

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Netzhautcharakteristika nach einer Krebserkrankung im Kindesalter

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Tamara Elisabeth Jäger
aus Pirmasens

Mainz, 2021

Tag der Promotion:

07. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IX
TABELLENVERZEICHNIS	XI
1 EINLEITUNG	1
2 LITERATURDISKUSSION	3
2.1 Kinderkreberkrankungen	3
2.1.1 Einführung und Epidemiologie	3
2.1.2 Leukämien.....	4
2.1.3 ZNS-Tumore	6
2.1.4 Lymphome	8
2.2 Prognose und Langzeitfolgen von Kreberkrankungen bei Kindern	10
2.3 Anatomie des Auges	15
2.3.1 Embryologie des Auges, insbesondere der Netzhaut	16
2.3.2 Anatomie der Netzhaut.....	18
2.3.3 Anatomie der Papille.....	19
2.3.4 Anatomie der Makula lutea.....	20
2.3.5 Anatomie der retinale Gefäßstruktur	21
2.3.6 Anatomie der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht	22
2.4 Untersuchungsmöglichkeiten der Netzhaut	24
2.4.1 Fotodokumentation mittels Funduskamera	24
2.4.2 Computerassistierte statische Gefäßanalyse	25
2.4.3 Optische Kohärenztomographie.....	28
2.4.4 Spectral-Domain-Optische Kohärenztomografie.....	29
2.5 Pathologische Veränderungen der Netzhautgefäße und der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht	31
2.5.1 Pathophysiologische Veränderungen der Netzhautgefäße	31
2.5.2 Einfluss kardiovaskulärer Erkrankungen auf die Netzhautgefäße	33
2.5.3 Einfluss der Kreberkrankung auf die Netzhautgefäße	35

2.5.4	Pathologische Veränderungen der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht	38
2.5.5	Einfluss einer Krebserkrankung auf die peripapilläre retinale Nervenfaserschicht	39
3	MATERIAL UND METHODEN	42
3.1	Die CVSS-Studie	42
3.1.1	Studiendesign und Ziele	42
3.1.2	Studienpopulation.....	42
3.1.3	Erhobene Daten und Messungen.....	43
3.2	Die Gutenberg Gesundheitsstudie	44
3.2.1	Studiendesign und Ziele	44
3.2.2	Studienpopulation.....	45
3.2.3	Erhobene Daten und Messungen.....	45
3.3	Datenschutz und Einwilligung der CVSS- und der GHS-Studie.....	46
3.4	Ophthalmologische Untersuchungen	47
3.5	Ablauf (SOP) der Fundusfotografie	48
3.5.1	Auswertung der Fundusfotografien	49
3.5.2	Ablauf der Auswertung der Bilder mit VesselMap II®	50
3.5.3	Bewertungsgrundlage für VesselMap II®	52
3.6	Ablauf der optischen Kohärenztomographie.....	54
3.6.1	Auswertung der OCT-Scans	55
3.7	Anthropometrische und systemische Parameter.....	56
3.8	Statistische Auswertung	57
3.8.1	Statistische Auswertung der retinalen Gefäßmessungen.....	58
3.8.2	Statistische Auswertung der retinalen peripapillären Nervenfaserschichtdicke	60
4	ERGEBNISSE.....	63
4.1	Beschreibung der gesamten CVSS-Studienpopulation	63
4.2	CVSS-Subkohorte mit retinaler Gefäßmessung	64
4.2.1	Non-Responder-Analyse in Bezug auf die retinale Gefäßmessung der CVSS-Studie	67
4.2.2	Vergleich der CVSS-Subkohorte mit Netzhautgefäßmessung nach Krebserkrankungsgruppen	69
4.2.3	Retest-Reliabilität der retinalen Gefäßmessungen.....	70
4.3	Vergleich der CVSS- mit der GHS-Kohorte	72
4.3.1	Sensitivitätsanalyse	73

4.4	Deskriptive Statistik: Retinale Gefäßanalyse	75
4.4.1	Beziehung des retinalen Zentralarterienäquivalents zum Alter	75
4.4.2	Beziehung des retinalen Zentralvenenäquivalents zum Alter	77
4.4.3	Beziehung des arterio-venösen Verhältnis zum Alter	79
4.5	Assoziationsanalysen der retinalen Gefäßmessungen	81
4.5.1	Veränderungen der retinalen Gefäßäquivalente in der CVSS-Kohorte.....	81
4.5.2	Veränderungen der retinalen Gefäßäquivalente der verschiedenen Krebserkrankungsgruppen im Vergleich zur GHS-Kohorte	83
4.5.3	Veränderungen der retinalen Gefäßäquivalente der CVSS-Kohorte in Abhängigkeit der durchgeführten Therapie	86
4.5.4	Veränderungen der retinalen Gefäßäquivalente der verschiedenen Krebserkrankungsgruppen im Vergleich zur Leukämie-Gruppe	91
4.5.5	Veränderungen der retinalen Gefäßäquivalente der verschiedenen Krebserkrankungsgruppen im Vergleich zur Leukämie-Gruppe und der Therapie	94
4.6	CVSS-Subkohorte mit peripapillärer retinaler Nervenfaserschichtmessung	96
4.6.1	Non-Responder-Analyse in Bezug auf die peripapillären retinalen Nervenfaserschicht- Messung der CVSS-Studie	97
4.7	Deskriptive Statistik: peripapilläre retinale Nervenfaserschicht	98
4.7.1	Verteilung der peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke innerhalb der CVSS-Kohorte	98
4.7.2	Beziehung der peripapilläre retinale Nervenfaserschicht zum Alter	100
4.7.3	Vergleich der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht der verschiedenen Krebserkrankungsgruppen	101
4.8	Vergleich der retinalen peripapillären Nervenfaserschicht der CVSS- mit der GHS- Kohorte	102
4.8.1	Veränderung der retinalen peripapillären Nervenfaserschicht der verschiedenen Krebserkrankungsgruppen im Vergleich mit der GHS- Kohorte	103
4.9	Assoziationsanalysen der retinalen peripapillären Nervenfaserschicht innerhalb der CVSS-Kohorte	104
4.9.1	Vergleich der retinalen peripapillären Nervenfaserschicht der verschiedenen Krebserkrankungsgruppen mit der Lymphomgruppe	104
4.9.2	Vergleich der retinalen peripapillären Nervenfaserschicht in Abhängigkeit der angewandten Therapie	105
4.9.3	Vergleich der retinalen peripapillären Nervenfaserschicht der ZNS-Tumorgruppe in Abhängigkeit der angewandten Therapie	107
4.9.4	Vergleich der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht spezieller Krebserkrankungsgruppen in Abhängigkeit der angewandten Therapie	109
4.9.5	Vergleich der einzelnen Abschnitte retinalen peripapillären Nervenfaserschicht der CVSS- Kohorte	111

5	ERGEBNISDISKUSSION	115
5.1	Zusammenhang einer zurückliegenden Krebserkrankung im Kindesalter mit den Netzhautgefäßen	115
5.1.1	Zusammenhang einer zurückliegenden Krebserkrankung im Kindesalter und dem retinalen Zentralarterienäquivalent	117
5.1.2	Zusammenhang einer zurückliegenden Krebserkrankung im Kindesalter und dem retinalen Zentralvenenäquivalent	121
5.1.3	Zusammenhang einer zurückliegenden Krebserkrankung im Kindesalter und dem arterio-venösen Verhältnis.....	124
5.2	Zusammenhang einer Krebserkrankung im Kindesalter und der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke	126
5.2.1	Zusammenhang einer Krebserkrankung im Kindesalter und den Sektoren der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht	130
5.3	Limitationen der Studie	132
5.3.1	Limitationen des Studiendesigns.....	132
5.3.2	Limitationen der ophthalmologischen Untersuchungen	133
6	ZUSAMMENFASSUNG	135
7	LITERATURVERZEICHNIS	137
8	ANHANG.....	151
	DANKSAGUNGEN.....	XIII
	TABELLARISCHER LEBENS LAUF	XIV

Abkürzungsverzeichnis

A

ALL · Akute lymphatische Leukämie

AMD · Altersabhängigen Makuladegeneration

AML · Akute myeloische Leukämie

ARA-C · Cytarabin

ARIC-Studie · Arteriosclerosis Risk in Communities Study

ART -Funktion · engl. Automatic real-time function, automatische Echtzeit-Funktion

ASP · Asparaginase

AVR · arterio-venöses Verhältnis auch A/V-Verhältnis

B

BCNU · Bis-Chlorethyl-Nitroso Urea

BDES · Beaver Dam Eye Study

BMES · Blue Mountain Eye Study

BMI · Body-Mass-Index

C

CCS · engl. Childhood Cancer Survivor, Überlebender einer Krebserkrankung im Kindesalter

CPM · Cyclophosphamid

CRAE · engl. Central Retinal Arterial Equivalent, Zentralarterienäquivalent

CRVE · engl. Central Retinal Vein Equivalent, Zentralvenenäquivalent

CVSS · Cardiac and Vascular late Sequelae in long-term Survivors of Childhood Cancer

D

DEXA · Dexamethason

DNR · Daunorubicin

DOX · Doxorubicin

E

et al. · lat. et alii (m), et aliae (f) oder et alia (n), entspricht dem deutschen Kürzel „u. a.“ = „und andere“

G

GCL · engl. Ganglion Cell Layer, Ganglienzellschicht

GCP · engl. Good clinical practice, Gute klinische Praxis

GEP · Gute epidemiologische Praxis

GHS · Gutenberg Health Study, Gutenberg-Gesundheitsstudie

GPOH · Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Gy · Gray

H

HIV · Humane Immundefizienz-Virus

I

ICCC-3 · *International Classification of Childhood Cancer 3rd edition*, internationale Klassifikation von Kinderkrebserkrankung, 3. Edition

ILM · engl. Inner Limiting Membran, Innere Grenzmembran

INL · engl. Inner Nuclear Layer, Innere Körnerschicht

IPL · engl. Inner Plexiform Layer, Innere plexiforme Schicht

L

LOESS-Kurve · engl. *Locally estimated scatterplot smoothing-Kurve*, lokal geschätzte Scatterplot Glättungs-Kurve

M

MCI · engl. Mild Cognitive Impairment, leichte kognitive Beeinträchtigung

MESA · Multi-Ethnic-Study of Atherosclerosis

MIT · Massachusetts Institute of Technology

MP · 6-Mercaptopurin

MTX · Methotrexat

N

N · nasal

NHL · Non-Hodgkin-Lymphom

NI · nasal inferior

NLPHL · Nodulär Lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom

nm · Nanometer

NORFACE · Neuro-Ophthalmology Research At Fundació ACE

NS · nasal superior

O

OCT · engl. Optical Coherence Tomography, Optische Kohärenztomographie

OLM · engl. Outer Limiting Membrane, Äußere Grenzmembran

ONL · engl. Outer Nuclear Layer, Äußere Körnerschicht

OPL · engl. Outer Plexiform Layer, Äußere plexiforme Schicht

OR · Odds Ratio

P

PRED · Prednisolon

R

RNFL oder pRNFL · engl. (Peripapillary) Retinal Nerve Fiber Layer, (peripapilläre) retinale Nervenfaserschicht

RPE · engl. Retinal Pigment Epithelium, Pigmentepithelschicht

S

SJLIFE · St. Jude Lifetime Cohort

T

T · temporal

TD-OCT · Time Domain-OCT

TG · Thioguanin

TI · temporal inferior

TIA · Transitorische ischämische Attacke

TS · temporal superior

V

V · Vena

VCR · Vincristin

W

WHO · engl. World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation

Z

ZNS · Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anstieg der Überlebensrate von Kindern und Jugendlichen mit bösartigen Erkrankungen modifiziert nach Creutzig et al. _____	11
Abbildung 2: Zeitliche Einteilung der Strahlenfolgen am Gehirn _____	14
Abbildung 3: Darstellung der Papille im Infrarot-Bild, sowie Markierung der Position des papillären OCT-Scans (grüner Kreis) _____	20
Abbildung 4: Beispiel einer OCT-Aufnahme _____	24
Abbildung 5: Fundusfotografie (Normalbefund) _____	25
Abbildung 6: Schematische Funktionsweise der optischen Kohärenztomographie _____	29
Abbildung 7: Beispiele für die Graduierung der Fundusfotografien _____	50
Abbildung 8: Beschreibung der Auswertung der Fundusfotografien mittels VesselMap II® _____	52
Abbildung 9: Beispiele für Fehler bei der Bildbewertung _____	54
Abbildung 10: Beispiele für OCT-Scans: links gut Qualität, rechts dezentriert _____	56
Abbildung 11: Flowchart zur fehlenden retinalen Gefäßanalyse der CVSS-Teilnehmer _____	67
Abbildung 12: Intra-Rater-Korrelation für die Gefäßmessungen (CRAE, CRVE, AVR) _____	71
Abbildung 13: Inter-Rater-Korrelation für die Gefäßmessungen (CRAE, CRVE, AVR) _____	72
Abbildung 14: LOESS-Kurve mit Beziehung zwischen CRAE und Alter der GHS- (blau) und CVSS-Kohorte (rot) _____	76
Abbildung 15: Streudiagramm mit Beziehung zwischen CRAE und Alter der GHS- (blau) und CVSS-Kohorte (rot) _____	76
Abbildung 16: Boxplots mit den CRAE-Verteilungen in der einzelnen Subgruppen der CVSS-Kohorte und der Kontrollgruppe der GHS-Kohorte _____	77
Abbildung 17: LOES-Kurve mit Beziehung zwischen CRVE und Alter der GHS- (blau) und CVSS-Kohorte (rot) _____	78
Abbildung 18: Streudiagramm mit Beziehung zwischen CRVE und Alter der GHS- (blau) und CVSS-Kohorte (rot) _____	78
Abbildung 19: Boxplots mit den CRVE-Verteilungen in der einzelnen Subgruppen der CVSS-Kohorte und der Kontrollgruppe der GHS-Kohorte _____	79
Abbildung 20: LOES-Kurve mit Beziehung zwischen AVR und Alter der GHS- (blau) und CVSS-Kohorte (rot) _____	80
Abbildung 21: Streudiagramm mit Beziehung zwischen AVR und Alter der GHS- (blau) und CVSS-Kohorte (rot) _____	80
Abbildung 22: Boxplots mit den AVR-Verteilungen in der einzelnen Subgruppen der CVSS-Kohorte und der Kontrollgruppe der GHS-Kohorte _____	81
Abbildung 23: Histogramm mit der Verteilung der peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke des rechten Auges innerhalb der CVSS-Kohorte _____	99
Abbildung 24: Histogramm mit der Verteilung der peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke des linken Auges innerhalb der CVSS-Kohorte _____	99

Abbildung 25: Altersabhängiger Verlauf der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke der CVSS- (grün) im Vergleich zur GHS-Kohorte (rot)	100
Abbildung 26: Boxplots mit der Verteilung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicken der einzelnen Subgruppen der CVSS-Kohorte	101

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wichtige Zytostatika der akuten lymphoblastischen Leukämie nach der S1-Leitlinie _____	6
Tabelle 2: Graduierungssystem der World Health Organisation (WHO) für Tumoren des zentralen Nervensystems _____	8
Tabelle 3: Alters- und Geschlechtsspezifische Referenzwerte des arterio-venösen Verhältnisses (AVR) und des Zentralarterien- und Zentralvenenäquivalents (CRAE, CRVE) der Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) _____	27
Tabelle 4: Durchschnittliche Dickenwerte der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht (pRNFL) der Gutenberg Gesundheitsstudie (GHS) _____	31
Tabelle 5: Wong-Mitchell-Klassifikationssystem der hypertensiven Retinopathie _____	33
Tabelle 6: Einflussfaktoren für das Auftreten von Strahlenfolgen am Gehirn _____	36
Tabelle 7: Augenuntersuchungen der Gutenberg-Gesundheitsstudie* _____	48
Tabelle 8: Modelle für die Betrachtung der retinalen Gefäßäquivalente der CVSS- im Vergleich zur GHS-Kohorte _____	59
Tabelle 9: Modelle für die Betrachtung der retinalen Gefäßäquivalente innerhalb der CVSS-Kohorte und im Vergleich zu den Leukämien _____	60
Tabelle 10: Modelle für die Betrachtung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke _____	62
Tabelle 11: Klinisches Profil der Studienteilnehmer der CVSS-Kohorte mit auswertbarer Netzhautgefäßmessung, stratifiziert nach Geschlecht _____	66
Tabelle 12: Non-Responder-Analyse in Bezug auf die retinale Gefäßmessung der CVSS-Kohorte* ¹ _____	68
Tabelle 13: Vergleich der CVSS-Kohorte* ¹ mit der GHS-Kontrollgruppe* ² _____	74
Tabelle 14: Lineare Regressionsanalyse des retinalen Zentralarterienäquivalent der CVSS- im Vergleich zur GHS-Kohorte _____	82
Tabelle 15: Lineare Regressionsanalyse des retinalen Zentralvenenäquivalents der CVSS- im Vergleich zur GHS-Kohorte _____	83
Tabelle 16: Lineare Regressionsanalyse des retinalen Zentralarterienäquivalents abhängig von der ICC3- Diagnosegruppe im Vergleich zur GHS-Kohorte _____	84
Tabelle 17: Lineare Regressionsanalyse des retinalen Zentralvenenäquivalents abhängig von der ICC3- Diagnosegruppen im Vergleich zur GHS-Kohorte _____	85
Tabelle 18: Lineare Regressionsanalyse des retinalen Zentralarterienäquivalents der CVSS- Gruppe abhängig von der angewandten Behandlung _____	87
Tabelle 19: Lineare Regressionsanalyse des retinalen Zentralvenenäquivalents der CVSS-Gruppe abhängig von der angewandten Behandlung _____	88
Tabelle 20: Lineare Regressionsanalyse des arterio-venösen Verhältnisses der CVSS-Gruppe abhängig von der angewandten Behandlung _____ Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Tabelle 21: Lineare Regression des retinalen Zentralarterienäquivalents abhängig von der ICC3- Diagnosegruppe im Vergleich zur Leukämie (innerhalb der CVSS-Kohorte) _____	92

Tabelle 22: Lineare Regression des retinalen Zentralvenenäquivalents abhängig von der ICC3-3-Diagnosegruppe im Vergleich zur Leukämie (innerhalb der CVSS-Kohorte)	93
Tabelle 23: Lineare Regression des arterio-venösen Verhältnisses abhängig von der ICC3-3-Diagnosegruppen im Vergleich zur Leukämie (innerhalb der CVSS-Kohorte)	94
Tabelle 24: Non-Responder-Analyse für die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtmessung der CVSS-Kohorte	97
Tabelle 25: Lineare Regression mit GEE-Modell für die globale peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke der ICC3-3-Diagnosegruppen im Vergleich zur GHS-Kohorte	103
Tabelle 26: Lineare Regression mit GEE-Modell für die globale peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke der ICC3-3-Diagnosegruppen im Vergleich zur Lymphom-Gruppe	104
Tabelle 27: Lineare Regression mit GEE-Modell für die globale peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke in Abhängigkeit der angewandten Therapie	107
Tabelle 28: Lineare Regression mit GEE-Modell für die globale peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke der ZNS-Tumoren in Abhängigkeit der angewandten Therapie	108
Tabelle 29: Lineare Regression mit GEE-Modell für die globale peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke spezieller Krebserkrankungsgruppen in Abhängigkeit der angewandten Therapie	110
Tabelle 30: Lineare Regression mit GEE-Modell für die einzelnen Sektoren der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke (pRNFL) der CVSS-Kohorte	113
Tabelle 31: Lineare Regression mit GEE-Modell für die einzelnen Sektoren der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke der CVSS-Kohorte	114
Tabelle 32: Mögliche okuläre Nebenwirkungen von Chemotherapeutika nach Schmid 2006	151
Tabelle 33: Vergleich der CVSS-Subkohorte mit Netzhautgefäßmessung nach ICC3-3-Krebserkrankungsgruppen	153
Tabelle 34: Lineare Regressionsanalyse des arterio-venösen Verhältnis der CVSS- im Vergleich zur GHS-Kohorte	157
Tabelle 35: Lineare Regressionsanalyse des arterio-venösen Verhältnis abhängig von der ICC3-3-Diagnosegruppe im Vergleich zur GHS-Kohorte	158
Tabelle 36: Retinales Zentralarterienäquivalent im multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen abhängig von der ICC3-3-Diagnosegruppe im Vergleich zur Leukämie	159
Tabelle 37: Retinales Zentralvenenäquivalent im multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen abhängig von der ICC3-3-Diagnosegruppe im Vergleich zur Leukämie	160
Tabelle 38: Arterio-venöses Verhältnis im multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen abhängig von der ICC3-3-Diagnosegruppe im Vergleich zur Leukämie	161

1 Einleitung

Durch die Etablierung zahlreicher multimodaler Therapiekonzepte hat sich die Überlebensrate nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter in den letzten Jahren auf durchschnittlich mehr als 80 % verbessert (1).

Dieser Erfolg der modernen Medizin bleibt allerdings nicht folgenlos. So bedingt nicht selten die Krebserkrankung selbst, sowie der Einsatz von Zytostatika und Bestrahlungstherapien, dass einige der Überlebenden unter zahlreichen Beeinträchtigungen leiden und mit anderen Erkrankungen konfrontiert sind. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Sekundärtumore, chronische kardiovaskuläre Erkrankungen sowie psychische und physische Beeinträchtigungen (2, 3). Im Rahmen der „German Childhood Cancer Survivors- Studie“ (CVSS) können Faber J. et al. feststellen, dass 15 Jahre nach der Behandlung einer Tumorerkrankung im Kindesalter ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht (4). Es werden insbesondere häufiger eine arterielle Hypertonie und eine Fettstoffwechselstörung diagnostiziert. Aber auch neuronale Spätschäden wie Konzentrations- oder Gedächtnisstörungen werden in einigen Studien beschrieben (5, 6).

Essenziell ist daher eine engmaschige, regelmäßige Nachsorge dieser Patientengruppe und die Etablierung von Methoden, die eine frühzeitige Diagnostik möglicher Komplikationen erlauben. Aus ophthalmologischer Sicht ergibt sich die Frage, ob nicht die Netzhaut ein geeignetes nicht-invasiv beobachtbares Medium darstellen könnte, um frühzeitig neuronale und kardiovaskuläre Veränderungen zu erfassen.

Die Retina ist embryologisch betrachtet eine Ausstülpung des Zwischenhirns, es besteht daher sowohl eine Homologie der retinalen zu den intrazerebralen Gefäßen als auch zu den intrazerebralen neuronalen Strukturen. Zudem weisen bereits zahlreiche Publikationen auf einen Zusammenhang kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Fettwechselstörungen oder Diabetes und Veränderungen der retinalen Zentralgefäße hin (7-9). Aber auch neuronale Erkrankungen wie die Demenz oder ein erhöhtes Schlaganfallrisiko scheinen sich in den retinalen Gefäße widerzuspiegeln (9-11). Außerdem zeigt sich bei Migränepatienten oder bei Patienten mit Multipler Sklerose eine Veränderung der retinalen Nervenfaserschichtdicke (12-14).

Daher ist das primäre Ziel dieser Dissertation, bestehende Netzhautcharakteristika bei Kinderkrebs-Langzeitüberlebenden im Vergleich zur Normalbevölkerung zu erfassen und somit die Frage zu erörtern, ob die zytostatische und/oder Bestrahlungstherapie im Kindes- und Jugendalter im Langzeitverlauf (nach 15 Jahren) zu Veränderungen von Gefäßen und neuronalen Strukturen führt.

Des Weiteren soll dabei ein Fokus auf die Art der vorliegenden Krebserkrankung gelegt werden, da auch diese selbst zu neuronalen Veränderungen führen kann, beispielsweise im Falle eines Hirntumors. Aber auch die eingesetzte Therapieform, in Form einer Chemo- oder Bestrahlungstherapie spielt eine entscheidende Rolle für die Toxizität. Außerdem stellt sich die Frage, inwiefern das Alter der Betroffenen zum Zeitpunkt der Therapie einen Einfluss auf die möglichen Folgen hat. Möglich wäre, dass bei jüngeren Patienten aufgrund der neuronalen Unreife ein erhöhtes Risiko für Spätschäden besteht.

Zusammenfassend ergibt sich daraus folgende Hauptfragestellung:

Führt eine kindliche Krebsbehandlung (nach 15 Jahren) zu Netzhautveränderungen in Form von Nervenfaserschichtdicken- und/ oder Gefäßveränderungen?

Ebenso soll auf folgende relevanten Nebenfragestellungen eingegangen werden:

Gibt es Unterschiede zwischen den Krebsentitäten? Liegen Gefäßveränderungen insbesondere nach intravenöser Chemotherapie oder nach Bestrahlung vor? Spielt das Alter bei Auftreten der Krebserkrankung im Kindesalter eine Rolle für das Ausmaß der Schädigung?

Zur Beantwortung dieser Fragestellung dient einerseits die Untersuchung der Netzhaut mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) und andererseits die Vermessung der retinalen Gefäßäquivalente anhand von Fundusfotos im Rahmen einer Fall-Kontrollstudie.

2 Literaturdiskussion

2.1 Kinderkrebserkrankungen

2.1.1 Einführung und Epidemiologie

Krebserkrankungen betreffen in den Industrienationen circa 1% aller unter 15-Jährigen. Nach Unfällen stellen sie die zweithäufigste Todesursache bei Kindern nach Vollendung der Neugeborenenperiode dar (15, 16). Zur systematischen deutschlandweiten Erfassung aller Krebserkrankungen im Kinder- und Jugendalter dient seit 1980 das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) an der Universitätsmedizin Mainz. Hier werden Kinder und Jugendliche registriert, bei denen bis zum 18. Lebensjahr (bis 1.1.2009 bis zum 15. Lebensjahr) eine maligne Erkrankung oder ein histologisch gutartiger Hirntumor nach der 3. Edition der internationalen Klassifikation von Kinderkrebserkrankung (ICCC-3) diagnostiziert wurde (17). Es ist das weltweit größte bevölkerungsbezogene Kinderkrebsregister und sichert die aktive unbefristete Langzeitnachbeobachtung bis in das Erwachsenenalter hinein. Die Datenqualität ist mit einer Vollständigkeit von über 95% sehr hoch (1).

Vor dem 18. Lebensjahr erkrankt eines von 337 Kindern an einer Krebserkrankung (ermittelt aus den Jahren 2009-2018), davon sind Jungen mit 56% durchschnittlich etwas häufiger betroffen (18). Die Neuerkrankungsrate ist hierbei im ersten Lebensjahr am höchsten, fällt dann bis zum fünften Lebensjahr kontinuierlich ab und bleibt bis zum Jugendalter konstant (15). Während im Erwachsenenalter in 80% aller Krebserkrankungen Karzinome (Tumore ausgehend vom Epithel) diagnostiziert werden, liegen diese bei Kindern nur zu 1% vor. Dagegen ist ein Drittel der Tumoren pränatal angelegt und daher embryonalen Ursprungs (wie beispielsweise das Neuro-, Nephro-, Medullo-, oder Retinoblastom) und treten zumeist in den ersten fünf Lebensjahren auf (19, 20). Insgesamt stellen hämatologische Erkrankungen wie Leukämien mit 32,9% die häufigsten pädiatrischen Krebserkrankungen dar, gefolgt von Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS-Tumoren) mit 21,9% und malignen Lymphomen mit 13,0% (Deutsches Kinderkrebsregister, Inzidenzrate der Kinder

unter 18 in den Jahren 1980-2018) (18). Weitere Vertreter sind Weichteiltumore, Knochentumore (Osteosarkome), Nephroblastome (WILMS-Tumor), Keimzelltumore, Retinoblastome, Hepatoblastome, Periphere Nerventumore und andere unspezifische Tumore. In den folgenden Kapiteln möchte ich kurz auf die drei häufigsten Entitäten eingehen.

2.1.2 Leukämien

Leukämien sind mit einer Inzidenz von 32,9% die häufigsten pädiatrischen Krebserkrankungen (Zahlen aus den Jahren 1980 bis 2018 des Deutschen Kinderkrebsregisters) (18).

Während im Erwachsenenalter chronische Formen der Leukämien dominieren, tritt bei Kindern hauptsächlich die akute Form auf. Hier gilt es die seltenere akute myeloische Leukämie (AML), welche mit einer schlechteren Prognose einhergeht (71% Langzeitüberlebende), von der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL, auch lymphatische Leukämie) zu unterscheiden.

Bei der akuten lymphatischen Leukämie handelt es sich um die häufigste Form, sie hat eine gute Prognose (90% Überlebende nach 15 Jahren) und wird in mehrere Subgruppen unterteilt (18). In 98% liegt eine Vorläuferzell-Leukämie vor, bei welcher es zu einer unkontrollierten Proliferation undifferenzierter Blasten im Knochenmark und den lymphatischen Organen kommt. Dies führt zu einer Verdrängung normaler blutbildender Zellen, Ausschwemmung der Blasten in die Blutbahn und Anreicherung in lymphatischen Organen, Leber, Hoden, Meningen oder Thymus (19). Der typische Altersgipfel liegt zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahr (21, 22). Als Risikofaktoren gelten präexistierende hereditäre Keimbahnmutationen, sowie spontane somatische Mutationen (15).

Klinisch fallen die Patienten durch eine Kombination ungewöhnlicher Organmanifestationen (Spleno-, Hepatomegalie, Hodenschwellung) oder unspezifischer Einzelsymptome auf. Des Weiteren ist aufgrund der Knochenmarksinsuffizienz häufig eine Neutropenie mit erhöhter Infektanfälligkeit, eine Anämie mit Blässe und Müdigkeit, und eine Thrombozytopenie mit erhöhter Blutungsneigung vorzufinden (22).

Zur Diagnosesicherung dient neben dem Differenzialblutbild unter anderem die Knochenmarkspunktion zur zytomorphologischen, immunologischen, zyto- und molekulargenetischen Typisierung des genauen ALL-Subtyps nach der WHO-Klassifikation (Update von 2016 (23)). Zudem ist eine Liquorpunktion zur Erfassung eines ZNS-Befalls nötig (21).

Der Ursprung des deutschen Therapiekonzepts geht auf den Berliner Professor Riehm in den 70er Jahren zurück. Frühere Behandlungskonzepte sahen eine intensive Kombinations- und Sequenz-Polychemotherapie mit zusätzlicher Bestrahlung des Schädels für alle Patienten vor (15, 24, 25). Heute gliedert sich die Therapie risikoadaptiert in mehrere Schritte und wird in speziellen pädiatrisch-onkologischen Zentren im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien durchgeführt. Sie hat das Ziel der Komplettremission (19). Die Therapiepläne werden regelmäßig von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) gemäß des aktuellen Wissenstandes aktualisiert und angepasst (25). Die Länge der Therapie umfasst in der Regel 12 bis 24 Monate und setzt sich wie in *Tabelle 1* dargestellt zusammen. Bei erhöhtem Rezidiv-Risiko wird zusätzlich eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation empfohlen. Liegt ein subklinischer oder manifester ZNS-Befall („Meningeosis leukemica“) vor, ist eine Bestrahlung des Neurokraniums indiziert, vorausgesetzt das Kind hat bereits das erste Lebensjahr vollendet. Zudem sollten alle Patienten zur Rezidiv-Prophylaxe eine geeignete intrathekale und systemische Therapie mit hochdosiertem Methotrexat (gegebenfalls auch Prednison oder Cytarabin) erhalten (22).

Tabelle 1: Wichtige Zytostatika der akuten lymphoblastischen Leukämie nach der S1-Leitlinie

Behandlungsteil	Zytostatika ¹
I. Induktionstherapie (5 Wochen) Konsolidierungstherapie (4 Wochen)	Prednison (PRED), oder Dexamethason (DEXA), Vincristin (VCR), Daunorubicin (DNR), Asparaginase (ASP), Methotrexat (MTX), Cyclophosphamid (CPM), Cytarabin (ARA-C), 6-Mercaptopurin (MP), Etoposid, Thioguanin (TG)
II. Extrakompartimenttherapie (8 Wochen)	MP, MTX
III. Reinduktionstherapie (7 Wochen)	DEXA, ASP, Doxorubicin (DOX), VCR, ARA-C, CPM, TG
IV. Erhaltungstherapie (bis zum Ablauf von 2 Jahren nach Diagnose)	MP (oder TG), MTX

*¹ Grundsätzlich kommt nur eine Auswahl der genannten Substanzen in festgelegter Abfolge zum Einsatz

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an die S1-Leitlinie 025/014 der ALL-Therapie (22)

2.1.3 ZNS-Tumore

Nach den Leukämien stellen Tumore des zentralen Nervensystems (ZNS) mit 21,9% die zweithäufigste Entität der malignen Krebserkrankungen im Kindesalter dar (18). Sie setzen sich aus Hirntumoren (intrakranielle Neubildungen) und spinalen Tumoren zusammen und bestehen aus über 100 verschiedenen histologisch, genetisch und biologisch unterscheidbaren Subtypen (15). Am häufigsten finden sich Gliome (45,9%, mehrheitlich niedriggradig), Medulloblastome (11,8%), Ependymome (7,7%) und Kraniopharyngeome (4,6%). Aber es kommen auch intrazerebrale Metastasen, beispielsweise von Lymphomen und Leukämien, oder Zweittumoren nach malignen intra- oder extrakraniellen Erkrankungen vor (15, 26). Klassifiziert werden sie nach dem Graduierungssystem der World Health Organisation (WHO) (siehe *Tabelle 2*), einem System zur Einschätzung der Biologie und des

Krankheitsverlaufes des Tumors, welches seit 2016 auch molekulare Faktoren berücksichtigt (27).

Die meisten Tumoren entstehen sporadisch, jedoch scheinen neben einer vorhergegangenen Radiochemotherapie, auch genetische Faktoren und Tumorprädispositionssyndrome (Li-Fraumeni-Syndrom (TP53), Retinoblastom (RB1), Neurophakomatose) eine Rolle zu spielen (19).

Die Symptome sind von der genauen Lokalisation und dem Malignitätsgrad des Tumors abhängig. Betroffene Kinder können klinisch etwa durch neu aufgetretene, ungewohnte Kopfschmerzen, morgendliches Nüchtern-Erbrechen, neu aufgetretenen Krampfanfälle, Wesensveränderungen, Verhaltensauffälligkeiten oder auch neurologische Herdsyndrome, wie beispielsweise Hemiparesen oder Sensibilitätsstörungen, auffallen (19, 26). Auch kann es zu Hirndrucksteigerungen kommen. Allerdings ist die Klinik meist unspezifisch, was nicht selten zu einer langen Latenz zwischen Erstsymptomen und Diagnose führt. Dies kann mitunter mit irreversiblen neurologischen, endokrinologischen oder ophthalmologischen Schäden verbunden sein (15). Liegt der Verdacht einer intrakraniellen Raumforderung vor, dienen zur Diagnostik neben der klinischen Untersuchung, die Bildgebung und bei sehr großen, primär inoperablen Tumoren auch die stereotaktische Biopsie.

Während in den 1990er Jahren postoperativ sehr großzügig hochdosiert bestrahlt wurde, wird heute eine möglichst geringe Strahlendosis zur Vermeidung von Langzeitfolgen angestrebt (25, 28). Auch hier erfolgt die Behandlung an speziellen Tumorzentren und in Rahmen von Hirntumor-(HIT-)Studien der GPOH. Wenn immer möglich, ist das Ziel die totale chirurgische Tumorexstirpation, je nach Tumortyp auch mit adjuvanter Chemotherapie. Bei subtotaler Entfernung wird eine lokale Chemotherapie benötigt. Bei Inoperabilität, infiltrierenden sowie malignen Tumoren (ab WHO Grad III) erfolgt eine Radiatio anhand individueller computergestützter Bestrahlungspläne, um das umgebende Gewebe möglichst zu schonen. Die Ganzhirnbestrahlung wird bei Kindern nur noch selten, beispielsweise bei malignen Systemerkrankungen (wie der lymphoblastischen Leukämie), eingesetzt (15, 19, 25).

Tabelle 2: Graduierungssystem der World Health Organisation (WHO) für Tumoren des zentralen Nervensystems

WHO Grad	Beschreibung	Beispiele
I	Gutartig, bei entsprechender Lokalisation durch eine Operation allein behandelbar	Pilozytisches Astrozytom; Subependymom; Schwannom; Neurofibrom; Hypophysenadenom/Kraniopharyngeom; Meningeom
II	Bedingt gutartig, langsam proliferierend, aber oft infiltrativ wachsend	Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-kodeletiert; Diffuses Astrozytom, IDH-mutiert
III	Bösartig/maligne	Anaplastisches Astrozytom, IDH-mutiert, Anaplastisches Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-kodeletiert
IV	Hochmaligne	Medulloblastom; Glioblastom; Primär malignes Lymphom

^{*1} **Quelle:** Eigene Darstellung in Anlehnung an das WHO-Graduierungssystem (27)

2.1.4 Lymphome

Unter Lymphomen versteht man eine heterogene Gruppe maligner Erkrankungen, die mit einer Proliferation von B- oder T-Lymphozyten mit Tendenz zur Generalisierung ins Knochenmark und Zentralnervensystem einhergeht (29). Dabei werden Non-Hodgkin-Lymphome (NHL, 60%) und Hodgkin-Lymphome (40%) unterschieden (19). Non-Hodgkin-Lymphome lassen sich nach der WHO-Klassifikation von 2008 in mehrere Subgruppen unterteilen, unter anderem in das Burkitt-Lymphom, das lymphoblastische Lymphom oder das anaplastische (großzellige) Lymphom. Die Stadieneinteilung erfolgt nach dem Internationalen Pädiatrischen Non-Hodgkin Lymphom Staging System (15, 29). Ab einem Vorkommen von über 25% Blasten im Knochenmark spricht man von einer akuten lymphatischen Leukämie.

Beim Hodgkin-Lymphom geht die maligne Proliferation meist von B-Zellen eines

Lymphknotens aus, welche sich per continuitatem ausbreiten (19). Hier wird in das „klassische“ (cHL), der Ann-Arbor-Klassifikation folgend, und in das „nodulär Lymphozyten-prädominante“ Hodgkin-Lymphom (NLPHL) unterteilt (20).

Lymphome sind Erkrankungen des Jugend- und Erwachsenenalters und treten selten im Kleinkindalter unter drei Jahren auf (1, 20, 29). Jungen erkranken etwa doppelt so häufig wie Mädchen (15). Die Ätiologie ist letztendlich meist unklar, familiäre Häufung, chromosomale Translokationen, Immundefekte (beispielsweise Ataxia teleangiectatica oder Wiskott-Aldrich-Syndrom), Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus oder HIV und immunsuppressive Therapien erhöhen das Erkrankungsrisiko (19).

Klinisch stellen sich NHL-Patienten meist aufgrund verschiedener Symptome vor, häufig ist eine schmerzlose Lymphknotenschwellung, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, oder eine Hepatosplenomegalie. Die Spannbreite von Erstsymptomen ist allerdings sehr breit und reicht von einer harmlosen Tonsillenhyperplasie oder Hautpapeln bis zu lebensbedrohlichen Atem- und Kreislaufinsuffizienzen (15). Beim Hodgkin-Lymphom treten ähnliche Symptome auf, in 80% eine Schwellung zervikaler Lymphknoten und in 20-30% B-Symptome, wie Gewichtsverlust, Fieber oder Nachtschweiß. In der Regel ist die Anamnese schleichender als die bei Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten, hier ist ein sich sehr schnell verschlechternder Allgemeinzustand des Kindes typisch (19).

Neben der Anamnese, einem Differenzialblutbild mit Immunhistochemie und einer Lymphknoten- und Knochenmarksbiopsie, spielt die Bildgebung zum Staging eine wichtige Rolle in der Diagnostik.

Non-Hodgkin-Lymphome sind chemosensitiv. Die Behandlung erfolgt daher angepasst an den vorliegenden Subtyp mit einer Kombinationschemotherapie. Eingesetzte Medikamente sind Glukokortikosteroide, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Methotrexat, Cytosin-Arabinosid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid. Der monoklonale Anti-CD20 Antikörper Rituximab verspricht in vorliegenden Studien ebenfalls gute Ergebnisse. Zudem werden operativ teilweise Tumore reseziert (29). Die wichtigste Extrakompartimenttherapie, insbesondere bei lymphoblastischen Lymphomen und Burkitt-Lymphom, stellt die ZNS-Prophylaxe-beziehungsweise Therapie dar. Während früher die lokale ZNS-Bestrahlung Standard war, wird die Indikation heute aufgrund fehlender Erfolge und häufiger Spätfolgen zurückhaltender gestellt (15). Indiziert ist sie bei Patienten mit lymphoblastischen Lymphomen mit ZNS-Befall und zur Rezidiv- und Palliativtherapie.

