



Bruno Falcomatà, Graziella Vaccaro, Livio Giulio Marco Franco

G.O.M. Azienda Ospedaliera "Bianchi, Melacrino, Morelli" Reggio Calabria

Il laser nel trattamento della CSC

Abstract: La corioretinopatia sierosa centrale (CSC) è una patologia retinica classicamente caratterizzata da un leakage focale dall'epitelio pigmentato con accumulo di fluido sottoretinico e sollevamento della retina neurosensoriale. Generalmente colpisce la popolazione maschile ed in età lavorativa (20-50 anni). L'attuale gestione della CSC va dalla osservazione, al trattamento laser, alla terapia fotodinamica, al trattamento intravitreale con anti-VEGF, alla terapia con antagonisti dei recettori mineralcorticoidi. Questa molteplicità di trattamenti fa intendere come non esista un generale consenso riguardo la scelta del più adeguato approccio terapeutico. Lo scopo di questo articolo è di valutare l'efficacia del trattamento laser della CSC in rapporto agli altri trattamenti.

Keywords: central serous chorioretinopathy; laser treatment; subthreshold laser

Introduzione

La CSC colpisce generalmente soggetti in età lavorativa prevalentemente di sesso maschile ed è considerata la quarta maggior causa di retinopatia [1]. I soggetti affetti si lamentano, dall'occhio interessato, di un annebbiamento visivo caratterizzato da uno scotoma centrale con metamorfopsie e/o micropsie, accompagnato da alterazioni della percezione dei colori e da un moderato shift ipermetropico [1-2]. Morfologicamente la CSC è caratterizzata da un sollevamento del neuroepitelio centrale per accumulo di fluido sottoretinico, accompagnato da un distacco e/o da rimaneggiamenti dell'epitelio pigmentato retinico (EPR).

L'angiografia retinica con fluoresceina (FAG) dimostra classicamente la presenza di un punto di perdita del colorante localizzato al di sotto del distacco del neuroepitelio (NSD: neurosen-

sory detachment). Meno frequentemente possono essere osservati più punti di perdita di colorante (leakage) o aree diffuse iperfluorescenti di rimaneggiamento dell'EPR [3-5] (Fig. 1).

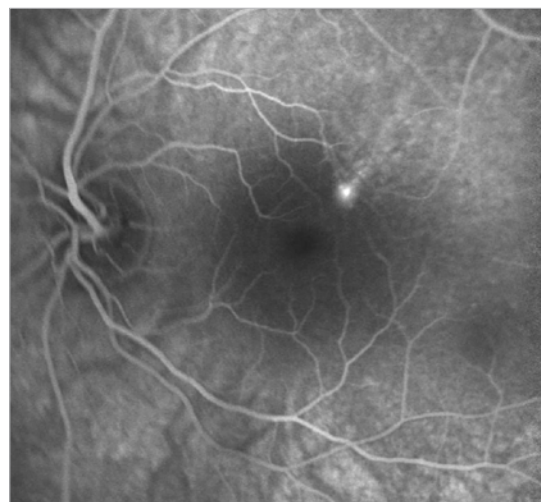


Figura 1 - FAG: area centrale di ipofluorescenza per effetto maschera del fluido sottoretinico, punto di leakage, che si evidenzia nella fase venosa, con area di rimaneggiamento dell'EPR.

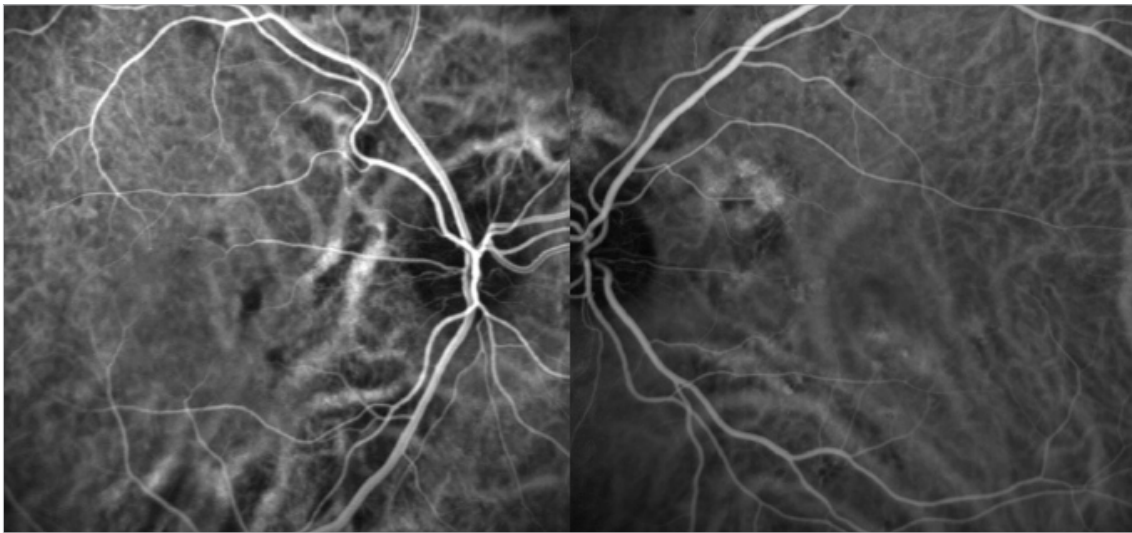


Figura 2 - ICG-A fasi precoci: difetti di perfusione coroideale e vasi venosi dilatati.

