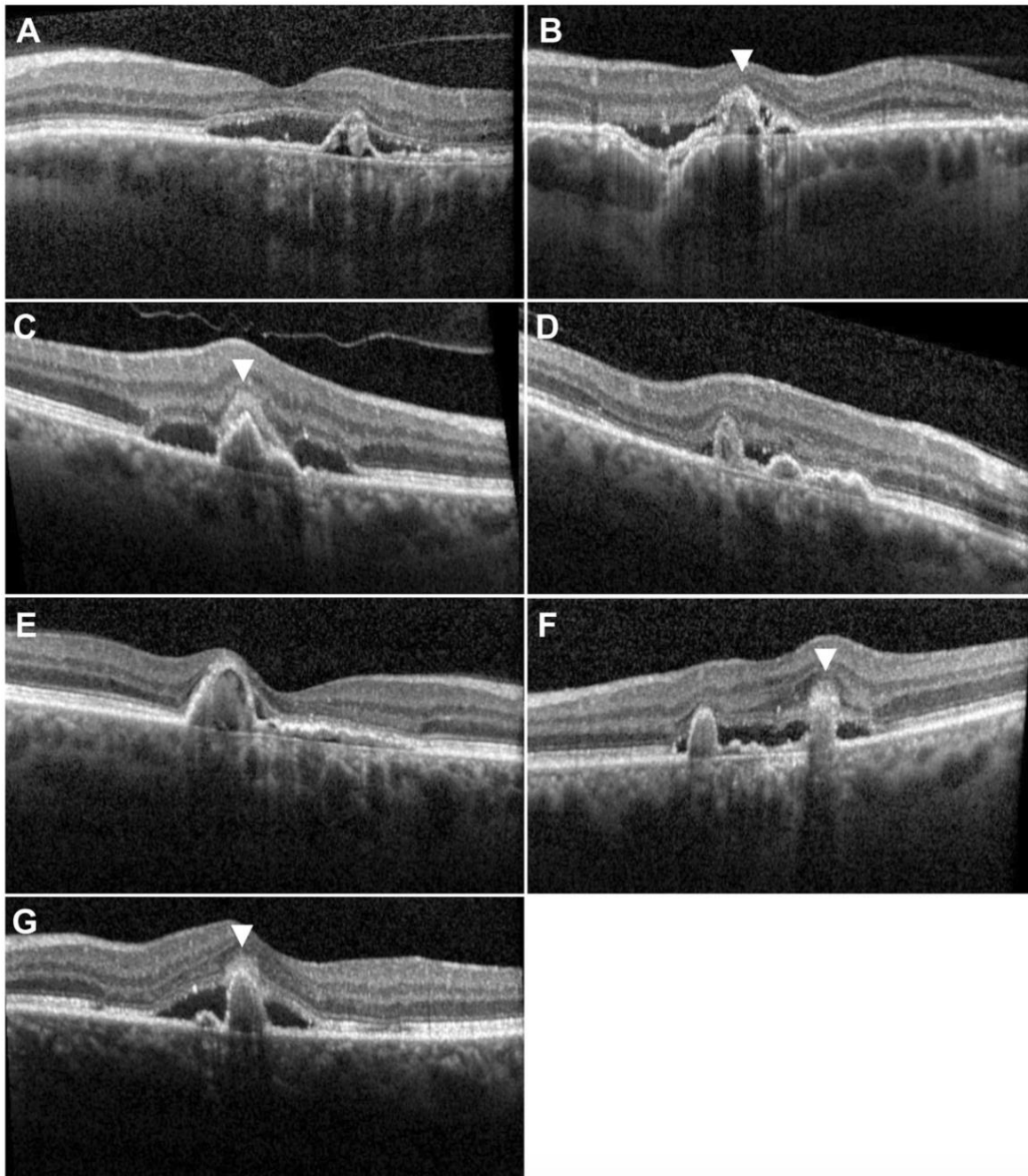


Abbildung 7: Beispielhafte OCT-Aufnahmen von PCV-Fällen, die initial fälschlicherweise als PNV gewertet wurden. Alle Augen haben die typische spitzgipflige Pigmentepithelabhebung angrenzend an ein "Double-layer" Zeichen. Das subretinale hyperreflektive Material oberhalb der spitzgipfligen

Pigmentepithelabhebung (sichtbar in B, C, F und G) ist ebenfalls ein typisches Zeichen, das in dieser Studie bei 71,4% der PCV-Patienten zu finden war.