Hodgkin-Lymphom-Patienten werden in Deutschland seit 1978 in klinische Studien eingeschlossen. Durchgesetzt hat sich international eine risikoadaptierte kombinierte Chemotherapie und niedrig dosierte Bestrahlung der betroffenen Regionen („involved fields“) (20). Während in den 80ern noch sehr hohe Dosen an Strahlung verwendet wurden, reduzierte die erste Therapiestudie 1978 (DAL-HD-78) die Dosis von 36-40 Gy auf 20 Gy und die Lokalisation von einem nicht betroffenen „extended“ auf das betroffene „involved“ Strahlenfeld (30). Heute werden alle Patienten unter 18 Jahren nach der multizentrischen prospektiven EuroNet-PHL Therapiestudie mit Chemotherapie (ERA) und je nach Randomisierung mit lokalen Strahlenboost von 10 Gy behandelt (20).

2.2 Prognose und Langzeitfolgen von Krebserkrankungen bei Kindern

Die Prognose einer Krebserkrankung bei Kindern hat sich in den letzten Jahren durch konsequente Erfassung, spezifische Diagnostik und multimodale Therapiekonzepte verbessert (4, 18, 31). Erreicht wird dies durch ein einheitliches evidenzbasiertes Vorgehen in spezialisierten pädiatrisch-onkologischen Zentren. Dazu werden die Kinder in Therapieoptimierungsstudien und Registern eingeschlossen um eine risikoadaptierte individuelle Behandlung nach aktuellen Empfehlungen von Fachgesellschaften zu sichern (15, 22).

Während in den 50er und 60er Jahren die 2-Jahre-Überlebensrate für maligne Erkrankungen der Kinder zwischen 10-20% lag (*Abbildung 1*) (25), verzeichnet sie heute einen Anstieg auf 85% (1).

Zwei-Jahre-Überlebensrate (in Prozent)

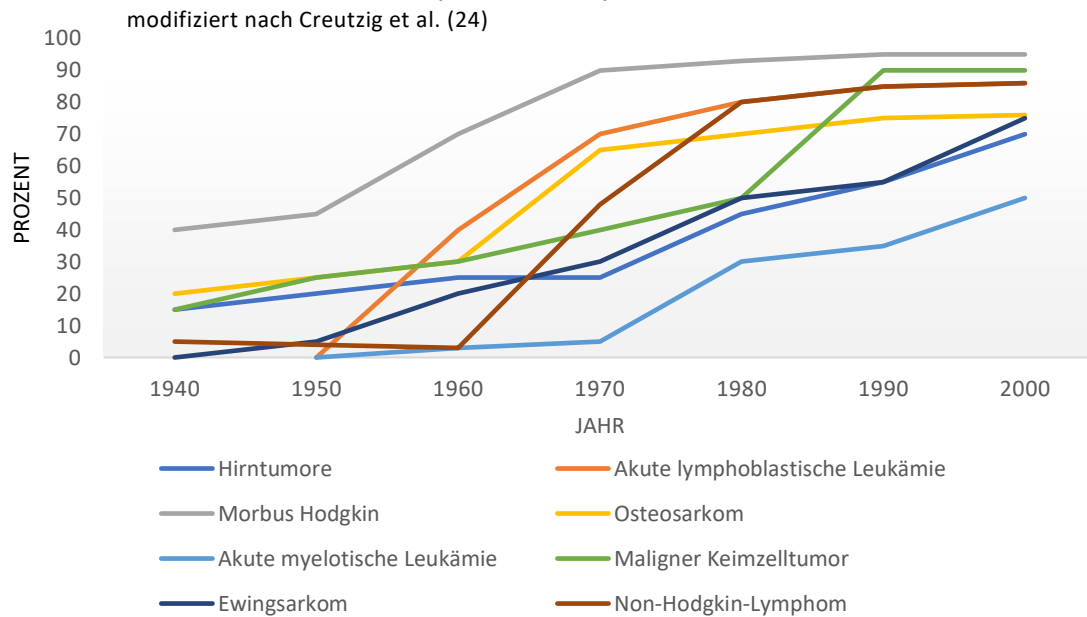


Abbildung 1: Anstieg der Überlebensrate von Kindern und Jugendlichen mit bösartigen Erkrankungen modifiziert nach Creutzig et al.

Die Überlebensrate nach zehn Jahren liegt inzwischen bei 83% und nach 15 Jahren bei 82%. Eine lymphatische Leukämie überleben laut Deutschem Kinderkrebsregister 90% der Heranwachsenden mindestens 15 Jahre (1). So ist mittlerweile einer von 1000 jungen Erwachsenen Überlebender einer Krebserkrankung im Kinder- und Jugendalter (Childhood Cancer Survivor CCS) (32).

Mögliche Spätfolgen der zytostatischen Therapie auf die noch unreifen Organe und Gewebe gewinnen daher immer mehr an Bedeutung, sowohl in der Therapie als auch in der Nachsorge (16). Schätzungsweise werden zwei Drittel der Überlebenden Langzeitfolgen davontragen, mehr als ein Drittel sogar lebensbedrohliche (16, 33).

Neue Studien kommen zu der Erkenntnis, dass auch nach erfolgreicher Beendigung der Therapie das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko kontinuierlich ansteigt (34-36). Scholz-Kreisel et al. können in einer retrospektiven Analyse von 47 650 Patientendaten des Deutschen Kinderkrebsregisters nach 35 Jahren eine 8,3-fache kumulative Risikoerhöhung für Zweitmalignome zeigen (37). Dieser Arbeit zufolge, stellen Zweitmalignome den häufigsten Grund für das Versterben nach überstandener rezidiv-freier Erstdiagnose

zwischen 1980 und 2014 dar. Auch eine US-amerikanische retrospektive Analyse an 18 197 Personen unter 21 Jahren, welche die Erstdiagnose (zwischen 1970 und 1986) um mindestens 5 Jahre überlebt haben, bestätigt diese Aussage (38). Im Vergleich zur US-Normalbevölkerung versterben die Betroffenen 19,4-mal häufiger an einem Zweitmalignom, 8,2-mal häufiger aufgrund von kardialen Ursachen und 9,2-mal häufiger aufgrund von pulmonalen Ursachen. Kardiovaskuläre Erkrankungen führen somit mit am häufigsten zu einem nicht krebsbedingten Tod (4, 39, 40). Bereits 1990 kann die „Childhood Cancer Research Group“ in Oxford, England, bei der Langzeitbeobachtung von 4 082 Überlebender einer Krebserkrankung bis zum 15. Lebensjahr, eine fünf Mal häufigere kardiovaskulär bedingte Todesursache im Vergleich zur Normalbevölkerung feststellen, meistens aufgrund eines Herzinfarktes oder Schlaganfalls (41). Die Krebsdiagnose der Kinder fand vor 1971 statt, damals wurde hauptsächlich eine operative oder Bestrahlungstherapie angewandt, die Chemotherapie war noch nicht etabliert.

Eine bis zum Jahr 2014 durchgeführte Metaanalyse fasst 63 englischsprachige Studien zum Thema „kardiovaskuläre Spätfolgen nach einer Krebserkrankung im Kindesalter“ mit insgesamt 143 606 Teilnehmern zusammen (3). Die eingeschlossenen Patienten stammen hauptsächlich aus den USA, die Therapie findet meist zwischen 1970 und 1980 statt, das Alter liegt zwischen 0 und 25 Jahren und der Nachverfolgungszeitraum zwischen 2,3 und 65,0 Jahren. Die durchschnittliche Prävalenz einer arteriellen Hypertonie findet sich bei Studien, die alle Krebsarten im Kindesalter implementieren (acht Studien), bei 18,2%, die für Schlaganfälle (zwei Studien) beläuft sich lediglich auf 1,9%.

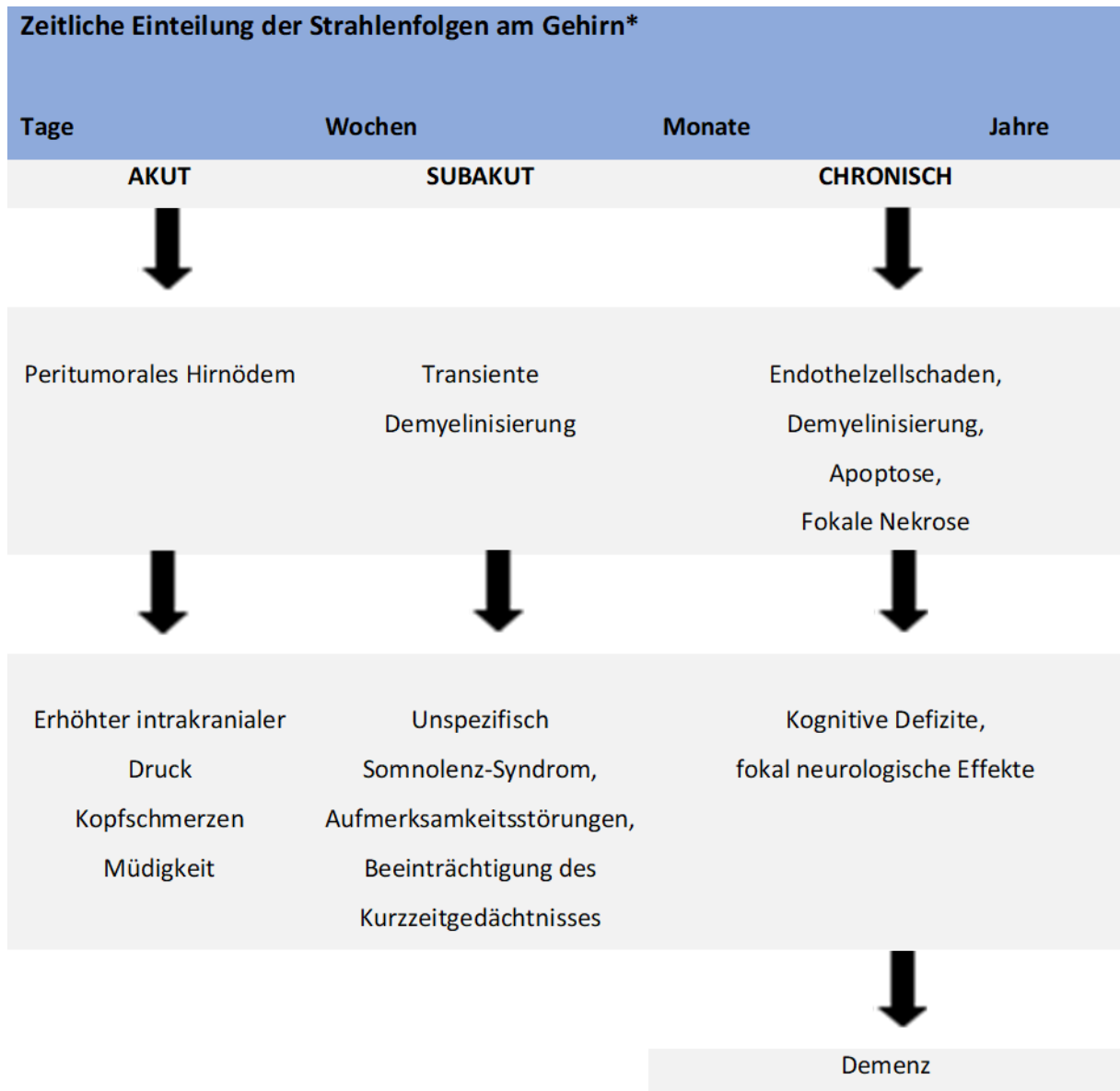
Auch Faber et al. zeigen anhand der „Cardiac and Vascular late Sequelae in long-term Survivors of childhood cancer (CVSS)-study“, einer retrospektiven Fall-Kontrollstudie, in welche 951 Langzeitüberlebende eingeschlossen werden (55,3% männlich, alle mindestens 15 Jahre nach Erstdiagnose, im Durchschnitt 34 Jahre danach), eine erhöhte Prävalenz für eine arterielle Hypertonie (23%) und Fettstoffwechselstörungen (28,3%) (4). Bei den Teilnehmern der Studie wurde zwischen 1980 und 1990 im durchschnittlichen Alter von sechs Jahren eine Krebserkrankung diagnostiziert, meistens handelt es sich um eine Leukämie oder ein Lymphom (53,4%). Im Vergleich zu der dem Alter angepassten Kontrollgruppe zeigen sie ein um 38% erhöhtes Risiko für Bluthochdruck und ein um 26% erhöhtes Risiko für eine Dyslipidämie.

Im Jahre 2013 findet die amerikanisch-kanadische „Childhood Cancer Survivor Study“, beim

Vergleich von 10 724 Kinderkrebspatienten mit 3 159 randomisiert ausgewählten Geschwistern, ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse (42). Die Krebserkrankung wird bei den bis 21-jährigen Teilnehmern zwischen 1970 und 1986 diagnostiziert, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen werden per Befragungsbogen ermittelt. Während die Inzidenz von kardialen Erkrankungen bei den Geschwistern im Alter von 45 Jahren sehr gering ist, weisen die Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindesalter ein erhöhtes Vorkommen von koronaren Herzerkrankungen (5,3% versus 0,9%), Herzinsuffizienzen (4,8% versus 0,3%), Herzklappenerkrankungen (1,5% versus 0,1%) und kardialen Arrhythmien (1,3% versus 0,4%) auf. Beim Vorliegen mehrerer Risikofaktoren, insbesondere einer arteriellen Hypertonie, steigt das Risiko für kardiale Erkrankungen, besonders nach einer thorakalen Bestrahlung und einer Anthrazyklin-Therapie um ein Vielfaches.

Die US-amerikanische „St. Jude Lifetime Cohort“-Studie (SJLIFE), bei welcher 3 016 Kinder nach einem mindestens 10-jährigen Überleben untersucht werden, fokussiert insbesondere auf den Zusammenhang zwischen der stattgefundenen zytostatischen Therapie und der arteriellen Hypertonie (39). Auch hier wird primär eine erhöhte Rate an Bluthochdruck festgestellt: 13% sind mit 30 Jahren, 37% mit 40 Jahren und 70% mit 50 Jahren davon betroffen. Die arterielle Hypertonie tritt im Durchschnitt 10 Jahre früher auf als bei der Vergleichsgruppe. Interessanterweise kann, abgesehen von einer Nephrektomie (OR=1,68), für keine weitere therapeutische Behandlung ein statistischer Zusammenhang zur arteriellen Hypertonie nachgewiesen werden. Trotzdem gilt die Assoziation von erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität mit einer thorakalen Bestrahlung, beziehungsweise einer dosisabhängigen Anthrazyklin-Therapie (wie Doxorubicin oder Daunoblastin) als gesichert (40, 42-45). So gehört das Auftreten einer Herzinsuffizienz zu den oft beschriebenen, dosisabhängigen Nebenwirkungen einer Anthrazyklin-Therapie (19, 45). Insbesondere bei Kindern nach Bestrahlung eines ZNS-Tumors und konsekutiver Bestrahlung des Gehirns, aber auch nach hochdosierter Chemotherapie, wird ein erhöhtes Auftreten von neurokognitiven Beeinträchtigungen im Sinne von Aufmerksamkeitsstörungen, Gedächtnisstörungen, Störungen der Alltagsorganisation oder der emotionalen Regulation beschrieben (5, 6, 36, 46, 47). Als Ursache hierfür wird angeführt, dass das Gehirn von Kindern unter vier Jahren aufgrund der Teilungsaktivität der Neuronen strahlungsempfindlicher sei als das von Erwachsenen, bei denen die

Myelinisierung bereits abgeschlossen ist (5). Dosisabhängig kann dies langfristig sogar zur Demenz führen (siehe *Abbildung 2*).



*Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an die Tabelle nach Welzel et al. (5)

Abbildung 2: Zeitliche Einteilung der Strahlenfolgen am Gehirn

Auch das Risiko für Schlaganfälle scheint erhöht zu sein. Im Vergleich zur Normalbevölkerung berichtet die französische Euro2K-Studie (3 172 Teilnehmer) von einem 8,5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko für Erwachsene, die im Rahmen ihrer Krebstherapie im Alter von unter 16 Jahren vor 1986 eine zerebrale Bestrahlung erhalten haben, insbesondere abhängig von der

kumulativen zerebralen Strahlendosis auf den Circulus Willisii (48). Speziell nach einem bestrahlten Hirntumor (nicht zur Prophylaxe beispielsweise im Rahmen einer akuten Leukämie) war das Risiko sogar um 29,3-fach erhöht.

2.3 Anatomie des Auges

Das menschliche Auge ist ein hochentwickeltes Sinnesorgan, welches der Wahrnehmung von Farben und Licht einer Wellenlänge von 380 bis 760nm dient. Es liegt eingebettet in ein Polster aus Muskel-, Fett (Capsula adiposum orbitae) und Bindegewebe (Capsula bulbi, Tenon-Kapsel) in der kegelförmigen knöchernen Augenhöhle (Orbita). Seine Position wird durch vier gerade und zwei schräge Augenmuskeln gehalten. Posterior tritt nasal dorsal der Sehnerv (N. opticus) ein (49-51).

Eine zusätzliche Schutzfunktion vor mechanischen, chemischen und optischen Reizen übernehmen die Augenlider, die Wimpern (Zilien) und die Augenbrauen (Superzilien). Zudem verhindern sie über den unwillkürlichen Lidschlussreflex (5-10mal/ Minute) das Austrocknen des Auges und sichern durch die Benetzung der Hornhaut optimale optischen Eigenschaften. Das Auge kann in drei Untereinheiten gegliedert werden: der Augapfel (Bulbus oculi), die Augenanhangsorgane (Adnexe) und die Sehbahn.

Der Bulbus oculi ist kugelig geformt, durchschnittlich 23,5mm lang und 7,5g schwer (52). Er besteht aus den folgenden drei Schichten: Der äußeren Haut (Tunica fibrosa bulbi) aus Lederhaut (Sklera) und Hornhaut (Cornea), der mittleren, gefäßführenden Haut (Tunica vasculosa bulbi, Uvea) bestehend aus Aderhaut (Choroidea), Ziliarkörper (Corpus ciliare) und Regenbogenhaut (Iris), sowie der inneren Haut (Tunica interna bulbi) aus der Netzhaut (Retina) (49, 50). Um den Zug der äußeren Augenmuskeln und den intraokularen Druck zu kompensieren, sorgt die Tunica fibrosa bulbi für mechanische Stabilität des Auges. Die Lederhaut ist undurchsichtig weiß und geht am Limbus in die durchsichtige Hornhaut über. Diese hat, mit einer Brechkraft von durchschnittlich 43 Dioptrien, den größten Anteil am lichtbrechenden Apparat des Auges (durchschnittlich 59,6 Dioptrien). Weitere Bestandteile des lichtbrechenden Apparates sind der Tränenfilm, die Linse, die Augenkammern mit ihrem Inhalt, das Kammerwasser, und der Glaskörper (52, 53).

Mit Hilfe der Akkommodation kann die Brechkraft des Auges durch Verformung der Linse dynamisch angepasst werden. Diese Fähigkeit ermöglicht es dem Auge, Objekte stufenlos in der Ferne oder in der Nähe zu fokussieren. Die in der Gefäßhaut gelegene Iris vermag es zudem durch dynamische Größenveränderung die Abbildungseigenschaften (Tiefenschärfe) eines Bildes zu optimieren. Die Adaptation findet in der Pupille, einer kreisrunden Öffnung in der Mitte der Iris, statt. Sie ist vergleichbar mit einer Blende, und moduliert ihre Größe abhängig vom Lichteinfall und autonomer Innervation sympathischer und parasymphatischer Nerven. Dabei variiert sie zwischen 1,5mm (enge Pupille= Miosis) und 12mm (weite Pupille= Mydriasis). Zusätzlich trennt die Iris die mit Kammerwasser gefüllten Räume zwischen Hornhaurückfläche und Linsenvorderfläche (Vorder- und Hinterkammer) (53).

Der Linse schließt sich der volumenmäßig größte Anteil des Auges an, der Glaskörper (Corpus vitreum). Er besteht aus einer gallertartigen Substanz und hält die innerste Haut, die Retina, fest auf der Choroidea fixiert. Die Choroidea leistet hierbei, als das am besten durchbluteste Gewebe des Körpers, einen entscheidenden Teil zur Versorgung der Netzhaut (54). Diese wiederum ist wesentlich für die Bildentstehung und wird zusammen mit dem Sehnerv als rezeptorischer (sensorischer) Apparat des Auges bezeichnet. Die Retina nimmt die physikalischen Impulse des Lichtes auf, wandelt sie in elektrische um und leitet sie über den Sehnerv zum visuellen Kortex, wo letztendlich das wahrgenommene Bild entsteht (50).

2.3.1 Embryologie des Auges, insbesondere der Netzhaut

Entwicklungsgeschichtlich ist das Auge als Teil des Gehirns anzusehen, der Sehnerv stellt eine extrakraniell verlaufende (retinohypothalamische) Hirnbahn dar. Bereits vor der vierten Embryonalwoche bilden sich aus der ektodermalen Vorderhirnplatte (Neuroektoderm), welche später zum Zwischenhirn (Diencephalon) wird, die paarigen Augenfurchen (Sulci optici). Kurze Zeit später krümmen sich hieraus zwei Augenbläschen (primäre Augenblasen) in das umgebende Mesenchym hinein. Diese wandern in Richtung des darüber liegenden Oberflächenektoderm und induzieren dort die Bildung der Linsenplakode, die spätere Augenlinse (55).

Durch unterschiedliches Wachstum einzelner Wandabschnitte des Augenbläschens formt sich der Augenbecher (sekundäre Augenblase) und der Augenbecherstiel.

Der Augenbecherstiel verbindet den Augenbecher mit dem Diencephalon, er wird zum Nervus opticus. Sowohl im Augenbecherstiel als auch im Augenbecher stülpt sich in der Mitte eine Rinne ein, die Augenbecherspalte, in welcher die mesenchymale A. und V. hyaloidea (Glaskörperarterie) verlaufen, die in der frühen Entwicklung Linse und Glaskörper versorgen. Durch Verschmelzung der Ränder der Augenbecherspalte (in der 7. Woche) verlaufen die Hyaloideagefäße dann innerhalb des N. opticus. Diese obliterieren nach dem 7. Monat, nur die proximalen Anteile, als A. centralis retinae zur Versorgung des Sehnervs, bleiben erhalten.

Der Augenbecher ist zunächst doppelwandig. Durch ein Lumen (Sehventrikel) sind äußere und innere Wand zunächst voneinander getrennt. Bedingt durch eine Annäherung der beiden Wände verschwindet dieser Hohlraum bald und die innere Augenwand entsteht. Dabei wird die äußere Augenbecherwand zum einschichtigen Pigmentepithel der Retina (Stratum pigmentosum retinae), hier tragen die Zellen bereits in der siebten Woche Melanin. Die innere Augenbecherwand dagegen differenziert sich zur neunschichtigen Neuroretina (Stratum nervosum retinae). Der proximale (zum Sehnerv gerichtete) größere Anteil der Retina ist lichtempfindlich und wird daher auch als „Pars optica retinae“, bezeichnet. Der dünnere distale Teil trägt keine Photorezeptorzellen, er wird als „Pars caeca retinae“, also als „blinder“ Anteil beschrieben und bedeckt Teile von Ziliarkörper und Iris. Die Übergangsstelle der beiden Abschnitte wird als Ora serrata bezeichnet, hier und an der Papille sind das äußere und innere Augenbecherblatt miteinander verwachsen. Die Pars optica bildet in der 5. Embryonalwoche drei Schichten aus: Die innere neuroblastische Schicht aus den Zellkernen der zukünftigen Ganglienzellen, Müller-(Stütz-) Zellen und amakrinen Zellen, die mittlere, anukleäre Zone aus deren Zellfortsätzen und die äußere neuroblastische Schicht, welche sich später zu den Photorezeptorzellen differenziert. Die Stäbchen und Zapfen entsprechen den lichtempfindlichen Fortsätzen der Photorezeptorzellen. Ihre Entwicklung beginnt im sechsten Monat, dann erst ist das Auge lichtempfindlich. Sie befinden sich ganz außen, was zum „inversen“ Aufbau der Retina führt. Invers bedeutet, dass das Licht erst alle Schichten durchdringen muss, bis es zu den lichtempfindlichen Photorezeptorzellen gelangt. Die Vaskularisation der Retina erfolgt am Ende der Schwangerschaft, beginnend in der Papille erreicht sie im neunten Monat die Peripherie (50, 56-59).

2.3.2 Anatomie der Netzhaut

Die Retina kleidet das Innere des Augapfels aus. Nach Scammon et al. hat sie beim Erwachsenen eine Fläche von $1\,206\text{ mm}^2$, die sich von der Papille bis zur Ora serrata erstreckt, wo sie als Pars caeca retinae in die Rückseite des Ziliarkörpers und der Iris übergeht (60). Bedingt durch die gute Durchblutung durch die Vasa centralis retinae und die rote Farbe des Chromophor 11-cis-Retinal (Vitamin-A-Derivat), erscheint sie gleichmäßig rötlich (49). Im histologischen Querschnitt besteht sie aus neun gut voneinander abgrenzbaren Schichten. Die Bruch-Membran (Lamina basilaris der Choroidea) trennt hierbei die Retina von der Aderhaut (Choroidea). Auf ihr kommt das äußere Blatt der Retina, das stark pigmentierte einschichtige Pigmentepithel (Stratum pigmentosum retinae, RPE) zu liegen, welches einerseits für den Stoffaustausch der beiden Schichten und andererseits für die Regeneration der Photorezeptoren verantwortlich ist. Benachbarte Pigmentepithelzellen sind über Zonulae occludentes verbunden, wodurch nur niedermolekulare Stoffe der Choroidea zur Retina diffundieren, es entsteht die äußere Blut-Retina-Schranke (50). Das innere, neurosensorische Blatt der Retina besteht aus verschiedenen Nervenzellklassen, unter anderem den Photorezeptorzellen, Bipolarzellen, Ganglienzellen, Müller-(Stütz-) Zellen und amakrinen Zellen, die vertikal und horizontal miteinander verschaltet sind. Es gibt drei Zellsomataschichten und zwei Synapsenschichten (59).

Von außen nach innen gesehen beginnen die Photorezeptorzellen, primäre Sinneszellen, bestehend aus Stäbchen und Zapfen. Der Aufbau jener besteht aus erneuerungsfähigen Außensegmenten und permanenten Innensegmente, welche durch die aus Gliafortsätzen (Müller-Stützzellen) bestehende Membrana limitans externa (Outer Limiting Membrane, OLM) voneinander getrennt werden. Sie erstrecken sich somit insgesamt über drei Schichten. Stäbchen sind helligkeitsempfindlich und für das skotopische Sehen (Dämmerungssehen) verantwortlich, in der Retina gibt es von ihnen in etwa $60,12 \times 10^6$ Stück ($60\,123\,000 \pm 12\,907\,000$). Zapfen dagegen sind farbempfindliche Zellen und für das photopische Sehen (Tages- und Farbsehen) zuständig, ihre Anzahl beläuft sich nach Curcio auf $3,17 \times 10^6$ (61). Hier gilt es drei Arten zu unterscheiden: rotempfindliche für die Detektion von langwelligem, grünempfindliche für die von mittelwelligem und blauempfindliche für die von kurwelligem Licht (50, 53).

Die äußere Körnerschicht (Stratum nucleare externum, Outer Nuclear Layer ONL) beinhaltet die Zellkerne der Stäbchen und Zapfen und stellt somit das erste Neuron der Retina dar. Zur Kommunikation der Nervenzellen untereinander dient die äußere plexiforme Schicht (Stratum plexiforme externum, Outer Plexiform Layer, OPL), hier werden Synapsen zwischen den Axonen der ersten Neurone und den Dendriten der Bipolar- und Horizontalzellen ausgebildet. Die Horizontalzellen sorgen hierbei für eine Querverbindung der Axone, während die Bipolarzellen Impulse zur inneren plexiformen Schicht weiterleiten. Den plexiformen Schichten zwischengelagert ist die innere Körnerschicht (Stratum nucleare internum, Inner Nuclear Layer, INL), hier befinden sich die Zellkerne der Bipolarzellen, sie entsprechen dem zweiten Neuron. Auch die Zellkerne der Amakrin-, Horizontal- und Müller-Zellen finden hier Platz. In der inneren plexiformen Schicht (Stratum plexiforme internum, Inner plexiform layer, IPL) erfolgt die Verschaltung der Axone der Bipolarzellen zu den Ganglienzellen und den amakrinen Zellen. Die Zellkerne der multipolaren Ganglienzellen entsprechen dem dritten Neuron und bilden die Ganglienzellschicht (Stratum ganglionare fasciculi optici, Ganglion Cell Layer, GCL), während sie in der Netzhautperipherie einschichtig sind, liegen sie in der Makula vielschichtig vor. Ihre nicht myelinisierten Axone verlaufen in der retinalen Nervenfaserschicht (Stratum neurofibratum, Retinal Nerve Fiber Layer, RNFL) parallel und formieren sich dann zum Nervus opticus. Zuletzt dient noch die innere Grenzsicht (Membrana limitans interna, Inner Limiting Membran, ILM) der Abgrenzung zum Glaskörper, sie besteht aus Fortsätzen der Müller-Stützzellen und einer Basallamina (50, 54, 59).

2.3.3 Anatomie der Papille

Die Stelle, an der die Nervenfasern den Sehnerv bilden und aus der Netzhaut austreten, bezeichnet man als Papille (Papilla nervi optici, Sehnervenkopf, siehe *Abbildung 3*). Hier ist die Retina mit 0,56 mm am dicksten (Rohen 1977) (52). Die nicht myelinisierten Nervenfasern durchwandern ein bindegewebiges Maschenwerk, die Lamina cribrosa, werden dann von einer Myelinschicht aus Oligodendrozyten umhüllt, verlassen den Bulbus und verlaufen intrakraniell Richtung Chiasma opticum. In der Papille befinden sich weder

Stäbchen noch Zapfen, sie ist daher lichtunempfindlich und wird als „blinder Fleck“ bezeichnet. In der Perimetrie ist hier bei 15 Grad temporal ein absoluter Gesichtsfeldausfall physiologisch.

Die Papille ist blassrosa und längsoval (horizontal durchschnittlich= 1,76 mm, vertikal= 1,92 mm), mit einer hohen interindividuellen Größenvariabilität (62). Temporal ist sie aufgrund einer geringeren Gefäßdichte meist etwas heller als nasal. Am nasalen Rand bildet sich zudem oft eine kleine Wulst, da hier mehr Ganglienzellaxone austreten und die Begrenzung daher oft unschärfer ist. Etwa in der Mitte der Papille befindet sich die physiologische Papillenexkavation, der Durchtrittspunkt der A. centralis retinae und der V. centralis retinae. Die Austrittsstelle erscheint heller, durch die Lichtreflexion der Lamina cribrosa und die zu einem Trichter zulaufenden Nervenfasern. Die Blutversorgung der Papille wird über den sogenannten Zinn-Haller-Gefäßkranz gewährleistet, welcher von Gefäßen der Aderhaut gebildet wird (50, 54).

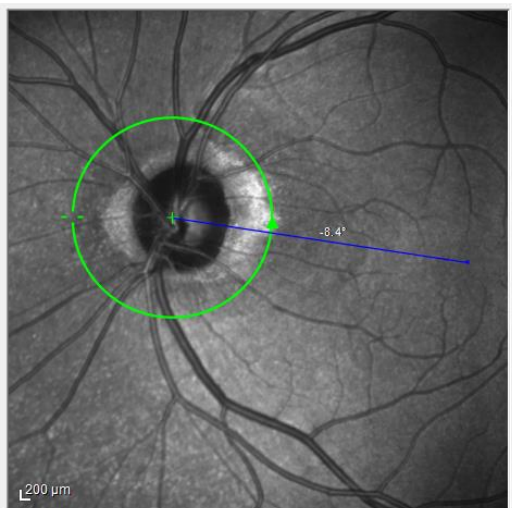


Abbildung 3: Darstellung der Papille im Infrarot-Bild, sowie Markierung der Position des papillären OCT-Scans (grüner Kreis)

2.3.4 Anatomie der Makula lutea

Temporal, etwas unterhalb der Papille, etwa 3,4mm (oder auch 18°), befindet sich die Makula lutea, die Stelle der Retina, an der die höchste visuelle Auflösung möglich ist.

Zahlreiche aus der der Papille austretenden Arterien ziehen bogenförmig um und mit Ästen

auf die Makula zu. Die Foveola selbst (Stelle des schärfsten Sehens) ist gefäßfrei und wird nur durch Diffusion versorgt. Sie besitzt einen etwa 0,5 mm großen Durchmesser und ist gelblich gefärbt, daher auch die Namensgebung „gelber Fleck“. Diese Färbung ist durch eingelagertes Xantophyl-Pigment bedingt, welches histologisch, in fixierter Blutleere, nachgewiesen werden kann. Topografisch kann man ihren Aufbau konzentrisch von zentral als trichterförmige Grube nach peripher unterteilen: ganz zentral Umbo, Foveola (0,35mm), Fovea centralis (1,5mm), Parafovea (0,5mm) und die gürtelförmige 1,5mm breite Perifovea. Zentral in der Foveola befindet sich die höchste Dichte an Zapfen ($199\ 000\ \text{Zapfen}/\text{mm}^2$). Durch eine 1:1 Verschaltung auf zugeordnete Ganglienzellen, ist hier die feinste räumliche Auflösung möglich. Mit 0,56 mm ist die Retina am Fovealrand am dicksten, da in der Fovea alle Strukturen nach lateral verschoben sind und so einen Wall um die Grube bilden (50-52, 54).

2.3.5 Anatomie der retinale Gefäßstruktur

Von allen Körpergeweben besitzt die Retina den höchsten Sauerstoffverbrauch (54). Während die Choroidea das retinale Pigmentepithel und die Fotorezeptoren versorgt, sichern Äste der Zentralarterie (A. centralis retinae) als Endgefäße aus der A. ophthalmica (ein Ast der A. carotis interna) die Versorgung der inneren zweidrittel der Retina (50).

Die retinale Zentralarterie tritt etwa 10mm hinter dem Bulbus in den N. opticus ein und versorgt diesen. Sie teilt sich in vier Hauptäste auf, die in der Nervenfaserschicht verlaufen und in etwa einen Durchmesser von 0,12mm haben. Sie gehören somit zu den Arteriolen. Ihre Media ist aus etwa 7-8 Zellschichten glatter Muskulatur aufgebaut, die hypertonie- oder sklerosebedingt Veränderungen aufweisen können und damit Homologien zu mikro- und makrovaskulären Veränderungen der zerebralen Gefäße zeigen (63).

Normalerweise sind die Arteriolen hellrot gefärbt und tragen längs in der Mitte des Gefäßes einen glänzenden Reflexstreifen, der mit zunehmendem Alter verblasst. Bei etwa 15% der Menschen liegt zusätzlich eine zilioretinale Arterie vor, welche peripapillär aus der Choroidea entspringt.

Der venöse Abfluss findet über die Zentralvene statt, die sich ebenfalls in vier Hauptäste

aufteilt. Die Venolen sind homogen dunkelrot gefärbt, der Reflexstreifen ist weniger stark ausgeprägt. Es gibt arteriell und venös je einen oberen und unteren Ast, der sich wiederum in einen oberen und unteren nasalen und temporalen Zweig aufteilt (A./V. temporales superiores und inferiores, A./Vs nasales superiores und inferiores).

Das Kaliber der Gefäße ist temporal unter der Papille am breitesten, gefolgt von temporal oben, nasal oben und dem unteren Gefäßast (62). Sie versorgen jeweils einen Quadranten und bilden keine Anastomosen aus. Das Verhältnis von Arterie zu Vene beträgt in etwa 2:3. Im Gegensatz zur Zentralarterie können sich bei der dunkelroten Zentralvene spontane Pulsationen zeigen.

Um für einen konstanten retinalen Blutdruck zu sorgen, besitzen die Netzhautgefäße eine Autoregulation, da die Regulation durch das autonome Nervensystem an der Lamina cribrosa endet. Eine Gewährleistung, dass auch bei Blutdruck- oder Augeninnendruckschwankungen, Ansammlung saurer Metaboliten oder Sauerstoffmangel die optimale retinale Durchblutung gesichert ist (51, 64).

Wie die Pigmentepithelzellen sind auch die Endothelzellen der retinalen Gefäße über Zonulae occludentes verbunden, wodurch die innere Blut-Retina-Schranke entsteht. Jene hat pathophysiologisch und morphologisch ähnliche Eigenschaften wie die Blut-Hirn-Schranke.

2.3.6 Anatomie der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht

Die peripapilläre retinale Nervenfaserschicht (im Englischen: peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer, pRNFL), stellt in der Augenheilkunde einen wichtigen Parameter zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von Pathologien dar. So beobachteten Hoyt und Newman bereits 1972, dass ein Gesichtsfeldausfall mit der Abnahme der retinalen Nervenfaserschicht korreliert und somit als frühes Zeichen für das Glaukom gewertet werden kann (65).

Die retinale Nervenfaserschicht ist innerste Schicht der Retina und wird durch die Membrana limitans vom Glaskörper getrennt. Nach Jonas et al. variiert die Anzahl der Nervenfasern zwischen 816 000 und 1,5 Millionen und nimmt mit dem Alter physiologisch ab (66).

Die nicht myelinisierten Axone der Ganglienzellen verlaufen zusammen mit Astrozyten auf die Papille zu. Sie werden durch Müllerzellen zu Bündeln geformt, den sogenannten

Faszikeln. Durch diese bündelförmige Anordnung resultiert in größerem Abstand zur Papille eine immer dünner werdende Nervenfaserschicht (67).

Zudem variiert die Nervenfaserschichtdicke abhängig vom Sektor und dem für die Messung verwendeten Verfahren (68). Im inferioren (unteren) temporalen peripapillären Quadranten besitzt die retinale Nervenfaserschicht die größte Dicke, gefolgt vom superioren (oberen) temporalen, weshalb Unregelmäßigkeiten hier am auffälligsten erscheinen (8, 69-73). Im temporalen Papillengebiet ist sie fast immer am dünnsten (62).

Neben der erwähnten altersabhängigen Dickenabnahme beeinflussen auch die sphärische Refraktion (Dioptrien), das Geschlecht und die Ethnie die peripapilläre retinale Nervenfaserschicht (66, 70, 71, 74-81). So verringert sich diese bei längerem Bulbus, Myopie oder afrikanischer Herkunft.

Zudem führt, wie von Hoyt und Newman feststellten, ein erhöhter Augeninnendruck aufgrund von Apoptose der retinalen Ganglienzellen und ihrer Axone zur Schichtdickenabnahme. Ihre Vermessung mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) dient deswegen als sensitives Instrument zur Detektion eines Glaukoms, da sie funktionellen Gesichtsfeldausfällen vorausgehen kann (siehe *Abbildung 4*) (62, 74, 82). Allerdings ist nach Harwerth et al. anzunehmen, dass eine 15%ige Dickenabnahme der RNFL zwischen dem 25. und 95. Lebensjahr wahrscheinlich einer tatsächlichen Reduktion von 50% aller Axone entspricht (83). Daher dient die Messung mittel optischer Kohärenztomographie als Surrogat-Parameter für den Axonverlust, spiegelt aber nicht das tatsächliche Ausmaß wieder.

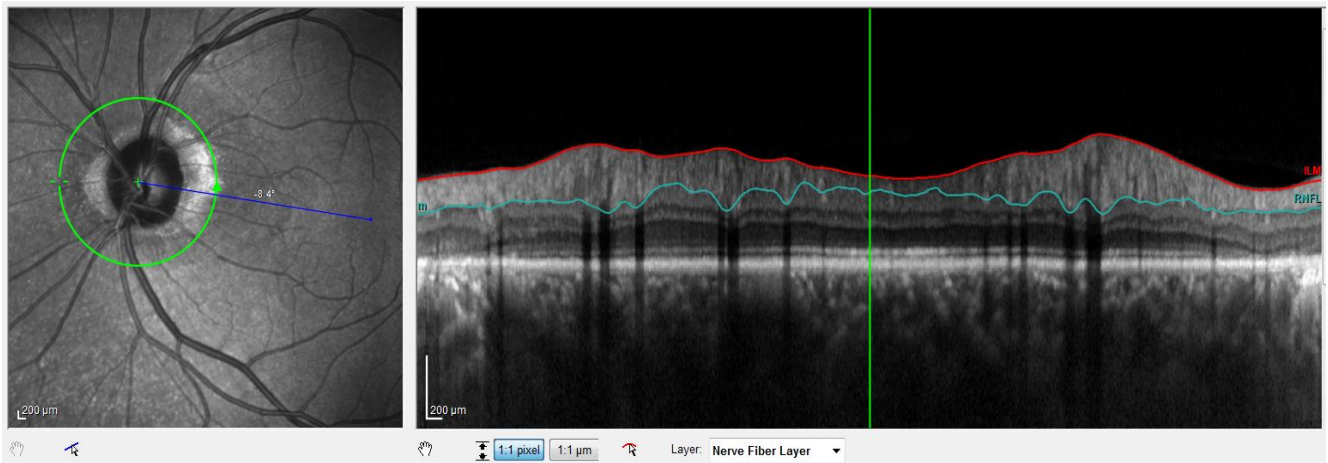


Abbildung 4: Beispiel einer OCT-Aufnahme

Links: Darstellung der Papille im Infrarot-Bild; rechts: OCT-Darstellung der retinalen Nervenfaserschicht im Querschnitt (Bereich zwischen roter und türkiser Markierung im Bild)

2.4 Untersuchungsmöglichkeiten der Netzhaut

2.4.1 Fotodokumentation mittels Funduskamera

Mitte des 19. Jahrhunderts legt Herman von Helmholtz mit der Erfindung des Augenspiegels (Ophthalmoskop) den Grundstein für die moderne Augendiagnostik (84). Die Augenspiegelung ermöglicht die direkte Inspektion des Augenhintergrundes und stellt die einzige Möglichkeit da, Nervengewebe und Blutgefäße nicht invasiv, in vivo zu beurteilen. Schnell folgt die Etablierung der indirekten Ophthalmoskopie, welche die beidäugige stereoskopische Betrachtung gestattet (54).