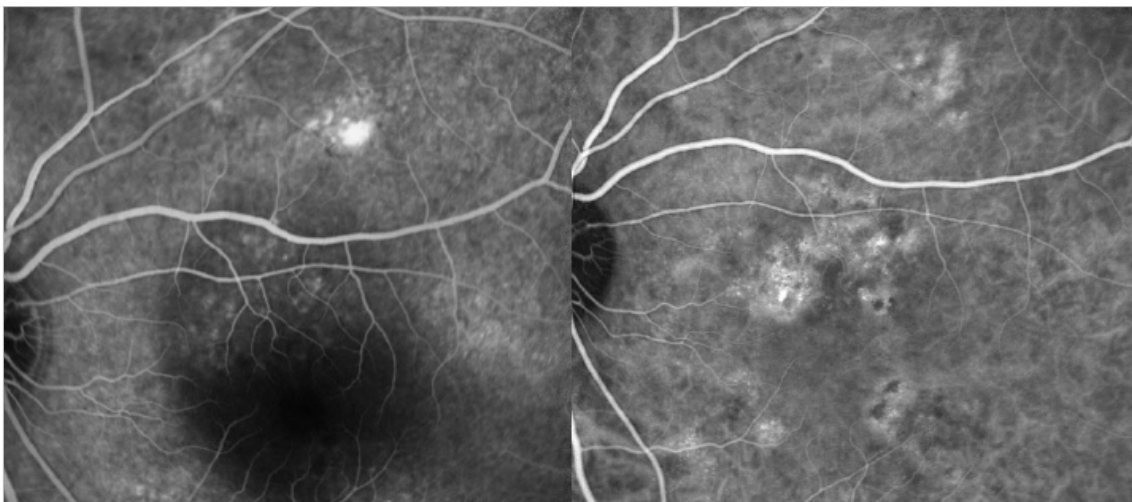


Figura 3 - ICG-A fasi tardive: aree di iperfluorescenza più diffuse che nella angiografia retinica con fluoresceina.

L'angiografia con verde di indocianina (ICG-A) permette la visualizzazione della vascolarizzazione coroideale e rileva, nella sua fase precoce, un ritardato riempimento delle arterie e della coriocapillare e, nelle fasi successive, un'evidente dilatazione dei grossi rami venosi, che conferma una stasi venosa ed una iperpermeabilità vascolare della coroide [6-8] (Fig 2-3).

L'esame OCT consente una dettagliata valutazione delle alterazioni dello strato dei fotorecettori e dell'EPR, come la presenza di un allungamento del segmento esterno dei fotorecettori (OS) all'interno dell'area di fluido sottoretinico che solleva il neuroepitelio, od anche di pic-

coli distacchi dell'EPR con ipertrofie ed atrofie dell'EPR, ed un ispessimento della coroide a livello dei grossi vasi coroideali [9-10] (Fig. 4).

Sebbene un singolo episodio di CSC acuto si risolva generalmente nel giro di 3-4 mesi [11-12], il fluido sottoretinico può riapparire nel 30-50% dei casi entro 12 mesi dal primo episodio e poi risolversi ancora spontaneamente (13). Nelle forme croniche di CSC (cCSC) il fluido sottoretinico persiste per più di 4 mesi ed è associato ad ampie aree di rimaneggiamento e scompenso dell'EPR ed a sindrome gravitazionale [14]. La persistenza di fluido sottoretinico è associata ad un progressivo deterioramento delle funzioni

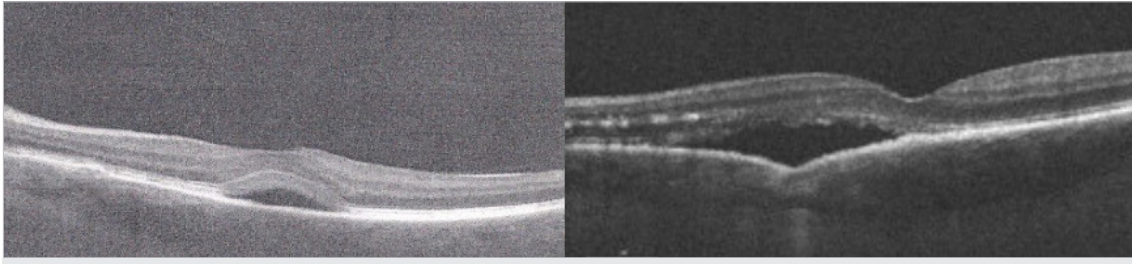


Figura 4 - OCT: sollevamento del neuroepitelio, allungamento del segmento OS, distrofie del EPR, invaginamento corioideale, pachicoroide.

dell'EPR con progressivo danno dei fotorecettori e conseguente riduzione visiva [2, 13,15].