Subretinale Ring-ähnliche Strukturen innerhalb der spitzgipfligen

Pigmentepithelabhebung sind in A, B und D auffindbar.

3 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich aus den im Rahmen dieser Habilitation durchgeführten Studien und gewonnenen Daten ableiten, dass die erst im vergangenen Jahrzehnt als eigenständiges Erkrankungsbild etablierten Makulopathien aus dem Pachychoroidalen Spektrum in einzelnen Erkrankungsstadien auftreten, die ineinander übergehen können, und diese Erkrankungsstadien jeweils einer angepassten Therapie bedürfen. Zur Pathophysiologie und Pathogenese bleiben jedoch weiterhin viele Fragen offen. Eine wichtige Entwicklung in der internationalen Fachwelt ist zwischenzeitlich die Hinwendung zur genaueren Betrachtung der choroidalen Zirkulation als wesentliche Ursache des Erkrankungsspektrums. So beschrieb eine internationale Forschergruppe die Krankheit in einem Übersichtsartikel als „venöse Überlastungs-Choroidopathie“ (Spaide, Gemmy Cheung et al. 2022). Die Ursache für die schlechte venöse Drainage ist eine weitere Frage, die geklärt werden muss. Hier stehen Veränderungen der Sklera im Verdacht, entweder ursächlich oder zumindest an der Entstehung der venösen Stauung beteiligt zu sein. So konnte unter anderem auch unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass eine anterior verdickte Sklera ein Risikofaktor für Erkrankungen des Pachychoroidalen Spektrums ist (Keidel, Schworm et al. 2023). Es gibt also weiterhin viele interessante Ansätze für weitere Forschung an diesen Erkrankungen. Insbesondere der technologische Fortschritt, der kontinuierlich verbesserte Darstellungsmöglichkeiten der choroidalen Anatomie in vivo erlaubt, wird sicher in naher Zukunft zu weiterer Aufklärung der Ursachen des Erkrankungsbildes beitragen. Auch im Hinblick auf die Therapie wäre dies ein wichtiges Ziel, da die heute empfohlenen Therapien im Wesentlichen der AMD-Therapie entlehnt sind, jedoch nicht die eigentlich ursächlichen Mechanismen der Erkrankungen adressieren. Die Zukunft wird zeigen, ob es durch weitere Aufklärung

der Krankheitsmechanismen neue Therapieziele für die Behandlung von Pachychoroidalen Erkrankungen geben wird.

4 Schriftenverzeichnis

4.1 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

1. **Schworm B**, Siedlecki J, Catarino C, von Livonius B, Muth DR, Rudolph G, Havla J, Klopstock T, Priglinger C. Age-dependent retinal neuroaxonal degeneration in children and adolescents with Leber hereditary optic neuropathy under idebenone therapy. *Eur J Neurol*. 2023 Aug;30(8):2525-2533. Impact factor (2022): 5,1
2. Siedlecki J, Klaas J, Keidel L, Asani B, Schiefelbein J, Knebel D, Luft N, Priglinger SG, **Schworm B**. Optical coherence tomography-based misdiagnosis and morphological distinction in pachychoroid neovascularopathy vs. polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye (Lond)*. 2023 May 8. Impact factor (2022): 3,9
3. Siedlecki J, Klaas JE, Keidel LF, Asani B, Luft N, Priglinger SG, **Schworm B**. Progression of Pachychoroid Neovascularopathy into Aneurysmal Type 1 Choroidal Neovascularization or Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Ophthalmol Retina*. 2022 Sep;6(9):807-813. Impact factor: 4,5
4. Boudriot E*, **Schworm B***, Slapakova L, Hanken K, Jäger I, Stephan M, Gabriel V, Ioannou G, Melcher J, Hasanaj G, Campana M, Moussiopoulou J, Löhrs L, Hasan A, Falkai P, Pogarell O, Priglinger S, Keeser D, Kern C, Wagner E, Raabe FJ. Optical coherence tomography reveals retinal thinning in schizophrenia spectrum disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023 Apr;273(3):575-588. Impact Factor: 5,760 (2021). *Geteilte Erstautorschaft, Begründung: Interdisziplinäre Arbeit (Psychiatrie und

Ophthalmologie), großer Umfang, beide Erstautoren haben einen vergleichbaren Beitrag geleistet zur Erstellung der Arbeit.