Während sich 1901 die ersten Fotografien des Augenhintergrundes durch F. Dimmer in Graz nicht durchsetzen, gelingt H. Littmann und der Firma Carl Zeiss 1955 der Durchbruch mit einer Funduskamera mit elektronischem Blitz (85).

Um Aufnahmen auch nach abgeschlossener Untersuchung weiterbearbeiten und leichter Befunde austauschen zu können, etablierte sich in den letzten Jahren die digitale Fundusfotografie. Sie ermöglicht eine genaue Dokumentation und Verlaufsbeobachtung ophthalmologischer Erkrankungen, die mit morphologischen Veränderungen der Netzhaut,

Aderhaut und des Sehnervs einhergehen. Besondere Filtertechniken wie die rotfreie Fotografie oder die Nahinfrarotfotografie heben spezifische Veränderungen (epiretinale Membranen, beziehungsweise Läsionen im retinalen Pigmentepithel) am Augenhintergrund hervor. Stereofotografien eignen sich für erhabene Veränderungen am Augenhintergrund und die Weitwinkelfotografie wird zur Beurteilung peripherer Pathologien oder zum Tumornachweis bei Kindern verwendet (54, 86).

Klare optische Medien vorausgesetzt, kann auch mit einer nicht mydriatischen Pupille (bis ca.3mm) ein bis zu 50° großer Ausschnitt des Fundus abgebildet werden (siehe Fundusfotografie *Abbildung 5*) (87).



Abbildung 5: Fundusfotografie (Normalbefund)

Das Bild zeigt den zentralen Augenhintergrund mit der etwas dunkler pigmentierten Makula und dem Sehnervenkopf mit den dort austretenden Netzhautgefäßen

2.4.2 Computerassistierte statische Gefäßanalyse

Die Bildgebung des Augenhintergrundes mittels Fundusfotografien erlaubt Strukturen der Netzhaut aufgrund kardiovaskulär bedingter Gefäßveränderungen quantitativ zu betrachten. Allerdings weisen frühe Zeichen trotz etablierter Klassifikationssysteme (beispielsweise nach

Keith et al. oder Wong-Mitchell, siehe Kapitel 2.5.1) eine gewisse Unschärfe auf und späte Retinopathiezeichen sind heutzutage selten (88, 89). Die Reproduzierbarkeit, die Intra- und Inter-Rater-Variabilität ist aufgrund der subjektiven Auswertung eingeschränkt (90, 91). Daher wurden quantitative Verfahren etabliert, wie die computergestützte Auswertung anhand von Fundusfotografien.

Bei der statischen semi-automatischen retinalen Gefäßanalyse werden das Zentralarterienäquivalent (Central Retinal Arterial Equivalent, CRAE) und Zentralvenenäquivalent (Central Retinal Vein Equivalent, CRVE), sowie das arterio-venöse Verhältnis (AVR) dieser beiden Parameter vermessen.

Bereits 1974 führen Parr et al. eine Formel zur Berechnung des Zentralarterienäquivalents ein, indem sie die arteriellen Gefäßquerschnitte in einem konzentrischen Kreis mit einem definierten Abstand um die Papille vermessen (92). Sie kombinieren die zusammengehörigen Verzweigungspaare und berechnen daraus die Gefäßweite des jeweiligen Stammes mittels einer Formel. Durch iteratives Vorgehen ergibt sich so das Zentralarterienäquivalent, welches ein theoretisches Äquivalent der A.centralis retinae widerspiegelt, die selbst meist nicht messbar ist, da sie entweder durch andere Gefäße überlagert wird oder erst retrolaminär aus den Gefäßästen entsteht.

Hubbard et al. erweitern diese Berechnung 1999 auch auf das Zentralvenenäquivalent und das Verhältnis dieser beiden Zentralgefäßäquivalente zueinander (AVR), auch als Parr-Hubbard-Formel bezeichnet (91). In der bevölkerungsbasierten Arteriosclerosis Risk in Communities Study (ARIC-Studie) nutzen sie erstmals das arterio-venöse Verhältnis in einer definierten Messzone zur Ermittlung der generalisierten Gefäßverdünnung.

Im Laufe der Zeit verwenden verschiedene andere große Kohortenstudien (wie die Beaver Dam Eye-Studie (BDES) (93, 94), die Blue-Mountain-Eye-Studie (BMES) (95) oder die Rotterdam-Studie (96)) dieses Verfahren zur Bestimmung der Gefäßäquivalente und zur Evaluation möglicher Zusammenhänge mit kardiovaskulären Risikofaktoren.

Ein arterio-venöses Verhältnis von 1,0 bedeutet, dass das Zentralarterienäquivalent und das Zentralvenenäquivalent den gleichen Durchmesser haben. Ein geringeres AVR ($AVR < 1$) indiziert eine relative arterielle Gefäßverengung, beziehungsweise eine relative venöse Erweiterung (91). Die Normwerte in der deutschen Bevölkerung betragen nach Auswertungen einer Subgruppe der Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS2007-2012), einer prospektiven bevölkerungsrepräsentativen Beobachtungsstudie ($n=4\ 309$) im

durchschnittlichen Alter von $54,8 \pm 10,8$ Jahren, für das arterio-venöse Verhältnis $0,84 \pm 0,07$, für das Zentralarterien- $178,37 \pm 17,9 \mu\text{m}$ und das Zentralvenenäquivalent $212,30 \pm 17,45 \mu\text{m}$ (siehe *Tabelle 3*) (9). Es kann dabei kein signifikanter Unterschied zwischen dem linken und rechten Auge gefunden werden. Zudem besteht eine altersbedingte kontinuierliche Abnahme der Gefäßäquivalentwerte, wie zuvor in der Literatur schon vielfach beschrieben (94, 95, 97). Frauen haben insgesamt größere Durchmesser der retinalen Gefäßäquivalente, sowie ein höheres arterio-venöses Verhältnis in allen Altersgruppen, auch zeigt sich die altersbedingte Abnahme weniger steil als bei der männlichen Population. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen auch Büttner et al., welche ebenfalls im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie die retinalen Gefäßäquivalente untersuchen. Allerdings setzt sich die Subgruppe aus 1 685 jungen gesunden Teilnehmer im durchschnittlichen Alter von 44,8 Jahren zusammen, betrachtet in den Jahren 2010-2013 (98). Hier wird auch der positive Zusammenhang von sphärischem Äquivalent zu CRAE und CRVE beschrieben.

Tabelle 3: Alters- und Geschlechtsspezifische Referenzwerte des arterio-venösen Verhältnisses (AVR) und des Zentralarterien- und Zentralvenenäquivalents (CRAE, CRVE) der Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS)

Referenzwerte (2,5-97,5te Perzentile)	Männer		Frauen	
	≤55 Jahre	>55 Jahre	≤55 Jahre	>55 Jahre
AVR	0,72- 0,98	0,72- 0,95	0,79- 0,99	0,73- 1,01
CRAE [μm]	143,1- 213,7	129,2- 202,5	155,5- 220,6	145,9- 217,1
CRVE [μm]	179- 242,7	170,5- 242	182,3- 246	178,2- 259,7

Quelle: Eigene Darstellung mit gerundeten Werten in Anlehnung an Ponto et al. (9)

Ein Vorteil des arterio-venösen Verhältnisses liegt darin, dass sein Wert als Verhältnisangabe unabhängig von Abbildungseigenschaften des Auges und der genutzten Kamera ist.

Allerdings erfasst dieser Parameter nur Informationen aus einem einzigen Bild und erlaubt keine Aussage über funktionelle Gefäßparameter und die dreidimensionale Geometrie des Gefäßes (99). Auch eine Erfassung dynamischer physiologischer Veränderungen, wie die venöse Pulsation, wird über ein statisches Bild nicht erfasst, auch wenn die Relevanz bei großen Fallzahlen vernachlässigbar zu sein scheint (100). Zudem ist ohne Kenntnis der

Zentralgefäßäquivalente keine sichere Aussage darüber möglich, welcher Parameter sich in welche Richtung verändert und kann somit sowohl zur Über- als auch zur Unterschätzung des wahren Ausmaßes führen (91, 101). Liew et al. empfehlen daher, nach Auswertungen der Blue Mountains Eyes Studie, die separate Betrachtung beider Komponenten, da diese weniger verzerrt und biologisch besser erklärbar seien (102).

Knudtson et al. verändern die Formel von Hubbard et al. im Jahr 2003 mit dem Ziel, eine Unabhängigkeit von der Anzahl der vermessenen Gefäße und der Größe des verwendeten Bildes zu erreichen (103). Dies dient der Begrenzung des negativen Einflusses sehr kleiner Gefäße auf die Genauigkeit. Hierzu werden jeweils nur die sechs größten Gefäße ausgewählt, ihr Durchmesser vermessen, Gefäßpaare gebildet und so mithilfe von mathematischen Berechnungen das Zentralvenen- und Arterienäquivalent ermittelt. Die meisten Studien verwenden jedoch die Parr-Hubbard-Formel (9, 91, 93, 101, 104).

Insgesamt wird die retinale Gefäßbetrachtung durch halbautomatisierte computergestützte Messmethoden deutlich verbessert und deren Quantifizierung ermöglicht.

2.4.3 Optische Kohärenztomographie

Die Optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein nichtinvasives, kontaktloses Untersuchungsverfahren, welches zwei- oder dreidimensionale Schnittbilder von Geweben mit einer hohen räumlichen Auflösung ermöglicht.

Anwendung findet sie unter anderem auch in der kardiovaskulären Bildgebung, aber insbesondere in der Augenheilkunde hat sie sich zum Standardverfahren für die Diagnostik einer Vielzahl von Augenerkrankungen etabliert. Grundlagen der Technik wurden 1986 von Fercher et al. (105) begründet und Anfang der 1990er von Huang et al., in ersten klinischen Untersuchungen am „Massachusetts Institute of Technology“, (MIT) umgesetzt (106).

Theoretisch ähnelt die OCT der Sonographie, anstatt Ultraschall wird hierbei aber ein Laser als Trägermedium verwendet (107). Die OCT beruht auf dem Prinzip der „Michelson-Interferometrie“. Dabei wird kohärentes Licht (mit einer Wellenlänge von 800-1400nm) von einer Superluminenzdiode emittiert und durch einen Strahlenteiler in zwei Strahlen aufgespalten, von denen einer auf die Netzhaut und der andere auf einen

totalreflektierenden Referenzspiegel gelenkt wird. Die verschiedenen Gewebeschichten der Netzhaut reflektieren dabei das Licht unterschiedlich. Die Strahlen des Referenzspiegels und des Gewebes werden dann wieder vereint und durch Überlagerung beider Signale entstehen tiefenabhängige Interferenzmuster. Jene werden von einer Fotoelektrode detektiert und über komplexe Prozesse elektronisch verarbeitet. Aus der Summe der Unterschiede zwischen den Referenzsignalen und dem reflektierten Licht entsteht ein Bild, welches in etwa dem A-Scan in der Ultraschalldiagnostik entspricht. Durch Aneinanderreihung mehrerer Untersuchungsvorgänge ergibt sich dann ein zweidimensionales Schnittbild, vergleichbar mit dem B-Scan im Ultraschall (siehe *Abbildung 6*) (107, 108). Aus mehreren B-Scans lässt sich dann ein dreidimensionaler Volumenscan rekonstruieren.

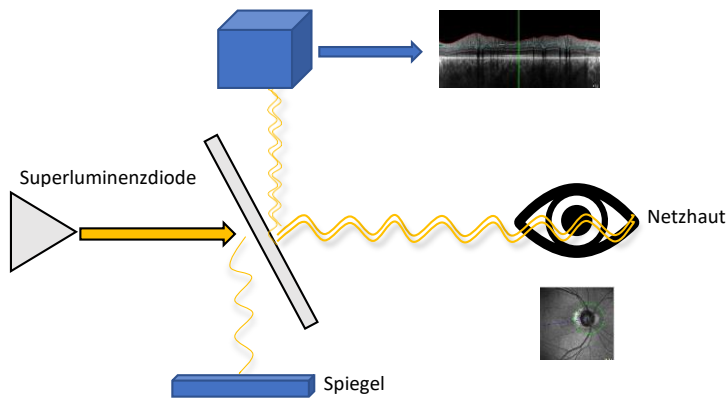


Abbildung 6: Schematische Funktionsweise der optischen Kohärenztomographie

Beim Time Domain OCT (TD-OCT) wird der Referenzspiegel dabei kontinuierlich in seiner Position verändert und die Messung über die Zeit aufgetragen. Begrenzt durch die Mechanik sind rund 400 A-Scans pro Minute möglich. Hierdurch sind Auflösungsvermögen von axial $10\mu\text{m}$ und transversal $20\mu\text{m}$ erzielt (109).

2.4.4 Spectral-Domain-Optische Kohärenztomografie

Neuere OCT-Geräte verwenden die Frequency-, Spectral-, oder Fourier-Domain-Analyse, welche ein höheres Auflösungsvermögen und eine schnellere Aufnahmezeit ermöglichen

(110). Die Reflektion des Referenzarmes erfolgt an einem unbeweglichen Spiegel, die Aufzeichnung mittels eines Spektrometers (54). Es wird im Gegensatz zur TD-OCT nicht die Zeitänderung des Messstrahls im Vergleich zum Referenzstrahl erfasst, sondern die Überlagerung der verschiedenen Sinuswellen mit unterschiedlichen Frequenzen, Phasen und Amplituden aufgezeichnet. Mittels der Fourier-Transformation erfolgt dann die Informationsverarbeitung. So sind gerätespezifisch bis zu 100 000 A-Scans pro Sekunde möglich, die mit optischer axialer Auflösung bei ca. $4\mu\text{m}$ einem histologischen Schnitt ähneln (109, 111-113). Eine Mydriasis der Pupille ist hierzu nicht nötig (minimale Pupillenweite etwa 3mm). Außerdem dienen verschiedene technische Verfahren der Mustererkennung zur präzisen Wiederfindung eines früheren Scanortes um eine bestmögliche Verlaufskontrolle zu garantieren. Auch werden Augenbewegungen während der Bildaufnahme aktiv nachverfolgt, und somit Bewegungsartefakte und Rauschteile unterdrückt (112, 114). Das Verfahren eignet sich besonders zur Beurteilung von intraretinalen Ödemen, vitreoretinalen Traktionen, Abhebungen des retinalen Pigmentepithels (RPE) und von Nervenfaserbündeldefekten, sowie zur Messung der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht (113).

Zu beachten ist, dass bei einer Katarakterkrankung, einer zu kleinen Pupille ($<3\text{mm}$) und aufgrund von Gefäßen, welche die Lichteindringtiefe reduzieren, mit einem Qualitätsverlust des Bildes zu rechnen ist. Zudem nutzen verschiedene Hersteller unterschiedliche Berechnungsalgorithmen woraus Unterschiede in der Vermessung retinaler Strukturen resultieren, was beim direkten Vergleich bedacht werden muss (85).

Ergebnisse der Vermessung der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht liefert die Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS, siehe *Tabelle 4*) (69). Die Messungen wurden mittels SD-OCT (Spektralis® der Firma Heidelberg Engineering) an 1 974 gesunden Teilnehmern durchgeführt. *Tabelle 4* zeigt die Ergebnisse der Vermessungen aufgeteilt auf 6 Sektoren der retinalen Nervenfaserschicht: im temporalen inferioren Sektor ist die Dicke am größten (TI= $142,4 \pm 21,6\mu\text{m}$), gefolgt vom temporal superioren (TS= $130,4 \pm 19,1\mu\text{m}$), nasal inferioren (NI= $110,8 \pm 24,2\mu\text{m}$), nasal superioren (NS= $100,8 \pm 21,4\mu\text{m}$), dem nasalen (N= $72,2 \pm 15,1\mu\text{m}$), und dem temporalen Sektor (T= $68,8 \pm 12,9\mu\text{m}$). Die durchschnittliche, „globale“, Dicke über den peripapillären Scans beträgt $96,0\mu\text{m}$. Andere Studien weisen je nach verwendetem Messverfahren vergleichbare Ergebnisse auf (71-73, 77, 115).

Tabelle 4: Durchschnittliche Dickenwerte der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht (pRNFL) der Gutenberg Gesundheitsstudie (GHS)

Parameter	Durchschnittlicher Wert [μm]	Standardabweichung
RNFL global	96,0	10,3
RNFL temporal	68,8	12,9
RNFL temporal superior	130,4	19,1
RNFL nasal superior	100,8	21,4
RNFL nasal	72,2	15,1
RNFL nasal inferior	110,8	24,2
RNFL temporal inferior	142,4	21,6

Quelle: Tabelle angefertigt nach Hoffman et al. (69)

2.5 Pathologische Veränderungen der Netzhautgefäße und der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht

2.5.1 Pathophysiologische Veränderungen der Netzhautgefäße

Wie erwähnt, verursachen einige Parameter pathophysiologische Veränderungen der Netzhautgefäße (88, 116). So zeigen einige Studien einen engen Zusammenhang zu verschiedenen größenbeeinflussenden Faktoren, beispielsweise demographischen wie Alter oder Ethnie, systemischen wie arterielle Hypertonie, Arteriosklerose oder Diabetes mellitus, aber auch Umwelt-, beziehungsweise Life-Style-Faktoren wie Rauchen oder Adipositas (95, 97, 117). Auch das Geschlecht, genetische Faktoren und das sphärische Äquivalent scheinen eine Rolle zu spielen (9, 98, 118).

Während bei normalen Netzhautgefäßen nur die Blutsäule sichtbar ist, bedingt ein erhöhter Blutdruck das Durchscheitern der arteriellen Gefäßwand.

Initial führt eine Blutdruckerhöhung durch die retinale Autoregulation zu einem Vasospasmus und somit zu einer Steigerung des Gefäßtonus. Das Resultat dieses Prozesses ist eine histologische Umgestaltung der Gefäßwand, die sich in Form einer Intimaverdickung, Hyperplasie der Tunika muscularis, hyaline Degeneration der Arteriolenwand und

Sklerosierung präsentiert. Das Lumen wird eingengt und deformiert, bei Gefäßen mit vorbestehender Arteriosklerose aber nur stellenweise (90, 116, 119).

Typische Zeichen sind neben der Verengung des Gefäßes, eine Verstärkung des arteriellen Lichtreflexes, ausgeprägte arterio-venöse Kreuzungszeichen, eine Vergrößerung des Verzweigungswinkels, ein geschlängelter Verlauf, sowie schlecht darstellbare Endstrombahnen. Die Lokalisation der Gefäßveränderungen liegt im Bereich der Arteriolen zweiter und dritter Ordnung, während in Papillennähe seltener Veränderungen zu finden sind (90). Die Venolen sind im Frühstadium zunächst vermehrt gefüllt und teilweise geschlängelt.

Die arterielle Hypertonie ist dabei nur schwer von altersbedingten arteriosklerotischen Umwandlungsprozessen zu trennen. Besser unterscheidbar ist ein plötzlicher Hypertoniebeginn, der mit einer mikrovaskulären Retinopathie assoziiert ist und ein langsamer Blutdruckanstieg, der mit sklerotischen Veränderungen in den großen Netzhautarteriolen einhergeht (120).

Bei der manifesten hypertensiven Retinopathie kommt es durch den Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke zu Mikroaneurysmen, intraretinalen Blutungen, Cotton-Wool-Herden und harten Exsudaten. Zuletzt kann ein Papillenödem als Ausdruck der entgleisten arteriellen Hypertonie entstehen (90).

Die mikrovaskulären Veränderungen werden unter „hypertensiver Retinopathie“ zusammengefasst. Keith et al. etablieren 1974 eines der ersten Klassifikationssysteme, welches pathophysiologische Veränderungen des Augenhintergrunds in vier Grade unterteilt (88). Wong und Mitchell vereinfachen das Schema in drei Klassen zur Beurteilung der Veränderungen in vivo oder anhand einer Fundusfotografie (*Wong-Mitchell-Klassifikationssystem der hypertensiven Retinopathie*, siehe Tabelle 5). Zusätzlich wird darin die Assoziation zu kardiovaskulären Folgen aufgezeigt (89). Hypertensive Fundusveränderungen gehen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Schlaganfall oder Herzinfarkt sowie einer Demenz einher und werden als Spiegelbild der zerebralen Gefäße betrachtet (8, 89, 116, 121, 122).

Neuste Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Verengung der retinalen Arteriolen der Entwicklung einer systemischen arteriellen Hypertonie vorausgeht (siehe Kapitel 2.5.2) (89).

Tabelle 5: Wong-Mitchell-Klassifikationssystem der hypertensiven Retinopathie

Grad	Retinale Zeichen	Kardiovaskuläre Folgen
Kein	Keine sichtbaren Zeichen	Keine
Mild	Generalisierte arterielle Verengung, fokale arterielle Verengung, arterio-venöse Kreuzungen, vermehrte Reflexe ('copper wiring') der Gefäßwand, oder eine Kombination	Geringe Assoziation mit erhöhtem Schlaganfallrisiko, koronarer Herzkrankheit, renaler Dysfunktion und Tod
Moderat	fokale und ausgedehnte Hämorrhagien, Mikroaneurysmen, Cotton-Wool-Spots, harte Exsudate, oder die Kombination	Starke Assoziation mit erhöhtem Schlaganfallrisiko, kardiovaskulärer Mortalität, kognitivem Abbau, TIA
Maligne	Zeichen einer moderaten Retinopathie und Papillenödem	Starke Assoziation mit erhöhtem Mortalitätsrisiko

Quelle: Tabelle modifiziert nach Wong et al. (89)

2.5.2 Einfluss kardiovaskulärer Erkrankungen auf die Netzhautgefäße

Bei Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindesalter führen kardiovaskuläre Erkrankungen am häufigsten zu einem nicht krebsbedingten Tod (4, 39, 40). Faber et al. weisen bereits 15 Jahre nach der Krebstherapie im Kindesalter speziell auf die erhöhte Prävalenz einer arteriellen Hypertonie sowie von Fettstoffwechselstörungen hin (4). Insbesondere der Bluthochdruck zählt zu den Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen wie Schlaganfall oder Myokardinfarkt und der damit verbundenen erhöhten Mortalität. Eine arterielle Hypertonie erhöht aber auch die Gefahr für nicht primär kardiovaskulär klassifizierte Erkrankungen wie beispielsweise Demenz, Diabetes mellitus und obstruktive Lungenerkrankungen (123).

Wie erwähnt dienen Fundusfotografien zur Beurteilung kardiovaskulär bedingter Gefäßveränderungen der Retina. Da frühe Zeichen trotz etablierter Klassifikationssysteme (Wong-Mitchell-Klassifikationssystem, siehe Kapitel 2.5.1) schwer objektivierbar sind und späte Retinopathiezeichen heutzutage selten (88, 89), etablierten sich quantitativere Verfahren, wie die computergestützte statische Auswertung anhand von Fundusfotografien (siehe Kapitel 2.4.1).

In einigen bevölkerungsbasierten Studien, wie beispielsweise der nordamerikanischen „Multi-Ethnic-Study of Atherosclerosis“ (MESA), welche 6 237 Teilnehmer im Alter von 45-84

Jahren unterschiedlicher Ethnizität über 3,2 Jahre untersuchte, kann gezeigt werden, dass eine Veränderung der retinalen Gefäße (Abnahme des Zentralarterienäquivalents) einer arteriellen Hypertonie sogar vorausgehen kann, daher erscheint die statische Gefäßanalyse als vorklinischer Surrogat-Parameter sinnvoll einsetzbar (7, 96).

In zahlreichen Untersuchungen wird der Zusammenhang zwischen einem verminderten Zentralarterienäquivalent und der arteriellen Hypertonie belegt (8, 9, 93, 124-126). Auch im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie können Ponto et al. bei der Untersuchung einer Subgruppe von 4 309 Teilnehmern ein verringertes Zentralarterienäquivalent, eine Reduktion des arterio-venösen Verhältnisses sowie ein erhöhtes Zentralvenenäquivalent feststellen (9). Außerdem werden bei Personen mit unbehandeltem oder unzureichend therapiertem Bluthochdruck Normabweichungen der Gefäßkaliber gefunden.

Eine Metaanalyse von Ding J. et al. wertet sechs große Kohortenstudien mit insgesamt 10 229 Teilnehmern aus (101). Die Teilnehmer sind bei der Anfangsmessung zwischen 50 und 60 Jahren alt, ohne vorbestehende Hypertonie, Diabetes mellitus oder kardiovaskuläre Erkrankungen. Sie werden zwischen drei und zehn Jahren beobachtet. 2 599 Personen entwickeln im Verlauf eine arterielle Hypertonie. Dabei findet sich alle 5 Jahre pro 1,12mmHg Blutdruckanstieg eine Verringerung des Zentralarterienäquivalent um 20µm, insbesondere bei Personen unter 60 Jahren. Bei älteren Betroffenen (>70 Jahren) nimmt der Effekt ab, höchst wahrscheinlich aufgrund der durch Arteriosklerose bedingten Steifigkeit mit konsekutiver Limitierung der Vasokonstriktion. Zudem geht bei den Studienteilnehmern ein erhöhter Blutdruckdruck mit einem größeren Zentralvenenäquivalent einher.

Andere Studien, wie die MIPH Eye&Health-Studie, eine Querschnittsstudie mit 338 jungen Teilnehmern im Alter von 25-51 Jahren, kann ebenfalls einen inversen Zusammenhang zum Zentralarterienäquivalent, jedoch keinen Zusammenhang zwischen erhöhtem Zentralvenenäquivalent und Bluthochdruck finden (8). Eine Meta-Analyse von 11 Studien mit 18 865 Kindern unter 18 Jahren zeigt, dass bereits im Kindesalter erhöhte Blutdruckwerte zu einer signifikanten Abnahme des Zentralarterienäquivalentes führen. Auswirkungen auf das Zentralvenenäquivalent werden hier ebenfalls nicht gefunden (104).

Die große US-amerikanische Atherosclerosis Risk in Communities-(ARIC-) Studie untersucht zwischen 1987 und 1989 15 792 Probanden zwischen 45 und 64 Jahren. Von 9 300 Teilnehmern kann eine Fundusfotografie aufgenommen werden und ein Zusammenhang zwischen einer arteriellen Hypertonie und einem erniedrigten arterio-venösen Verhältnis

gefunden werden (91, 127, 128). Wong et al. können auch hier in einer Subgruppe der ARIC-Studie (n=5 628) feststellen, dass bei normotensiven Teilnehmern, mit einem niedrigeren arterio-venösem Verhältnis bei der Erstmessung, 60% häufiger eine arterielle Hypertonie auftritt. Diese Erkenntnis unterstreicht wiederum die Aussage der oben erwähnten MESA-Studie und die damit verbundene mögliche Nutzung als vorklinischer Surrogat-Parameter (128).

Hier sollte allerdings kritisch betrachtet werden, dass dies eine Verhältnisangabe ist und daher Veränderungen der Arterien und Venen in beide Richtungen in die Betrachtung eingehen. Sowohl ein verringertes Zentralarterienäquivalent als auch ein erhöhtes Zentralvenenäquivalent ergeben ein geringeres arterio-venöses Verhältnis. Insbesondere das Zentralvenenäquivalent scheint durch vielseitige Faktoren beeinflusst, so führen in einigen Studien endotheliale Dysfunktion, Entzündungen, Rauchen und Adipositas zu einer Vergrößerung (97, 100, 123, 125).

2.5.3 Einfluss der Krebserkrankung auf die Netzhautgefäße

Je nach vorherrschender Entität und Ausbreitung der Krebserkrankung im Kindesalter gibt es verschiedene Behandlungsoptionen. Insbesondere bei Kindern mit einem Tumor des zentralen Nervensystems ist oft eine Bestrahlung des Gehirns oder eine hochdosierte, zum Teil intrathekale Chemotherapie notwendig. Beide Behandlungsoptionen führen häufig zu neurokognitiven Beeinträchtigungen (6, 46). Man unterscheidet dabei direkt therapieinduzierte Gedächtnisstörungen, welche durch Beeinflussung der neuronalen Aktivität bedingt sind und solche, die psychoaffektiv durch die Tumorerkrankung und/oder -therapie entstanden sind (5). Der genaue Pathomechanismus dieser Entwicklung ist noch nicht vollkommen verstanden.

Abbildung 2 in Kapitel 2.2 zeigt eine ungefähre Zeiteinteilung der Strahlenfolgen am Gehirn, welche bei Einzeldosen > 3Gy oder Gesamtdosen > 60Gy und insbesondere bei Kindern unter 7 Jahren das Risiko für Gedächtnisstörungen bis hin zur Demenz erhöhen können (siehe *Tabelle 6*) (5).

Tabelle 6: Einflussfaktoren für das Auftreten von Strahlenfolgen am Gehirn

Bestrahlungsfaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtdosis >60Gy • Tägliche Einzeldosis >3Gy • Bestrahlungsvolumen
Patientenfaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Alter (<7 oder >60 Jahre) • Diabetes • Hypertonus • Hormone
Begleitmedikation	<ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie: MTX, Cisplatin, 5-FU, Ara-C, Ifosfamid, ACNU • Immuntherapie: Interleukin 2, Interferone

**Quelle:* Tabelle in Anlehnung an Welzel 2013 (5)

Auch hier gibt es einige Studien, die den Zusammenhang zwischen retinalen Gefäßveränderungen und einer Demenzentwicklung untersuchen.

Jinnouchi et al. vergleichen in einer japanischen Fall-Kontroll-Studie an Demenz erkrankte Patienten mit einer Kontrollgruppe (351 Fälle und 702 Kontrollen) (11). Unabhängig von zusätzlichen vaskulären Risikofaktoren ist ein geringeres arterio-venöses Verhältnis (2:3 oder kleiner) mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert. Auch die Rotterdam-Eye-Studie erbringt nach 11,6-jährigem Follow-Up (5 553 Teilnehmer) das Ergebnis, dass insbesondere die Zunahme des Zentralvenenäquivalents, aber auch Abnahme des Zentralarterienäquivalents mit einer erhöhten Inzidenz einer Demenz vergesellschaftet ist (10). Die retrospektive Analyse der ARIC-Studie ergibt 2018, dass 10% der 12 482 Teilnehmer nach fast 16 Jahren eine Demenz entwickelten. Bei den 25% der Teilnehmer mit dem geringsten Zentralarterienäquivalent ist das Risiko einer Demenzentwicklung um 23% erhöht (129). Tierversuche zeigen auch, dass das bestrahlte Gewebe mit einer Entzündungsreaktion reagiert, die bei jungen Patienten zuerst zu einer Arteriopathie führt, die im Verlauf in einer Arteriosklerose enden kann (48, 130). Auch das Risiko für Schlaganfälle ist hierdurch erhöht, was durch die beeinträchtigte Mikrozirkulation erklärt werden kann (48).

Bereits 1975 stellen Goto et al. in einer Autopsie Studie eine enge Assoziation zwischen Veränderungen intrazerebraler Arterien und den Gefäßen der Retina fest, was auf den gemeinsamen embryologischen Ursprung zurückzuführen ist (131). Patienten mit retinalen

Gefäßveränderungen haben ein erhöhtes Risiko einen ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall zu erleiden.

Auch die MESA-Studie und die Gutenberg-Gesundheitsstudie können einen Zusammenhang zwischen retinalen Gefäßveränderungen und Schlaganfallrisiko feststellen (9, 132). In der MESA-Studie werden 4 849 Personen bezüglich der Inzidenz eines Schlaganfalls in einem 6-jährigen Beobachtungszeitraum untersucht. Es kann eine Assoziation zwischen kleinerem Zentralarterienäquivalent und der Inzidenz eines Schlaganfalls gezeigt werden. In der GHS geht ein vorausgegangener Schlaganfall bei Frauen mit einem erniedrigten arterio-venösen Verhältnis einher und ein erhöhtes Zentralvenenäquivalent ist mit einer Schlaganfallprävalenz in der Familie assoziiert (9).

Wong et al. kommen aufgrund des Zusammenhangs zwischen Abnahme des Zentralarterienäquivalents und der Schlaganfallinzidenz in seiner Übersichtarbeit zu dem Ergebnis, dass Fundusfotografien eine nützliche Möglichkeit zur Risikoeinschätzung sein könnten (133). Auch McGeechan et al. untersuchen 2009 in einer Metaanalyse aus 6 Studien eine mögliche Assoziation der retinalen Gefäßäquivalente und dem Risiko einen Schlaganfall zu erleiden (134). Dabei können sie einen Zusammenhang mit einer Erweiterung des CRVEs feststellen, wohingegen zum CRAE kein Zusammenhang besteht.

Ebenfalls interessant ist eine belgische Studie von Aart et al., welche das Verhältnis zwischen einem erhöhten psychosozialen Stresslevel und den retinalen Gefäßäquivalenten über vier Jahre (2011-2015) hinweg beobachtet (135).

Dazu werden 182 Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren und deren Eltern regelmäßig zu ihrem Stresslevel und bezüglich des Verhaltens des Kindes befragt (Fragen nach Glück, Trauer, Wut, Angst, Verhaltensauffälligkeiten und negativen Lebensereignissen). Zusätzlich wird 2015 der Cortisolspiegel im Haar als objektiver Marker gemessen und semiautomatisch retinale Fundusfotografien ausgewertet. Während zwischen gemessenem Cortisolspiegel und Gemütszustand kein signifikanter Zusammenhang sichtbar ist, können Veränderungen der retinalen Gefäße gemessen werden. So zeigt sich bei einem hohen Level an negativen Emotionen, wie bei „Trauer“, eine Abnahme des arterio-venösen Verhältnisses und eine Vergrößerung des Zentralvenenäquivalents, während sich „Glück“ mit einer Abnahme des Zentralvenenäquivalents äußert. Negative Lebensereignisse führen zu einer Abnahme des Zentralarterienäquivalents und des arterio-venösen Verhältnisses. Diese Erkenntnisse sind allerdings dadurch limitiert, dass die Messung der retinalen Gefäßparameter 2015 einmalig

stattfindet und daher keine Aussage zum kausalen Zusammenhang zwischen Stresslevel und retinalen Gefäßveränderungen möglich ist.

2.5.4 Pathologische Veränderungen der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht

Wie in 2.3.6 bereits erwähnt, gibt es einige physiologische Faktoren wie Alter, Achsenlänge des Bulbus, Refraktion und Geschlecht, welche einen Einfluss auf die peripapilläre retinale Nervenfaserschicht haben (74, 82). Fraglich ist, ob die pRNFL auch durch kardiovaskuläre Erkrankungen beeinflussbar ist, welche als Spätfolge bei Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter auftreten können, oder auch durch die lokale bzw. systemische Krebstherapie.

Im Rahmen der epidemiologischen Gutenberg-Gesundheitsstudie untersuchen Lamparter et al. mittels Spectralis-OCT unter anderem den Einfluss von kardiovaskulären und Lifestyle-Faktoren auf die peripapilläre retinale Nervenfaserschicht an 1 973 Personen (3 224 Augen) (82). Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck oder ein erhöhter BMI zeigen hierbei keine Auswirkung auf die Nervenfaserschichtdicke. Auch die epidemiologischen Singapore Chinese Eye-Studie mit 542 Teilnehmern und die MIPH Eye&Health Studie mit 306 untersuchten Personen können keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke, gemessen mittels SD-OCT (MIPH Eye&Health 3D OCT-2000, Topcon), und Bluthochdruck oder anderen kardiovaskulären Faktoren finden (74, 76). In einer iranischen Fall-Kontroll-Studie werden 84 gesunde Personen mit 55 Teilnehmer, welche am metabolischen Syndrom (arterielle Hypertonie, Diabetes, HDL-Reduktion, Triglyceriderhöhung) leiden, verglichen (136). Ein erhöhter Blutdruck, Adipositas und eine HDL-Reduktion allein zeigen hier ebenfalls keine Beeinflussung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke. Erst die Kombination mehrerer Komponenten, insbesondere mit erhöhten Serumtriglyceriden und erhöhten Nüchternblutzuckerwerten, führen zu ihrer Reduktion im nasal und temporal superioren Quadranten.

Auch das Risiko des Verlustes kognitiver Fähigkeiten bis hin zu Demenz wird bei Patienten nach einer Krebserkrankung im Kindesalter vielfach beschrieben (siehe Kapitel 2.2). Bedingt durch ihren embryonalen Ursprung als Teil des Diencephalons ähnelt die Retina in mikro-,

makrovaskulären Strukturen sowie ihrer Histologie dem Gehirn (12, 137-139). Die Axone innerhalb der Netzhaut sind nicht myelinisiert, weshalb die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke eine ideale Struktur darstellt, um zerebrale Veränderungen mittels optischer Kohärenztomographie möglichst früh zu detektieren. Die Vermessung der pRNFL kann daher hier als Surrogat-Parameter eines Axonverlustes dienen. Eine Abnahme der Nervenfaserschichtdicke kann in einigen Studien auch bei der Demenz vom Alzheimer Typ nachgewiesen werden (12, 140-142). So zeigt eine Metanalyse von Thomson et al., welche 17 Fall-Kontroll-Studien implementiert, dass der zunehmende Verlust kognitiver Fähigkeiten, wie er bei einer leichten kognitiven Einschränkung (MCI, engl. Mild Cognitive Impairment) oder der Demenz vom Alzheimer Typ vorliegt, mit einer Abnahme der peripapillären Nervenfaserschicht einhergeht (12). Dabei sind der superiore und inferiore Quadrant bei den meisten Studien am stärksten betroffen. Garcia et al. diskutieren, dass die Abnahme der retinalen Nervenfaserschicht (zuerst makulär dann peripapillär) dem Gedächtnisverlust vorausgeht, welcher bei einer Demenz durch eine Hippocampusschädigung bedingt ist und sie somit als Biomarker dienen könnte. Die zugrunde liegende Studie beinhaltet jedoch lediglich 48 Personen (143). Sanchez et al. untersuchen im Rahmen der NORFACE- Kohorte (Neuro-Ophthalmology Research At Fundació ACE) 930 Personen, 192 mit einer MCI, 324 mit einer Alzheimer-Demenz und 414 gesunde, bezüglich möglicher Veränderungen der Nervenfaserschichtdicke. In dieser Studie kann allerdings kein signifikanter Unterschied der pRNFL-Dicke zwischen den Studiengruppen festgestellt werden (144). Auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Neuromyelitis optica, Morbus Parkinson und bei einer Migräneerkrankung kann in vielen Studien eine Reduktion der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke beschrieben werden (12-14, 145, 146). Meistens zeigt sich diese dabei im temporalen Bereich am ausgeprägtesten.

2.5.5 Einfluss einer Krebserkrankung auf die peripapilläre retinale Nervenfaserschicht

Für einige Chemotherapeutika ist eine dosis- und applikationsabhängig okuläre Toxizität vorbeschrieben. Während viele der Symptome anfangs reversibel sind, erreichen sie bei Nichtbeachtung und fehlender Behandlungsanpassung ein irreversibles Stadium (147).

Whelan et al. stellen im Rahmen der Childhood Cancer Survivor-Studie insbesondere nach einer okulären Bestrahlung und einer Glukokortikoidtherapie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Katarakt, eines Glaukoms, einer Erblindung, von Doppelsehen und für trockene Augen fest (148).

Tabelle 32 im Anhang führt Chemotherapeutika auf, welche abhängig von der Applikationsart und –Dosis zu Veränderungen im hinteren Augenabschnitt und im zentralen Nervensystem führen können. Wichtig für die Betrachtung der retinalen Gefäße ist hierbei insbesondere die Möglichkeit der Gefäßverengung nach einer Carmustin (BCNU **Bis-Chlorethyl-Nitroso Urea**)-Therapie. Diese Nitroseharnstoffverbindung ist Blut-Hirnschranken-gängig und wird aufgrund dieser Eigenschaft unter anderem zur Therapie bei Gehirntumoren, Non-Hodgkin-Tumoren oder vor einer Stammzelltransplantation eingesetzt (147). Allerdings wird das Medikament wegen der Gefahr der pulmonalen Toxizität bei Kindern nur sehr selten angewandt und spielt auch in der folgenden Betrachtung keine Rolle (149).