Un'alterazione della funzione dell'EPR ed un aumento della permeabilità dei vasi coroideali sembra giochino un ruolo decisivo nell'accumulo di fluido sottoretinico. L'EPR è la sede della barriera ematoretinica esterna e nella CSC acuta il punto di leakage, che si osserva all'esame angiografico con fluoresceina, è considerato il sito del flusso di fluido che va dalla coroide allo spazio sottoretinico (16). Nella CSC cronica le aree di diffusa alterazione dell'EPR, che si osservano all'esame in autofluorescenza del fondo oculare ed all'esame angiografico con fluoresceina, spiegano l'indebolimento della barriera ematoretinica esterna e della funzione di pompa responsabili dell'accumulo di fluido sottoretinico [11, 14, 16]. L'eziopatogenesi di questa malfunzione dell'EPR non è ancora ben chiara. L'EPR può essere danneggiato da un aumento della pressione idrostatica nel compartimento coroideale causato da fattori infiammatori ed ischemici o da alterazioni ormonali. L'aumento della pressione idrostatica coroideale sarebbe tale da vincere la forza della barriera ematoretinica dell'EPR e portare ad un progressivo accumulo di fluido sottoretinico [10, 17].

Molti fattori contribuiscono alla manifestazione di una CSC. L'associazione di una personalità di tipo A con la manifestazione di una CSC è stata riportata diverse volte; una alterazione dell'equilibrio tra attività autonoma simpatica

e parasimpatica è stata descritta come causa di una possibile alterata regolazione del flusso coroideale da parte del sistema nervoso autonomo. Molto importante è poi il ruolo dei corticosteroidi; qualunque sia la via di somministrazione, gli steroidi sono stati associati ad un aumento in termini di comparsa, persistenza, recidiva e peggioramento delle manifestazioni cliniche associate alla CSC. Infine anche l'ipertensione e patologie cardiovascolari sono risultate frequentemente associate alla CSC, suggerendo che disfunzioni vascolari di più varia natura sono probabilmente responsabili delle alterazioni del flusso coroideale descritto nella CSC [18-19].

Sebbene non ci sia un generale consenso riguardo il trattamento più appropriato della CSC, diversi approcci sono utilizzati come l'osservazione, i diuretici, i trattamenti laser, la terapia fotodinamica (PDT), la terapia intravitreale con anti-VEGF e la terapia con antagonisti dei recettori mineralcorticoidi.

Il trattamento ideale dovrebbe essere capace di ottenere il riassorbimento del fluido sottoretinico, la correzione delle alterazioni legata alla iperpermeabilità vascolare coroideale, la restaurazione dell'integrità dello strato fotorecettoriale e dell'EPR. Il trattamento laser agisce principalmente sull'EPR, in particolare è la sua stimolazione termica che porta al reintegro della barriera ematoretinica, alla regolazione dei fattori di crescita, inclusi i fattori di permeabili-

tà, ed alla attivazione delle heat shock proteins (HSP). In particolare il trattamento laser della CSC può essere suddiviso in due tipi di trattamento: fotocoagulativo e sottosoglia/micropulsato. Lo scopo di questo articolo è di fornire una informazione sullo stato dell'arte del trattamento laser della CSC e, per quanto possibile, di confrontarlo con gli altri trattamenti.

Trattamento laser fotocoagulativo

La fotocoagulazione laser dei punti di perdita di colorante mostrati dall'angiografia a fluorescenza è stato il primo trattamento a dimostrarsi efficace nella gestione della CSC, in particolare della sua forma acuta. Il laser si esegue applicando da uno a tre spots delle dimensioni di 100 - 200 μ sul punto di diffusione di colorante, evidenziato alla FAG, fino ad ottenere un moderato sbiancamento. Il laser focalizzato sul punto di perdita a livello dell'EPR produce la fotocoagulazione e chiusura di tale punto. Modelli sperimentali mostrano che l'effetto riparativo viene dalle cellule dell'EPR adiacenti che migrano verso il punto fotocoagulato e così ripristinano la funzione di pompa dell'EPR dunque la barriera emoretinica. [20]. Studi controllati che hanno comparato la fotocoagulazione laser alla semplice osservazione, od a sham laser, hanno dimostrato una maggiore e più rapida risoluzione del NSD ottenuta dopo in media 8-10 settimane [21]. Il trattamento fotocoagulativo laser del punto di perdita pur essendo efficace nell'indurre il riassorbimento del fluido sottoretinico, produce però una cicatrice atrofica nel punto trattato che con il tempo tende ad ingrandirsi specialmente verso l'area maculare, se il trattamento è eseguito nelle sue vicinanze. Il trattamento fotocoagulativo laser del punto di perdita è indicato dunque per trattamenti extramaculari, quando cioè i punti individuati di leakage sono distanti più di 500 μ dalla fovea [21-22].