5. **Schworm B**, Siedlecki J, Keidel LF, Herold TR, Luft N, Priglinger SG. Subthreshold laser therapy with a standardized macular treatment pattern in chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Nov;259(11):3271-3281. Impact-factor: 3,535
6. **Schworm B**, Luft N, Keidel LF, Kreutzer TC, Herold TR, Priglinger SG, Siedlecki J. Vanishing pachy-choroid in pachychoroid neovascularopathy under long-term anti-vascular endothelial growth factor therapy. *BMC Ophthalmol*. 2021 Jun 30;21(1):269. Impact-factor: 2,086
7. **Schworm B**, Luft N, Keidel LF, Herold TR, Wolf A, Priglinger SG, Siedlecki J. Ranibizumab non-response in pachychoroid neovascularopathy: Effects of switching to aflibercept. *Scientific Reports*. 2020;10(1):8439. Impact factor: 4.380
8. **Schworm B**, Luft N, Keidel LF, Hagenau F, Kern C, Herold T, Kortuem KU, Priglinger SG, Siedlecki J. Response of neovascular central serous chorioretinopathy to an extended upload of anti-VEGF agents. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2020:10.1007/s00417-00020-04623-w. Impact factor (2020): 3,117

4.2 Originalarbeiten als Ko-Autor

1. Buhl L, Schmelter V, **Schworm B**, Thureau S, Kern C. Long-Term Results of 0.19mg Fluocinolone Acetonide Insert for Treatment of Non-Infectious Uveitis in Clinical Practice. *Ocul Immunol Inflamm*. 2023 Sep 1:1-5. doi: 10.1080/09273948.2023.2250431. Epub ahead of print. Impact factor (2022): 3,3

2. Krčmář L, Jäger I, Boudriot E, Hanken K, Gabriel V, Melcher J, Klimas N, Dengl F, Schmoelz S, Pinggen P, Campana M, Moussiopoulou J, Yakimov V, Ioannou G, Wichert S, DeJonge S, Zill P, Papazov B, de Almeida V, Galinski S, Gabellini N, Hasanaj G, Mortazavi M, Karali T, Hisch A, Kallweit MS, Meisinger VJ, Löhrs L, Neumeier K, Behrens S, Karch S, **Schworm B**, Kern C, Priglinger S, Malchow B, Steiner J, Hasan A, Padberg F, Pogarell O, Falkai P, Schmitt A, Wagner E, Keeser D, Raabe FJ. The multimodal Munich Clinical Deep Phenotyping study to bridge the translational gap in severe mental illness treatment research. *Front Psychiatry*. 2023 May 5;14:1179811. Impact factor (2022): 4,7
3. Keidel LF, **Schworm B**, Langer J, Luft N, Herold T, Hagenau F, Klaas JE, Priglinger SG, Siedlecki J. Scleral Thickness as a Risk Factor for Central Serous Chorioretinopathy and Pachychoroid Neovascularopathy. *J Clin Med*. 2023 Apr 24;12(9):3102. Impact factor (2022): 3,9
4. Hagenau F, Osterode EV, Klaas JE, Vogt D, Keidel LF, **Schworm B**, Siedlecki J, Mayer WJ, Kreutzer TC, Priglinger SG. Long-Term Results of Adjunct Autologous Platelet-Rich Plasma in Lamellar Macular Hole Surgery Showing Lasting Restoration of Foveal Anatomy. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 27;24(5):4589. Impact factor (2022): 5,6
5. Feldhaus L, Mayer WJ, Siedlecki J, **Schworm B**, Dirisamer M, Priglinger SG, Luft N. Myope multifokale Duett-Implantation zur Korrektur von Presbyopie und Myopie [Myopic multifocal duet implantation for the correction of presbyopia and myopia]. *Ophthalmologie*. 2022 Jul 14. German. doi: 10.1007/s00347-022-01692-6. Epub ahead of print. PMID: 35925353. Impact factor (2021): 1,174.