Die Auswirkungen einer Chemotherapie auf die peripapilläre retinale Nervenfaserschicht ist in der Literatur noch wenig diskutiert. Eine kleine italienische retrospektive Analyse von Bacci et al. vergleicht hierzu die OCT-Bilder von 40 an einem Hirntumor erkrankten Kindern vor und (durchschnittlich 689 Tage) nach einer Chemo- beziehungsweise Strahlentherapie. Alle Patienten erhalten eine Chemotherapie; zusätzlich findet in 21 Fällen eine Operation und in 23 Fällen eine Strahlentherapie statt. Eine Reduktion um mehr als 5% der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht im Vergleich zum unbehandelten Status ist in 22,5% (linkes Auge) und 25% (rechtes Auge) feststellbar, unabhängig von der Behandlungsart und vom Tumorprogress. Allerdings ist es nicht möglich zuzuordnen, ob die Abnahme aufgrund der Bestrahlung oder aufgrund der Chemotherapie, die alle Kinder erhielten, auftritt (150).

Auch Anderson et al. befassen sich in einem Review mit der Chemotherapie bedingten, dosisabhängigen Neurotoxizität (151). Dazu untersuchen sie verschiedene Methoden um die Schädigung der Sehbahn zu objektivieren, unter anderem in Form der Vermessung der peripapillären Nervenfaserschichtdicke. Die Arbeit enthält eine Zusammenfassung von 6 sehr kleinen Studien, die sich mit soliden Krebserkrankungen im Erwachsenenalter befassen (Keimzelltumor, Nicht-Kleinzelliger-Lungenkrebs, Mamma-, Ovarial-, Ösophaguskarzinom). In zwei der Studien (n=14 bzw n=15), findet eine Behandlung mittels Cisplatin und Paclitaxel

statt. Hier kann nach kurzer Zeit ($27,7 \pm 21,1$ Monate bzw 3 Monate) eine dosisabhängige Reduktion der pRNFL nachgewiesen werden. In einem anderen Patientenkollektiv (n=17) zeigt die Therapie mittels Bevacizumab in Kombination mit 5-Fluorouracil, Oxaliplatin und Irinotecan keine Veränderung der pRNFL.

3 Material und Methoden

3.1 Die CVSS-Studie

3.1.1 Studiendesign und Ziele

Die „Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer“-Studie (CVSS) ist eine Beobachtungsstudie der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz (152). Der wissenschaftliche Schwerpunkt liegt auf der Erforschung des Risikos für Herz-Kreislaufkrankungen nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter, sowie auf den Auswirkungen einer damals erhaltenen Chemo- und/oder Strahlentherapie. Diese Erkenntnisse sollen ein besseres Verständnis über die Häufigkeiten und Ursachen von Herz-Kreislaufkrankungen nach einer Krebserkrankung im Kindesalter ermöglichen. Ziel ist auch die Früherkennung therapiebedingter Herz-Kreislaufkrankungen, um spezifische Nachsorgeempfehlungen zu entwickeln und so Spätfolgen möglichst zu vermeiden.

Das Projekt findet unter der interdisziplinären Zusammenarbeit der Pädiatrischen Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin, dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik und dem Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) sowie der Abteilung für Präventive Kardiologie und Medizinische Prävention der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz statt. Unterstützt wird die Studie dabei von der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

3.1.2 Studienpopulation

Teilnehmer der Studie sind Überlebende einer Krebserkrankung im Kindesalter im Alter zwischen 23 und 48 Jahren. Bei ihnen wurde zwischen 1980 und 1990 im Alter von 0 bis 15 Jahren eine Neoplasie diagnostiziert und nach der 3. Edition der Internationalen Kinderkrebs-Klassifikation (ICCC-3) eingestuft (4, 152, 153). Voraussetzung für die

Studienteilnahme ist eine Meldung im Deutschen Kinderkrebsregister, ein mindestens fünfjähriges Überleben und eine antineoplastische Behandlung in einem der 34 an der CVSS-Studie beteiligten pädiatrischen Zentren. Nicht implementiert sind Personen mit einem Hodgkin-Lymphom und einem 1990 diagnostizierten Nephroblastom.

Von 2 894 vom Deutschen Kinderkrebsregister ausgewählten und eingeladenen Personen, gaben 1 002 Personen von Oktober 2013 bis Februar 2016 ihr Teilnahmeverständnis.

3.1.3 Erhobene Daten und Messungen

Die Untersuchungen der CVSS-Studie finden im Studienzentrum der Gutenberg-Gesundheitsstudie an der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz statt. Mit verschiedenen Untersuchungsmethoden werden in einer etwa sechs Stunden dauernden interdisziplinären Evaluation verschiedene Aspekte der Gesundheit betrachtet, der Schwerpunkt liegt dabei auf Untersuchungen des Herz-Kreislaufsystems. Die Untersuchungen werden von speziell geschultem medizinischem Assistenzpersonal durchgeführt. Der Ablauf und die durchgeführten Untersuchungen gliederten sich wie folgt:

- Aufklärung über den Untersuchungsablauf und schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme
- Dokumentation der aktuellen Medikation, Messung von Ruhe-Puls, Ruhe-Blutdruck, Lungenfunktion, Kohlenmonoxidgehalt der Atemluft
- Untersuchung der Gefäßfunktion mittels Ultraschalles der Armschlagader, Volumenpulsuntersuchung der Finger, Pulskurvenanalyse, Untersuchung der Durchblutung der Beine, Kreislaufregulation
- Bestimmung der Körpermaße, Körpertemperatur, EKG, Blutentnahme (auch genetische Untersuchungen), Urinprobe
- Ultraschalluntersuchung der Bauchschlagader und der Beinvenen, Untersuchung des Venensystems
- Neurokognitiver Test
- Ultraschalluntersuchung der Aufzweigung der Halsschlagader und des Herzens in 2D und 3D

- Informationen zur Krankengeschichte durch ein computergestütztes persönliches Interview (CAPI) und (falls vorhanden) aus medizinischen Aufzeichnungen
- Untersuchungen der Augen, sowie Entnahme von Tränenflüssigkeit

Die für die Arbeit relevanten ophthalmologischen Untersuchungen werden in Kapitel 3.4 näher beschrieben.

3.2 Die Gutenberg Gesundheitsstudie

3.2.1 Studiendesign und Ziele

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie ist eine prospektive, populationsbasierte, monozentrische, interdisziplinäre Kohortenstudie (154-156). Seit 2007 werden die Teilnehmer an der Universitätsmedizin Mainz bezüglich Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebserkrankungen, Augenerkrankungen, Erkrankungen der Psyche, metabolische, sowie Erkrankungen des Immunsystems untersucht.

Im Vorfeld der bisher zwei beendeten Untersuchungsphasen fand von 2005 bis 2007 eine Pilotstudie statt, um die Durchführbarkeit und die notwendigen Prozesse zu überprüfen. Die erste Untersuchungsphase wurde mit der Erstuntersuchung von 2007 bis 2012 durchgeführt, die 5-Jahres-Nachuntersuchung von 2012 bis 2017. Seit 2017 findet die zweite Nachuntersuchungsphase statt.

Ziel ist es, die Risikovorhersage für den Einzelnen für die genannten Erkrankungen zu verbessern. In der Augenheilkunde steht insbesondere das Erfassen von Daten zur Häufigkeit und Risikofaktoren von Augenerkrankungen (wie Glaukom oder altersbedingte Makuladegeneration) im Vordergrund, sowie die Auswirkung der Erkrankungen auf die Sehfähigkeit und die visuelle Lebensqualität.

In der vorliegenden Arbeit werden Kontrollen aus der GHS gezogen, da hier die gleichen standardisierten Untersuchungen vorgenommen wurden wie in der CVSS-Kohorte: Für die Betrachtung der retinalen Gefäßparameter aus der Erstuntersuchung, für die Analyse der retinalen Nervenfaserschichtdicke aus der 5-Jahres-Nachuntersuchung, da diese Untersuchungsmodalität erst zu diesem Zeitpunkt eingeführt wurde.

3.2.2 Studienpopulation

Die Studienteilnehmer rekrutieren sich aus der Rhein-Mainz-Region im Bundesland Rheinland-Pfalz in Deutschland (154). Die definierte Zielregion umfasste zu Beginn des Jahres 2007 eine Population von 397 796 Einwohnern (Stadt Mainz n=196 425, Landkreis Mainz-Bingen n=201 371). Als Zielgruppe sind Männer und Frauen zwischen 35 und 74 Jahren definiert (n=210 867).

15 010 Personen nehmen von 2007 bis 2012 an der Studie teil, der Rekrutierungsanteil von kontaktierten Personen liegt bei 61%. Die Rekrutierung besteht aus drei Wellen, dies ermöglicht sowohl ein standardisiertes Verfahren als auch geplante Zwischenauswertungen. Die drei Teilkohorten setzen sich jeweils aus ca. 5000 Studienteilnehmern zusammen, von welchen jede eine repräsentative Stichprobe darstellt.

Ausgeschlossen gemäß Studienprotokoll sind Personen, die physisch oder psychisch nicht in der Lage sind, das Studienzentrum aufzusuchen oder nur unzureichende Kenntnisse der deutschen Sprache vorweisen.

3.2.3 Erhobene Daten und Messungen

Die im Rahmen der Studie erfolgten Untersuchungen werden von medizinischem Fachpersonal durchgeführt und dienen einer umfassenden Überprüfung der Gesundheit, insbesondere des Herz-Kreislaufsystems sowie des Gefäßsystems (157). Dazu wird bei der Erstuntersuchung ein interdisziplinäres Untersuchungsprotokoll etabliert, welches eine circa fünfstündige interdisziplinäre und standardisierte Begutachtung der oben beschriebenen, bevölkerungsbasierten Kohorte vorsieht. Die Inspektion setzt sich aus einem computerassistierten persönlichen Interview, einer interdisziplinären Untersuchung bestehend aus anthropometrischen, kardiovaskulären, psychologischen und ophthalmologischen Inspektionen sowie einer fragebogenbasierten Befragung und einem Biobanking zusammen. Es finden die gleichen Untersuchungen wie für CVSS-Kohorte (siehe Kapitel 3.1.3 und Kapitel 3.4) beschrieben statt.

3.3 Datenschutz und Einwilligung der CVSS- und der GHS-Studie

Beide Studien stimmen bezüglich der Datenschutzrichtlinien und Einwilligungsverfahren in etwa überein und wurden von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinlandpfalz positiv votiert (152, 154, 155). Die Studien werden nach den ethischen Vorgaben der Deklaration von Helsinki sowie den Leitlinien für „Gute klinische Praxis“ (GCP) und „Gute epidemiologische Praxis“ (GEP) durchgeführt. Der Umgang mit den persönlichen Daten, den Studienergebnissen sowie den Biomaterialien entspricht den Vorgaben des Landesdatenschutzgesetzes.

Alle Mitarbeiter der Studien unterliegen nach §5 BDSG/§8 LDSG der ärztlichen Schweigepflicht und/oder der Verpflichtung zur Geheimhaltung nach Artikel 42 EGStB (Verpflichtungsgesetz) und wurden zudem schriftlich zur Einhaltung des Datengeheimnisses verpflichtet.

Jegliche Veröffentlichung wissenschaftlicher Ergebnisse erfolgt pseudonymisiert und lässt daher keinen Rückschluss auf einzelne Personen zu. Auch wird jedem Teilnehmer eine Studienidentifikationsnummer zugeteilt, unter welcher die individuellen Daten gespeichert werden. Zugriff darauf haben lediglich die Studienleitung sowie ein eigens für die Studienbetreuung eingesetzter Studienmitarbeiter. Eine Weitergabe personenbezogener Daten (wie beispielsweise Name, Initialen, Anschrift, Geburtsdatum) ist nicht erlaubt. Zusätzlich werden auch die Ergebnisse externer Auswertungen in die zentrale Studiendatenbank eingelesen. Die kontinuierliche Durchführung von Plausibilitätsprüfungen und deskriptiven Statistiken wird durch ein zentrales Datenmanagement gewährleistet. In einem ausführlichen Gespräch findet die Aufklärung über die Inhalte der Studie statt, die Teilnehmer können dann verschiedenen Aspekten zustimmen:

- Einwilligung über Weitergabe der Kontaktdaten an das GHS-Informationsbüro
- Einwilligung zur Teilnahme an der Studie
- Einwilligung zu genetischen Untersuchungen zur Identifikation von genetischen Risikofaktoren für Herz-Kreislauferkrankungen
- Einwilligung zur Weitergabe von Biomaterialien
- Einwilligung zu genetischen Untersuchungen zur Chemotherapieempfindlichkeit (CVSS)

3.4 Ophthalmologische Untersuchungen

Sowohl das Studienprotokoll der GHS als auch das der CVSS-Studie umfasst für alle Studienteilnehmer eine 25-minütige berührungsfreie Augenuntersuchung, die im Rahmen der regelmäßigen Untersuchungen durchgeführt wird (156). Die Untersuchung findet jeweils zwischen 11 Uhr morgens und 20 Uhr abends in den Räumlichkeiten des Studienzentrums der Gutenberg-Gesundheitsstudie in Mainz statt und wird von speziell geschulten medizinischen Fachangestellten ausgeführt. Nach standardisiertem Vorgehen wird dabei immer zuerst mit der Inspektion des rechten Auges begonnen.

Ein wichtiger Teil dieser Augenuntersuchungen und Kernpunkt dieser Dissertation ist die Fotografie des Augenhintergrundes (Visucam^{PRO NM}, Carl Zeiss AG, Jena, Deutschland, siehe *Tabelle 7*), sowie die Vermessung der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht mittels optischer Kohärenztomographie (SPECTRALIS®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland). Des Weiteren relevant ist die Bestimmung des Visus (korrigiert für die Ferne in logMAR) und der Refraktion (das sphärische Äquivalent / SAEQU, in Dioptrien, additiv berechnet aus Sphäre und der Hälfte des Zylinders), welche mittels objektiver Refraktion mit dem Humphrey® Automated Refractor / Keratometer (HARK) 599TM (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland) erfasst werden. Zudem findet eine Messung des intraokularen Drucks (in mmHg) mit einem Non-Kontakt-Tonometer (Nidek NT-2000TM, Nidek Co., Japan) statt, wobei der Mittelwert aus drei Messungen für jedes Auge ermittelt wird. Außerdem wird die zentrale Hornhautdicke (in Mikrometern) mit der PentacamTM HR (Oculus, Wetzlar, Deutschland) aufgezeichnet.

Die augenspezifische Anamnese stellt einen weiteren wichtigen Teil der ophthalmologischen Untersuchung dar. Insbesondere die Befragungen nach vorhandenen Augenerkrankungen wie der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD), einem Glaukom, einer Katarakt, sowie der diabetischen Retinopathie sind für diese Arbeit wichtig und werden genauer betrachtet. Die Diagnosen aus der Selbstauskunft werden übernommen, wenn sie von einem Arzt gestellt sind und durch einen Arztbrief bestätigt werden können. Zudem werden weitere ophthalmologische Parameter der Teilnehmer erfasst (siehe *Tabelle 7*).

Tabelle 7: Augenuntersuchungen der Gutenberg-Gesundheitsstudie*

Untersuchung	Hersteller/Gerät/Spezifikation	
	Erstuntersuchung	5-Jahre-Folgeuntersuchung
Objektive Refraktion	Humphrey® Automatisches Refrakto-/Keratometer (HARK) 599™	
Fern korrigierter Visus	(Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland)	
Pachy- und Keratometrie	Pachycam™ (Oculus, Wetzlar, Deutschland)	Pentacam™ (Oculus, Wetzlar, Deutschland)
Gesichtsfeld	FDT Humphrey Matrix Perimeter (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland)	
Augeninnendruck	Nidek NT-2000 Noncontact Tonometer (Nidek Co., Japan)	
Biometrie	-	Lenstar LS 900 (Haag Streit, Koeniz, Schweiz)
Biomikroskopie vorderer Augenabschnitt	Spaltlampe Haag-Streit BM 900 (Koeniz, Schweiz)	-
Fotodokumentation Augenhintergrund	Visucam PRO NM™, 45° Übersichtsaufnahme, 30° Aufnahme Pupille und Makula (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland)	
Optische Kohärenztomographie	Spectralis-OCT (Makula und Papille), Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland (erst seit 2011 durchgeführt)	
Schirmer II-Test/ Tränenflüssigkeitsabnahme	Oxybuprocain-Hydrochlorid 0,4%-Augentropfen (OmniVision, Puchheim, Deutschland), Schirmer- Teststreifen (Optitech Eyecare, Allahabad, Indien)	
* Durchgeführt beim Baseline-Termin (2007-2012) und beim 5-Jahres-Follow-Up (2012-2017)		
<i>Quelle: Tabelle in Anlehnung an Hohn et al. (156)</i>		

3.5 Ablauf (SOP) der Fundusfotografie

Grundsätzlich werden von jedem Teilnehmer der GHS- und CVSS-Studie Fundusfotografien beider Augen angefertigt. Die Aufnahme erfolgt dabei mit einer nicht-mydratischen kombinierten Fundus- und Vorderabschnittskamera (Visucam PRO NM; Carl Zeiss AG, Jena, Deutschland) (156, 158). Zur Induktion einer nichtmedikamentösen, physiologischen Pupillendilatation findet die Aufnahme in einem abgedunkelten Raum statt, in welchem sich

die Teilnehmer etwa fünfzehn Minuten vor der Fundusfotografie aufhalten. Jegliche Art von Sehhilfen (Kontaktlinsen/Brillen) werden vor der Untersuchung abgelegt. Die Studienteilnehmer werden dann gebeten, sich auf einen Stuhl vor der Kamera zu setzen und das Kinn auf der dafür vorgesehenen Kinnstütze abzulegen. Dann sollen die Probanden ein für sie sichtbares grünes Kreuz fokussieren, während der Untersucher die Kamera optimal ausrichtet und die Helligkeit anpasst. Ein Monitor dient zur Kontrolle der Bedingungen für die Aufnahme. Mittels Druckes eines Joysticks wird die Aufnahme ausgelöst, das Bild kann dann wiederum auf dem Bildschirm direkt begutachtet werden, um bei Bedarf die Aufnahme zu wiederholen. So werden jeweils drei Fundusfotografien aufgenommen: in 30° und in 45° jeweils mit Zentrierung der Papille und in 30° mit Zentrierung der Makula.

Nach Abschluss der Aufnahmen des rechten Auges, wird die gleiche Prozedur am linken durchgeführt.

Mögliche Probleme und Fehlerquellen bei der Aufnahme stellen nicht optimal geweitete Pupillen, schielende Patienten, Spontannystagmen, Wimpern, unzureichende Mitarbeit oder Fixationsprobleme des Teilnehmers dar (159).

3.5.1 Auswertung der Fundusfotografien

Zur statischen Gefäßanalyse (SVA) wird das 45°-papillenzentrierte Fundusfoto mit der VesselMap II®- Software (Imedos Systems, Jena, Germany, Version 3.02. 2006) bearbeitet. Zuvor wird pro Teilnehmer ein Auge randomisiert ausgewählt. Ist die ausgewählte Fotografie nicht vorhanden, oder die Qualität zu schlecht, findet eine Auswertung des anderen Auges statt. Weist das Partnerauge ebenfalls eine schlechte Qualität auf, oder ist nicht vorhanden, wird der Patient von der Analyse ausgeschlossen.

Als Grundlage zur Bewertung, liegt folgendes Graduierungssystem vor:

- (1) sehr gute Aufnahmen, ohne Probleme auszuwerten
- (2) noch auswertbare Aufnahmen, jedoch qualitative Abstriche
- (3) Qualität der Aufnahme zu schlecht, nicht auswertbar

In *Abbildung 7* finden sich Beispielaufnahmen für das angewandte System. Eine gute Qualität resultiert aus einer ausreichenden Bildschärfe (keine Bewegungsartefakte oder Lichtreflexe),

einer ausreichenden Beleuchtung (mean brightness, keine Über- oder Unterbelichtung), und keine Randschatten- oder Randreflexe um die Markierbarkeit von Gefäßen im äußeren Drittel zu gewährleisten (160).



Abbildung 7: Beispiele für die Graduierung der Fundusfotografien

Zu Beginn der Auswertung wurde ich ausführlich in das Programm eingewiesen. Zusätzlich wird die Qualität der Analyse bei allen Bildern nach der ersten Auswertung gemeinsam korrigiert.

Nach Abschluss der Analyse wird jeweils ein Screenshot erstellt und die folgenden Daten in eine Excel Tabelle eingepflegt: GHS ID, Randomisierung (rechts/ links), AVR, CRAE, CRVE, mean brightness (Helligkeit des Auges) und die vom Untersucher beurteilte Qualität der Aufnahme (1-3).

Zusätzlich wird zur Untersuchung der Methodik die Retest-Reliabilität erfasst. Zur Überprüfung der Intra-Rater-Reliabilität findet eine wiederholte Analyse von 50 randomisiert ausgewählten Fundusfotografien statt. Die Erfassung der Inter-Rater-Reliabilität erfolgt durch den Vergleich der Auswertung von 34 Fundusfotografien der GHS-Kohorte, welche zuvor von Doktoranden der GHS-Studie analysiert wurden.

3.5.2 Ablauf der Auswertung der Bilder mit VesselMap II®

Bei der verwendeten Software VesselMap II® handelt es sich um ein Programm zur semi-automatisierte Gefäßanalyse der retinalen Blutgefäße auf Grundlage einer digitalen

Fundusfotografie (siehe Kapitel 3.5) (160).

Bedingt durch Unterschiede zwischen dem Augenhintergrund und den aufgenommenen retinalen Gefäßen ist die Software in der Lage die retinalen Gefäßäquivalente zu berechnen, welche den Zentralgefäßen (Arterie bzw. Venen) entsprechen. Nach der Auswahl des gewünschten Fotos generiert VesselMap II® eine graustufen Kopie davon, welche dann zur Bearbeitung herangezogen wird. Nach der manuellen Markierung eines Gefäßes, führt die integrierte Messautomatik eine automatisierte Weiterverfolgung des Gefäßes bis zur nächsten Gefäßgabelung, -kreuzung oder zur Grenze des Messektors durch und ermittelt den Gefäßdurchmesser. Die Grundlage für eine präzise Messung und Berechnung der Zentralgefäßäquivalente (CRAE, CRVE) und des daraus resultierenden arterio-venösen Verhältnisses (nach der Parr-Hubbard-Formel, siehe Kapitel 2.4.2) stellt daher eine kontrastreiche und gut beleuchtete Fundusfotografie dar. Zur Veranschaulichung der einzelnen Schritte der Gefäßanalyse wurden Screenshots des kompletten Vorgangs angefertigt, anhand derer die Auswertung mit dem Programm erläutert werden soll (siehe *Abbildung 8*) (160):

- (1)** Auswahl der korrekten CVSS-ID und des dazu randomisierten Auges. Einfügen in VesselMap II®, welches eine graustufen Kopie generiert.
- (2) Markierung der Papille:** Im Bild wird ein Papillenkreis mit festem Durchmesser eingezeichnet, welcher auf der Papille zu zentrieren ist. Die Papille sollte dabei möglichst symmetrisch und klar abgrenzbar erscheinen. Dieser Kreis stellt den inneren Ring für den Analysebereich im Bild dar.
- (3) Markierung des Gefäßursprungs:** Mit Hilfe eines Fadenkreuzes wird das Zentrum des Gefäßursprungs markiert, woraufhin automatisch drei Abstandsringe eingeblendet werden. Der Abstand zwischen den Ringen entspricht jeweils dem halben Papillendurchmesser. Im äußeren Bereich des Kreises wird nun die Gefäßanalyse durchgeführt.
- (4) Markierung der Venen:** Zuerst werden im äußeren Kreisbereich (zwischen mittlerem und äußerem Ring) die Venen durch den Cursor markiert. Zur Beurteilungsgrundlage, zur Unterscheidung von Venen von Arterien, siehe Kapitel 3.5.3. Gefäßdurchmesser $<45\mu\text{m}$ können vernachlässigt werden, diese erscheinen grau hinterlegt und gehen nicht in die Berechnung mit ein.

- (5) **Markierung der Arterien:** Im darauffolgenden Schritt werden alle Arterien, nach dem gleichen Prinzip wie Venen, durch einfaches Anklicken im äußeren Kreisbereich gekennzeichnet.
- (6) **Endkontrolle:** Letzte Überprüfung auf Vollständigkeit, schlecht oder falsch markierte Gefäße, bei Bedarf mit Korrektur.
- (7) **Arterio-venöses Verhältnis bestimmen:** Wenn alle Gefäße markiert und analysiert sind, kann von dem Programm automatisch die retinalen Gefäßäquivalente und das A/V-Verhältnis berechnet werden.
- (8) Übertragung der Ergebnisse in eine Excel-Tabelle und Anfertigung eines Screenshots zur Qualitätskontrolle der Auswertung

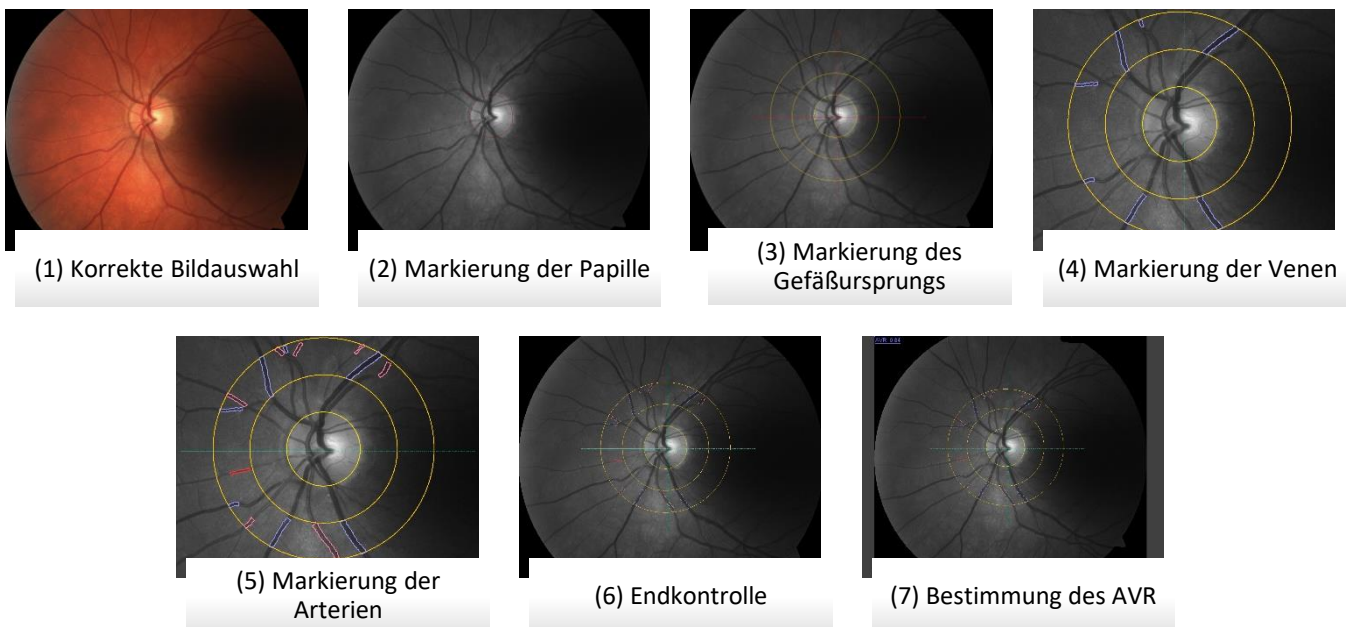


Abbildung 8: Beschreibung der Auswertung der Fundusfotografien mittels VesselMap II®

3.5.3 Bewertungsgrundlage für VesselMap II®

Wie bereits erwähnt, gilt als Voraussetzung für eine korrekte Gefäßanalyse einerseits die gute Bildqualität und andererseits ein geübter, gut in das Programm eingearbeiteter Untersucher. Prinzipiell ist es wichtig, alle Gefäße möglichst peripher zu markieren, teilweise kann die Unterscheidung von Venen und Arterien aber Probleme bereiten. Hierzu ist es

hilfreich, zur farblichen Unterscheidung das originale Farbbild hinzuzuziehen. Zur Vorbeugung von Verwechslungen der Gefäße hat sich folgende Herangehensweise als nützlich erwiesen, wobei die Relevanz der Kriterien von (1) bis (5) abnimmt:

- (1) **Ursprung:** Den Gefäßursprung beachten und verfolgen.
- (2) **Farbe:** Venen erscheinen meist kontrastreicher (dunkler) als Arterien (eher transparent)
- (3) **Kaliber:** Venen haben den größeren Durchmesser.
- (4) **Kreuzungen:** Gleichartige Gefäße kreuzen sich fast nie.
- (5) **Verteilung:** Peripher alternieren Arterien und Venen meist.

Zudem sollten folgenden **Kriterien zum Vorgehen bei der Gefäßmarkierung** beachtet werden (160):

- (1) Das komplette Kaliber des Analysegefäßes muss erfasst werden.
- (2) Gefäße dürfen nicht doppelt oder mehrfach markiert werden.
- (3) Das Gefäß sollte so langstreckig und so peripher wie möglich vermessen werden.
- (4) Bei einem sich aufzweigenden Gefäß, müssen die Äste, nicht der Stamm vermessen werden. Nur wenn die Abgänge nicht vollständig erfassbar sind, wird der Stamm vermessen.
- (5) Es sollen alle abgebildeten Gefäße markiert werden, solange eine sichere Zuordnung möglich ist (siehe Kriterien weiter oben).

Mögliche Fehler bei der Gefäßanalyse mit VesselMap II® resultieren aus dem Nicht-Beachten der Kriterien, durch Auslassen oder Verwechslung von Gefäßen oder durch eine mangelhafte Bildqualität (160). Oft wird beispielsweise bedingt durch Reflexstreifen nur die Hälfte des Gefäßes automatisch erfasst. In diesem Falle sollte auf die semi-automatische Markierung („H“-Nadel) zurückgegriffen werden. Dann erfolgt die Querschnittserfassung allerdings nur im manuell markierten Bereich und nicht im weiteren Gefäßverlauf. Falls auch diese Funktion eine Gefäßmessung nicht erlaubt, ist als dritte Möglichkeit die vollständige manuelle Analyse vom Hersteller vorgesehen.

Zur Ergebnisverfälschung führt auch eine doppelte Markierung von Gefäßen (siehe *Abbildung 9*). Die markierte Länge des Gefäßes hat dagegen keinen Einfluss auf das Ergebnis.

Verzweigt sich ein Gefäß, sollten alle Gefäßabgänge vermessen werden oder, falls dies nicht gelingt, ist der Stamm allein ausreichend.

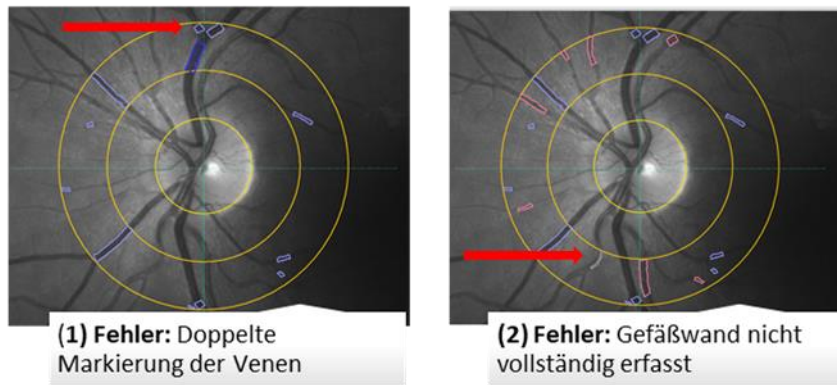


Abbildung 9: Beispiele für Fehler bei der Bildbewertung

3.6 Ablauf der optischen Kohärenztomographie

Seit 2012 wird bei allen Teilnehmern der GHS- und der CVSS-Studie eine optische Kohärenztomographie mittels Spectralis-OCT™ der Firma Heidelberg Engineering (Heidelberg, Deutschland) verbunden mit der Heidelberg-Eye-Explorer-Software (HEYEX) durchgeführt (69). Die Grundlage der OCT ist in Kapitel 2.4.3 und Kapitel 2.4.4 beschrieben. Wie auch die Fundusfotografien, findet diese Untersuchung in den Räumlichkeiten des Studienzentrums der Gutenberg-Gesundheitsstudie in Mainz statt.

Auch hier müssen die Probanden zuerst ihre Sehhilfen ablegen und sich dann auf einem Stuhl vor dem Gerät positionieren. Daraufhin erfolgt die Einstellung der passenden Tischhöhe und der Kopfstütze (161). Die Stirn wird gegen die Stirnstütze des Gerätes gelehnt und soll während der gesamten Aufnahme so verbleiben. Das Kinn wird währenddessen auf der Kinnstütze abgelegt, um so eine möglichst optimale Aufnahme zu gewährleisten. Zur Untersuchung werden die Teilnehmer aufgefordert, konstant einen Punkt zu fixieren, ohne dabei die Position der Augen zu verändern. Regelmäßiges Blinzeln ist dabei ausdrücklich erlaubt, da für eine gute Qualität ein stabiler Tränenfilm wichtig ist. Zur Aufnahme wird die Pupillenöffnung im Zentrum gehalten, dann die Kamera an das Auge herangefahren und die Aufnahmen durch kurzes Drücken des Joystickknopfes durchgeführt. Um die beste

Bildqualität zu erreichen, wird der Eye Tracker aktiviert. Für das Partnerauge wird der Vorgang wiederholt.

3.6.1 Auswertung der OCT-Scans

Um ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu erreichen wurde die „ART Mean“-Funktion (Automatical Real Time) des Gerätes verwendet, bei welcher automatisch 25 Scans gemittelt werden.

In jedem der peripapillären OCT-Scans wird die retinale Nervenfaserschicht, basierend auf den durch die HEYEX-Software berechneten Grenzen, automatisch segmentiert und die RNFL-Dicke im gesamten Verlauf des Scans gemessen. Dabei erfasst ein 3,4mm messender, papillenzentrierter Kreisscan alle Nervenfasern, die auf die Papille zulaufen. Der Scanvorgang beginnt dabei immer temporal. Im Randbereich einer TSNIT („temporal-superior-nasal-inferior-temporal“) -Grafik kommt so das papillomakuläre Bündel zu liegen. Die Dicke der innersten retinalen Nervenfaserschicht wird in sechs Sektoren (Temporal (T), Temporal-Superior (TS), Temporal-Inferior (TI), Nasal (N), Nasal-Superior (NS) und Nasal-Inferior (NI)), sowie als durchschnittlicher Gesamtwert in μm angegeben.

Aufgrund möglicher Artefakte bei der automatischen Segmentierung der RNFL-Dicke findet eine Kontrolle der Segmentierungslinien, sowie der Zentrierung des peripapillären OCT-Scans statt. Ursachen für eine fehlerhafte Segmentierung sind beispielsweise vitereinale oder choroidale Veränderungen wie epiretinale Membranen, fokale Abhebungen des retinalen Pigmentepithels oder abknickende retinale Gefäße, welche die Lichteindringtiefe reduzieren (112, 162). Auch eine Dezentrierung des peripapillären Kreisscans führt zu Messfehlern und muss daher korrigiert werden (siehe *Abbildung 10*).

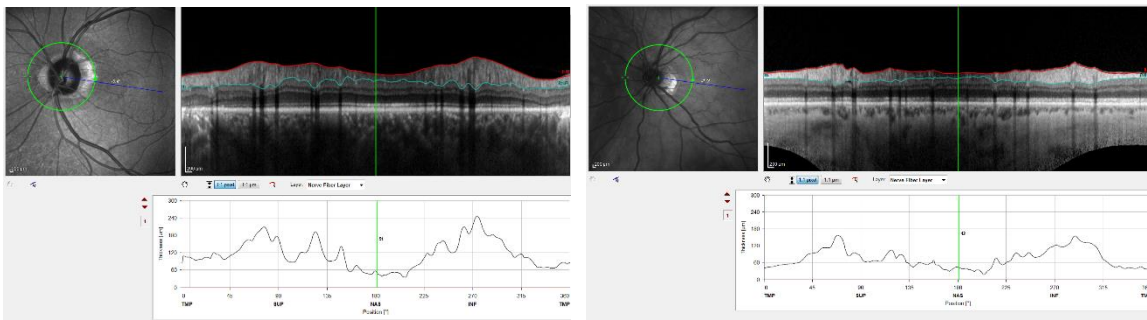


Abbildung 10: Beispiele für OCT-Scans: links gut Qualität, rechts dezentriert

3.7 Anthropometrische und systemische Parameter

Zur Untersuchung von Assoziationen zwischen den im Rahmen dieser Doktorarbeit erhobenen Augenbefunden (CRAE, CRVE; AVR und pRNFL) werden von allen Studienteilnehmern bestimmte anthropometrische und systemische, sowie ophthalmologische Parameter ausgewählt (siehe Kapitel 3.4) und näher betrachtet. Dazu gehören auch das Geschlecht (Selbstangabe: weiblich/männlich) und das Alter in Lebensjahren (Selbstangabe bzw. Information aus den vom Einwohnermeldeamt übermittelten Daten). Des Weiteren fließen systemischen Komorbiditäten in die Betrachtung mit ein. Der Schwerpunkt findet sich hierbei auf der arteriellen Hypertonie. Die Diagnose einer arteriellen Hypertonie ist definiert als das Zutreffen einer der im Folgenden genannten Kriterien: (I) Einnahme von antihypertensiven Medikamenten, (II) durchschnittlicher systolischer Blutdruck von ≥ 140 mmHg in der zweiten und dritten standardisierten Vergleichsmessung nach 8 und 11 Minuten Ruhephase, (III) durchschnittlicher diastolischer Blutdruck von ≥ 90 mmHg in der zweiten und dritten standardisierten Vergleichsmessung nach 8 und 11 Minuten. Aber auch der aktuelle arterielle Blutdruck gemessen mittels Oberarm-Blutdruckmessgerät Omron HEM-705CP (OMRON, Mannheim, Deutschland) nach 8 und 11 Minuten im Sitzen wird festgehalten. Wichtig ist zudem die Dokumentation aller Medikamente, die von den Teilnehmern eingenommen werden, insbesondere die der Antihypertonika (163). Dazu werden sie gebeten, die Verpackungen ihrer Medikamente in das Studienzentrum mitzubringen, um diese dort zu einzuscannen und nach dem ATC-Code (= Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem / offizielle, von der WHO herausgegebene, internationale Klassifikation von Arzneimitteln) zu klassifizieren.

Speziell für die CVSS-Kohorte werden krebs- und behandlungsbezogene Daten, entweder aus primären Krankenakten ehemals behandelte medizinischer Zentren und/oder aus den zentral dokumentierten Einzeltherapiedaten der Studienzentren der GPOH, entnommen und von medizinischem Personal validiert (4). Der Fokus liegt hier unter anderem auf der Art der Krebserkrankung, dem dokumentierten Alter bei Erstdiagnose, sowie der stattgefundenen Therapie, im Sinne einer Chemotherapie und/oder Bestrahlungstherapie mit genauer Lokalisation.

3.8 Statistische Auswertung

Im Vorfeld der statistischen Analyse wird ein Analyseplan nach den Standards der Gutenberg-Gesundheitsstudie angefertigt und dem Leitungsausschuss der GHS vorgelegt. Die Diskussion des Analyseplans findet dann in einem gemeinsamen Treffen zur Analyse und Publikation der GHS mit Statistikern aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik und Vertretern der Abteilung Datenmanagement und Statistik statt.

Für den Vergleich der CVSS mit der GHS-Kohorte wird nur die Untergruppe in einem vergleichbaren Alter ausgewählt. Dies dient der Gewährleistung von harmonisierten und damit vergleichbaren Variablen mit einer vergleichbaren Alters- und Geschlechtsverteilung. Für kategoriale Variablen werden absolute und relative Häufigkeiten betrachtet, für kontinuierliche Variablen erfolgt eine Berechnung des Medians und des Interquartil-Bereiches, im Falle einer Normalverteilung wird der Mittelwert und die Standardabweichung ermittelt. Es erfolgen Beschreibungen der gesamten Kohorte, eine Schichtung der einzelnen Krebserkrankungen sowie eine Schichtung nach der Art der Behandlung (Chemotherapie und Bestrahlungstherapie).

3.8.1 Statistische Auswertung der retinalen Gefäßmessungen

Bei der Analyse der retinalen Gefäßäquivalente (CRAE, CRVE, AVR) liegt der Hauptfokus auf dem möglichen Zusammenhang mit der Krebserkrankung, deren Therapie sowie systemischen Parametern.