Subthreshold Micropulse Laser Treatment (SMLT)

Il concetto fondamentale è che la fotocoagulazione non ha mai dimostrato di essere l'indispensabile pre-requisito affinché il trattamento laser sia efficace ed inoltre è la sola causa di danno iatrogeno e delle complicazioni del trattamento laser. L'ipotesi è che l'effetto curativo del laser sia, non nella distruzione del tessuto, ma nella sua interazione termica che causa modificazioni biochimiche e fisiologiche nei tessuti trattati [23].

Il concetto di base del SMLT è di raggiungere una interazione termica efficace senza arrivare all'effetto fotocoagulativo e ciò si ottiene con un accurato controllo degli effetti termici. Il SMLT ottiene il controllo degli effetti termici dividendo un singolo impulso (envelope), in una sequenza di microimpulsi laser on separati da stati di laser off. Un esempio pratico di un tipico trattamento SMLT è il seguente: ogni singolo impulso di 200ms (envelope) viene diviso in 100 microimpulsi di 2 ms ognuno (periodo), se si applica un duty cycle del 5%, ogni periodo consiste di 0.1 ms di emissione laser (laser on) e di 1.9 ms di non emissione (laser off).

Questa sequenza intermittente di microimpulsioni aumenta ogni volta la temperatura delle cellule target dell'EPR in maniera sufficiente a denaturare una frazione delle proteine intracellulari ed il tempo off permette di mantenere la temperatura raggiunta al di sotto della soglia di morte cellulare. Secondo l'ipotesi di funzionamento del SMLT il danno provocato così dall'applicazione laser, senza produrre la morte cellulare, è la soglia di stress che attiva i meccanismi biologici di riparazione cellulare.

Il SMLT come il trattamento laser fotocoagulativo agisce a livello dell'EPR, ma il suo vantaggio è di attivare, tramite le HSP, la riparazione cellulare delle stesse cellule target che ripristinano

così la barriera ematoretinica. Un ulteriore vantaggio del SMLT è che essendo un trattamento non letale può essere fatto anche in prossimità della fovea od addirittura in sede transfoveale, e se necessario possono essere eseguite sessioni multiple nella stessa area [23-25].

Verma et al. [26] hanno comparato, in un trial clinico randomizzato, l'efficacia del trattamento micropulsato con laser a diodo (810nm) con il trattamento fotocoagulativo standard con argon laser. Lo studio riguardava pazienti con CSC acuta con sintomatologia inferiore ad 8 giorni e con un singolo punto di perdita. Il trattamento micropulsato con laser a diodo si è dimostrato un trattamento migliore rispetto al trattamento fotocoagulativo standard con argon laser in termini di velocità di recupero visivo e sensibilità al contrasto.

Molti altri studi hanno supportato l'evidenza dell'efficacia del SMLT nel ridurre il distacco del neuroepitelio nella CSC sia acuta che cronica [27-34]. Purtroppo la comparazione di tali studi è molto difficile per la estrema varietà dei criteri di inclusione, del tipo di laser utilizzato (diodo 810 nm o giallo 577 nm), dei parametri laser utilizzati (diametro, potenza, duty cycle e durata dell'impulso), e dell'area di applicazione degli spots (leaking points e aree di diffuso leakage, con o senza NSD con e senza risparmio, foveale, etc). È necessario dunque che La SMLT sia studiata con trials prospettici, randomizzati e controllati, con ben definiti criteri di inclusione e strategie di trattamento.

Una systematic review [35] ha preso in considerazione i 5 più importanti studi sul trattamento SMLT della CSC con un follow-up di almeno 12 mesi [30-34]. Negli occhi trattati con SMLT la best-corrected visual acuity (BCVA) migliorava significativamente in tutti gli studi con una risoluzione del NSD nel 67-100% dei pazienti che nella maggior parte dei casi si otteneva già

dopo 1 mese dal trattamento. Come da protocollo, in caso di ricorrenza o persistenza di NSD, il trattamento con SMLT veniva ripetuto per un numero medio di trattamenti che variava da 1 a 2,5. Indipendentemente dal tipo di laser utilizzato 577 o 810 nm, nessun danno retinico (cicatrice laser) o complicazione legata al trattamento (pucker maculare o CNV) è stata osservata nel periodo di follow-up.

Nonostante questi risultati estremamente positivi, anche in questi studi i protocolli di settaggio e di trattamento della CSC con SMLT sono estremamente variabili, per cui non è possibile individuare una tecnica di trattamento che effettivamente sia più adeguata delle altre. In ogni caso il SMLT sembra poter offrire una grande duttilità nelle procedure di trattamento e questo permette di adattarsi ai difficili contesti di questa patologia retinica con relativa sicurezza, anche nei trattamenti centrali che coinvolgono la fovea. Infine l'efficacia e l'assenza di ogni tipo di complicazione legata al trattamento, anche negli studi con follow-up più lungo, lo rendono un approccio terapeutico consigliabile anche in considerazione del decorso cronico della CSC e delle sue potenziali riacutizzazioni.