6. Mohr N, Dirisamer M, Siedlecki J, Mayer WJ, **Schworm B**, Harrant L, Priglinger SG, Luft N. Determinants of Subjective Quality of Vision After Phakic Intraocular Lens Implantation. *J Refract Surg.* 2022 May;38(5):280-287. Impact factor (2021): 3,255.
7. Hagenau F, Luft N, Nobl M, Vogt D, Klaas JE, **Schworm B**, Siedlecki J, Kreutzer TC, Priglinger SG. Improving morphological outcome in lamellar macular hole surgery by using highly concentrated autologous platelet-rich plasma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022 May;260(5):1517-1524. Impact factor (2021): 3,535.
8. Siedlecki J, Koenig S, Catarino C, Schaumberger MM, **Schworm B**, Priglinger SG, Rudolph G, von Livonius B, Klopstock T, Priglinger CS. Childhood versus early-teenage onset Leber's hereditary optic neuropathy: visual prognosis and capacity for recovery. *British Journal of Ophthalmology.* 2022 Feb 21:bjophthalmol-2021-320580. Impact factor (2021) 5,907.
9. Brantl V, **Schworm B**, Weber G, Schiefelbein J, Kreutzer TC, Michalakis S, Siedlecki J, Priglinger SG. Long-term ocular damage after recovery from COVID-19: lack of evidence at three months. *BMC Ophthalmol.* 2021 Dec 6;21(1):421. Impact factor: 2,086.
10. Keidel LF, Zwingelberg S, **Schworm B**, Luft N, Herold T, Priglinger SG, Siedlecki J. Pachychoroid disease and its association with retinal vein occlusion: a case-control study. *Scientific Reports* 2021 Oct 6;11(1):19854. Impact factor: 4,997.
11. Keidel L, Hohenfellner K, **Schworm B**, Priglinger S, Luft N, Priglinger C. Spectral domain optical coherence tomography-based retinochoroidal cystine crystal score: a window into infantile nephropathic cystinosis. *Britisch*

- Journal of Ophthalmology. 2021 Sep 16:bjophthalmol-2021-319612. Impact Faktor: 5,907.
12. Luft N, Siedlecki J, Reinking F, Mayer WJ, **Schworm B**, Kassumeh S, Priglinger SG, Dirisamer M. Impact of extreme (flat and steep) keratometry on the safety and efficacy of small incision lenticule extraction (SMILE). Sci Rep. 2021 Sep 8;11(1):17854. Impact factor: 4,997.
 13. Li Y, Schön C, Chen CC, Yang Z, Liegl R, Murenu E, **Schworm B**, Klugbauer N, Grimm C, Wahl-Schott C, Michalakis S, Biel M. TPC2 promotes choroidal angiogenesis and inflammation in a mouse model of neovascular age-related macular degeneration. Life Sci Alliance. 2021 Jun 28;4(8):e202101047. Impact factor: 5,781.
 14. Hagenau F, Nobl M, Vogt D, **Schworm B**, Siedlecki J, Kreutzer T, Luft N, Priglinger S. Highly Concentrated Autologous Platelet-Rich Plasma Restores Foveal Anatomy in Lamellar Macular Hole Surgery. Klin Monbl Augenheilkd. 2021 Aug;238(8):885-892. Impact factor: 0,742.
 15. Kern C, König A, Fu DJ, **Schworm B**, Wolf A, Priglinger S, Kortuem KU. Big data simulations for capacity improvement in a general ophthalmology clinic. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2021 May;259(5):1289-1296. Impact factor: 3,535.
 16. Keidel L, Elhardt C, Hohenfellner K, Priglinger S, **Schworm B**, Wertheimer C, Priglinger C, Luft N. Establishing an objective biomarker for corneal cystinosis using a threshold-based Spectral domain optical coherence tomography imaging algorithm. Acta Ophthalmol. 2021 Mar;99(2):e189-e195. Impact factor: 3,988.
 17. Siedlecki J, Koch C, **Schworm B**, Liegl R, Kreutzer T, Kortuem KU, Schumann R, Priglinger SG, Wolf A. Enlargement rate of geographic atrophy