Es fließen Daten über das Alter bei Erstdiagnose, die Art der Krebserkrankung nach ICC-3 und die Art der Behandlung mit ein. Jene wiederum wird in Chemo- und/oder Bestrahlungstherapie unterteilt. Bei der Bestrahlungstherapie liegt das Interesse besonders auf der Lokalisation (Kopf/Hals, kardial gerichtet oder restlicher Körper) und der Durchführung (perkutan). Bezüglich der Chemotherapie werden die angewendeten Medikamente, wie Cyclophosphamid, Ifosfamid, Vinkaalkaloide, Platinderivate, Methotrexat und Anthrazykline näher betrachtet. Da sich die Daten bezüglich der Therapie mittels hochdosierter Steroide als unvollständig herausstellten, wurden diese aus der Betrachtung herausgenommen.

Auch werden Informationen zu teilweise selbstberichteten ophthalmologischen (Katarakt, Glaukom, trockene Augen, intraokulärer Druck, sphärisches Äquivalent) und systemischen Parametern (aktueller systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck, Diagnose einer arteriellen Hypertonie, Einnahme Antihypertonika) analysiert.

Da alle Analysen explorativ durchgeführt werden, wurde keine Irrtumswahrscheinlichkeit a priori definiert.

Eine Non-Responder-Analyse wird je zum Vergleich von CVSS-Studienteilnehmer mit und ohne auswertbare Fundusfotografien durchgeführt. Die Intra-Rater- und Inter-Rater-Reliabilität wird mittels Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) bei kontinuierlichen Parametern bestimmt.

Zudem werden die erhobenen Daten mit Daten und Messungen der GHS-Baseline-Kohorte verglichen. Dazu wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei welcher zur Harmonisierung beider Gruppen ein 1:1 Matching (oder auch 2:1 Matching) bezüglich des Alters und Geschlechts angewandt wird. Auch hier findet ein Vergleich der Gefäßäquivalente (CRAE, CRVE, AVR), ophthalmologischer, systemischer und behandlungsbezogener Daten statt.

Eine lineare Regression dient zur Darstellung von Zusammenhängen von anthropometrischen, systemischen und ophthalmologischen Parametern. Dafür werden verschiedene Modelle entwickelt, welche, basierend auf Hypothesen vorliegender Literatur, vorgestellt werden sollen. Es werden jeweils der Schätzer, die 95%-Konfidenz-Intervalle und die zugehörigen p-Werte berechnet.

Als abhängige Variablen sind für die verschiedenen Modelle die einzelnen retinalen Gefäßäquivalente (CRAE, CRVE, AVR) definiert. Es erfolgt eine Betrachtung der CVSS-Gruppe und der ICC3-Diagnosegruppen im Vergleich zur GHS-Gruppe (siehe *Tabelle 8*), sowie der Vergleich zur größten (Leukämie-)Gruppe und der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten in zehn Modellen (siehe *Tabelle 9*). Abhängig vom jeweiligen Modell dienen als unabhängige Variablen: das Geschlecht, das Alter, das sphärische Äquivalent, der mittlere arterielle Blutdruck, die Einnahme von Antihypertensiva, das Alter der Ersterkrankung sowie eine stattgefundene Chemo- oder Bestrahlungstherapie

Tabelle 8: Modelle für die Betrachtung der retinalen Gefäßäquivalente der CVSS- im Vergleich zur GHS-Kohorte			
Lineare Regression für			
Abhängige Variable	Modell	Betrachtete Gruppen	Unabhängige Variablen
CRAE, CRVE, AVR	1	CVSS vs GHS	adjustiert für Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent
	2		adjustiert für Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent, mittlerer arterieller Blutdruck und Antihypertensiva
	3	ICCC-3-Diagnosegruppen (CVSS-Kohorte) vs GHS	adjustiert für Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent, mittlerer arterieller Blutdruck und Antihypertensiva
	4		adjustiert für Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent, mittlerer arterieller Blutdruck, Antihypertensiva, Chemotherapie und Bestrahlung
Abkürzungen: CRAE= retinales Zentralarterienäquivalent, CRVE= retinales Zentralvenenäquivalent, AVR= arterio-venöses Verhältnis, CVSS: Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer-Studie; GHS: Gutenberg-Gesundheitsstudie			

Tabelle 9: Modelle für die Betrachtung der retinalen Gefäßäquivalente innerhalb der CVSS-Kohorte und im Vergleich zu den Leukämien

Lineare Regression für

Abhängige Variable	Modell	Betrachtete Variable	Unabhängige Variablen
CRAE, CRVE, AVR	5	Behandlungsoptionen (CVSS-Kohorte)	adjustiert für Geschlecht, Alter, sphärisches Äquivalent, Alter der Ersterkrankung
	6		adjustiert für Geschlecht, Alter, sphärisches Äquivalent, Alter der Ersterkrankung, mittlerer arterieller Blutdruck und Antihypertensiva
	7	ICCC-3-Diagnosegruppen vs Leukämien	adjustiert für Geschlecht, Alter, Alter der Ersterkrankung
	8		adjustiert für Geschlecht, Alter, sphärisches Äquivalent, mittlerer arterieller Blutdruck und Antihypertensiva
	9		adjustiert für Geschlecht, Alter, Alter bei Ersterkrankung
	10		adjustiert für Geschlecht, Alter, Alters bei Ersterkrankung, mittlerer arterieller Blutdruck und der Einnahme von Antihypertensiva

Abkürzungen: CRAE= retinales Zentralarterienäquivalent, CRVE= retinales Zentralvenenäquivalent, AVR= arterio-venöses Verhältnis, CVSS: Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer-Studie;

3.8.2 Statistische Auswertung der retinalen peripapillären Nervenfaserschichtdicke

Bei der Analyse der retinalen peripapillären Nervenfaserschichtdicke (pRNFL) wird ebenfalls ein möglicher Zusammenhang zwischen den Krebserkrankungen im Kindesalter und deren Therapie untersucht. Da der Einfluss systemischer Parameter auf die Nervenfaserschichtdicke laut aktueller Literatur eher vernachlässigbar zu sein scheint, wurde diese Betrachtung nicht vertieft.

Betrachtet werden Daten über die Art der Krebserkrankung nach ICC3 und die Art der Behandlung, unterteilt in Chemo- und/oder Bestrahlungstherapie. Bei der Bestrahlungstherapie liegt das Interesse besonders auf der Lokalisation (Kopf/Hals, kardial gerichtet oder restlicher Körper) und der Durchführung (perkutan). Bezüglich der Chemotherapie werden die angewendeten Medikamente, wie Cyclophosphamid, Ifosfamid, Vinkaalkaloide, Platinderivate, Methotrexat und Anthrazykline fokussiert. Hochdosierte Steroide wurden wegen fehlender Daten ausgenommen.

Zudem sollen Informationen zu ophthalmologischen (intraokulärer Druck, sphärisches Äquivalent) und systemischen Parametern (arterielle Hypertonie) gezeigt werden.

Auch hier werden alle Analysen explorativ durchgeführt und daher keine Irrtumswahrscheinlichkeit a priori definiert.

Es wird eine Non-Responder-Analyse zum Vergleich von CVSS-Studienteilnehmer mit und ohne auswertbaren OCT-Scan durchgeführt.

Zudem werden die erhobenen Parameter mit Daten und Messungen der Gutenberg-Gesundheitsstudie -5 Jahres-Follow-up-Gruppe verglichen, da bei der Baseline-Gruppe noch keine OCT-Messung stattfand. Eine Sensitivitätsanalyse mit 1:1 Matching bezüglich Alter und Geschlecht ist wegen der zu geringen Fallzahl nicht möglich.

Die lineare Regression dient zur Darstellung von Zusammenhängen anthropometrischer, systemischer und okularer Parameter. Berechnet werden jeweils der Schätzer, die 95%-Konfidenz-Intervalle und die zugehörigen p-Werte. Basierend auf Hypothesen vorliegender Literatur werden drei verschiedene Modelle entwickelt. Als abhängige Variable ist jeweils die peripapilläre retinale Nervenfaserschicht definiert. In Modell 1 folgt eine univariante Betrachtung, in Modell 2 eine Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärisches Äquivalent und in Modell 3 eine Betrachtung der Behandlungsoptionen adjustiert für Geschlecht, Alter und sphärisches Äquivalent.

Die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke (pRNFL) wird dann abhängig von der ICC3-Diagnosegruppe im Vergleich zur GHS-Gruppe und im Vergleich zur Lymphom-Gruppe beobachtet. Außerdem werden die Zusammenhänge der pRNFL mit den unterschiedlichen therapeutischen Optionen in Bezug auf die CVSS-Gruppe, die ZNS-Tumorgruppe allein, die CVSS-Gruppe ohne die ZNS-Tumoren und die Leukämiegruppe allein betrachtet. Zuletzt erfolgt die Analyse der Auswirkung der einzelnen therapeutischen Optionen auf die einzelnen Sektoren der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht (siehe *Tabelle 10*).

Tabelle 10: Modelle für die Betrachtung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke			
Lineare Regression mit GEE-Modell für			
Abhängige Variable	Gruppen	Modell	Adjustierungsvariablen
Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke (globale pRNFL)	ICCC-3-Diagnosegruppen (CVSS-Kohorte) vs GHS	1	univariat
		2	adjustiert für Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent
	ICCC-3-Diagnosegruppen (CVSS-Kohorte) vs Lymphomgruppe	1	univariat
		2	adjustiert für Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent
	Therapie (CVSS-Kohorte)	1	univariat
		2	adjustiert für Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent
		3	Behandlungsoptionen adjustiert für Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent
	Therapie (nur ZNS-CVSS-Gruppe)	1	univariat
		3	Behandlungsoptionen adjustiert für Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent
	Therapie (CVSS ohne ZNS-Kohorte)	3	Behandlungsoptionen adjustiert für Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent
	Therapie (nur Leukämiegruppe)	3	Behandlungsoptionen adjustiert für Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent
	Einzelne Sektoren der pRNFL	Therapie (CVSS-Kohorte)	3

Abkürzungen: CVSS: Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer-Studie; GHS: Gutenberg-Gesundheitsstudie, pRNFL: peripapilläre retinale Nervenfaserschicht

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der gesamten CVSS-Studienpopulation

In der Studie wird der Einfluss einer Krebserkrankung und deren Behandlung im Kindesalter auf den Augenhintergrund, genauer auf die retinalen Gefäßäquivalente und die peripapilläre retinale Nervenfaserschicht im Vergleich zu einer bevölkerungsbasierten Kohorte untersucht.

Zuerst soll eine kurze Darstellung der gesamten Studienpopulation der „Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer“ (CVSS) -Kohorte folgen. Auf genauere Details wird in den einzelnen Betrachtungen der beiden Analysegruppen (zum einen mit retinalen Gefäßmessungen und zum anderen mit peripapillärer retinaler Nervenfaserschichtmessung) eingegangen.

Von 2894 eingeladenen Personen, die eine Krebserkrankung im Kindesalter aufweisen, nehmen 1002 (34,6%) von Oktober 2013 bis Februar 2016 an der CVSS-Studie teil. 54,5% dieser sind männlich, 45,5% weiblich. Der Altersdurchschnitt beträgt $34,2 \pm 5,6$ Lebensjahre. Die Erstdiagnose einer Krebserkrankung wird im Durchschnitt mit $5,7 \pm 4,3$ Jahren gestellt und liegt zum Untersuchungszeitpunkt $28,5 \pm 3,2$ Jahren zurück (siehe *Tabelle 12*).

Mit 43,3% (n=433) tritt bei den meisten Kindern eine Leukämie auf, gefolgt von Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) mit 13,2% (n=132) und Neuroblastomen mit 10,3% (n=103). Zudem werden maligne Nierentumore zu 8,1% (n=81), Knochentumore und Weichteilsarkome zu je 7,4% (n=74), Keimzelltumore zu 5,0% (n=50), Lymphome zu 2,8% (n=28) und nicht zu einer der anderen Gruppen gehörende, als „andere“ bezeichnete Krebsarten zu 2,7% (n=27) diagnostiziert.

Eine Chemotherapie erhalten 88,8% (n= 852), in 75,2% (n=736) in Form von Anthrazyklinen. In 61,6% (n=617) wird Cyclophosphamid, in 22,9% (n=229) Ifosfamid, in 73,0% (n=731) Vinkaalkaloide, in 10,3% (n=103) Platinderivate, in 57,3% (n=574) Methotrexat und in 42,3% (n=424) Asparaginase eingesetzt. Eine Therapie mittels Bestrahlung erfolgt in 57,7% (n=540) der Fälle. Davon handelt es sich bei 83,7% (n=447) um eine Bestrahlung des Kopfs und/oder Hals, bei 3,6% (n=19) des ganzen Körpers, bei 21,7% (n=116) findet eine kardial gerichtete und bei 14,2% eine auf eine andere Körperregion gerichtete Bestrahlung statt.

Die folgenden berichteten ophthalmologischen Parameter stellen den Mittelwert aus den am rechten und dem am linken Auge gemessenen Wert zusammen. Das sphärische Äquivalent beträgt in der oben beschriebenen Studienpopulation durchschnittlich $-0,81 \pm 0,07$ Dioptrien und der intraokulare Druck $14,41 \pm 2,76$ mmHg. Selbstberichtete ophthalmologische Erkrankungen kommen in der hier beschriebenen Studienkohorte selten ($< 5\%$) vor, die Katarakt mit $1,9\%$ ($n=19$), das Glaukom mit $0,9\%$ ($n=9$) oder trockene Augen mit $0,1\%$ ($n=1$).

Hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren, weist nahezu ein Viertel der Studienpopulation ($24,1\%$, $n=241$) eine arterielle Hypertonie auf. Der systolische Wert liegt bei durchschnittlich $123,1 \pm 13$ mmHg, der diastolische bei $80,0 \pm 9,2$ mmHg und der mittlere arterielle Blutdruck bei $94,4 \pm 9,9$ mmHg. $8,3\%$ ($n=83$) der Studienteilnehmer nehmen regelmäßig Antihypertensiva ein.

4.2 CVSS-Subkohorte mit retinaler Gefäßmessung

Von den 1002 Personen der CVSS-Kohorte kann bei 837 Personen ($83,5\%$) eine retinale Gefäßmessung durchgeführt werden.

Tabelle 11 zeigt das klinische Profil der Studienteilnehmer mit Gefäßmessungen, zusätzlich stratifiziert nach Geschlecht (in der folgenden Betrachtung weniger relevant).

Im Geschlechtervergleich sind $54,7\%$ ($n= 485$) der Teilnehmer männlich, das Durchschnittsalter der Subkohorte liegt bei $34,1 \pm 5,6$ Jahren. Die Erstdiagnose einer Krebserkrankung wird im Durchschnitt im Alter von $5,7 \pm 4,3$ Jahren gestellt, $17,0\%$ der Teilnehmer sind damals unter einem Jahr, $39,7\%$ zwischen einem und fünf Jahren, $13,9\%$ zwischen fünf und acht Jahren, $14,9\%$ von acht bis 11 Jahren und $14,6\%$ über 11 Jahren. Zum Untersuchungszeitpunkt wird die Krebserkrankung im Kindesalter vor durchschnittlich $28,4 \pm 3,1$ Jahren diagnostiziert, dabei werden $9,9\%$ unter 25 Jahren, $52,6\%$ zwischen 25 und 30 Jahren und $37,5\%$ über 30 Jahren lang begleitet.

Eine Chemotherapie erhalten $89,0\%$ ($n= 715$) der Studienteilnehmer, in $76,0\%$ ($n=623$) unter anderem in Form von Anthrazyklinen.

Zudem werden $62,2\%$ ($n=521$) mit Cyclophosphamid, $23,1\%$ ($n=193$) mit Ifosfamid, $73,0\%$

(n=611) mit Vinkaalkaloiden, 10,6% (n=89) mit Platinderivaten, 57,8% (n=484) mit Methotrexat und 42,3% (n=354) mit Asparaginase behandelt.

Eine Therapie mittels Bestrahlung erfolgt in 56,9% (n=446) der Fälle. Davon handelt es sich in 83,3% (n=368) um eine Strahlentherapie des Kopfes oder Halses, in 2,9% (n=13) des gesamten Körpers, in 20,4% (n=90) um eine kardial gerichtete Bestrahlung und in 14,9% (n=66) der Fälle auf eine anderen Körperregion (außer Kopf oder Hals).

Auch hier stellen die folgenden berichteten ophthalmologischen Parameter den Mittelwert aus den am rechten und dem am linken Auge gemessenen Wert zusammen.

Das sphärische Äquivalent beträgt in der oben beschriebenen Studienpopulation durchschnittlich -0,81 Dioptrien (Interquartilbereich: -1,94dpt - -0.25dpt), der intraokulare Druck $14,40 \pm 2,77$ mmHg. Selbstberichtete ophthalmologische Erkrankungen finden sich selten (< 5%), die Katarakt mit 1,8% (n=15), das Glaukom mit 0,7% (n=6) oder trockene Augen mit 0,1% (n=1).

Die Vermessung der retinalen Gefäßäquivalente findet nach einer automatisierten Randomisierung am rechten oder linken Auge statt. Die Messergebnisse des retinalen Zentralarterienäquivalents (CRAE) ergeben durchschnittlich $179 \pm 18\mu\text{m}$, die des retinale Zentralvenenäquivalents (CRVE) $208 \pm 17\mu\text{m}$. Bei Frauen sind die Werte jeweils etwas höher als bei Männern (CRAE Männer $178 \pm 18\mu\text{m}$ vs Frauen $181 \pm 18\mu\text{m}$, CRVE $207 \pm 17\mu\text{m}$ vs Frauen $209 \pm 16\mu\text{m}$). Das arterio-venöse Verhältnis (AVR) liegt bei $0,86 \pm 0,07$ und ist geschlechtsunabhängig.

Hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren wird der arterielle Blutdruck zum Untersuchungszeitpunkt näher betrachtet. Dabei weist nahezu ein Viertel der Studienpopulation (23,7%, n=198) eine arterielle Hypertonie auf. Der systolische Wert liegt bei $123,0 \pm 12,9$ mmHg, der diastolische bei $80,1 \pm 9,1$ mmHg und der mittlere arterielle Blutdruck bei $94,4 \pm 9,7$ mmHg. 8,4% (n=70) der Studienteilnehmer nehmen regelmäßig Antihypertensiva ein.

Tabelle 11: Klinisches Profil der Studienteilnehmer der CVSS-Kohorte mit auswertbarer Netzhautgefäßmessung, stratifiziert nach Geschlecht			
	CVSS¹ (n=837)	Männer (n=458)	Frauen (n=379)
Geschlecht (Frauen)	45,3% (379)	0	100
Alter (Jahren)	34,1±5,6	34,6±5,5	33,6±5,7
Systemische Parameter			
Arterielle Hypertonie	23,7% (198)	27,7% (127)	18,8% (71)
SBP [mmHg] * ²	123,0±12,9	127±11,6	118 ±12,8
DBP [mmHg] * ³	80,1±9,1	81,2±8,7	78,7 ±9,3
MAP [mmHg] * ⁴	94,4±9,7	96,5±9,0	91,9 ±10,0
Antihypertensiva	8,4% (70)	8,3% (38)	8,5% (32)
Keine Therapie	7,9% (64)	8,1% (36)	7,7% (28)
Alter bei Ersterkrankung (Jahre)	5,72±4,31	6,10±4,35	5,25±4,22
≤1	17,0% (142)	14,8% (68)	19,5% (74)
>1, ≤5	39,7% (332)	36,9% (169)	43,0% (163)
>5, ≤8	13,9% (116)	15,3% (70)	12,1% (46)
>8, ≤11	14,9% (125)	16,4% (75)	13,2% (50)
>11	14,6% (122)	16,6% (76)	12,1% (46)
Nachverfolgungszeit (Jahre)	28,42±3,14	28,46±3,04	28,42±3,14
<25	9,9% (83)	7,9% (36)	12,4% (47)
25-<30	52,6% (440)	54,6% (250)	50,1% (190)
≥30	37,5% (314)	37,6% (172)	37,5% (142)
Ophthalmologische Parameter			
CRAE [µm] * ⁵	179±18	178±18	181±18
CRVE [µm] * ⁶	208±17	207±17	209±16
AVR * ⁷	0,86±0,07	0,86±0,07	0,86±0,07
Intraokularer Druck [mmHg]	14,40±2,77	14,40±2,89	14,41±2,63
Sphärisches Äquivalent [dpt]	-0,81 (-1,94/- 0,25)	-0,81 (-1,88/- 0,25)	-0,87 (-2,06/- 0,25)
Selbstberichtete Katarakt	1,8% (15)	2,0% (9)	1,6% (6)
Selbstberichtetes Glaukom	0,7% (6)	1,1% (5)	0,3% (1)
Selbstberichtete trockene Augen	0,1% (1)	0%	0,3% (1)
Chemotherapie			
Chemotherapie	89,0% (715)	88,4% (388)	89,8% (327)
Anthrazykline	76,0% (623)	76,8% (348)	74,9% (275)
Cyclophosphamid	62,2% (521)	62,7% (287)	61,7% (234)
Ifosfamid	23,1% (193)	26,9% (123)	18,5% (70)
Vinkaalkaloide	73,0% (611)	72,3% (331)	73,9% (280)
Platinderivate	10,6% (89)	9,4% (43)	12,1% (46)
Methotrexat	57,8% (484)	58,1% (266)	57,5% (218)
Asparaginase	42,3% (354)	41,5% (190)	43,3% (164)
Bestrahlung			

Ergebnisse

Radiotherapie	56,9% (446)	56,5% (245)	57,4% (201)
Ganzkörperbestrahlung	2,9% (13)	3,7% (9)	2,0% (4)
Bestrahlung des Kopfes oder Halses	83,3% (368)	83,9% (203)	82,5% (165)
Bestrahlung anderer Körperregionen	14,9% (66)	16,5% (40)	13,0% (26)
Kardiale Bestrahlung	20,4% (90)	21,5% (52)	19,0% (38)

Abkürzungen: **CVSS***¹ = Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer-Studie; **SBP***² = systolischer Blutdruck; **DBP***³ = diastolischer Blutdruck; **MAP***⁴ = mittlerer arterieller Blutdruck; **CRAE***⁵ = retinales Zentralarterienäquivalent; **CRVE***⁶ = retinales Zentralvenenäquivalent; **AVR***⁷ = arteriovenöses Verhältnis

4.2.1 Non-Responder-Analyse in Bezug auf die retinale Gefäßmessung der CVSS-Studie

Die Non-Responder-Analyse vergleicht die untersuchten Parameter der Studienteilnehmer (n=1002) von denen Fundusfotografien von mindestens einem Auge ausgewertet werden konnte (n= 837), mit denjenigen, von denen entweder keine Bilder vorhanden (n=120), oder auswertbar (n=45) sind (siehe *Abbildung 11*). Dabei zeigen sich nur geringe, nicht signifikante Unterschiede zwischen den CVSS-Studienteilnehmern mit zu solchen ohne Gefäßmessung in Bezug auf Geschlecht, Alter, Blutdruck, Alter bei Ersterkrankung, Nachverfolgungszeit, ophthalmologische Parameter oder antineoplastische Behandlung. Für weitere detaillierte Daten siehe *Tabelle 12*.

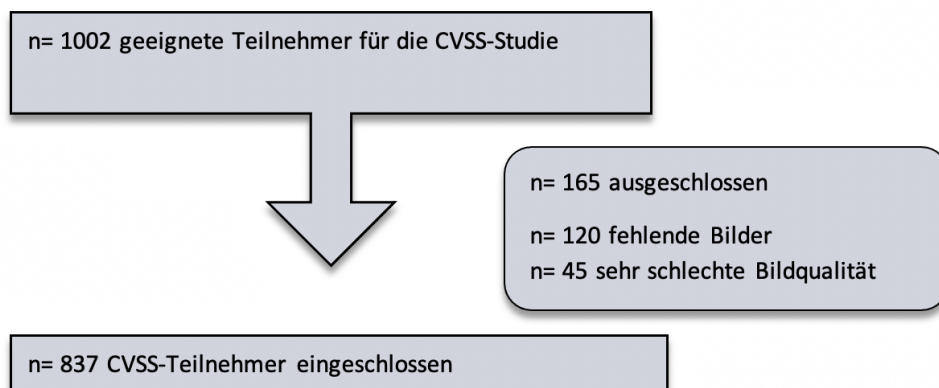


Abbildung 11: Flowchart zur fehlenden retinalen Gefäßanalyse der CVSS-Teilnehmer

Tabelle 12: Non-Responder-Analyse in Bezug auf die retinale Gefäßmessung der CVSS-Kohorte*¹				
	Gesamt (n= 1002)	CVSS mit Gefäßmessung (n=837)	CVSS ohne Gefäßmessung (n=165)	p- Wert
Geschlecht (Frauen)	45,5% (456)	45,3% (379)	46,7% (77)	0,80
Alter (Jahren)	34,2±5,6	34,1±5,6	34,6±5,5	0,35
Systemische Parameter				
Bluthochdruck	24,1% (241)	23,7% (198)	26,1% (43)	0,55
SBP [mmHg] * ²	123,1±13,0	123,0±12,9	123,3±13,8	0,80
DBP [mmHg] * ³	80,0±9,2	80,1±9,1	79,8±10,1	0,69
MAP [mmHg] * ⁴	94,4±9,9	94,4±9,7	94,3±10,7	0,89
Antihypertensiva	8,3 (83)	8,4% (70)		
Alter bei Ersterkrankung (Jahre)				
≤1		17,0% (142)	13,9% (23)	
1- ≤5		39,7% (332)	41,8% (69)	
5- ≤8		13,9% (116)	15,8% (26)	
8- ≤11		14,9% (125)	10,9% (18)	
> 11		14,6% (122)	17,6% (29)	
Nachverfolgungszeit (Jahre)	28,5±3,2	28,4±3,1	28,7±3,3	0,31
<25	10,0% (100)	9,9% (83)	10,3% (17)	
25- <30	52,5% (526)	52,6% (440)	52,1% (86)	
≥30	37,5% (376)	37,5% (314)	37,6% (62)	
Ophthalmologische Parameter				
Intraokularer Druck [mmHg]	14,41±2,76	14,40±2,77	14,49±2,62	0,78
Sphärisches Äquivalent [dpt]	-0,81 (-0,00/ -0,19)	-0,81 (-1,94/-0,25)	-0,69 (-2,30/-0,14)	0,52
Selbstberichtete Katarakt	1,9% (19)	1,8% (15)	2,4% (4)	0,54
Selbstberichtetes Glaukom	0,9% (9)	0,7% (6)	1,8% (3)	0,17
Selbstberichtete Trockene Augen	0,1% (1)	0,1% (1)	0% (0)	1,00
Antineoplastische Behandlung				
Chemotherapie	88,8% (852)	89,0% (715)	87,8% (137)	
Anthrazykline	75,2% (736)	76,0% (623)		
Cyclophosphamid	61,1% (617)	62,2% (521)		
Ifosfamid	22,9% (229)	23,1% (193)		
Vinkaalkaloide	73,0% (731)	73,0% (611)		
Platinderivate	10,3% (103)	10,6% (43)		

Ergebnisse

Methotrexat	57,3% (574)	57,8% (484)		
Asparaginase	42,3% (424)	42,3% (354)		
Radiotherapie	57,7% (540)	56,9% (446)	57,6% (94)	0,28
Bestrahlung des ganzen Körpers	1,8% (19)	1,5% (13)	3,6% (6)	0,41
Bestrahlung des Kopfes oder Halses	44,6% (447)	43,9% (368)	47,9% (79)	0,64
Bestrahlung anderer Körperregionen	7,5% (76)	7,9% (66)	6,0% (10)	0,12
Kardial-gerichtete Bestrahlung	11,6% (116)	10,8% (90)	15,8% (26)	0,097
Abkürzungen: CVSS* ¹ = Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer-Studie; SBP* ² = systolischer Blutdruck; DBP* ³ = diastolischer Blutdruck; MAP* ⁴ = mittlerer arterieller Blutdruck				

4.2.2 Vergleich der CVSS-Subkohorte mit Netzhautgefäßmessung nach Krebserkrankungsgruppen

Im Folgenden sollen die verschiedenen Gruppen der Studienteilnehmer mit Netzhautgefäßmessung nach zugrundeliegender Krebserkrankung im Kindesalter (eingeteilt nach ICC-3) verglichen werden (*Tabelle 33* dazu befindet sich im Anhang). Als Kontrollgruppe dient eine Subgruppe der GHS-Kohorte (bei der Erstuntersuchung) mit vergleichbarem Alter, im Durchschnitt jedoch etwa 10 Jahre älter. Die Gruppe der Studienteilnehmer mit einer Leukämie stellt mit 43,5% (n= 364) die größte Subkohorte der CVSS-Studie da und soll daher im Anschluss ebenfalls als Referenzgruppe dienen.

An weiteren Krebserkrankungen, eingeteilt nach ICC-3, finden sich Tumoren des zentralen Nervensystems mit 12,4% (n=104), Neuroblastome mit 10,5% (n=88) und maligne Nierentumore mit 8,0% (n=67). Zudem wurden Knochentumore zu 7,9% (n=66), Weichteilsarkome zu 7,2% (n=60), Keimzelltumore zu 5,4 % (n=45), Lymphome zu 2,7% (n=23) und andere Krebsarten zu 2,4% (n=20) diagnostiziert.

Die verschiedenen Tumorarten treten im Geschlechtervergleich in etwa gleich häufig auf (zwischen 43,9% und 60,9%), nur bei den Neuroblastomen (33,0%) und Keimzelltumoren (37,8%) sind die weiblichen Teilnehmerinnen mit knapp einem Drittel etwas seltener betroffen.

Sowohl das retinale Zentralarterienäquivalent als auch das retinale Zentralvenenäquivalent weist bei Patienten nach einer überstandenen Tumorerkrankung des zentralen Nervensystems den geringsten Durchmesser auf (CRAE $176\pm 19\mu\text{m}$, CRVE $204\pm 19\mu\text{m}$).

Wohingegen sich bei Kindern nach einer Lymphomerkkrankung das CRAE mit $189\pm 20\mu\text{m}$ am größten zeigt. Das CRVE ist mit $218\pm 19\mu\text{m}$ in der Gruppe der nicht näher bezeichneten Krebserkrankungen am größten. Bei Studienteilnehmern mit einer Leukämie im Kindesalter liegt das CRAE bei $180\pm 17\mu\text{m}$ und das CRVE bei $207\pm 17\mu\text{m}$.

Die Studienteilnehmer mit Knochentumoren sind zum Diagnosezeitpunkt mit durchschnittlich $1,24\pm 1,75$ Lebensjahren am jüngsten, die Kinder mit Keimzelltumor mit $10,36\pm 3,54$ Jahren am ältesten. Die Subgruppe mit einer Leukämie ist mit $5,3\pm 3,75$ Lebensjahren im Mittelfeld zu finden.

Die Krebserkrankung im Kindesalter liegt zwischen $27,4\pm 3,0$ Jahre bei Teilnehmern mit anderen Tumorerkrankungen und $29,78\pm 2,9$ bei solchen mit einem Keimzelltumor zurück. Es wird über die Hälfte (52,6%) der CVSS-Studienteilnehmer zwischen 25- und 30 Jahre lang begleitet.

4.2.3 Retest-Reliabilität der retinalen Gefäßmessungen

Die Intra-Rater- und Inter-Rater-Reliabilität wird mittels Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) bei kontinuierlichen Parametern bestimmt.

Die Intra-Rater-Reliabilität liegt für das retinale Zentralarterien- und Zentralvenenäquivalent jeweils bei $\text{ICC}=0,87$ und für das arterio-venöse Verhältnis bei $\text{ICC}=0,62$.

Ergebnisse

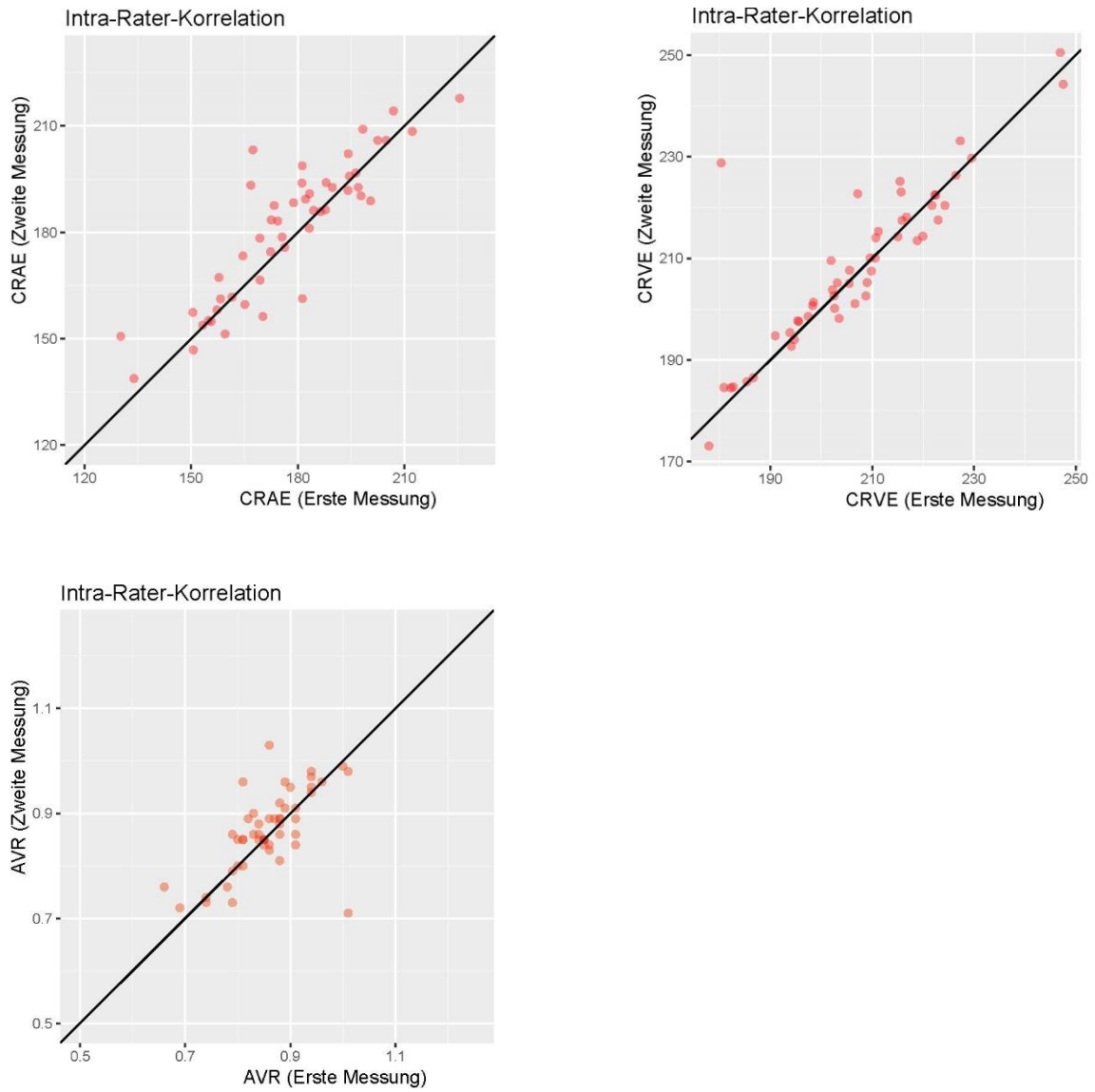


Abbildung 12: Intra-Rater-Korrelation für die Gefäßmessungen (CRAE, CRVE, AVR)

Die Inter-Rater-Reliabilität weist für das retinale Zentralarterienäquivalent einen Wert von $ICC = 0,91$, für das Zentralvenenäquivalent von $ICC = 0,95$ und für das arterio-venöse Verhältnis von $ICC = 0,83$ auf.

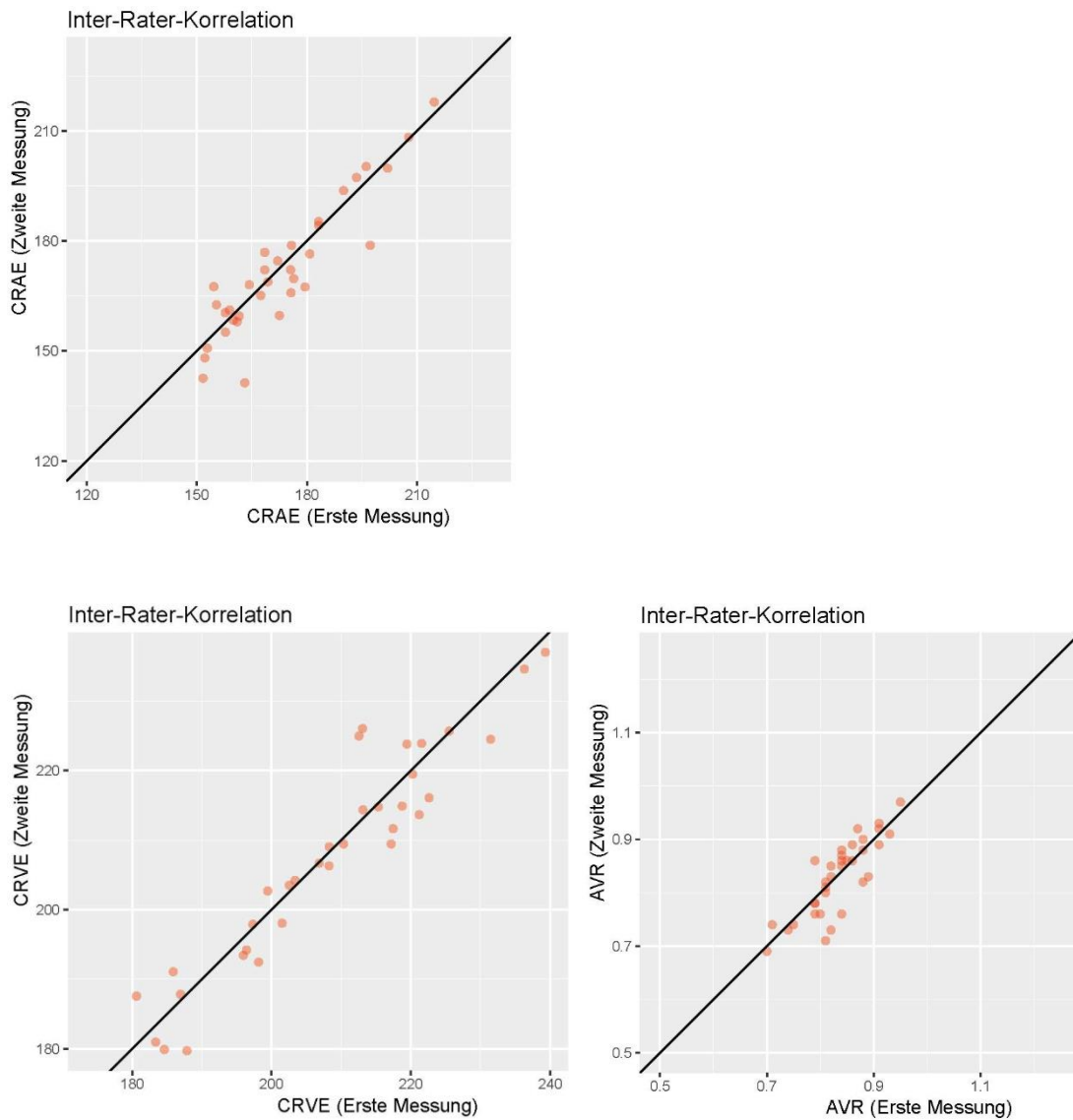


Abbildung 13: Inter-Rater-Korrelation für die Gefäßmessungen (CRAE, CRVE, AVR)

4.3 Vergleich der CVSS- mit der GHS-Kohorte

Die Gruppe der Langzeitüberlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindesalter mit retinaler Gefäßmessung wird zudem mit einer Subkohorte der GHS-Studie verglichen, welche Teilnehmer im Alter von 35-48 Jahren umfasst (siehe *Tabelle 13*). Es findet ein alters- und geschlechtsspezifisches 2:1-Matching statt.

Die Subgruppe der GHS-Studie umfasst $n=1\ 667$ Teilnehmer und ist mit $43,4 \pm 4,3$ Jahren knapp 10 Jahre älter als die CVSS-Gruppe mit $34,1 \pm 5,6$ Jahren ($p < 0,0001$). Das

Geschlechterverhältnis ist in der GHS-Kohorte mit 50% (n=833) Frauen ausgeglichen, in der CVSS-Kohorte sind mit 45,3% (n=379) etwas weniger Frauen vorhanden.