SMLT: Comparazione con altri trattamenti

La terapia fotodinamica con verteporfina (PDT) è utilizzata nel trattamento della CSC. In breve nella PDT la verteporfina, sostanza fotosensibilizzante, viene somministrata endovena per 10 minuti e dopo altri 5 minuti (periodo di diffusione) viene attivata, nell'area di trattamento, dall'irradiazione di un laser a diodo non termico della lunghezza d'onda di 689 nm, questo porta alla formazione di ossigeno reattivo capace di indurre stress ossidativi e morte cellulare con secondario danno vascolare. E' stato ipotizzato che la PDT provochi un danno diretto dell'endotelio della coriocapillare con conseguente oc-

clusione dei vasi della coriocalpillare che induce una ipoperfusione ed una riduzione della congestione e della permeabilità corioideale [36-37]. In letteratura tre recenti studi retrospettivi hanno paragonato l'efficacia del SMLT a 577 nm con half-fluence PDT or half-dose PDT [38-40]. I risultati in termini di miglioramento di acuità visiva e risoluzione del NSD erano simili tra PDT e SMLT, nonostante i differenti protocolli per la definizione dell'area da trattare con SMLT. I parametri di settaggio laser erano invece, in questi studi, quasi sovrapponibili, con diametro dello spot tra 100 e 200 m, durata di 200 ms con duty cycle 5%, e potenza selezionata provando il minimo sbiancamento in area sana e poi riducendola del 50%.

L'efficacia del SMLT e della half-dose PDT nella CSC è stata valutata anche in 3 trials clinici prospettici e randomizzati ma con corto follow-up. *Ho et al.* [41] hanno valutato i dati di 33 pazienti affetti da CSC cronica ed equamente divisi in un gruppo trattato con SMLT ed un altro trattato con HD-PDT con un follow-up di 6 mesi. Tutte e due i gruppi di trattamento hanno mostrato un significativo miglioramento della BCVA e della central retinal thickness (CRT), nessun dato veniva fornito sul numero di risoluzioni complete del NSD e sull'eventuale numero di recidive. Sulla stessa linea era lo studio di *Kretz et al.* con un follow-up di 4 mesi [42].

Il trial PLACE rappresenta il più grande studio multicentrico randomizzato che ha paragonato l'efficacia del HD-PDT e del SMLT in un follow-up di 6-8 mesi [43]. 80 pazienti sono stati divisi in due gruppi di trattamento, uno trattato con half-dose PDT ed il secondo trattato con SMLT.

Al controllo finale entrambi i gruppi hanno mostrato un miglioramento nella BCVA e nel NEI-VFQ25 che risultava equivalente nei 2 gruppi. Dal punto di vista anatomico il gruppo HD-PDT mostrava una percentuale più alta di comple-

te risoluzioni del NSD rispetto al gruppo SMLT (67.2% versus 28.8%) e un più significativo incremento della sensibilità maculare. Si sono registrate nel follow-up recidive nel 5% dei pazienti trattati con half-dose PDT e nell'1,3% dei pazienti trattati con SMLT. Nessuna complicazione dovuta al trattamento si è registrata nei 2 gruppi. Vista la significativamente più alta percentuale di pazienti che otteneva una risoluzione del SRD ed un miglioramento funzionale, gli autori hanno concluso che la HD-PDT è superiore al SMLT nel trattamento della CSC.

Dopo la pubblicazione dei dati però il PLACE trial è stato oggetto di molte critiche perchè la metodologia usata per l'applicazione del SMLT non è stata considerata appropriata [44-45]. L'International Retinal Laser Society ha recentemente stilato semplici linee guida per ottimizzare l'applicazione del SMLT [46], specificando chiaramente che è necessario un trattamento che copra l'intera area maculare estesa tra le arcate vascolari con spots di laser contigui (trattamento panmaculare) per evitare ogni possibilità di undertreatment. Un clinical trial è attualmente in corso (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04410861) per valutare l'efficacia del trattamento panmaculare con SMLT nella CSC.

Recente è l'uso di eplerenone o spironolattone nel trattamento della CSC. Nella complessa e multifattoriale patogenesi della CSC un ruolo importante ha assunto recentemente l'ipotesi di una aumentata sensibilità del circolo corioideale all'azione dei mineralcorticoidi ed in molti studi è stata suggerita l'efficacia del trattamento con spironolattone o eplerenone della CSC cronica. Esiste un solo studio clinico di tipo retrospettivo che compara l'efficacia dell'eplerenone e del SMLT in un gruppo di 48 occhi con CSC cronica [47]. In questo studio, nel gruppo di pazienti trattato con eplerenone questo veniva somministrato alla dose di 25 mg al giorno per

un mese e poi di 50 mg al giorno per 3 mesi. Per il gruppo SMLT veniva usato un laser 577nm e veniva trattata ogni area di iperpermeabilità coroideale, ogni punto di perdita e ogni zona di scompenso dell'EPR con i seguenti parametri: 5% di duty cycle, 200 ms, 100m di spot. Dopo un follow up medio di otto mesi per il gruppo SMLT e di 4 mesi e mezzo per quello trattato con eplerenone, una completa risoluzione del NSD veniva ottenuta nel 42.8% degli occhi trattati con SMLT e nel 20 % di quelli trattati con eplerenone; un lieve miglioramento della BCVA di 0.14 LogMar nel gruppo SMLT ed un leggero peggioramento di 0.05 LogMar negli occhi trattati con eplerenone. La conclusione degli autori di una sostanziale equivalenza di efficacia dei due trattamenti risulta sicuramente opinabile e certamente il breve follow-up di studio degli occhi trattati con eplerenone non permette un'adeguata valutazione della proporzione di successo nella risoluzione del NSD da comparare al gruppo trattato con SMLT.