- before and after secondary CNV conversion with associated anti-VEGF treatment. *BMC Ophthalmol.* 2021 Jan 5;21(1):4. Impact factor: 2,086.
18. Asani B, Siedlecki J, **Schworm B**, Mayer WJ, Kreutzer TC, Luft N, Priglinger SG. 3D Heads-Up Display vs. Standard Operating Microscope Vitrectomy for Rhegmatogenous Retinal Detachment. *Front Med (Lausanne).* 2020 Dec 22;7:615515. Impact factor: 5,093.
 19. Siedlecki J, Schmelter V, **Schworm B**, Mayer WJ, Priglinger SG, Dirisamer M, Luft N. Corneal wavefront aberrations and subjective quality of vision after small incision lenticule extraction. *Acta Ophthalmologica.* 2020. doi:10.1111/aos.14420. Impact factor: 3.761.
 20. Siedlecki J, Fischer C, **Schworm B**, Kreutzer TC, Luft N, Kortuem KU, Schumann RG, Wolf A, Priglinger SG. Impact of Sub-Retinal Fluid on the Long-Term Incidence of Macular Atrophy in Neovascular Age-related Macular Degeneration under Treat & Extend Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors. *Scientific Reports.* 2020;10(1):8036. Impact factor (2020): 4,380.
 21. Luft N, Siedlecki J, **Schworm B**, Kreutzer TC, Mayer WJ, Priglinger SG, Dirisamer M. Intraocular Lens Power Calculation after Small Incision Lenticule Extraction. *Scientific Reports.* 2020;10(1):5982. Impact factor (2020): 4,380.
 22. Siedlecki J, Schmelter V, Mayer WJ, **Schworm B**, Priglinger SG, Dirisamer M, Luft N. SMILE Versus Implantable Collamer Lens Implantation for High Myopia: A Matched Comparative Study. *Journal of Refractive Surgery.* 2020;36(3):150-159. Impact factor: 3.573.
 23. Kern C, Schiefelbein J, Fu DJ, **Schworm B**, Sim D, Herold T, Priglinger S, Kortuem K. Two Year Visual Acuity and Structural Outcomes in Patients with

Diabetic Macular Oedema Treated with Intravitreal Aflibercept - A Retrospective Cohort Study. *Clin Ophthalmol.* 2020 Feb 26;14:533-541. Impact factor: noch kein 2-Jahres Impact factor verfügbar.

24. Siedlecki J, Mohr N, Luft N, **Schworm B**, Keidel L, Priglinger SG. Effects of Flavanol-Rich Dark Chocolate on Visual Function and Retinal Perfusion Measured With Optical Coherence Tomography Angiography: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology.* 2019;137(12):1373–1379. Impact factor (2019): 6.198.

4.3 Kasuistiken/Case-Reports

1. Feldhaus L, Mayer WJ, Gerhardt M, Siedlecki J, **Schworm B**, Dirisamer M, Priglinger S, Luft N. Corneal Collagen Crosslinking (CXL) for Corneal Ectasia after Small Incision Lenticule Extraction (SMILE). *Klin Monbl Augenheilkd.* 2022 Nov;239(11):1354-1360. Impact factor (2021): 0,742
2. Keidel LF, **Schworm B**, Priglinger SG, Siedlecki J. Pachychoroid Neovascularopathy Disguising as Age-Related Macular Degeneration Treated by Spironolactone and Anti-VEGF Combination Therapy. *Case Rep Ophthalmol.* 2021 Apr 9;12(1):116-123. Impact-factor: Noch kein Impact factor verfügbar.

4.4 Übersichtsartikel/Reviews

1. Schworm B, Priglinger SG. Erkrankungen der Augen im hausärztlichen Alltag [Ocular diseases in primary care]. *MMW Fortschr Med.* 2021 Mar;163(Suppl 1):38-45. Impact factor: nicht verfügbar.
2. Siedlecki J, Brantl V, **Schworm B**, Mayer WJ, Gerhardt M, Michalakis S, Kreutzer T, Priglinger S. COVID-19: Ophthalmological Aspects of the SARS-

CoV 2 Global Pandemic. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*.
2020;237(5):675-680. Impact factor: 0.700

4.5 Buchkapitel

1. *Linsenchirurgie*; Kapitel „Systematische Übersicht zu Add-on Intraokularlinsen“, Herausgeber: Shajari, M.; Priglinger, S.G.; Kohnen, T.; Kreuzer, T.C.; Mayer, W.J.; 1. Auflage 2020, Springer-Verlag