Für das retinale Zentralarterienäquivalent (CRAE) werden in der GHS-Gruppe mit $182 \pm 17 \mu\text{m}$ höhere Werte gemessen als in der CVSS-Subgruppe mit $179 \pm 18 \mu\text{m}$ ($p = 0,00014$). Das retinale Zentralvenenäquivalent zeigt ebenso mit $213 \pm 17 \mu\text{m}$ zu $208 \pm 17 \mu\text{m}$ eine Erniedrigung in der CVSS-Gruppe ($p < 0,0001$). Der Quotient der Gefäßäquivalente zueinander (AVR) präsentiert sich im Vergleich beider Kohorten fast gleich mit je $0,86 \pm 0,07$. Bei den anderen ophthalmologischen Parametern fällt ein höherer Augeninnendruck ($14,4 \pm 2,77 \text{mmHg}$ vs $13,86 \pm 2,59 \text{mmHg}$, $p < 0,0001$), sowie ein myoperes sphärisches Äquivalent ($-0,81 \text{dpt}$ (Interquartilbereich: $-1,94 \text{dpt}$ - $-0,25 \text{dpt}$) vs $-0,56 \text{dpt}$ (Interquartilbereich: $-1,81 \text{dpt}$ - $0,06 \text{dpt}$, $p < 0,0001$) in der CVSS-Kohorte auf. Bei den selbstberichteten Augenerkrankungen (Glaukom, trockene Augen) ergibt sich nur bezüglich der Katarakt mit 0,3% in der GHS- versus 1,8% in der CVSS-Kohorte ein Unterschied ($p = 0,00016$).

Hinsichtlich einer arteriellen Hypertonie tritt diese in der GHS-Gruppe mit 28,1% vs 23,7% häufiger auf ($p = 0,019$). Auch im systolischen ($125,1 \pm 14,2 \text{mmHg}$ vs $123,0 \pm 12,9 \text{mmHg}$, $p = 0,00037$), diastolischen ($82,3 \pm 9,1 \text{mmHg}$ vs $80,1 \pm 9,1 \text{mmHg}$, $p < 0,0001$) und mittleren arteriellen Blutdruckwert ($96,5 \pm 10,3$ vs $94,4 \pm 9,7 \text{mmHg}$, $p < 0,0001$) werden in der etwa 10 Jahre älteren GHS-Kohorte höhere Werte ermittelt. Antihypertensiva werden von beiden Gruppenmitgliedern in nahezu gleichem Anteil eingenommen (8,6% GHS vs 8,4% CVSS, $p = 0,94$). Eine Krebserkrankung mit dementsprechender Chemo- oder Bestrahlungstherapie wurde nur bei den Teilnehmern der CVSS-Studie diagnostiziert.

4.3.1 Sensitivitätsanalyse

Für die Sensitivitätsanalyse findet eine exaktes alters- und geschlechtsspezifisches 1:1 Matching beider Gruppen statt (siehe *Tabelle 13*). Es werden dazu je n=377 Personen im durchschnittlichen Alter von 39 Jahren und einem Frauenanteil von 43,3% (n=165) näher betrachtet.

Auffällig ist hier ein Unterschied des retinalen Zentralarterienäquivalents, welches mit $183 \pm 17 \mu\text{m}$ in der GHS-Kontrollgruppe deutlich größer ist als in der CVSS-Subgruppe mit $175 \pm$

17 μ m ($p < 0,0001$). Auch das retinale Zentralvenenäquivalent zeigt sich in der GHS-Kohorte mit 212 \pm 16 μ m deutlich größer als in der CVSS-Subkohorte mit 205 \pm 16 μ m ($p < 0,0001$).

In den anderen ophthalmologischen Parametern fällt eine myopere Refraktion der CVSS-Teilnehmer (-0,87dpt vs -0,62dpt, $p=0,027$) auf. Ansonsten können keine großen Unterschiede bezüglich der Augenuntersuchungen zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren wurde in der CVSS-Kohorte häufiger eine arterielle Hypertonie diagnostiziert (32,2% vs 21,5%, $p=0,0010$), und die Teilnehmer nehmen häufiger Antihypertensiva ein (11,9% vs 5,3%, $p=0,0017$). Im Rahmen der im Studienzentrum durchgeführten Blutdruckmessungen treten aber keine Unterschiede auf, was auf eine adäquate Behandlung einer vorliegenden Hypertonie in der CVSS-Gruppe hindeutet.

Tabelle 13: Vergleich der CVSS-Kohorte*¹ mit der GHS-Kontrollgruppe*²

Variable	A: Kohorten-Analyse			B: Sensitivitätsanalyse (Geschlecht und altersspezifisches 1:1 Matching)		
	GHS	CVSS	p-Wert	GHS (377)	CVSS (377)	p-Wert
Geschlecht (Frauen)	50,0% (833)	45,3% (379)	0,028	43,3% (165)	43,3% (165)	1,00
Alter [Jahre]	43,4 \pm 4,3	34,1 \pm 5,6	<0,0001	39,4 \pm 3,4	39,2 \pm 3,6	0,51
Ophthalmologische Parameter						
CRAE [μ m] ^{*3}	182 \pm 17	179 \pm 18	0,00014	183 \pm 17	175 \pm 17	< 0,0001
CRVE [μ m] ^{*4}	213 \pm 17	208 \pm 17	<0,0001	212 \pm 16	205 \pm 16	< 0,0001
AVR ^{*5}	0,86 \pm 0,07	0,86 \pm 0,07	0,037	0,86 \pm 0,07	0,86 \pm 0,08	0,18
Intraokularer Druck [mmHg]	13,86 \pm 2,59	14,40 \pm 2,77	<0,0001	13,87 \pm 2,62	14,22 \pm 2,71	0,069
Sphärisches Äquivalent [dpt]	-0,56 (-1,81/0,06)	-0,81 (-1,94/-0,25)	<0,0001	-0,62 (-1,81/-0,12)	-0,87 (-2,50/-0,25)	0,027
Selbstberichtete Katarakt ^{*6}	0,3% (5)	1,8% (15)	0,00016	0,3% (1)	1,9% (7)	0,069
Selbstberichtetes Glaukom ^{*6}	0,4% (7)	0,7% (6)	0,38	0,5% (2)	1,3% (5)	0,45
Selbstberichtete Trockene Augen ^{*6}	0% (0)	0,1% (1)	0,33	0% (0)	0% (0)	1,00
Systemische Parameter						
Hypertonie	28,1% (469)	23,7% (198)	0,019	21,5% (81)	32,2% (121)	0,0010

Ergebnisse

SBP [mmHg]* ⁷	125,1±14,2	123,0±12,9	0,00037	123,8±13,4	124,1±13,4	0,77
DBP [mmHg]* ⁸	82,3±9,1	80,1±9,1	<0,0001	81,3±8,8	81,7±9,4	0,54
MAP [mmHg]* ⁹	96,5±10,3	94,4±9,7	<0,0001	95,5±9,8	95,9±10,2	0,61
Antihypertensiva	8,6% (143)	8,4% (70)	0,94	5,3% (20)	11,9% (45)	0,0017
Abkürzungen: CVSS* ¹ = Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer-Studie; GHS* ² = Gutenberg Gesundheitsstudie, Datenerhebung bei der Erstuntersuchung; CRAE* ³ = retinales Zentralarterienäquivalent; CRVE* ⁴ = retinales Zentralvenenäquivalent; AVR* ⁵ = arterio-venöses Verhältnis; Augenerkrankung* ⁶ : jeweils selbstberichtet; SBD* ⁷ = systolischer Blutdruck; DBP* ⁸ = diastolischer Blutdruck; MAP* ⁹ = mittlerer arterieller Blutdruck;						

4.4 Deskriptive Statistik: Retinale Gefäßanalyse

In dem folgenden deskriptiven Vergleich soll anhand von LOESS-Kurven (Locally estimated scatterplot smoothing-Kurve) und Streudiagrammen der altersabhängige Verlauf der retinalen Gefäßäquivalente der beiden Studiengruppen illustriert werden. Zudem erfolgt die Darstellung der Messung der retinalen Gefäßäquivalente der unterschiedlichen Krebserkrankungsgruppen nach ICC3-Diagnosegruppen anhand von Boxplots.

4.4.1 Beziehung des retinalen Zentralarterienäquivalents zum Alter

Die Grafiken in *Abbildung 14* und *Abbildung 15* zeigen die negative Korrelation zwischen steigendem Alter und damit einhergehender Abnahme des retinalen Zentralarterienäquivalents (CRAE) im Vergleich von GHS- und CVSS- Subkohorten. Hierbei wird die Differenz der durchschnittlichen CRAE-Messungen beider Gruppen mit steigendem Alter größer. Während das CRAE der CVSS-Kohorte eine stetige Abnahme zeigt, bleibt das der GHS-Kohorte auf stabilem Niveau. Das CRAE der GHS-Teilnehmer beträgt im 30. Lebensjahr circa 188µm und im 45. circa 183µm, wohingegen es bei der CVSS-Gruppe im 30. Lebensjahr bei circa 183µm und im 45. bei circa 175µm liegt.

Ergebnisse

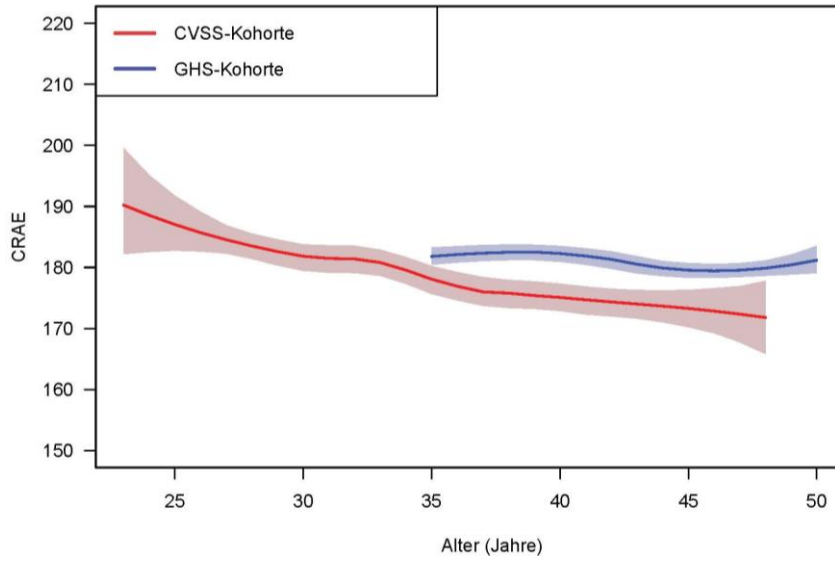


Abbildung 14: LOESS-Kurve mit Beziehung zwischen CRAE und Alter der GHS- (blau) und CVSS-Kohorte (rot)

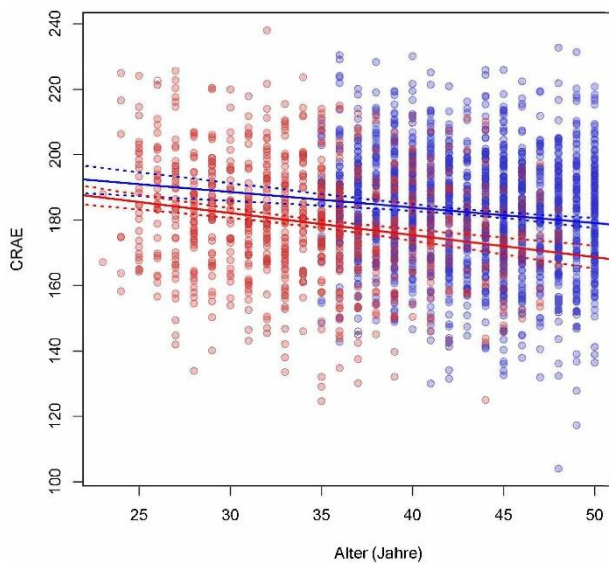


Abbildung 15: Streudiagramm mit Beziehung zwischen CRAE und Alter der GHS- (blau) und CVSS-Kohorte (rot)

Die Boxplots in *Abbildung 16* illustrieren die Verteilung der CRAE-Messungen innerhalb der unterschiedlichen Krebserkrankungen im Kindesalter und der GHS- Kontrollgruppe.

Ergebnisse

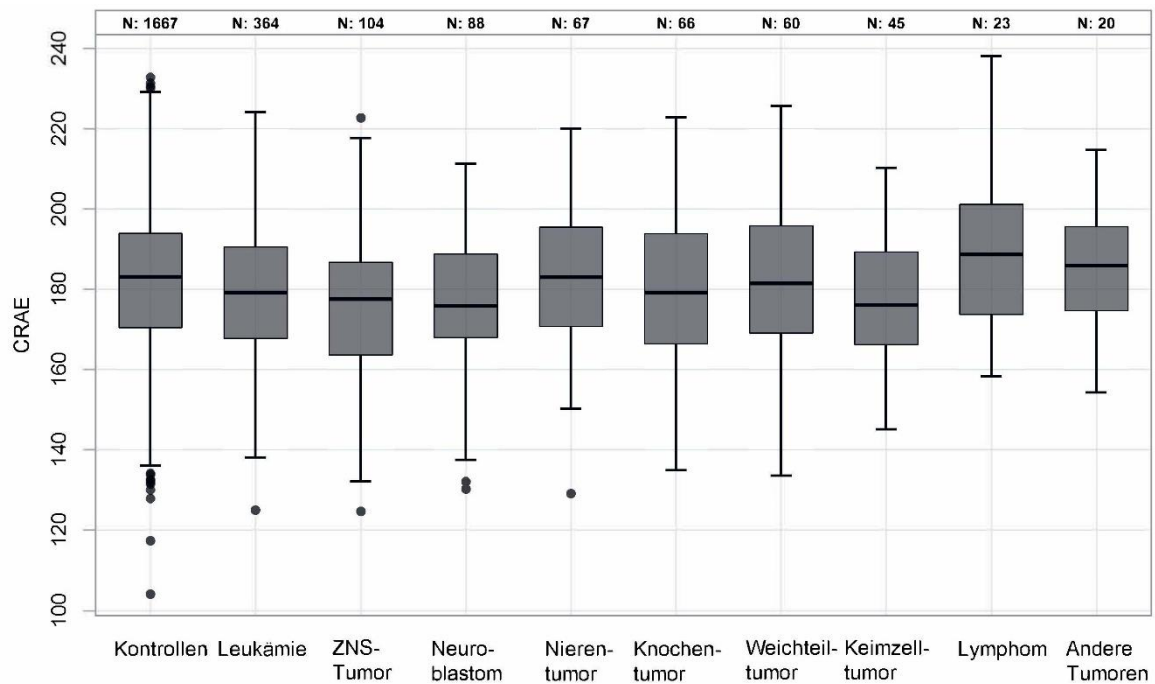


Abbildung 16: Boxplots mit den CRAE-Verteilungen in der einzelnen Subgruppen der CVSS-Kohorte und der Kontrollgruppe der GHS-Kohorte

4.4.2 Beziehung des retinalen Zentralvenenäquivalents zum Alter

Die Grafiken in *Abbildung 17* und *Abbildung 18* präsentieren die Beziehung zwischen dem retinalen Zentralvenenäquivalent (CRVE) und dem Alter der Studienteilnehmer der GHS- und der CVSS- Subkohorte. In beiden Gruppen zeigt sich eine Abnahme des CRVE mit zunehmendem Alter. Anfangs ist der Unterschied zwischen den Gruppen noch recht gering, mit steigendem Alter nimmt die Spanne jedoch stark zu. Die durchschnittlichen Werte der GHS-Subkohorte liegen somit insbesondere bei steigendem Alter deutlich über denen der CVSS-Subkohorte, welches eine stetige Abnahme zeigt. Während das CRVE der GHS-Teilnehmer im 40. Lebensjahr bei circa 213 μm liegt, beträgt es in der CVSS-Subkohorte nur noch circa 205 μm .

Ergebnisse

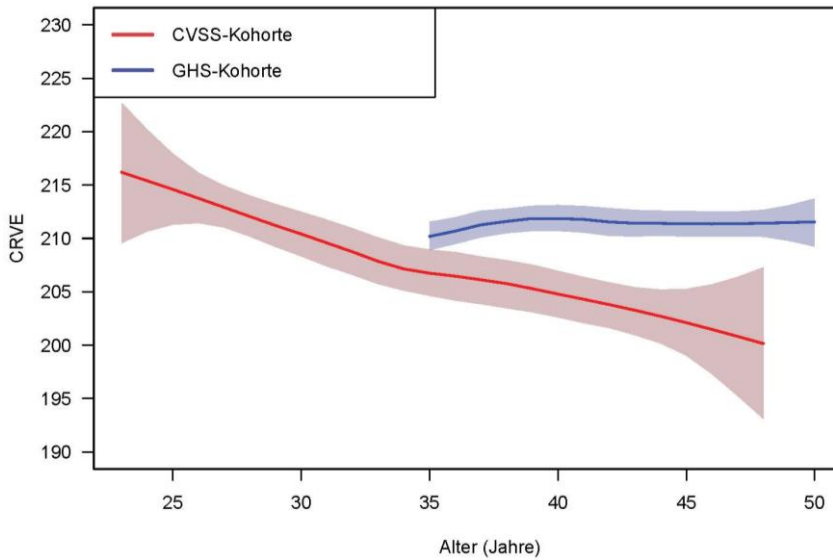


Abbildung 17: LOES-Kurve mit Beziehung zwischen CRVE und Alter der GHS- (blau) und CVSS-Kohorte (rot)

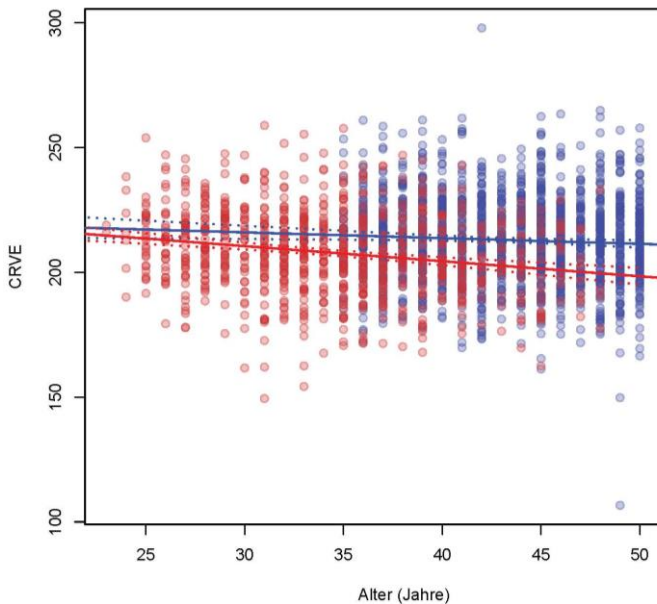


Abbildung 18: Streudiagramm mit Beziehung zwischen CRVE und Alter der GHS- (blau) und CVSS-Kohorte (rot)

Die Boxplots in *Abbildung 19* illustrieren die Verteilung der CRVE-Messungen innerhalb der unterschiedlichen ICC3- und der GHS- Kontrollgruppe. Dabei weist die Gruppe der Teilnehmer mit Tumoren des zentralen Nervensystems die durchschnittlich geringsten Werte des CRVEs auf, während bei der unspezifischen anderen Krebserkrankungen die höchsten Werte ablesbar sind.

Ergebnisse

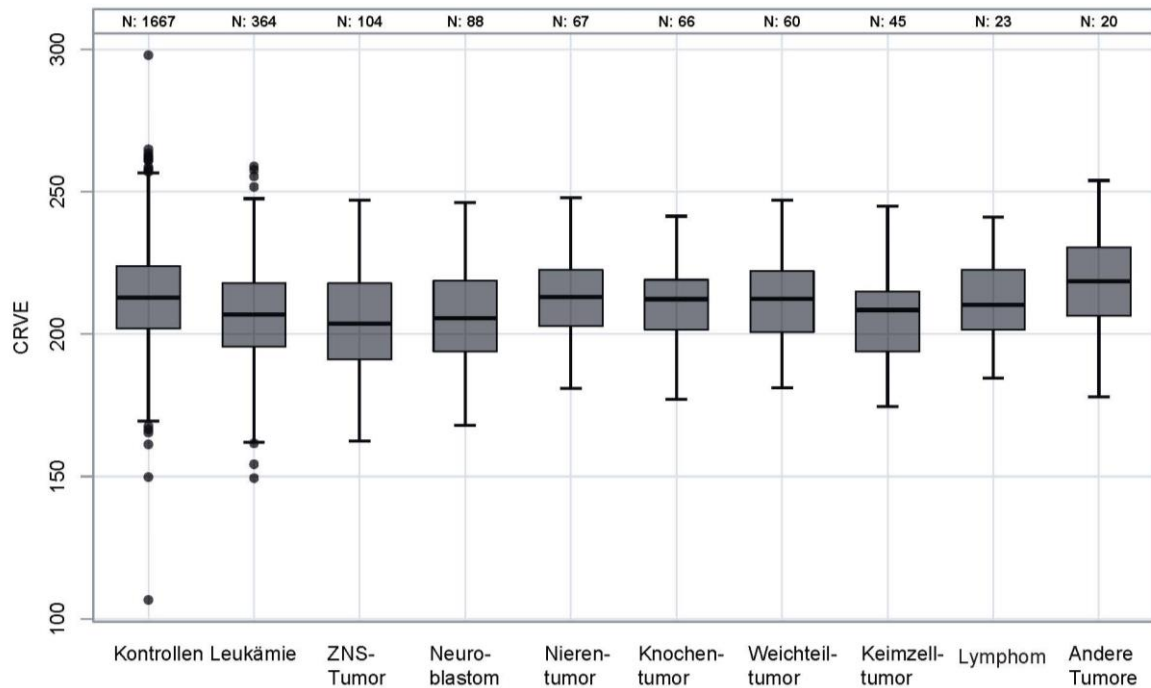


Abbildung 19: Boxplots mit den CRVE-Verteilungen in der einzelnen Subgruppen der CVSS-Kohorte und der Kontrollgruppe der GHS-Kohorte

4.4.3 Beziehung des arterio-venösen Verhältnis zum Alter

Zuletzt zeigen die Grafiken in *Abbildung 20* und *Abbildung 21* die Beziehung zwischen dem arterio-venösen Verhältnis (AVR) und dem Alter der Studienteilnehmer der GHS- (blau) und der CVSS- Subkohorte. Da das AVR den Quotienten aus Zentralarterien- und venenäquivalent darstellt und beide Werte in ähnlichem Ausmaß eine Reduktion mit steigendem Alter aufweisen, ändert sich am Quotienten kaum etwas. Dementsprechend zeigen die Graphen annähernd gleiche Werte (ca. 0,86) in beiden Gruppen.

Ergebnisse

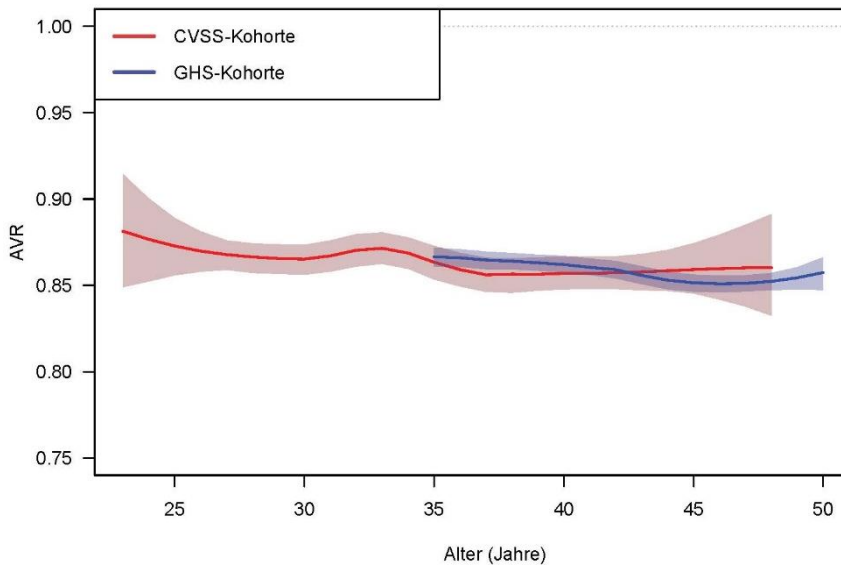


Abbildung 20: LOES-Kurve mit Beziehung zwischen AVR und Alter der GHS- (blau) und CVSS-Kohorte (rot)

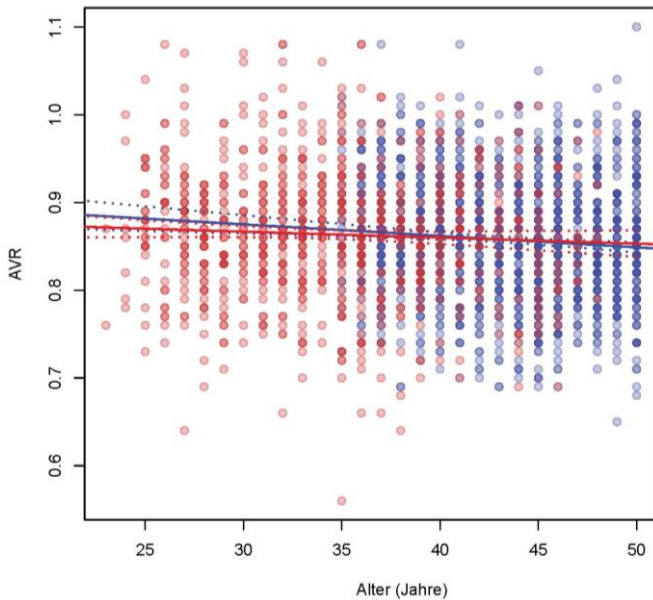


Abbildung 21: Streudiagramm mit Beziehung zwischen AVR und Alter der GHS- (blau) und CVSS-Kohorte (rot)

Die Boxplots in *Abbildung 22* präsentieren den Vergleich des AVR in den einzelnen Krebserkrankungs- und der GHS-Kontrollgruppe. Es zeigt sich eine Stabilität des AVR, welches in allen abgebildeten Gruppen im Median zwischen 0,85 und 0,87 zu liegen kommt.

Ergebnisse

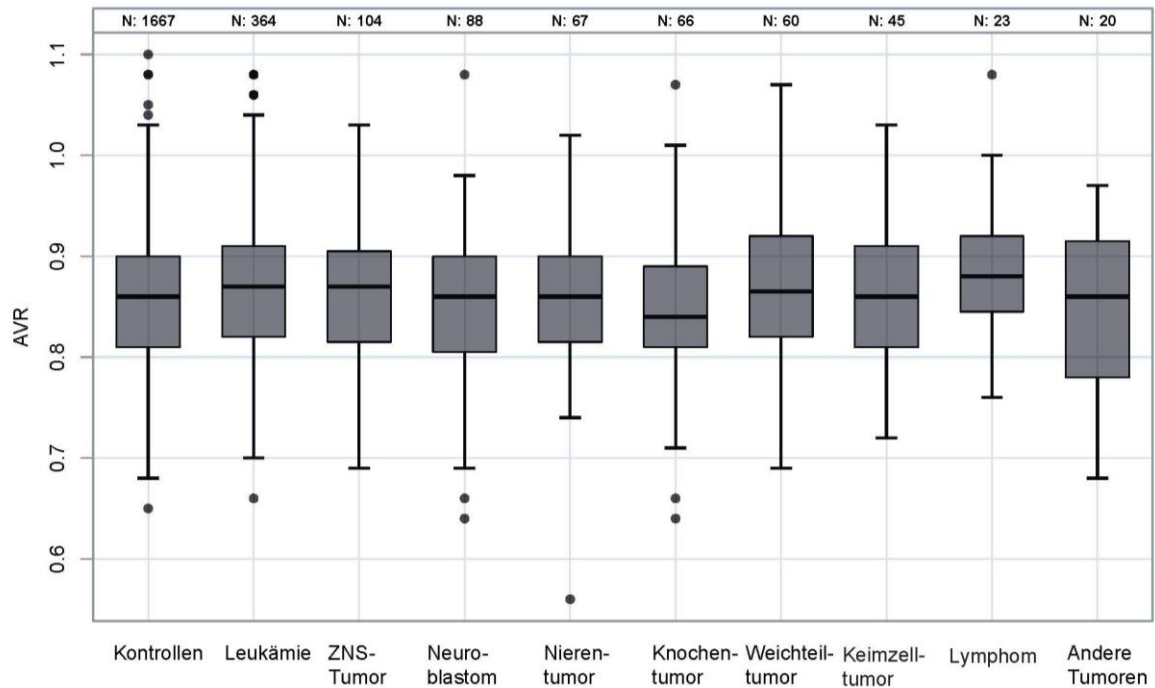


Abbildung 22: Boxplots mit den AVR-Verteilungen in der einzelnen Subgruppen der CVSS-Kohorte und der Kontrollgruppe der GHS-Kohorte

4.5 Assoziationsanalysen der retinalen Gefäßmessungen

4.5.1 Veränderungen der retinalen Gefäßäquivalente in der CVSS-Kohorte

Retinales Zentralarterienäquivalent (CRAE)

In den linearen Regressionsanalysen stellen die retinalen Zentralgefäßäquivalente, hier zuerst das Zentralarterienäquivalent (CRAE), die abhängigen Variablen dar. In der Betrachtung des CRAE der CVSS- im Vergleich zur GHS-Kohorte adjustiert für das Geschlecht, das Alter und das sphärische Äquivalent zeigt sich ein Zusammenhang mit allen betrachteten unabhängigen Variablen (Modell 1, $p < 0,0001$). Zudem weist die CVSS-Kohorte im Vergleich zur GHS-Kohorte einen reduzierten Gefäßdurchmesser auf (B-Schätzer -7,1; 95%-KI [-8,9; -5,3]).

Findet neben Alter, Geschlecht und sphärischem Äquivalent zusätzlich eine Adjustierung für den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) und die Einnahme von Antihypertensiva statt

(Modell 2) bleibt der negative Zusammenhang weiterhin bestehen (B-Schätzer -6,5; 95%-KI [-8,2; 4,9]) (siehe *Tabelle 14*).

Tabelle 14: Lineare Regressionsanalyse des retinalen Zentralarterienäquivalent der CVSS- im Vergleich zur GHS-Kohorte

CRAE [μm] [~]	Modell 1 ¹			Modell 2 ²		
	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert
CVSS vs GHS	-7,1	[-8,9; -5,3]	< 0,0001	-6,5	[-8,2; 4,9]	< 0,0001

*¹ adjustiert für Geschlecht, Alter, sphärisches Äquivalent (SE)

*² adjustiert für Geschlecht, Alter, sphärisches Äquivalent (SE), mittlerer arterieller Blutdruck und Antihypertensiva

Abkürzungen: CRAE = retinales Zentralarterienäquivalent, CVSS= Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer-Studie; GHS=Gutenberg-Gesundheitsstudie

Retinales Zentralvenenäquivalent (CRVE)

Tabelle 15 zeigt die lineare Regressionsanalyse des retinalen Zentralvenenäquivalents (CRVE) der CVSS- im Vergleich zur GHS-Kohorte. Es findet eine Adjustierung für Geschlecht, Alter und sphärisches Äquivalent (Modell 1) statt. Diese zeigt ebenfalls ein Zusammenhang mit einem reduzierten Gefäßdurchmesser in der CVSS-Kohorte (B-Schätzer -7,1; 95%-KI [-9,4; -6,0]).

Auch die zusätzliche Adjustierung für den mittleren arteriellen Blutdruck und die Einnahme von Antihypertensiva (Modell 2) führt zu einem geringeren retinalen Zentralvenenäquivalent in der CVSS-Kohorte (B-Schätzer -7,7; 95%-KI [-9,4; 6,0] $p < 0,0001$).

Tabelle 15: Lineare Regressionsanalyse des retinalen Zentralvenenäquivalents der CVSS- im Vergleich zur GHS-Kohorte

CRVE [μm]	Modell 1 ¹			Modell 2 ²		
	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert
CVSS vs GHS	-7,7	[-9,4; -6,0]	< 0,0001	-7,7	[-9,4; -6,0]	< 0,0001

* adjustiert für Geschlecht, Alter, sphärisches Äquivalent (SE)

*² adjustiert für Geschlecht, Alter, sphärisches Äquivalent (SE), mittlerer arterieller Blutdruck und Antihypertensiva

Abkürzungen: CRVE = retinales Zentralvenenäquivalent, CVSS= Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer-Studie; GHS=Gutenberg-Gesundheitsstudie

Arterio-venöses Verhältnis (AVR)

Auch für das arterio-venöse Verhältnis (AVR) finden lineare Regressionsanalysen unter Adjustierung für Geschlecht, Alter, sphärisches Äquivalent sowie mittleren arteriellen Blutdruck und die Einnahme von Antihypertensiva statt (Modell 1 und 2). Da die retinalen Gefäßäquivalente (CRAE und CRVE) in beiden vorrausgehenden Analysen unter den genannten Adjustierungen jeweils eine Reduktion aufweisen, führt dies im AVR zu kaum einer Veränderung. Daher kann hier kein Zusammenhang festgestellt werden. Die zugehörige *Tabelle 34* findet sich im Anhang.

4.5.2 Veränderungen der retinalen Gefäßäquivalente der verschiedenen Krebserkrankungsgruppen im Vergleich zur GHS-Kohorte

Retinales Zentralarterienäquivalent (CRAE)

In den nachfolgenden Regressionsanalysen findet die Betrachtung der retinalen Gefäßäquivalente der einzelnen Krebsentitäten im Kindesalter im Vergleich zur GHS-Kontrollgruppe statt. In Modell 3 wird das retinale Zentralarterienäquivalent dazu für Alter, Geschlecht, sphärisches Äquivalent, mittleren arteriellen Blutdruck und die Einnahme von Antihypertensiva adjustiert. Hierbei zeigt das CRAE eine Reduktion bei Studienteilnehmer nach einer Leukämie (B-Schätzer -6,5; 95%-KI [-8,6; -4,4], $p < 0,0001$), einem ZNS-Tumor (B-

Schätzer -8,5; 95%-KI [-12; -5,4], $p < 0,0001$), einem Neuroblastom (B-Schätzer -7; 95%-KI [-10; -3,7], $p < 0,0001$), einem Nierentumor (B-Schätzer -5,6; 95%-KI [-9,5; -1,7], $p < 0,0048$), einem Knochentumor (B-Schätzer -8,6; 95%-KI [-13; -4,5], $p < 0,0001$), einem Weichteilsarkom (B-Schätzer -6,0; 95%-KI [-10; -2,0], $p < 0,0035$) und einem Keimzelltumor (B-Schätzer -5,8; 95%-KI [-10; -1,4], $p < 0,0097$).

Wird zusätzlich eine Adjustierung mittels Chemo- und Bestrahlungstherapie ergänzt (Modell 4), findet sich die Reduktion noch in den Gruppen der Teilnehmer nach einem Tumor des zentralen Nervensystems (B-Schätzer -7,5; 95%-KI [-12; -3,5], $p = 0,00029$) und einem Knochentumor (B-Schätzer -8,1; 95%-KI [-13; -2,9], $p = 0,0025$) (siehe *Tabelle 16*).

Tabelle 16: Lineare Regressionsanalyse des retinalen Zentralarterienäquivalents abhängig von der ICC-3- Diagnosegruppe im Vergleich zur GHS-Kohorte

CRAE [μm] ~	Modell 3* ¹			Modell 4* ²		
	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert
Leukämie	-6,5	[-8,6; -4,4]	< 0,0001	-4,7	[-9,6; 0,22]	0,062
ZNS-Tumor	-8,5	[-12; -5,4]	< 0,0001	-7,5	[-12; -3,5]	0,00029
Neuroblastom	-7,0	[-10; -3,7]	< 0,0001	-5,1	[-11; 0,39]	0,069
Nierentumor	-5,6	[-9,5; -1,7]	0,0048	-4,5	[-10; 1,3]	0,13
Knochentumor	-8,6	[-13; -4,5]	< 0,0001	-8,1	[-13; 2,9]	0,0025
Weichteilsarkom	-6,0	[-10; -2,0]	0,0035	-4,0	[-9,9; 1,8]	0,18
Keimzelltumor	-5,8	[-10; -1,4]	0,0097	-4,8	[-9,6; 0,22]	0,13
Lymphom	2,0	[-4,2; 8,2]	0,53	2,6	[-11; 1,4]	0,47
Andere Tumoren	-4,6	[-11; 2,1]	0,18	-2,6	[-4,4; 9,6]	0,153
GHS	Referenz			Referenz		
* ¹ adjustiert für Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent (SE), mittlerer arterieller Blutdruck und Antihypertensiva						
* ² adjustiert für Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent (SE), mittlerer arterieller Blutdruck, Antihypertensiva, Chemotherapie und Bestrahlung						
Abkürzungen: CRAE= retinales Zentralarterienäquivalent, GHS=Gutenberg- Gesundheitsstudie						

Retinales Zentralvenenäquivalent (CRVE)

Auch das retinale Zentralvenenäquivalent der einzelnen Krebsentitäten im Kindesalter im Vergleich zur GHS-Gruppe zeigt für die Adjustierung mittels Alter, Geschlecht, sphärisches Äquivalent, mittleren arteriellen Blutdruck und die Einnahme von Antihypertensiva in einigen Gruppen eine Reduktion (Modell 3). So präsentiert sich eine Abnahme des CRVEs für

Ergebnisse

Leukämien (B-Schätzer -8,5; 95%-KI [-11; -6,4], $p < 0,0001$), ZNS-Tumore (B-Schätzer -10; 95%-KI [-13; -7,2], $p < 0,0001$), Neuroblastome (B-Schätzer -7,4; 95%-KI [-11; -4,1], $p < 0,0001$), Nierentumore (B-Schätzer -4,1; 95%-KI [-8; -0,21], $p < 0,0039$), Knochentumore (B-Schätzer -6,9; 95%-KI [-11; -2,8], $p < 0,00097$), sowie Weichteilsarkome (B-Schätzer -7,4; 95%-KI [-11; -2,3], $p < 0,00092$).

Für die erweiterte Adjustierung mittels Chemo- und Bestrahlungstherapie (Modell 4) bleibt dieser Zusammenhang ebenfalls bei den Leukämien (B-Schätzer -6,4; 95%-KI [-11; -1,5], $p < 0,011$), den ZNS-Tumoren (B-Schätzer -8,1; 95%-KI [-12; -4,0], $p = 0,00010$), den Knochentumoren (B-Schätzer -6,5; 95%-KI [-12; -1,2], $p < 0,017$) sowie den Keimzelltumoren (B-Schätzer -6,3; 95%-KI [-13; 0,10], $p < 0,046$) bestehen (siehe *Tabelle 17*).

Tabelle 17: Lineare Regressionsanalyse des retinalen Zentralvenenäquivalents abhängig von der ICC3-Diagnosegruppen im Vergleich zur GHS-Kohorte

CRVE [μm] ~	Modell 3* ¹			Modell 4* ²		
	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert
Leukämie	-8,5	[-11; -6,4]	< 0,0001	-6,4	[-11; -1,5]	0,011
ZNS-Tumor	-10	[-13; -7,2]	< 0,0001	-8,1	[-12; -4,0]	0,00010
Neuroblastom	-7,4	[-11; -4,1]	< 0,0001	-5,5	[-11; 0,060]	0,053
Nierentumor	-4,1	[-8,0; -0,21]	0,039	-2,7	[-8,5; 3,1]	0,36
Knochentumor	-6,9	[-11; -2,8]	0,00097	-6,5	[-12; -1,2]	0,017
Weichteilsarkom	-6,8	[-11; -2,8]	0,00092	-5,3	[-11; 0,65]	0,081
Keimzelltumor	-6,8	[-11; -2,3]	0,0029	-6,3	[-13; 0,10]	0,046
Lymphom	-3,8	[-10; 2,4]	0,23	-3,6	[-11; 3,5]	0,32
Andere Tumoren	2,8	[-4,0; 9,5]	0,42	4,6	[-2,9; 12]	0,23
GHS	Referenz			Referenz		
* ¹ adjustiert für Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent (SE), mittlerer arterieller Blutdruck und Antihypertensiva						
* ² adjustiert für Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent, mittlerer arterieller Blutdruck, Antihypertensiva, Chemotherapie und Bestrahlung						
Abkürzungen: CRVE= retinales Zentralvenenäquivalent, GHS=Gutenberg- Gesundheitsstudie						

Arterio-venöses Verhältnis (AVR)

Auch für das arterio-venöse Verhältnis (AVR) der einzelnen Krebsentitäten im Kindesalter im Vergleich zur GHS-Kohorte finden lineare Regressionsanalysen in Anwendung von Modell 3

und 4 statt. Da die retinalen Gefäßäquivalente (CRAE und CRVE) wiederum in allen verglichenen Gruppen je in die gleiche Richtung verschoben sind, führt dies in der Berechnung ihres Quotienten wiederum zu keiner bedeutenden Abweichung und es findet sich kaum ein Zusammenhang. Die zugehörige *Tabelle 35* findet sich im Anhang.

4.5.3 Veränderungen der retinalen Gefäßäquivalente der CVSS-Kohorte in Abhängigkeit der durchgeführten Therapie

Retinales Zentralarterienäquivalent (CRAE)

In der nachfolgenden linearen Regressionsanalyse werden die Veränderung der retinalen Zentralarterienäquivalente (CRAE, CRVE) und ihres Quotienten (AVR) in Abhängigkeit von der durchgeführten Behandlungsstrategie genauer betrachtet.