La terapia intravitreale con anti-VEGF è stata utilizzata anche nella CSC non complicata da membrana neovascolare coroideale [48]. Sebbene non ci sia evidenza che la CSC sia accompagnata da un alto titolo intravitreale di VEGF, molti autori ipotizzano che l'uso di terapia intravitreale con anti-VEGF potrebbe regolarizzare l'iperpermeabilità dei vasi coroideali che caratterizza la CSC. *Koss et al.* hanno comparato l'efficacia del Bevacizumab intravitreale con il SMLT in uno studio prospettico, randomizzato e controllato con follow-up di 10 mesi [49]. Un totale di 52 occhi venivano randomizzati in 3 gruppi, uno (16 occhi) trattato con SMLT, il secondo (10 occhi) trattato con bevacizumab, ed il terzo (26 occhi) nel gruppo di controllo non trattato. Al termine dello studio il gruppo trattato con SMLT mostrava un aumento medio di BCVA di 6 lettere, negli altri 2 gruppi si aveva una ridu-

zione media di 1 lettera (bevacizumab group) e di 2 lettere (control group). Infine gli autori non hanno valutato la percentuale di risoluzione del NSD ma l'entità del leakage residuo. In dettaglio alla fine dello studio il leakage residuava in maniera significativa solo nel 12,5% degli occhi trattati con SMLT, mentre era del 60% nel gruppo trattato con Bevacizumab e del 92% nel gruppo di controllo.

Conclusioni

Il trattamento laser della CSC si è dimostrato efficace nel trattamento della CSC sia se usato come trattamento fotocoagulativo che come SMLT non recante danni al tessuto retinico. I due trattamenti hanno range di applicazione diversi, più limitato il trattamento fotocoagulativo laser alle forme di CSC, in particolare acute, la cui genesi è riconosciuta in ben individuati punti di leakage distanti oltre 500µ dalla fovea, esteso invece a tutte le altre forme il SMLT a meno che non ci sia già una atrofia dell'EPR.

Recentemente una evoluzione del trattamento laser SMLT si sta avendo con una nuova classe di laser chiamata "selective retinal laser treatments" (SRT). Sono laser che agiscono con impulsi singoli o micropulsati della durata di microsecondi o nanosecondi focalizzati sull'EPR le cui cellule ricevono un impulso tramite un danno diretto dei loro melanosomi che assorbono preferenzialmente la radiazione laser. Il danno provocato induce l'attivazione dei geni ECM che inducono la produzione dei fattori di guarigione e che sono responsabili dell'effetto terapeutico del trattamento [50-52]. È essenziale, per qualsiasi laser sottosoglia individuare parametri laser che non causino danni ai tessuti ma che siano sufficienti ad avere un effetto terapeutico. Questi nuovi laser sono integrati con un detector capace di riconoscere e riprodurre il segnale optoacustico dato dall'espansione di microbolle

all'interno delle cellule EPR target che sono il segnale dell'ottenuto danno cellulare. Il segnale optoacustico rilevato proverebbe il danno non visibile causato da ogni singolo impulso laser sulle cellule dell'EPR target e costituirebbe l'endpoint del trattamento [50].

Il trattamento laser della CSC si è evoluto nel tempo dall'uso dei laser fotocoagulativi convenzionali al SMLT e agli ultimi laser selettivi sotto-

soglia che risparmiano il tessuto retinico. Infine il SMLT ha dimostrato in letteratura e nell'uso pratico di avere una efficacia quattomeno equivalente ed in molti casi superiore a quella degli altri trattamenti attualmente in uso. La sua versatilità d'uso e la sua ripetibilità senza significativi rischi di danno tessutale o di degenerazione atrofica la rendono una opzione di prima scelta nel trattamento della CSC.