4.6 Sonstige Veröffentlichungen

1. Siedlecki J, **Schworm B**, Priglinger SG. The Pachychoroid Disease Spectrum – and the Need for a Uniform Classification System. [Editorial] *Ophthalmology Retina*. 2019;3(12):1013-1015. Impact factor (2022): 4,5

5 Literaturverzeichnis (Eigen- und Fremdliteratur im Fließtext)

Dansingani, K. K., O. Gal-Or, S. R. Sadda, L. A. Yannuzzi and K. B. Freund (2018). "Understanding aneurysmal type 1 neovascularization (polypoidal choroidal vasculopathy): a lesson in the taxonomy of 'expanded spectra' - a review." Clin Exp Ophthalmol **46**(2): 189-200.

Fung, A. T., L. A. Yannuzzi and K. B. Freund (2012). "Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration." Retina **32**(9): 1829-1837.

Hiroe, T. and S. Kishi (2018). "Dilatation of Asymmetric Vortex Vein in Central Serous Chorioretinopathy." Ophthalmol Retina **2**(2): 152-161.

Imamura, Y., T. Fujiwara, R. Margolis and R. F. Spaide (2009). "Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy." Retina **29**(10): 1469-1473.

Keidel, L. F., B. Schworm, J. Langer, N. Luft, T. Herold, F. Hagenau, J. E. Klaas, S. G. Priglinger and J. Siedlecki (2023). "Scleral Thickness as a Risk Factor for Central Serous Chorioretinopathy and Pachychoroid Neovascularopathy." J Clin Med **12**(9).

Kishi, S., H. Matsumoto, S. Sonoda, T. Hiroe, T. Sakamoto and H. Akiyama (2018). "Geographic filling delay of the choriocapillaris in the region of dilated asymmetric vortex veins in central serous chorioretinopathy." PLoS One **13**(11): e0206646.

Matsumoto, H., J. Hoshino, R. Mukai, K. Nakamura, S. Kishi and H. Akiyama (2021). "Pulsation of anastomotic vortex veins in pachychoroid spectrum diseases." Sci Rep **11**(1): 14942.

Matsumoto, H., S. Kishi, R. Mukai and H. Akiyama (2019). "Remodeling of macular vortex veins in pachychoroid neovascularopathy." Sci Rep **9**(1): 14689.

Pang, C. E. and K. B. Freund (2015). "Pachychoroid neovascularopathy." Retina **35**(1): 1-9.

Schworm, B., J. Siedlecki, L. F. Keidel, T. R. Herold, N. Luft and S. G. Priglinger (2021). "Subthreshold laser therapy with a standardized macular treatment pattern in chronic central serous chorioretinopathy." Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **259**(11): 3271-3281.

Siedlecki, J., B. Schworm and S. G. Priglinger (2019). "The Pachychoroid Disease Spectrum-and the Need for a Uniform Classification System." Ophthalmol Retina **3**(12): 1013-1015.

Spaide, R. F., C. M. Gemmy Cheung, H. Matsumoto, S. Kishi, C. J. F. Boon, E. H. C. van Dijk, M. Mauget-Faysse, F. Behar-Cohen, M. E. Hartnett, S. Sivaprasad, T. Iida, D. M. Brown, J. Chhablani and P. M. Maloca (2022). "Venous overload choroidopathy: A hypothetical framework for central serous chorioretinopathy and allied disorders." Prog Retin Eye Res **86**: 100973.

van Dijk, E. H. C., S. Fauser, M. B. Breukink, R. Blanco-Garavito, J. M. M. Groenewoud, J. E. E. Keunen, P. J. H. Peters, G. Dijkman, E. H. Souied, R. E. MacLaren, G. Querques, S. M. Downes, C. B. Hoyng and C. J. F. Boon (2018). "Half-Dose Photodynamic Therapy versus High-Density Subthreshold Micropulse Laser Treatment in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy: The PLACE Trial." Ophthalmology **125**(10): 1547-1555.

Warrow, D. J., Q. V. Hoang and K. B. Freund (2013). "Pachychoroid pigment epitheliopathy." Retina **33**(8): 1659-1672.