In Modell 5 findet eine Adjustierung für Alter, Geschlecht, sphärisches Äquivalent sowie Alter bei Ersterkrankung statt. Modell 6 ergänzt die unabhängigen Variablen mit dem mittleren arteriellen Blutdruck und dem Einsatz von Antihypertensiva. Als mögliche Behandlungsoptionen werden die Therapie mittels Anthrazyklinen, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Vinkaalkaloiden, hochdosierten Steroiden, Platinderivaten, Methotrexat, Asparaginase, perkutaner Bestrahlung, Bestrahlung des Kopfes/Halses, kardialer Bestrahlung, keiner kardialen Bestrahlung und kraniale Bestrahlung illustriert. Für die Behandlung mittels Ifosfamid kann sowohl in Modell 5 (B-Schätzer: 5,3; 95%-KI [2,0; 8,7], $p=0,0018$), als auch in Modell 6 (B-Schätzer: 4,5; 95%-KI [1,3; 7,6], $p=0,0054$) eine Erhöhung des CRAEs festgestellt werden. Eine perkutane Bestrahlung zeigt in der zusätzlichen Adjustierung mittels MAP und Einnahme von Antihypertensiva (Modell 6) eine Reduktion des CRAEs (B-Schätzer: -8,6; 95%-KI [-16; 1,4], $p=0,019$). Das Alter der Ersterkrankung weist in keiner der Betrachtungen einen Zusammenhang zu den retinalen Gefäßäquivalenten auf (siehe *Tabelle 18*).

Tabelle 18: Lineare Regressionsanalyse des retinalen Zentralarterienäquivalents der CVSS-Gruppe abhängig von der angewandten Behandlung

CRAE [μm] ~	Modell 5* ¹			Modell 6* ²		
	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert
Anthrazykline	0,57	[-3,9; 5,1]	0,80	1,1	[-3,2; 5,3]	0,63
Cyclophosphamid	-1,6	[-5,5; 2,3]	0,42	-3,1	[-6,8; 0,57]	0,098
Ifosfamid	5,3	[2,0; 8,7]	0,0018	4,5	[1,3; 7,6]	0,0054
Vinkaalkaloide	-0,040	[-3,6; 3,5]	0,98	-0,24	[-3,6; 3,1]	0,89
Hochdosis Steroide	0,37	[-4,5; 5,3]	0,88	2,0	[-2,6; -6,6]	0,40
Platinderivate	-1,3	[-5,6; 3,0]	0,56	1,2	[-2,8; 5,2]	0,56
Methotrexat	-2,4	[-6,8; 2,1]	0,30	-1,6	[-5,8; 2,6]	0,45
Asparaginase	2,0	[-2,4; 6,5]	0,37	1,2	[-3,0; 5,4]	0,58
Perkutane Bestrahlung	-7,4	[-15; 0,26]	0,059	-8,6	[-16; 1,4]	0,019
Bestrahlung des Kopfes/Halses	12	[-2,8; 28]	0,11	6,4	[-7,9; 21]	0,38
Kardiale Bestrahlung	-1,8	[-6,1; 2,4]	0,40	-2,0	[-6,0; 2,0]	0,33
Kraniale Bestrahlung	-8,9	[-24; 6,0]	0,24	-4,4	[-18; -9,6]	0,54

*¹ adjustiert für Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent (SE), Alter der Ersterkrankung
*² adjustiert für Geschlecht, Alter, sphärisches Äquivalent (SE), Alter der Ersterkrankung, mittlerer arterieller Blutdruck und Antihypertensiva
Abkürzungen: CRAE= retinales Zentralarterienäquivalent, CVSS= Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer-Studie;

Retinales Zentralvenenäquivalent (CRVE)

Die lineare Regressionsanalyse des retinalen Zentralvenenäquivalents in Abhängigkeit der durchgeführten Behandlungsstrategie adjustiert für Alter, Geschlecht, sphärisches Äquivalent sowie Alter bei Ersterkrankung (Modell 5) zeigt einen Zusammenhang mit der kardialen Bestrahlung (B-Schätzer: -4,1; 95%-KI [-8,0; 0,22], p= 0,039). Auch für die zusätzliche Adjustierung mittels mittleren arteriellen Blutdrucks und Einnahme von Antihypertensiva bleibt eine negative Assoziation erhalten (Modell 6: B-Schätzer: -4,1; 95%-KI [-8,0; -0,26], p= 0,037).

Tabelle 19: Lineare Regressionsanalyse des retinalen Zentralvenenäquivalents der CVSS-Gruppe abhängig von der angewandten Behandlung

CRVE [μm] ~	Modell 5* ¹			Modell 6* ²		
	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert
Anthrazykline	2,4	[-1,7; 6,4]	0,26	2,1	[-2,1; 6,2]	0,33
Cyclophosphamid	-2,8	[-6,3; 0,78]	0,13	-2,7	[-6,3; 0,82]	0,13
Ifosfamid	1,1	[-1,9; 4,1]	0,48	0,84	[-2,2; 3,9]	0,59
Vinkaalkaloide	-1,5	[-4,8; 1,7]	0,35	-1,5	[-4,8; 1,7]	0,36
Hochdosis Steroide	-1,6	[-6,1; 2,8]	0,47	-1,3	[-5,8; 3,2]	0,57
Platinderivate	1,6	[-2,3; 5,5]	0,42	2,2	[-1,7; 6,1]	0,28
Methotrexat	0,49	[-3,8; 4,5]	0,81	0,78	[-3,3; 4,8]	0,70
Asparaginase	2,9	[-1,1; 7,0]	0,16	2,8	[-1,3; 6,9]	0,18
Perkutane Bestrahlung	-1,5	[-8,4; 5,5]	0,68	-1,4	[-18,4; 5,5]	0,69
Bestrahlung des Kopfes/Halses	-4,1	[-18; 9,8]	0,57	-5,0	[-19; 8,9]	0,48
Kardiale Bestrahlung	-4,1	[-8,0; -0,22]	0,039	-4,1	[-8,0; -0,26]	0,037
Kraniale Bestrahlung	1,3	[-12; 15]	0,86	1,7	[-12; 15]	0,81

*¹ adjustiert für Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent (SE), Alter der Ersterkrankung
*² adjustiert für Geschlecht, Alter, sphärisches Äquivalent (SE), Alter der Ersterkrankung, mittlerer arterieller Blutdruck und Antihypertensiva
Abkürzungen: CRVE= retinales Zentralvenenäquivalent, CVSS= Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer-Studie

Arterio-venösen Verhältnis (AVR)

Tabelle 20 zeigt die Adjustierung des arterio-venösen Verhältnisses mittels der verschiedenen therapeutischen Optionen, Alter, Geschlecht, sphärischem Äquivalent und Alter der Ersterkrankung in Modell 5 sowie zusätzlich mittleren arteriellen Blutdruck und Antihypertensiva in Modell 6. Unter der Anwendung von Ifosfamid fällt hierbei eine Erhöhung des AVRs auf (Modell 5: B-Schätzer: 0,021; 95%-KI [0,0058; 0,036], p= 0,0067; Modell 6: B-Schätzer: 0,018; 95%-KI [0,0034; 0,032] p= 0,016). Während die Bestrahlung des Kopfes und Halses in Modell 5 ebenfalls eine Erhöhung des AVRs zeigt (B-Schätzer: 0,077; 95%-KI [0,0086; 0,15]; p=0,028), ist diese nach zusätzlicher Adjustierung für den mittleren

Ergebnisse

arteriellen Blutdruck sowie Antihypertensiva nicht mehr vorhanden (Modell 6). Dagegen tritt eine Reduktion des AVR's bei der Behandlung mittels perkutaner Bestrahlung nach Adjustierung für Geschlecht, Alter, sphärisches Äquivalent, Alter der Ersterkrankung, mittleren arteriellen Blutdruck und die Einnahme von Antihypertensiva auf (B-Schätzer: -0,036; 95%KI [-0,068; -0,0032], $p=0,032$).

Tabelle 20: Lineare Regressionsanalyse des arterio-venösen Verhältnisses der CVSS-Gruppe abhängig von der angewandten Behandlung

AVR [μm] ~	Modell 5* ¹			Modell 6* ²		
	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert
Anthrazykline	-0,0065	[-0,027; 0,014]	0,52	-0,0030	[-0,022; 0,016]	0,76
Cyclophosphamid	0,0039	[-0,014; 0,021]	0,66	-0,0033	[-0,020; 0,013]	0,69
Ifosfamid	0,021	[0,0058; 0,036]	0,0067	0,018	[0,0034; 0,032]	0,016
Vinkaalkaloide	0,0045	[-0,012; 0,021]	0,58	0,0036	[-0,012; 0,019]	0,64
Hochdosis Steroide	0,0089	[-0,013; 0,031]	0,43	0,015	[-0,0054; 0,036]	0,15
Platinderivate	-0,012	[-0,031; 0,0077]	0,24	-0,0017	[-0,020; 0,016]	0,85
Methotrexat	-0,015	[-0,035; 0,0051]	0,15	-0,012	[-0,031; 0,0066]	0,20
Asparaginase	0,00028	[-0,020; 0,020]	0,98	-0,0034	[-0,022; 0,015]	0,72
Perkutane Bestrahlung	-0,030	[-0,064; 0,0046]	0,090	-0,036	[-0,068; -0,0032]	0,032
Bestrahlung des Kopfes/Halses	0,077	[0,0086; 0,15]	0,028	0,052	[-0,013; 0,12]	0,12
Kardiale Bestrahlung	0,0089	[-0,010; 0,028]	0,36	0,0083	[-0,0097; 0,026]	0,37
Kraniale Bestrahlung	-0,048	[-0,11; 0,019]	0,86	-0,028	[-0,091; 0,035]	0,38

*¹ adjustiert für Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent (SE), Alter der Ersterkrankung

*² adjustiert für Geschlecht, Alter, sphärisches Äquivalent (SE), Alter der Ersterkrankung, mittlerer arterieller Blutdruck und Antihypertensiva

Abkürzungen: AVR= arterio-venöses Verhältnis; CVSS= Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer-Studie;

4.5.4 Veränderungen der retinalen Gefäßäquivalente der verschiedenen Krebserkrankungsgruppen im Vergleich zur Leukämie-Gruppe

Retinales Zentralarterienäquivalent (CRAE)

Tabelle 21 zeigt den Zusammenhang des retinalen Zentralarterienäquivalents der verschiedenen Krebserkrankungsgruppen (nach ICCC-3) im Vergleich zur größten Gruppe der Leukämien unter Adjustierung für Geschlecht, Alter und Alter der Ersterkrankung (Modell 7). In Modell 8 wird außerdem die Adjustierung des CRAEs für Geschlecht, Alter, sphärisches Äquivalent, mittlerer arteriellen Blutdruck und Antihypertensiva dargestellt. Hier zeigt sich bei den Studienteilnehmer mit einem Keimzelltumor im Kindesalter ein positiver Zusammenhang sowohl in Modell 7 (B-Schätzer: 9,1; 95%KI [1,8; 16], $p=0,015$), als auch in Modell 8 (B-Schätzer: 9,1; 95%KI [2,4; 16], $p=0,0086$). Das Alter der Ersterkrankung steht in keiner Betrachtung der Veränderung der Gefäßäquivalente in Zusammenhang.

Tabelle 21: Lineare Regression des retinalen Zentralarterienäquivalents abhängig von der ICC3-3-Diagnosegruppe im Vergleich zur Leukämie (innerhalb der CVSS-Kohorte)

CRAE [μm] ~	Modell 7* ¹			Modell 8* ²		
	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert
Lymphom	0,015	[-4,1; 4,1]	0,99	1,2	[-2,7; 5,1]	0,54
Nierentumor	2,5	[-2,1; 7,1]	0,29	2,9	[-1,5; 7,2]	0,20
Neuroblastom	-3,4	[-8,1; 1,4]	0,16	-1,6	[-6,1; 2,9]	0,48
Weichteilsarkom	3,1	[-1,6; 7,8]	0,20	3,0	[-1,5; 7,4]	0,19
Knochentumor	2,4	[-3,2; 7,9]	0,40	2,2	[-3,1; 7,4]	0,42
Keimzelltumor	9,1	[1,8; 16]	0,015	9,3	[2,4; 16]	0,0086
Andere Tumore	3,2	[-4,7; 11]	0,43	1,00	[-6,4; 8,4]	0,79
Alter der Ersterkrankung	0,13	-0,4; 0,66	0,63	0,075	-0,42; 0,57	0,77
Leukämie	Referenz			Referenz		

*¹ adjustiert für Geschlecht, Alter, Alter der Ersterkrankung
*² adjustiert für Geschlecht, Alter, Alter der Ersterkrankung, mittlerer arterieller Blutdruck und Antihypertensiva
Abkürzungen: CRAE= retinales Zentralarterienäquivalent; CVSS= Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer-Studie;

Retinales Zentralvenenäquivalents (CRVE)

Die Betrachtung des retinalen Zentralvenenäquivalents der ICC3-3-Diagnosegruppen im Vergleich zur Leukämiegruppe zeigt unter Adjustierung für Geschlecht, Alter und Alter der Ersterkrankung (Modell 7) einen positiven Zusammenhang der Nierentumoren mit dem CRVE (B-Schätzer: 5,7; 95%KI [1,4; 9,9], $p=0,0099$). Dieser findet sich auch in Modell 8 unter zusätzlicher Adjustierung den mittleren arteriellen Blutdruck, der Einnahme von Antihypertensiva und dem sphärischen Äquivalent (B-Schätzer: 5,8; 95%KI [1,5; 10], $p=0,0085$). Auch Patienten nach Weichteilsarkom im Kindesalter zeigen im Vergleich zu solchen mit einer Leukämieerkrankung im Kindesalter in Modell 7 ein höheres CRVE (B-Schätzer: 4,8; KI [0,40; 9,9], $p=0,033$). Jener Zusammenhang besteht in Modell 8 allerdings nicht mehr. Die Gruppe der anderen Tumoren weist in beiden Modellen einen positiven

Zusammenhang zum retinalen Zentralvenenäquivalent auf (Modell 7: B-Schätzer: 10; 95%KI [2,7; 17], p=0,0075; Modell 8: B-Schätzer: 9,9; 95% KI [2,7; 17], p=0,0086, siehe *Tabelle 22*).

Tabelle 22: Lineare Regression des retinalen Zentralvenenäquivalents abhängig von der ICCC-3-Diagnosegruppe im Vergleich zur Leukämie (innerhalb der CVSS-Kohorte)

CRVE [μm] ~	Modell 7* ¹			Modell 8* ²		
	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert
Lymphom	3,2	[-0,61; 7,1]	0,099	3,4	[-0,47; 7,2]	0,086
Nierentumor	5,7	[1,4; 9,9]	0,0099	5,8	[1,5; 10]	0,0085
Neuroblastom	0,88	[-3,5; 5,3]	0,69	1,1	[-3,3; 5,5]	0,61
Weichteilsarkom	4,8	[0,40; 9,2]	0,033	4,3	[-0,16; 8,7]	0,059
Knochtumor	3,7	[-1,5; 8,9]	0,16	3,7	[-1,5; 8,9]	0,16
Keimzelltumor	5,6	[-1,2; 12]	0,11	5,6	[-1,2; 12]	0,10
Andere Tumore	10	[2,7; 17]	0,0075	9,9	[2,5; 17]	0,0086
Leukämie	Referenzgruppe			Referenzgruppe		
* ¹ adjustiert für Geschlecht, Alter, Alter der Ersterkrankung						
* ² adjustiert für Geschlecht, Alter, Alter der Ersterkrankung, mittlerer arterieller Blutdruck und Antihypertensiva						
Abkürzungen: CRVE= retinales Zentralvenenäquivalent; CVSS= Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer-Studie;						

Arterio-venöse Verhältnis (AVR)

Die lineare Regressionsanalyse des arterio-venösen Verhältnisses (AVR) abhängig von der ICCC-3-Diagnosegruppe im Vergleich zur Leukämie präsentiert für Modell 7 keine auffälligen Zusammenhänge (siehe *Tabelle 23*). Unter der Adjustierung für Geschlecht, Alter, Alter der Ersterkrankung, sowie mittlerer arterieller Blutdruck und der Einnahme von Antihypertensiva (Modell 8) zeigt sich das arterio-venöse Verhältnis der Gruppe der anderen Krebserkrankungen im Vergleich zu den Leukämien leicht erniedrigt (B-Schätzer: -0,032; 95% KI [-0,063; -0,00023], p=0,049).

Tabelle 23: Lineare Regression des arterio-venösen Verhältnisses abhängig von der ICC3-Diagnosegruppen im Vergleich zur Leukämie (innerhalb der CVSS-Kohorte)

AVR [μm] ~	Modell 7* ¹			Modell 8* ²		
	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert
Lymphom	-0,014	[-0,031; 0,0040]	0,13	-0,0083	[-0,025; 0,0082]	0,32
Nierentumor	-0,012	[-0,032; 0,0075]	0,23	-0,011	[-0,029; 0,0076]	0,25
Neuroblastom	-0,021	[-0,041; 0,00052]	0,045	-0,013	[-0,032; 0,0058]	0,17
Weichteilsarkom	-0,0069	[-0,027; 0,013]	0,50	-0,0053	[-0,024; 0,014]	0,59
Knochtumor	-0,0047	[-0,028; -0,019]	0,70	-0,0057	[-0,028; 0,017]	0,62
Keimzelltumor	0,019	[-0,012; 0,050]	0,23	-0,020	[-0,0096; 0,049]	0,19
Andere Krebserkrankungen	-0,022	[-0,056; 0,011]	0,20	-0,032	[-0,063; -0,00023]	0,049
Leukämie	Referenz			Referenz		

*¹ adjustiert für Geschlecht, Alter, Alter der Ersterkrankung

*² adjustiert für Geschlecht, Alter, Alter der Ersterkrankung, mittlerer arterieller Blutdruck und Antihypertensiva

Abkürzungen: AVR = arterio-venöses Verhältnis; CVSS= Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer-Studie;

4.5.5 Veränderungen der retinalen Gefäßäquivalente der verschiedenen Krebserkrankungsgruppen im Vergleich zur Leukämie-Gruppe und der Therapie

Zuletzt wird die lineare Regressionsanalyse für die retinalen Zentralgefäßäquivalente und deren Verhältnis (CRAE, CRVE, AVR) in Abhängigkeit der verschiedenen Krebserkrankungsgruppen im Vergleich zu den Leukämien und der stattgefundenen Therapie berechnet. Es erfolgt in Modell 9 eine Adjustierung für das Geschlecht, das Alter und das Alter bei Ersterkrankung und in Modell 10 zusätzlich eine Adjustierung für den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) und der Einnahme von Antihypertensiva. Die zugehörigen *Tabelle 36*, *Tabelle 37* und *Tabelle 38* finden sich im Anhang.

Retinales Zentralarterienäquivalent (CRAE)

Es lässt sich in beiden Modellen ein positiver Zusammenhang des CRAEs für die an Nierentumoren (Modell 9: B-Schätzer: 8,6; 95%-KI [1,8; 15], $p=0,014$; Modell 10: B-Schätzer: 8,6; 95%-KI [2,2; 15], $p=0,0092$) und die an Keimzelltumoren Erkrankten (Modell 9: B-Schätzer: 12,0; 95%-KI [3,5; 20], $p=0,0059$; Modell 10: B-Schätzer: 12,0; 95%-KI [3,6; 20], $p=0,0044$) feststellen. Auch Ifosfamid zeigt in beiden Modellen einen positiven Effekt auf das CRAE (Modell 9: B-Schätzer: 6,9; 95% KI [3,3; 11], $p=0,00016$; Modell 10: B-Schätzer: 5,9; 95%-KI [2,5; 9,3], $p=0,00068$).

Eine perkutane Bestrahlung führt dagegen sowohl in Modell 9 (B-Schätzer: -9,6; 95% [-18; -1,5], $p=0,021$) als auch in Modell 10 (B-Schätzer: -11; 95% KI [-18; -3,0], $p=0,0064$) zu einer Reduktion des retinalen Zentralarterienäquivalents.

Retinale Zentralvenenäquivalent (CRVE)

Auch das retinale Zentralvenenäquivalent (CRVE) zeigt im multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und Alter bei Ersterkrankung (Modell 9) einen positiven Zusammenhang für die Nierentumoren im Vergleich zur Leukämiegruppe (B-Schätzer: 8,7; 95%KI [2,2; 15]; $p=0,0084$). Jener positive Zusammenhang besteht auch in Modell 10 unter zusätzlicher Adjustierung für den mittleren arteriellen Blutdruck und die Einnahme von Antihypertensiva (B-Schätzer: 8,9; 95% KI [2,5; 15], $p=0,0067$). Auch die Gruppe der anderen Krebserkrankungen im Vergleich zur Leukämiegruppe präsentiert in beiden Modellen eine positive Assoziation (Modell 9: B-Schätzer: 8,5; 95% KI [0,50; 17], $p=0,038$; Modell 10: B-Schätzer: 8,4, 95%KI [0,42; 16], $p=0,039$). Eine kardiale Bestrahlung führt dagegen im multivariablen Modell mit den Krebserkrankungen unter Adjustierung für Geschlecht, Alter, Alter bei Ersterkrankung, mittlerer arterieller Blutdruck und Einnahme von Antihypertensiva (Modell 10) zu einer Reduktion des CRVEs (B-Schätzer: -4,3; 95% KI [-8,6; 0,0067], $p=0,047$).

Arterio-venösen Verhältnis (AVR)

Auch bei der Betrachtung des arterio-venösen Verhältnisses fällt ein positiver Zusammenhang des AVRs mit der Behandlung durch Ifosfamid in beiden Modellen auf (Modell 9: B-Schätzer: 0,021; 95% KI [0,0061; 0,037]; $p=0,0062$; Modell 10: B-Schätzer: 0,017; 95%-KI [0,0027; 0,032]; $p=0,020$). Die Bestrahlung des Kopfes beziehungsweise Halses zeigt in Modell 9 ebenso ein positives Verhältnis zum AVR (B-Schätzer: 0,082; 95%KI [0,013; 0,15], $p=0,020$), unter zusätzlicher Adjustierung für den mittleren arteriellen Blutdruck und die Einnahme von Antihypertensiva (Modell 10) kann kein Zusammenhang mehr festgestellt werden. Eine perkutane Bestrahlung ist dagegen unter Adjustierung für Modell 10 negativ mit dem AVR assoziiert (B-Schätzer: -0,039; 95% KI [-0,072; -0,0056], $p=0,022$).

4.6 CVSS-Subkohorte mit peripapillärer retinaler Nervenfaserschichtmessung

Von 449 (44,8%) Teilnehmern der CVSS-Kohorte wird eine Messung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke (pRNFL) durchgeführt (siehe *Tabelle 24*).

Der Altersdurchschnitt dieser Gruppe liegt bei $34,24 \pm 5,6$ Jahren und mit 55,2% sind die männlichen Teilnehmer etwas stärker vertreten. Hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren liegt bei 2 % der Teilnehmer ein Diabetes mellitus vor und bei 25,7% konnte eine arterielle Hypertonie diagnostiziert werden. Die ophthalmologischen Messungen der Refraktion zeigen an den rechten Augen der Teilnehmer einen medianen Wert von -0,88 dpt [Interquartil-Bereich: -2,00, -0,25] und an den linken Augen von -0,75dpt [-1,88, -0,25]. Der Intraokulardruck liegt im physiologischen Bereich (rechts: $14,31\text{mmHg} \pm 2,78$, links: $14,21 \pm 2,85$). Auch die Vermessung der globalen pRNFL mittels OCT-Scans wird an beiden Augen durchgeführt. Hierbei wird für die Nervenfaserschichtdicke am rechten Auge durchschnittlich $94,6\mu\text{m} \pm 11,9$ und beim linken Auge $94,6\mu\text{m} \pm 11,7$ gemessen. Hinsichtlich der unterschiedlichen Krebserkrankungen nach ICC-3, welche mit durchschnittlich $5,55 \pm 4,17$ Jahren diagnostiziert wurden, liegt bei 12,9% ($n=58$) ein ZNS-Tumor, bei 44,1% ($n=198$) eine Leukämie, bei 3,6% ($n=16$) ein Keimzelltumor, bei 10,2% ($n=46$) ein Lymphom, bei 7,6% ($n=34$) ein Neuroblastom, bei 5,3% ($n=24$) ein Knochentumor,

bei 6,9% (n=31) ein Weichteilsarkom, bei 7,6% (n=34) ein Nierentumor und bei 1,8% (n=8) ein anderer, selten vorkommender Tumor (z.B. Hepatoblastom) in der Kindheit vor.

Das therapeutische Vorgehen erstreckt sich von einer Chemotherapie mittels Anthrazyklinen bei 75,9% (n=334), Vinkaalkaloiden bei 72,2% (n=324), Cyclophosphamid bei 63,0% (n=283), Methotrexat bei 57,7% (n=259), Asparaginase bei 43,7% (n=196), Ifosfamid bei 21,4% (n=96), bis zu Platinderivaten bei 10,0% (n=45). Auch Bestrahlungstherapien wurden durchgeführt. Hierbei wurde sowohl der Kopf-Hals-Bereich bei 41,2% (n=185) als auch der Thorax inklusive des Herzens bei 12,0% (n=54) bestrahlt.

4.6.1 Non-Responder-Analyse in Bezug auf die peripapillären retinalen Nervenfaserschicht-Messung der CVSS-Studie

Von den 1002 Teilnehmern der CVSS-Kohorte kann bei 55,2% (n=553) keine Auswertung des OCT-Scans stattfinden. Dies ist insbesondere dadurch bedingt, dass die Messung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke erst im Verlauf der Gutenberg Gesundheitsstudie eingeführt wird und daher nur beim zeitlich zweiten Teil der CVSS-Kohorte, deren Untersuchungen auf der Plattform der Gutenberg Gesundheitsstudie durchgeführt wird, zur Verfügung steht.

Die betrachteten Parameter der beiden Gruppen zeigen nur leichte Unterschiede, lediglich eine kraniale Bestrahlung (teilweise auch des Halses) wird mit 47,4% (n=262) vs 40,8% (n=183) (p= 0,04) in der Non-Responder-Gruppe häufiger durchgeführt (siehe *Tabelle 24*).

Tabelle 24: Non-Responder-Analyse für die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtmessung der CVSS-Kohorte

Variable	CVSS (449) mit pRNFL-Messung	CVSS (553) ohne pRNFL-Messung	p-Wert
Geschlecht (Frauen)	44,8% (201)	46,1% (255)	0,72
Alter [Jahre]	34,24± 5,6	34,19±5,6	0,89
Arterielle Hypertonie	25,7% (115)	22,8% (126)	0,32
Diabetes mellitus	2,0% (9)	2,4% (13)	0,88
Visus (RA)	0,0 [0,0; 0,1]	0,0 [0,0; 0,1]	0,81
Visus (LA)	0,0 [0,0; 0,1]	0,0 [0,0; 0,1]	0,35

Ergebnisse

Intraokulardruck [mmHg] (RA)	14,31± 2,78	14,52± 2,78	0,27
Intraokulardruck [mmHg] (LA)	14,21± 2,85	14,53± 2,95	0,09
Sphärisches Äquivalent [dpt] (RA)	-0,88 [-2,00, -0,25]		0,14
Sphärisches Äquivalent [dpt] (LA)	-0,75 [-1,88, -0,25]		0,9
Diagnose			
ZNS-Tumor	12,9% (58)	13,4% (74)	
Leukämie	44,1% (198)	42,5% (235)	
Keimzelltumor	3,6% (16)	2,2% (12)	
Lymphom	10,2% (46)	10,3% (57)	
Neuroblastom	7,6% (34)	7,2% (40)	
Knochentumor	5,3% (24)	4,7% (26)	
Weichteilsarkom	6,9% (31)	7,8% (43)	
Nierentumor	7,6% (34)	8,5% (47)	
Andere	1,8% (8)	1,4% (8)	
Alter der Ersterkrankung	5,55± 4,17	5,52±4,27	0,91
Behandlung			
Anthrazykline	75,9% (334)	74,6% (402)	0,69
Cyclophosphamid	63,0% (283)	60,4% (334)	0,43
Ifosfamid	21,4% (96)	24,1% (133)	0,36
Vinkaalkaloide	72,2% (324)	73,6% (407)	0,66
Platinderivate	10,0% (45)	10,5% (58)	0,89
Methotrexat	57,7% (259)	57,0% (315)	0,87
Asparaginase	43,7% (196)	41,2% (228)	0,48
Kardiale Bestrahlung	12,0% (54)	13,7% (76)	0,48
Kraniale Bestrahlung	40,8% (183)	47,4% (262)	0,04
Bestrahlung von Kopf und Hals	41,2% (185)	47,9% (265)	0,04
Abkürzungen: RA: rechtes Auge, LA: linkes Auge, CVSS= Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer-Studie			

4.7 Deskriptive Statistik: peripapilläre retinale Nervenfaserschicht

4.7.1 Verteilung der peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke innerhalb der CVSS-Kohorte

Die Histogramme in *Abbildung 23* und *Abbildung 24* zeigen die Verteilung der globalen peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke des rechten sowie linken des Auges innerhalb der CVSS-Kohorte. Es ist ersichtlich das zwischen beiden Augen kaum ein Unterschied

Ergebnisse

besteht und bei den meisten Studienteilnehmern die pRNFL-Dicke zwischen 80 und 100 μm zu liegen kommt, jedoch auch einige Studienteilnehmer sehr dünne peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicken aufwiesen.

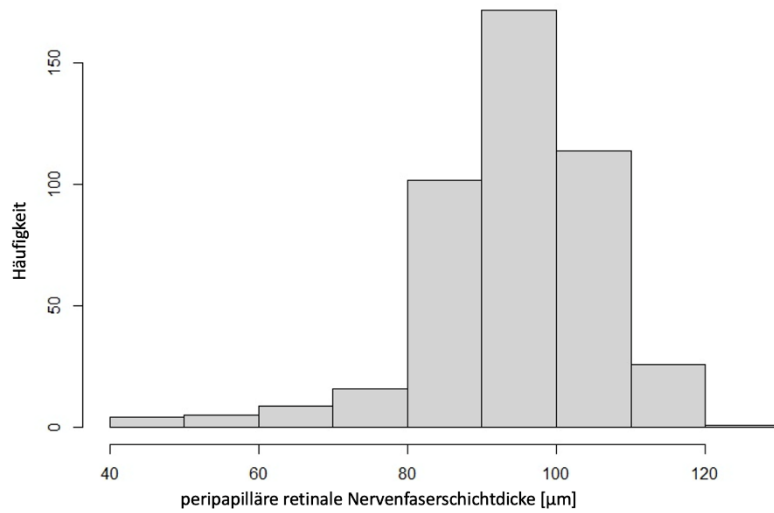


Abbildung 23: Histogramm mit der Verteilung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke des rechten Auges innerhalb der CVSS-Kohorte

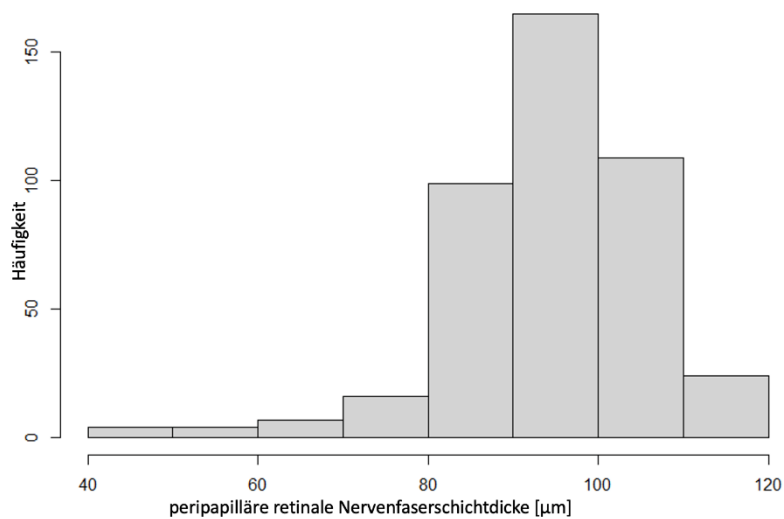


Abbildung 24: Histogramm mit der Verteilung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke des linken Auges innerhalb der CVSS-Kohorte

4.7.2 Beziehung der peripapilläre retinale Nervenfaserschicht zum Alter

Abbildung 25 zeigt das Verhältnis der globalen peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke zum Alter der Studienteilnehmer. Da bei den durchgeführten Messungen zwischen rechter und linker pRNFL kaum ein Unterschied feststellbar ist, wird hier stellvertretend nur die globale pRNFL des rechten Auges dargestellt.

Die grüne Kurve stellt den durchschnittlichen globalen pRNFL-Verlauf der CVSS-Kohorte mit 95%-Konfidenzintervall dar, während die rote Kurve die Messung der GHS-Subkohorte (diese Messung fand im Rahmen der 5-Jahres-Nachuntersuchung statt, daher ist das Altersintervall 40 bis 80 Jahre) zeigt. Der Abfall der pRNFL-Dicke der CVSS-Teilnehmer im Alter von 15 bis 20 Jahre auf ein Niveau unterhalb der GHS-Gruppe wird deutlich. Außerdem ist der Altersunterschied beider Gruppen ersichtlich.

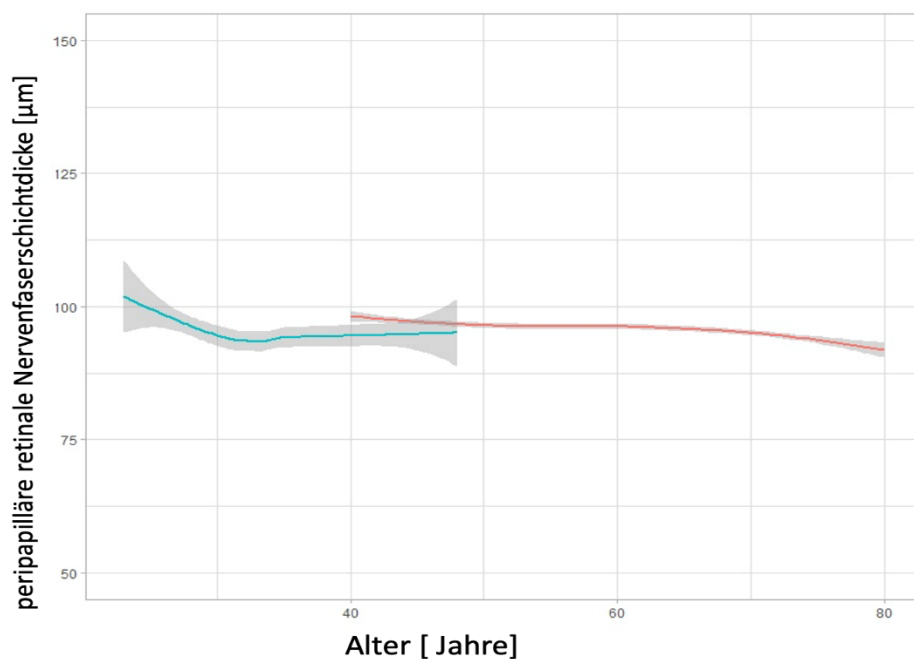


Abbildung 25: Altersabhängiger Verlauf der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke der CVSS- (grün) im Vergleich zur GHS-Kohorte (rot)

4.7.3 Vergleich der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht der verschiedenen Krebserkrankungsgruppen

Die Boxplots in *Abbildung 26* zeigen die Verteilung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke aufgeschlüsselt nach den unterschiedlichen ICC3-Diagnosen der CVSS-Kohorte. Dabei wird deutlich, dass die Gruppe der Leukämien die größte Teilnehmeranzahl aufweist. Der Median der pRNFL-Messung der unspezifischen Tumoren als kleinste Subgruppe liegt am höchsten, während der der malignen Knochentumoren am niedrigsten zu liegen kommt. Die Streubreite in Richtung dünneren Messwerten ist in der ZNS-Tumorgruppe am größten.

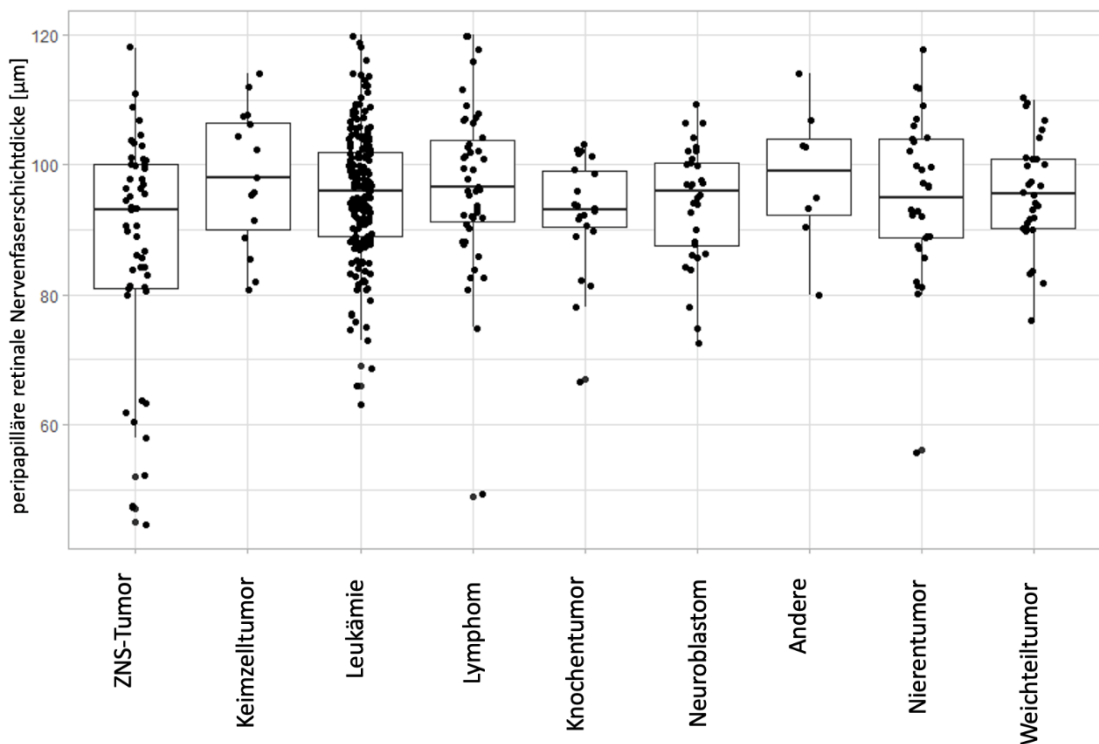


Abbildung 26: Boxplots mit der Verteilung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicken der einzelnen Subgruppen der CVSS-Kohorte

4.8 Vergleich der retinalen peripapillären Nervenfaserschicht der CVSS- mit der GHS-Kohorte

Wie bei der retinalen Gefäßanalyse wird auch für die retinalen peripapillären Nervenfaserschichtdicke ein Vergleich mit einer Subkohorte der Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) durchgeführt. Dazu werden Daten von 449 Teilnehmer der 5 Jahres-Follow-up-Gruppe verwendet und mit der gleichen Anzahl von Studienteilnehmern der CVSS-Kohorte verglichen. Es findet eine annähernde Alters- sowie Geschlechtsharmonisierung statt, dennoch liegt der Altersdurchschnitt der GHS-Gruppe etwa 7 Jahre ($41,57 \pm 1,41$ Jahre) über dem der CVSS-Subkohorte ($34,24 \pm 5,67$ Jahre). Der Frauenanteil der CVSS-Gruppe kommt mit 44,8% (201) etwas unter dem der der GHS-Gruppe mit 47,4% (213) zu liegen. Eine Sensitivitätsanalyse mit 1:1 Matching bezüglich des Alters und Geschlechts ist wegen der zu geringen Fallzahl von jüngeren Studienteilnehmern der GHS nicht möglich.