REFERENCES

1. Gass JD: Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol* 1967;63(suppl):1-139
2. Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prunte C, Larsen M: Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008;86:126-145.
3. Yannuzzi LA, Freund KB, Goldbaum M, Scassellati-Sforzolini B, Guyer DR, Spaide RF, Maberley D, Wong DWK, Slakter JS, Sorenson JA, Fisher YL, Orlock DA: Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2000;107:767-777.
4. Burumcek E, Mudun A, Karacorlu S, Arslan MO: Laser photocoagulation for persistent central serous retinopathy: results of longterm follow-up. *Ophthalmology* 1997;104: 616-622.
5. Yamada K, Hayasaka S, Setogawa T: Fluoresceinangiographic patterns in patients with central serous chorioretinopathy at the initial visit. *Ophthalmologica* 1992;205:69-76
6. Piccolino FC, Borgia L: Central serous chorioretinopathy and indocyanine green angiography. *Retina* 1994;14:231-242.
7. Piccolino FC, Borgia L, Zinicola E, Zingirian M: Indocyanine green angiographic findings in central serous chorioretinopathy. *Eye* 1995; 9:324-332.
8. Spaide RF, Hall L, Haas A, et al: Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* 1996;16:203-213.
9. Ferrara D, Mohler KJ, Waheed N, Adhi M, Liu JJ, Grulkowski I, Kraus MF, Baumal C, Hornegger J, Fujimoto JG, Duker JS: En face enhanced depth swept-source optical coherence tomography features of chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2014;121:719-726
10. Yannuzzi LA: Central serous chorioretinopathy: a personal perspective. *Am J Ophthalmol* 2010;149:361-363.
11. Gilbert CM, Owens SL, Smith PD, Fine SL: Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 815-820
12. Loo RH, Scott IU, Flynn HW Jr, Gass JD, Murray TG, Lewis ML, Rosenfeld PJ, Smiddy WE: Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2002;22:19-24
13. Levine R, Brucker AJ, Robinson F: Long-term follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy by fluorescein angiography. *Ophthalmology* 1989;96:854-859
14. Negi A, Marmor MF: Experimental serous retinal detachment and focal pigment epithelial damage. *Arch Ophthalmol* 1984;102:445- 449.
15. Bujarborua D: Long-term follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy without laser. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79: 417-421
16. Benjamin Nicholson et al. *Surv Ophthalmol.* 2013 March ; 58(2): 103-126
17. Daruich A, Matet A, Dirani A, Bousquet E, Zhao M, Farman N, Jaisser F, Behar-Cohen F: Central serous chorioretinopathy: recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res* 2015;48:82-118
18. Haimovic R. et al. *Ophthalmology* 2003, 110:698-703,
19. Bouzas EA et al. *Surv Ophthalmol.*2002,47:431-448
20. Leaver P, Williams C: Argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1979;63:674- 677
21. Lim JW, Kang SW, Kim Y-T, Chung SE, Lee SW: Comparative study of patients with central serous chorioretinopathy undergoing focal laser photocoagulation or photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2011;95: 514-517.

22. Leaver, P.; Williams, C. Argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 1979, 63, 674–677.
23. Yu, AK; Merrill, KD; Truong, SN; Forward, KM; Morse, LS; Telander, DG. *IOVS* 2013;54:2216-24
24. Ogata N, Tombran-Tink J, Jo N, Mrazek D, Matsumura M. *Am J Ophthalmol* 2001;132:427-9.
25. Binz, N, Graham, CE, Simpson, K, Lai, YK, Shen, WY, Lai, CM, Speed, TP, Rakoczy, PE. *FASEB J* 2006;20:383-5.
26. 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;4:15
27. Yadav, N.K.; Jayadev, C.; Mohan, A.; Vijayan, P.; Battu, R.; Dabir, S.; Shetty, B.; Shetty, R. Subthreshold micropulse yellow laser (577 nm) in chronic central serous chorioretinopathy: Safety profile and treatment outcome. *Eye* 2015, 29, 258–264.
28. Chen, S.N.; Hwang, J.F.; Tseng, L.F.; Lin, C.J. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy with juxtafoveal leakage. *Ophthalmology* 2008, 115, 2229–2234.
29. Scholz, P.; Ersoy, L.; Boon, C.J.; Fauser, S. Subthreshold micropulse laser (577 nm) treatment in chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica* 2015, 234, 189–194.
30. Lanzetta, P.; Furlan, F.; Morgante, L.; Veritti, D.; Bandello, F. Nonvisible subthreshold micropulse diode laser (810 nm) treatment of central serous chorioretinopathy: A pilot study. *Eur. J. Ophthalmol.* 2008, 18, 934–940.
31. Kim, J.Y.; Park, H.S.; Kim, S.Y. Short-term efficacy of subthreshold micropulse yellow laser (577 nm) photocoagulation for chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015, 253, 2129–2135.
32. Luttrull, J.K. Low-intensity/high-density subthreshold diode micropulse laser for central serous chorioretinopathy. *Retina* 2016, 36, 1658–1663.
33. Işık, M.U.; Değirmenci, M.F.K.; Sağlık, A. Efficacy of the subthreshold micropulse yellow wavelength laser photostimulation in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy. *Int. J. Ophthalmol.* 2020, 13, 1404–1410.
34. Arsan, A.; Kanar, H.S.; Sonmez, A. Visual outcomes and anatomic changes after sub-threshold micropulse yellow laser (577 nm) treatment for chronic central serous chorioretinopathy: Long-term follow-up. *Eye (Lond)* 2018, 32, 726–733
35. Battaglia Parodi M et al. *Pharmaceuticals* 2020, 13, 359;
36. Battaglia Parodi M, Da Pozzo S, Ravalico G: Photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003;23:235– 237
37. Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, Spaide RF, Costa D, Huang SJ, Klancnik JM Jr, Aizman A: Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina* 2003;23:288–298
38. Scholz, P.; Altay, L.; Fauser, S. Comparison of subthreshold micropulse laser (577 nm) treatment and half-dose photodynamic therapy in patients with chronic central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)* 2016, 30, 1371–1377.
39. Özmert, E.; Demirel, S.; Yanik, Ö.; Batioğlu, F. Low-Fluence Photodynamic Therapy versus Subthreshold Micropulse Yellow Wavelength Laser in the Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *J. Ophthalmol.* 2016, 2016, 3513794.
40. Roca, J.A.; Wu, L.; Fromow-Guerra, J.; Rodríguez, F.J.; Berrocal, M.H.; Rojas, S.; Lima, L.H.; Gallego-Pinazo, R.; Chhablani, J.; Arevalo, J.F.; et al. Yellow (577 nm) micropulse laser versus half-dose verteporfin photodynamic therapy in eyes with chronic central serous chorioretinopathy: Results of the Pan-American Collaborative Retina Study (PACORES) Group. *Br. J. Ophthalmol.* 2018, 102, 1696–1700.
41. Ho, M.; Lai, F.H.P.; Ng, D.S.C.; Lu, L.P.L.; Chen, L.J.; Mak, A.C.Y.; Yip, Y.; Cheung, C.; Young, A.L.; Brelen, M. Analysis of choriocapillary perfusion and choroidal layer changes in patients with chronic central serous chorioretinopathy randomised to micropulse laser or photodynamic therapy. *Br. J. Ophthalmol.* 2020, Epub ahead of print, doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316076.
42. Kretz, F.T.; Beger, I.; Koch, F.; Nowomiejska, K.; Auffarth, G.U.; Koss, M.J. Randomized Clinical Trial to Compare Micropulse Photocoagulation Versus Half-dose Verteporfin Photodynamic Therapy in the Treatment of Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retin.* 2015, 46, 837–843, doi:10.3928/23258160-20150909-08.
43. Van Dijk, E.H.; Fauser, S.; Breukink, M.B.; Blanco-Garavito, R.; Groenewoud, J.M.; Keunen, J.E.; Peters, P.J.; Dijkman, G.; Souied, E.H.; MacLaren, R.E.; et al. Half-dose photodynamic therapy versus high-density subthreshold micropulse laser treatment in patients with chronic central serous chorioretinopathy: The PLACE trial. *Ophthalmology* 2018, 125, 1547–1555.
44. Battaglia Parodi, M.; Iacono, P. Re: Van Dijk et al.: Half-dose photodynamic therapy versus high-density subthreshold micropulse laser treatment in patients with chronic central serous chorioretinopathy: The PLACE trial (*Ophthalmology* 2018, 125, 1547–1555). *Ophthalmology* 2019, 126, e29–e30, doi:10.1016/j.ophtha.2018.11.004.
45. Luttrull, J.K. Comment on: Focal and Diffuse Chronic Central Serous Chorioretinopathy Treated with Half-Dose Photodynamic Therapy or Subthreshold Micropulse Laser: PLACE Trial Report No. 3. *Am. J. Ophthalmol.* 2020, 212, 186–187.
46. Keunen, J.E.E.; Battaglia Parodi, M.; Vujosevic, S.; Luttrull, J.K. International Retinal Laser Society Guidelines for Subthreshold Laser Treatment. *Translational Vision Science and Technology.* 2020, 9, 15, doi:https://doi.org/10.1167/tvst.9.9.15.

47. Vignesh, T.P.; Maitray, A.; Sen, S.; Chakrabarti, A.; Kannan, N.B.; Ramasamy, K. Subthreshold Micro-Pulse Yellow Laser and Eplerenone Drug Therapy in Chronic Central Serous Chorio-Retinopathy Patients: A Comparative Study. *Semin. Ophthalmol.* 2020, 35, 237–245, Epub 2020 Aug 27, doi:10.1080/08820538.2020.1809682.
48. Nawaiseh I, Halawa A, Alardah D. Intravitreal ranibizumab in the management of acute central serous chorioretinopathy. *Int J Clin Exp Ophthalmol.* 2017; 1: 049-054
49. Koss, M.J.; Beger, I.; Koch, F.H. Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation versus intravitreal injections of bevacizumab in the treatment of central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)* 2012, 26, 307–314, Epub 2011 Nov 11, doi:10.1038/eye.2011.282
50. Elsner, H.; Pörksen, E.; Klatt, C.; Bunse, A.; Theisen-Kunde, D.; Brinkmann, R.; Birngruber, R.; Laqua, H.; Roeder, J. Selective retina therapy in patients with central serous chorioretinopathy. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2006, 244, 1638–1645
51. Kang, S.; Park, Y.G.; Kim, J.R.; Seifert, E.; Theisen-Kunde, D.; Brinkmann, R.; Roh, Y.J. Selective Retina Therapy in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy: A Pilot Study. *Medicine (Baltimore).* 2016, 95, e2524.
52. Framme, C.; Walter, A.; Berger, L.; Prahs, P.; Alt, C.; Theisen-Kunde, D.; Kowal, J.; Brinkmann, R. Selective Retina Therapy in Acute and Chronic-Recurrent Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmologica* 2015, 234, 177–188