4.8.1 Veränderung der retinalen peripapillären Nervenfaserschicht der verschiedenen Krebserkrankungsgruppen im Vergleich mit der GHS- Kohorte

Im Folgenden wird ein Vergleich der retinalen peripapillären Nervenfaserschicht der CVSS-Subgruppe, aufgeschlüsselt nach ICC3-Diagnose, mit der GHS-Kohorte als Referenz durchgeführt (siehe *Tabelle 25*). Zuerst wird eine univariate lineare Regression mit GEE-Modell angewendet (Modell 1). Hier weisen die ZNS-Tumore (B-Schätzer: -10,39; 95% KI [-13,63; -7,15], $p < 0,001$), die Leukämien (B-Schätzer: -2,2; 95%KI [-3,38; -1,01], $p < 0,001$), die Neuroblastome (B-Schätzer: -4,06; 95% KI [-6,47; -1,64], $p < 0,001$), die Knochentumore (B-Schätzer: -4,89; 95% KI [-7,8; -1,98], $p < 0,001$), die Weichteilsarkome (B-Schätzer: -2,47; 95% KI [-4,66; -0,28], $p = 0,03$) und die Nierentumore (B-Schätzer: -3,12; 95% KI [-6,07; -0,17]; $p = 0,04$) im Kindesalter eine Reduktion der globalen pRNFL auf. Da insbesondere der Einfluss des Alters, des Geschlechts und des sphärischen Äquivalents auf die Nervenfaserschichtdicke in der Literatur vielfach beschrieben wird, findet in Modell 2 eine Adjustierung für diese Parametern statt. Hierbei bleibt ein Zusammenhang für alle aufgezählten Krebserkrankungen erhalten. Zusätzlich kann auch für die Keimzelltumoren im Kindesalter

Tabelle 25: Lineare Regression mit GEE-Modell für die globale peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke der ICC3- Diagnosegruppen im Vergleich zur GHS-Kohorte

pRNFL global [μm]	univariat (Modell 1)			~multivariabel (Modell 2) * ¹		
	B-Schätzer	95%-KI	p-Wert	B-Schätzer	95%-KI	p-Wert
ZNS-Tumor	-10,39	[-13,63; -7,15]	<0,001	-11,17	[-14,34; -7,99]	<0,001
Keimzelltumor	-1,09	[-5,31; 3,12]	0,61	-4,01	[-8,01; -0,02]	0,049
Leukämie	-2,2	[-3,38; -1,01]	<0,001	-2,69	[-4,16; -1,22]	<0,001
Lymphom	-1,11	[-3,38; 1,53]	0,41	-0,83	[-3,31; 1,64]	0,51
Neuroblastom	-4,06	[-6,47; -1,64]	<0,001	-4,89	[-7,56; -2,23]	<0,001
Knochentumor	-4,89	[-7,8; -1,98]	<0,001	-5,03	[-7,68; -2,38]	<0,001
Weichteilsarkom	-2,47	[-4,66; -0,28]	0,03	-3,72	[-5,38; -1,63]	<0,001
Nierentumor	-3,12	[-6,07; -0,17]	0,04	-4,79	[-7,97; -1,62]	0,003
Andere	0,13	[-4,84; 5,1]	0,96	-3,82	[-8,28; 0,65]	0,09
GHS	Referenz			Referenz		

*¹adjustiert für Alter, Geschlecht, sphärisches Äquivalent

Abkürzungen: pRNFL global= globale peripapilläre retinale Nervenfaserschicht; CVSS-Kohorte: „Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer“-Kohorte; GHS-Kohorte: „Gutenberg-Gesundheitsstudie“-Kohorte

eine Reduktion der globalen pRNFL festgestellt werden.

4.9 Assoziationsanalysen der retinalen peripapillären Nervenfaserschicht innerhalb der CVSS-Kohorte

4.9.1 Vergleich der retinalen peripapillären Nervenfaserschicht der verschiedenen Krebserkrankungsgruppen mit der Lymphomgruppe

Neben dem Vergleich der globalen pRNFL zwischen den ICC3-Diagnosegruppen und der GHS-Kohorte, findet die lineare Regressionsanalyse mit GEE-Modell auch für die gesamte CVSS-Kohorte im Vergleich zu den Lymphomerkrankungen statt. Jene Gruppe wurde als Referenzgruppe ausgewählt, da sie im Vergleich mit der GHS-Gruppe keinen Zusammenhang mit der globalen pRNFL aufwies und eine der größeren Gruppen darstellt (siehe Kapitel 4.6.1)

In der univariaten linearen Regression zeigt nur die Gruppe der ZNS-Tumoren eine Reduktion der Nervenfaserschichtdicke (B-Schätzer: -9,3; 95% KI [-13,36; -5,22], $p < 0,001$). Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärisches Äquivalent (Modell 2) präsentiert sich der negative Zusammenhang weiterhin in der Gruppe der ZNS-Tumoren (B-Schätzer: -10,4; 95% KI [-14,21; -6,59], $p < 0,001$), aber auch in der Neuroblastom-Gruppe (B-Schätzer: -4,3; 95%-KI [-7,56; -0,95], $p = 0,01$) und in der Gruppe der (malignen) Knochentumoren (B-Schätzer: -4,22; 95%KI [-7,68; -0,75], $p = 0,01$).

Tabelle 26: Lineare Regression mit GEE-Modell für die globale peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke der ICC3- Diagnosegruppen im Vergleich zur Lymphom-Gruppe

pRNFL global [μm]	univariat (Modell 1)			multivariabel (Modell 2) * ¹		
	B-Schätzer	95%-KI	p-Wert	B-Schätzer	95%-KI	p-Wert
ZNS-Tumor	-9,3	[-13,36; -5,22]	<0,001	-10,4	[-14,21; -6,59]	<0,001
Keimzelltumor	0,01	[-4,87; 4,89]	1,00	-3,37	[-7,88; 1,14]	0,14

Ergebnisse

Leukämie	-1,09	[-3,82; 1,65]	0,44	-1,90	[-4,40; 0,59]	0,13
Neuroblastom	-3,02	[-6,57; 0,53]	0,1	-4,3	[-7,56; -0,95]	0,01
Knochtumor	-3,78	[-7,59; 0,02]	0,051	-4,22	[-7,68; -0,75]	0,01
Weichteilsarkom	-1,4	[-4,65; 1,85]	0,4	-3,01	[-5,88; -0,14]	0,04
Nierentumor	-1,79	[-5,91; 2,34]	0,4	-3,83	[-7,83; 0,17]	0,06
Andere	1,23	[-4,31; 6,78]	0,66	-3,21	[-7,97; 1,54]	0,19
Lymphome	Referenz			Referenz		
<p>*1 Modell 2: adjustiert für Alter, Geschlecht, sphärisches Äquivalent Abkürzungen: pRNFL global= globale peripapilläre retinale Nervenfaserschicht; CVSS-Kohorte: „Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer“-Kohorte</p>						

4.9.2 Vergleich der retinalen peripapillären Nervenfaserschicht in Abhängigkeit der angewandten Therapie

Bei der Untersuchung des Einflusses der Therapie auf die Dicke der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht der CVSS-Kohorte ergibt sich insbesondere ein Zusammenhang für die Chemotherapie mittels Anthrazyklinen, Cyclophosphamid und Methotrexat. Eine positive Assoziation wird in univariater Betrachtung (Modell 1), unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärischem Äquivalent (Modell 2) sowie im multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärischem Äquivalent (Modell 3) sichtbar (siehe *Tabelle 27*). Auch für die Anwendung von Asparaginase zeigt sich ein positiver Zusammenhang mit der pRNFL in der univariaten Betrachtung (Modell 1: B-Schätzer: 2,14; 95% KI [0,59; 3,69], $p=0,0068$) und ebenfalls für Vinkaalkaloide (Modell 1: B-Schätzer: 3,15; 95% KI [0,98; 5,33], $p=0,0045$). In Modell 2 bleibt der Zusammenhang erhalten (Asparaginase: B-Schätzer 2,75; 95% KI [1,34; 4,16], $p<0,001$; Vinkaalkaloide: B-Schätzer: 3,58; 95% KI [1,59; 5,56], $p=0,00041$). Für die Berechnung des multivariablen Modells mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärisches Äquivalent (Modell 3) ist für beide Medikamente kein signifikanter Effekt mehr nachweisbar.

Dagegen weisen die Platinderivate adjustiert für Alter, sphärisches Äquivalent und Geschlecht einen negativen Zusammenhang mit der Nervenfaserschichtdicke auf (Modell 2:

Ergebnisse

B-Schätzer: -2,7; 95% KI [-4,67; -0,73], $p=0,0072$), welcher auch nach Anwendung von Modell 3 weiterhin besteht (B-Schätzer: -2,66; 95% KI [-4,96; -0,36], $p=0,02$). Für die kraniale Bestrahlung (inkl. Hals) findet sich erst nach Berechnung des multivariablen Modells mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärischem Äquivalent auch ein negativer Effekt auf die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke (Modell 3: B-Schätzer: -1,97; 95% KI [-3,61; -0,33]; $p=0,02$).

Tabelle 27: Lineare Regression mit GEE-Modell für die globale peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke in Abhängigkeit der angewandten Therapie

pRNFL global (CVSS-Gruppe)	univariat (Modell 1)			multivariabel (Modell 2) *1			multivariabel (Modell 3) *2		
	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert
Anthrazykline	4,1	[1,76; 6,44]	<0,001	5,39	[3,16; 7,61]	<0,001	3,3	[0,32; 6,27]	0,03
Cyclophosphamid	3,51	[1,66; 5,35]	<0,001	5,06	[3,3; 6,82]	<0,001	2,58	[0,33; 4,84]	0,03
Ifosfamid	0,23	[-1,44; 1,89]	0,79	-0,69	[-2,31; 0,93]	0,40	-1,38	[-3,35; 0,58]	0,17
Vinkaalkaloide	3,15	[0,98; 5,33]	0,0045	3,58	[1,59; 5,56]	0,00041	1,13	[-1,4; 3,65]	0,38
Platinderivate	-1,8	[-3,95; 0,35]	0,1	-2,7	[-4,67; -0,73]	0,0072	-2,66	[-4,96; -0,36]	0,02
Methotrexat	2,93	[1,23; 4,62]	<0,001	3,87	[2,28; 5,47]	<0,001	2,53	[0,06; 5,0]	0,04
Asparaginase	2,14	[0,59; 3,69]	0,0068	2,75	[1,34; 4,16]	<0,001	-2,3	[-4,82; 0,28]	0,08
Kardiale Bestrahlung	-1,92	[-4,04; 0,2]	0,076	-0,73	[-2,82; 1,36]	0,49	0,74	[-1,47; 2,95]	0,51
Kraniale Bestrahlung (inkl. Hals)	-0,81	[-2,37; 0,75]	0,31	0,08	[-1,44; 1,6]	0,92	-1,97	[-3,61; -0,33]	0,02

*1 Modell 2: adjustiert für Alter, Geschlecht, sphärisches Äquivalent
 *2 Modell 3: multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärisches Äquivalent
Abkürzungen: pRNFL_global=-globale peripapilläre retinale Nervenfaserschicht; CVSS-Kohorte: „Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer“-Kohorte

4.9.3 Vergleich der retinalen peripapillären Nervenfaserschicht der ZNS-Tumorgruppe in Abhängigkeit der angewandten Therapie

In Kapitel 4.9.1 wurde in der linearen Regressionsanalyse insbesondere ein Zusammenhang zwischen den Tumoren des zentralen Nervensystems und der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht gefunden. Daher wurde speziell für diese Gruppe der Zusammenhang mit den verschiedenen Therapien genauer untersucht. Da weder Anthrazykline noch

Asparaginase zur Behandlung eines ZNS-Tumors im Kindesalter angewendet wurden und für Cyclophosphamid, Ifosfamid und Platinderivate eine zu geringe Fallzahl vorliegt, wurden diese Medikamente von der Analyse ausgeschlossen. Der Einsatz von Vinkaalkaloiden zeigt sowohl in der Berechnung der univariaten Regression (B-Schätzer: 10,03; 95% KI [3,02; 17,0], $p=0,005$), als auch für das multivariable Modell 3 mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärisches Äquivalent einen positiven Zusammenhang zur peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke (B-Schätzer: 9,06; 95% KI [3,53; 14,59], $p=0,001$). Die Therapie mittels kardialer (B-Schätzer: 8,45; 95% KI [2,75; 14,2], $p=0,004$) und kranialer Bestrahlung (B-Schätzer: 6,69; 95% KI [0,77; 12,6], $p=0,027$) weist nur im univariaten Modell einen positiven Zusammenhang auf. Eine Behandlung mit Methotrexat führt im multivariablen Modell unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärischem Äquivalent zu einer Reduktion der pRNFL (B-Schätzer: -5,32; 95% KI [-9,92; -0,37], $p=0,023$) (siehe *Tabelle 28*).

Tabelle 28: Lineare Regression mit GEE-Modell für die globale peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke der ZNS-Tumoren in Abhängigkeit der angewandten Therapie

pRNFL global [μm] (nur ZNS-Tumor-Gruppe)	univariat (Modell 1)			multivariabel (Modell 3) * ¹		
	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert
Vinkaalkaloide	10,03	[3,02; 17,0]	0,005	9,06	[3,53; 14,59]	0,001
Methotrexat	6,01	[-0,77; 12,8]	0,082	-5,32	[-9,92; -0,37]	0,023
Kardiale Bestrahlung	8,45	[2,75; 14,2]	0,004	6,36	[-0,53; 13,13]	0,06
Kraniale Bestrahlung (inkl. Hals)	6,69	[0,77; 12,6]	0,027	3,12	[-4,55; 10,79]	0,43

*¹ Modell 3: multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärisches Äquivalent

*²: Anthrazykline, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Platinderivate und Asparaginase wurden für die Analysen ausgeschlossen, da diese bei der ZNS-Tumor-Gruppe nicht oder in zu geringer Fallzahl angewendet wurden

Abkürzungen: pRNFL global -globale peripapilläre retinale Nervenfaserschicht; CVSS-Kohorte: „Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer“-Kohorte

4.9.4 Vergleich der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht spezieller Krebserkrankungsgruppen in Abhängigkeit der angewandten Therapie

Neben der Analyse der ZNS-Gruppe allein, soll nun auch betrachtet werden, welchen Effekt ein alleiniger Ausschluss dieser Gruppe auf die pRNFL der anderen CVSS-Gruppen hat (siehe *Tabelle 29*). Hierzu wird ein multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärisches Äquivalent berechnet (Modell 3). Es fällt ein negativer Effekt der kranialen Bestrahlung (inkl. Hals) (B-Schätzer: -2,65; 95% KI [-4,24; -1,05], $p=0,001$), sowie der Therapie mittels Platinderivaten (B-Schätzer: -3,90; 95% KI [-6,3; -1,5], $p=0,001$) auf die Nervenfaserschichtdicke auf. Sowie ein positiver Zusammenhang für die Therapie mittels Cyclophosphamid (B-Schätzer: 2,57; 95% KI [0,26; 4,89], $p=0,03$).

Bei der Berechnung des multivariablen Modells 3 mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärisches Äquivalent nur für die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke der Leukämiegruppe zeigt sich bei einer Therapie mittels Anthrazyklinen ein negativer Zusammenhang (B-Schätzer: -22,24; 95% KI [-19,06; -15,43], $p<0,001$). Auch eine kraniale Bestrahlung (B-Schätzer: -2,8; 95% KI [-4,87; -0,81], $p=0,006$) und die Anwendung von Methotrexat (B-Schätzer: -6,67; 95% KI [-11,83; -1,54], $p=0,01$) zeigen eine reduzierte peripapilläre Nervenfaserschicht. Die Anwendung von Asparaginase (B-Schätzer: 4,70; 95% KI [0,12; 9,28], $p=0,04$) und Cyclophosphamid (B-Schätzer: 7,03; 95% KI [1,11; 12,95], $p=0,02$) weisen dagegen einen positiven Zusammenhang auf.

Tabelle 29: Lineare Regression mit GEE-Modell für die globale peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke spezieller Krebserkrankungsgruppen in Abhängigkeit der angewandten Therapie

pRNFL global [μm]	CVSS-Gruppe ohne ZNS-Tumore* ¹			Leukämien* ¹		
	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert
Anthrazykline	1,56	[-1,81; 4,93]	0,36	-22,24	[-19,06; -15,43]	<0,001
Cyclophosphamid	2,57	[0,26; 4,89]	0,03	7,03	[1,11; 12,95]	0,02
Ifosfamid	-0,58	[-2,52; 1,36]	0,56	0,02	[-3,55; 3,6]	0,99
Vinkaalkaloide	-1,67	[-4,15; 0,82]	0,19	2,1	[-5,25; 9,45]	0,58
Platinderivate	-3,90	[-6,3; -1,5]	0,001	Ausgeschlossen* ²		
Methotrexat	0,67	[-1,85; 3,19]	0,60	-6,67	[-11,83; -1,54]	0,01
Asparaginase	-0,14	[-2,55; 2,26]	0,908	4,70	[0,12; 9,28]	0,04
Kardiale Bestrahlung	-1,05	[-3,42; 1,32]	0,384	-1,99	[-6,12; 2,14]	0,34
Kraniale Bestrahlung (inkl. Hals)	-2,65	[-4,24; -1,05]	0,001	-2,8	[-4,87; -0,81]	0,006

*¹ Modell 3: multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärisches Äquivalent

*² **Platinderivate** wurden ausgeschlossen, da dieses bei der Leukämie-Gruppe nicht angewendet wurde

Abkürzungen: pRNFL global= globale peripapilläre retinale Nervenfaserschicht; CVSS-Kohorte: „Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer“-Kohorte

4.9.5 Vergleich der einzelnen Abschnitte retinalen peripapillären Nervenfaserschicht der CVSS-Kohorte

Nachdem die Betrachtung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke bisher immer im durchschnittlichen Gesamtwert ihrer sechs Sektoren stattfand, folgt eine differenzierte Einzelanalyse dieser (siehe *Tabelle 30* und *Tabelle 31*). Auch hier wird eine lineare Regressionsanalyse mit GEE-Modell mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärische Äquivalent berechnet (Modell 3).

Nasal superiore peripapilläre retinale Nervenfaserschicht

Bei der Betrachtung des nasal superiores Sektors der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht für die gesamte CVSS-Kohorte fällt ein positiver Zusammenhang nach der Therapie mittels Vinkaalkaloiden (B-Schätzer: 5,47; 95% KI [1,26; 9,69], $p=0,01$) und Methotrexat (B-Schätzer: 5,36; 95% KI [0,72; 9,99], $p=0,023$) auf. Dagegen zeigt sich ein negativer Effekt nach der Behandlung mit Platinderivaten (B-Schätzer: -4,79; 95% KI [-8,66; -0,93], $p=0,015$), sowie nach einer kranialen Bestrahlung (inkl. Hals) (B-Schätzer: -4,86; 95% KI [-8,01; -1,71], $p=0,003$).

Nasale peripapilläre retinale Nervenfaserschicht

Die Therapie einer Krebserkrankung im Kindesalter zeigt bezüglich des nasalen Abschnitts der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht einen negativen Zusammenhang nach der Anwendung von Ifosfamid (B-Schätzer: -3,85; 95% KI [-6,76; -0,94]; $p=0,009$) sowie nach einer kranialen Bestrahlung (B-Schätzer: -3,83; 95% KI [-6,2; -1,47], $p=0,001$).

Nasal inferiore peripapilläre retinale Nervenfaserschicht

Auch bei der Messung des nasal inferioren Bereiches der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht fällt nach der kranialen Bestrahlung ein negativer Zusammenhang auf (B-Schätzer: -6,02; 95% KI [-10,0; -2,02]; $p=0,003$).

Temporal inferiore peripapilläre retinale Nervenfaserschicht

Nach der Anwendung von Anthrazyklinen wird ein positiver Zusammenhang auf den temporal inferioren Bereich der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht sichtbar (B-Schätzer: 7,16; 95% KI [1,82; 12,5]; $p=0,009$). Dagegen weist sie nach der Therapie mittels Asparaginase eine Reduktion auf (B-Schätzer: -5,81; 95% KI [-10,21; -1,4], $p=0,01$). Im Gegensatz zu allen anderen Sektoren der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht zeichnet sich im temporal inferioren Bereich keine Veränderung nach einer kranialen Bestrahlung ab (B-Schätzer: 0,9; 95%-KI [-2,26; 4,06]; $p=0,58$).

Temporale peripapilläre retinale Nervenfaserschicht

Im temporalen Bereich der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht zeigen die Anthrazykline einen positiven Zusammenhang (B-Schätzer: 3,44; 95% KI [0,27; 6,61]; $p=0,03$). Aber auch nach einer kranialen Bestrahlung (B-Schätzer: 2,81; 95% KI [0,81; 4,8], $p=0,006$) und nach der Therapie mittels Cyclophosphamid (B-Schätzer: 3,24; 95% KI [0,89; 5,6]; $p=0,007$) kann ein positiver Effekt in diesem Bereich festgestellt werden. Dagegen wird nach der Behandlung mittels Asparaginase eine Reduktion der pRNFL im temporalen Bereich beobachtet (B-Schätzer: -4,09; 95% KI [-6,96; -1,21]; $p=0,005$).

Temporal superiore peripapilläre retinale Nervenfaserschicht

Der positive Zusammenhang nach einer Behandlung mit Anthrazyklinen findet sich auch im temporal superioren Bereich wieder (B-Schätzer: 5,78; 95% KI [0,50; 11,05]; $p=0,032$). Ebenfalls einen positiven Zusammenhang zeigt die Anwendung von Methotrexat nach einer Krebserkrankung im Kindesalter (B-Schätzer: 4,02; 95% KI [-0,10; 8,15], $p=0,06$). Dagegen führt eine Bestrahlung des Kopfes und Halses zu einer Reduktion der temporal superioren pRNFL (B-Schätzer: -3,47; 95% KI [-6,34; -0,62], $p=0,02$).

Tabelle 30: Lineare Regression mit GEE-Modell für die einzelnen Sektoren der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke (pRNFL) der CVSS-Kohorte

	Nasal superiore pRNFL* ¹			Nasale pRNFL* ¹			Nasal inferiore pRNFL* ¹		
	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert
Anthrazykline	0,08	[-5,1; 5,26]	0,98	1,58	[-2,17; 5,33]	0,41	3,7	[-2,77; 10,17]	0,26
Cyclophosphamid	1,27	[-2,87; 5,41]	0,55	2,08	[-0,87; 5,03]	0,17	3,4	[-1,81; 8,7]	0,19
Ifosfamid	-0,05	[-3,48; 3,39]	0,98	-3,85	[-6,76; -0,94]	0,009	0,31	[-4,67; 5,3]	0,90
Vincaalkaloide	5,47	[1,26; 9,69]	0,01	1,96	[-1,05; 4,97]	0,20	-0,30	[-5,19; 4,58]	0,90
Platinderivate	-4,79	[-8,66; -0,93]	0,015	-1,86	[-4,86; 1,13]	0,22	-4,92	[-10,8; 0,96]	0,10
Methotrexat	5,36	[0,72; 9,99]	0,023	2,0	[-1,22; 5,22]	0,22	5,52	[-0,28; 11,32]	0,06
Asparaginase	-1,53	[-6,37; 3,31]	0,54	0,03	[-3,56; 3,62]	0,96	-2,23	[-8,49; 4,02]	0,48
Kardiale Bestrahlung	4,39	[-0,03; 8,83]	0,052	1,86	[-1,13; 4,85]	0,22	3,69	[-1,29; 8,68]	0,15
Kraniale Bestrahlung (inkl. Hals)	-4,86	[-8,01; -1,71]	0,003	-3,83	[-6,2; -1,47]	0,001	-6,02	[-10,0; -2,02]	0,003

*¹ Modell 3: Es wurde für jede Messposition ein multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärische Äquivalent berechnet

Abkürzungen: pRNFL - peripapilläre retinale Nervenfaserschicht; CVSS-Kohorte: „Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer“-Kohorte

Tabelle 31: Lineare Regression mit GEE-Modell für die einzelnen Sektoren der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke der CVSS-Kohorte

	Temporal inferiore pRNFL* ¹			Temporale pRNFL* ¹			Temporal superiore pRNFL* ¹		
	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert
Anthrazykline	7,16	[1,82; 12,5]	0,009	3,44	[0,27; 6,61]	0,03	5,78	[0,50; 11,05]	0,032
Cyclophosphamid	3,7	[-0,78; 8,18]	0,11	3,24	[0,89; 5,6]	0,007	1,85	[-2,13; 5,83]	0,36
Ifosfamid	-2,62	[-5,9; 0,67]	0,12	-0,36	[-2,55; 1,84]	0,75	-0,26	[-3,87; 3,34]	0,89
Vinkaalkaloide	0,68	[-3,59; 4,96]	0,75	-0,40	[-3,09; 2,28]	0,77	-0,1	[-4,39; 4,19]	0,96
Platinderivate	-4,47	[-9,22; 0,29]	0,07	-0,50	[-3,13; 2,12]	0,70	-2,66	[-6,87; 1,54]	0,21
Methotrexat	-1,12	[-5,43; 3,19]	0,61	1,27	[-1,38; 3,93]	0,34	4,02	[-0,10; 8,15]	0,06
Asparaginase	-5,81	[-10,21; -1,4]	0,01	-4,09	[-6,96; -1,21]	0,005	-0,99	[-5,07; 3,09]	0,63
Kardiale Bestrahlung	-1,97	[-6,41; 2,47]	0,39	-1,45	[-3,79; 0,90]	0,23	-1,44	[-5,74; 2,86]	0,51
Kraniale Bestrahlung (inkl. Hals)	0,9	[-2,26; 4,06]	0,58	2,81	[0,81; 4,8]	0,006	-3,47	[-6,34; -0,62]	0,02

*¹ Modell 3: Es wurde für jede Messposition ein multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärische Äquivalent berechnet

Abkürzungen: pRNFL= peripapilläre retinale Nervenfaserschicht; **CVSS-Kohorte:** „Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer“-Kohorte

5 Ergebnisdiskussion

5.1 Zusammenhang einer zurückliegenden Krebserkrankung im Kindesalter mit den Netzhautgefäßen

Die Hauptfragestellung dieser Arbeit ist, ob eine kindliche Krebsbehandlung und deren Behandlung im Langzeitverlauf (nach 15 Jahren) zu Netzhautveränderungen in Form von Gefäßveränderungen führt. Dazu wurden unter anderem die retinalen Gefäße der „Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer“ (CVSS)-Kohorte anhand von Fundusfotografien genauer untersucht. Sowohl das retinale Zentralarterien- als auch venenäquivalent präsentieren sich hierbei bei den Teilnehmern der CVSS-Kohorte im Vergleich zur GHS-Kohorte in der Gesamt- und auch Sensitivitätsanalyse reduziert.

Insgesamt müssen 16,5% der Teilnehmer der CVSS-Kohorte aus der Analyse ausgeschlossen werden, 11,9% aufgrund von fehlenden Fundusfotografien, 4,5% aufgrund von unzureichender Bildqualität. Wegen nicht ausreichender Bildqualität werden weniger Teilnehmer ausgeschlossen als bei den Gefäß-Analysen der Gutenberg-Gesundheitsstudie von Ponto et al. (14%) (9) oder Büttner et al. (6,7%) (98), aber mehr als bei der nordamerikanischen „Multi-Ethnic-Study of Atherosclerosis“ (2,5%) (7). Eine mögliche Erklärung für den geringeren Ausfall im Vergleich zur GHS-Kohorte ist das jüngere Alter der Teilnehmer der CVSS-Kohorte. In der MESA- Studie dagegen sind die Studienteilnehmer älter, das methodische Vorgehen der Aufnahme ist vergleichbar, allerdings wird eine andere Kamera verwendet und möglicherweise werden nur Aufnahmen mit exzellenter Qualität eingeschlossen. Die Non-Responder-Analyse der CVSS-Studie zeigt keinen Unterschied zwischen den Teilnehmer mit und ohne Gefäßanalyse (siehe *Tabelle 12*).

Grundsätzlich gibt es verschiedene Parameter, die die retinalen Gefäßäquivalente beeinflussen, wie in großen bevölkerungsbasierten Studien gezeigt werden konnte (9, 95, 125). Diese wurden daher zur Adjustierung der linearen Regressionsanalysen in dieser Arbeit herangezogen. So zeigen die retinalen Gefäßäquivalente der CVSS-Kohorte eine altersabhängige Abnahme (siehe *Abbildung 14, Abbildung 15, Abbildung 17, Abbildung 18, Abbildung 20 und Abbildung 21*), was mit den Ergebnissen anderer Beobachtungen

übereinstimmt (9, 95, 98). Weibliche Teilnehmer weisen im Vergleich zu den männlichen ein höheres retinales Zentralarterienäquivalent auf (CVSS $181 \pm 18 \mu\text{m}$ vs $178 \pm 18 \mu\text{m}$, $p=0,0039$; GHS $184 \pm 18 \mu\text{m}$ vs $181 \pm 17 \mu\text{m}$), auch dies wurde in der Literatur zuvor schon mehrfach untersucht (8, 9).

Der Einfluss einer arteriellen Hypertonie auf die retinalen Gefäße wurde in der Literaturdiskussion (Kapitel 2.5.2) ausführlich beschrieben. So zeigt das CRAE bei Auswertungen der Gutenberg Gesundheitsstudie (9), der MIPH Eye&Health Studie (8), der Beaver Dam Eye- Studie (128) oder der Atherosclerosis Risk in Communities Study (125) eine Reduktion beim Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, teilweise wird die Abnahme des Gefäßdurchmessers auch schon vor dem Auftreten des Bluthochdrucks beobachtet (96, 164).

Zudem kann in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass insbesondere Kinder mit einer Krebserkrankung, im Erwachsenenalter früher unter kardiovaskulären Risikofaktoren leiden als der Bevölkerungsdurchschnitt, hier ist auch insbesondere die arterielle Hypertonie zu nennen (3, 4, 39, 42). Diese Erkenntnisse spiegeln auch die hier erhobenen Ergebnisse wider. Die Teilnehmer der CVSS-Kohorte zeigen im Vergleich zur GHS-Kohorte in der Sensitivitätsanalyse eine erhöhte Prävalenz einer arteriellen Hypertonie (alters- und geschlechtsspezifisches 1:1 Matching: 32,2% vs 21,5%; $p=0,001$). Auch nehmen die Überlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindesalter häufiger Antihypertensiva ein. Diese Daten decken sich mit denen von Faber et al. (4). Jene vergleichen bereits 2018 die kardiovaskulären Risikofaktoren der CVSS-Kohorte mit drei deutschen populationsbasierten Kohorten (darunter auch die der GHS-Studie). Dabei stellen sie unter anderem fest, dass die Teilnehmer nach einer Krebserkrankung im Kindesalter ein erhöhtes Risiko aufweisen, an einer arteriellen Hypertonie zu erkranken (Relatives Risiko= 1,38) und die Erkrankung durchschnittlich 6-8 Jahre früher auftritt als bei den bevölkerungsbasierten Vergleichsgruppen. In der altersadjustierten Regression kann so ein fast zweifach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen berechnet werden.

Im Vergleich unserer beiden Gruppen präsentiert sich sowohl das retinales Zentralarterien- als auch das Zentralvenenäquivalent der CVSS-Gruppe reduziert. Der Vergleich des arterio-venösen Verhältnisses weist dagegen kaum ein Unterschied auf. Dies ist dadurch erklärbar, dass sowohl das CRAE als auch das CRVE vermindert sind und sich dementsprechend der Quotient kaum verändert.

Die Verminderung der retinalen Zentralgefäßäquivalente kann sowohl in der Kohorten- als auch in der Sensitivitätsanalyse nachgewiesen werden. Ein Indiz dafür, dass bei Personen nach einer Krebserkrankung im Kindesalter durch den Krebs selbst, die Behandlung, oder auch die Belastung durch die Erkrankung, eine Gefäßveränderung stattfindet. Diese Ereignisse können insbesondere bei Kindern mit noch unreifen Organen zu umfassenden Schäden führen, welche auch das Gehirn betreffen können. Da sich die Retina und das Gehirn durch ihren gemeinsamen embryonalen Ursprung in vielen Eigenschaften ähneln, wird in dieser Arbeit betrachtet, inwieweit sich subklinische Veränderungen bereits an den nicht-invasiv untersuchbaren Gefäßen der Netzhaut zeigen. Mögliche Zusammenhänge könnten sich dann auch bei zerebralen Gefäßen und unter Umständen der zerebralen Funktion zeigen.

5.1.1 Zusammenhang einer zurückliegenden Krebserkrankung im Kindesalter und dem retinalen Zentralarterienäquivalent

Zur genaueren Zusammenhangsanalyse der Reduktion des retinalen Zentralarterienäquivalents der CVSS- im Vergleich zur GHS-Kohorte findet eine Adjustierung für Geschlecht, Alter, sphärisches Äquivalent (Modell 1), sowie zusätzlich mittleren arteriellen Blutdruck und der Einnahme von Antihypertensiva (Modell 2) statt. Diese Parameter werden ausgewählt, da für sie eine Assoziation mit den retinalen Gefäßäquivalenten bekannt ist und diese zusätzlich entweder in Zusammenhang mit der Kinderkrebserkrankung beschrieben werden oder sie sich zwischen der GHS und der CVSS Kohorte geringfügig unterscheiden. In beiden Modellen bleibt die Abnahme des CRAEs der CVSS -Gruppe bestehen.

Es folgt die Berechnung einer Regressionsanalyse des CRAEs für die einzelnen Krebserkrankungsgruppen nach ICCC-3-Diagnose im Vergleich zur GHS-Gruppe. Adjustiert für Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent, mittleren arteriellen Blutdruck und Antihypertensiva (Modell 3) zeigt sich eine Reduktion bei allen Krebserkrankungsgruppen, abgesehen von den Teilnehmern mit einer Lymphomerkkrankung. Diese Analyse legt nahe,

dass die Krebserkrankung selbst oder deren Behandlung im Zusammenhang mit einer Reduktion des retinalen Gefäßarterienäquivalents stehen.

Eine weitere mögliche Ursache könnte ein erhöhtes Stresslevel sein, welches verursacht durch negative Lebensereignisse zu einer Abnahme des CRAEs führen könnte, wie van Aart et al. in einer belgischen Studie beschreiben (135). Da hier die Messung der retinalen Gefäßparameter nur einmalig stattfindet, ist allerdings ein kausaler Zusammenhang nicht abschließend feststellbar. Es ist aber sehr gut vorstellbar, dass Kinder, die an einer Krebserkrankung leiden, ein erhöhtes Stresslevel aufweisen, wie unter der Kategorie negative Lebensereignisse aufgeführt. Ein erhöhtes Stresslevel könnte wiederum mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sein und so durch eine stressbedingte endotheliale Dysfunktion zu einer Reduktion des retinalen Zentralarterienäquivalents führen.

Zur Überprüfung des Zusammenhangs mit der stattgefundenen Therapie findet zusätzlich, neben der Adjustierung für Geschlecht, Alter, sphärischem Äquivalent, mittlerem arteriellem Blutdruck und der Einnahme von Antihypertensiva, eine Betrachtung für Chemo- und Bestrahlungstherapie statt (Modell 4). In diesen Analysen weisen nur noch die Subgruppen der Knochen- und ZNS-Tumoren eine Reduktion des CRAEs der CVSS im Vergleich zur GHS-Gruppe auf.

Bekannt ist, dass sowohl Chemo- als auch Strahlentherapie zu vaskulären Veränderungen und somit zu Schlaganfällen sowie zu neurokognitiven Beeinträchtigungen bis hin zur Demenz führen können (5, 36, 46, 48, 130). Laut Welzel scheinen insbesondere Kinder unter einem Alter von 7 Jahren für Strahlenschäden des Gehirns anfällig zu sein (5). Der Altersdurchschnitt der CVSS-Teilnehmer liegt zum Diagnosezeitpunkt bei $5,7 \pm 4,3$ Jahren, 39,3% der Teilnehmer mit ZNS-Tumor und 98,5% mit Knochentumor sind unter 5 Jahren alt. Insbesondere für die Demenz kann unter anderem in der Rotterdam-Eye-Studie und in der Atherosclerosis-Risk in Communities-(ARIC) -Studie ein Zusammenhang mit einem reduzierten Zentralarterienäquivalent festgestellt werden (10, 129). Auch für Patienten mit einem Schlaganfall wird diese Assoziation beobachtet (102, 132). Die Gruppe der ZNS-Tumoren (n=104) der CVSS-Kohorte erhält dabei in 35,5% eine Chemo- und zu 59,8% eine Bestrahlungstherapie, zu 97,9% des Kopf- Halsbereichs. Die Gruppe der Knochentumoren (n=66) wird zu 75% mittels Chemo- und zu 25% mittels Bestrahlungstherapie (6,7% des Kopf- Halsbereiches) behandelt. Der Zusammenhang mit der stattgefundenen Therapie ist daher

vorstellbar. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass sich bei der größten Tumorgruppe, der Leukämiegruppe, die ebenfalls zu 70,7% eine Bestrahlungstherapie erhält, in 99,6% des Kopf-Halsbereiches, in dieser Analyse kein Zusammenhang zeigt.

Zur genaueren Betrachtung des Einflusses der eingesetzten Therapie, wird der Zusammenhang der verschiedenen Chemotherapeutika und der Bestrahlungstherapien mit den Veränderungen des retinalen Zentralarterienäquivalents der CVSS-Kohorte betrachtet. Die Berechnung findet adjustiert für Geschlecht, Alter, sphärisches Äquivalent sowie Alter der Ersterkrankung statt (Modell 5).

Hier zeigt das Zytostatikum Ifosfamid einen positiven Zusammenhang mit dem CRAE. Dieser bleibt auch in den folgenden Berechnungen, nach zusätzlicher Adjustierung mittels mittleren arteriellen Blutdrucks und Antihypertensiva (Modell 6) und für die verschiedenen Krebserkrankungsgruppen im Vergleich zu den Leukämien (Modell 9 und Modell 10) erhalten.

Innerhalb der 837 Teilnehmer der CVSS-Gruppe mit Gefäßmessung erhalten 22,9% (n=229) das Medikament Ifosfamid. Zugelassen ist das Medikament laut Fachinformation unter anderem für die Behandlung von Lymphomen und Weichteilsarkomen (165). Beschrieben ist aber auch der mögliche Einsatz bei Keimzelltumoren, Knochentumoren (Ewing-Sarkom), akuter lymphatischer Leukämie, Neuroblastomen, Nierentumoren (Wilms-Tumor) und maligner Tumor des Zentralnervensystems. Inwiefern das Zytostatikum einen eventuellen schützenden Effekt auf das Gehirn hat, sollte weiter untersucht werden. Den Herstellerangaben zufolge besteht eher eine dosisabhängige Gefahr von ZNS-Toxizität und anderen neurotoxischen Effekten.

Auch eine perkutane Bestrahlungstherapie zeigt adjustiert für Alter, Geschlecht, sphärischem Äquivalent, Alter bei Ersterkrankung, mittleren arteriellen Blutdruck und Einsatz von Antihypertensiva einen Zusammenhang mit dem retinalen Zentralarterienäquivalent der CVSS im Vergleich zu GHS-Kohorte (Modell 6). Allerdings führt sie im Gegensatz zu Ifosfamid zu dessen Abnahme. Dies ist wiederum durch die Neurotoxizität einer Bestrahlung erklärbar, wobei ein größerer Zusammenhang mit einer kranialen oder kardialen Radiatio zu erwarten gewesen wäre.

Der Vergleich des retinalen Zentralarterienäquivalents der verschiedenen Krebserkrankungen zur größten Gruppe, der Leukämiegruppe, adjustiert für Geschlecht, Alter und Alter der Ersterkrankung (Modell 7) zeigt bei den Studienteilnehmern mit einem

Keimzelltumor im Kindesalter ein erhöhtes Zentralarterienäquivalent. Im Vergleich zur GHS-Gruppe ist hier zuvor eine Abnahme aufgefallen. Dieser Zusammenhang besteht auch nach der Berechnung der linearen Regression mit zusätzlicher Adjustierung mittels mittleren arteriellen Blutdrucks und Einnahme von Antihypertensiva (Modell 8), sowie im multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht, Alter bei Ersterkrankung (Modell 9) und mittlerem arteriellem Blutdruck und Einnahme von Antihypertensiva (Modell 10). Die Keimzelltumor-Erkrankten stellen mit 45 Betroffenen jedoch eine relativ kleine Gruppe dar. Zudem ist diese biologisch und klinisch gesehen sehr heterogen, betroffen sind meist Kinder mit Beginn der Pubertät und die Langzeitprognose ist mit 93% recht gut (18). Wie bei den anderen Tumoren im Kindesalter findet auch hier die Therapie innerhalb von Therapieoptimierungsstudien statt und umfasst zumeist eine operative Entfernung gefolgt von einer Chemotherapie (166). Häufig erfolgt hierbei der Einsatz von Cisplatin und Etoposid, aber auch Ifosfamid, Bleomycin sowie Vinblastin werden verwendet. Nur in besonderen Fällen erfolgt eine Bestrahlungstherapie, beispielsweise bei intrakraniellen Prozessen, von denen aber einige seit 2000 den ZNS-Tumoren zugeordnet werden (18). In unserer Gruppe findet bei einem Drittel eine Bestrahlung statt, diese betrifft nie den Kopf-Halsbereich und nur zu 20% das Herz. Bei allen Betroffenen erfolgt eine Behandlung mittels Chemotherapie. Eventuell spielt der zurückhaltende, nie den Kopf betreffende Einsatz einer Bestrahlungstherapie und der zeitweise Einsatz von Ifosfamid, welcher in unserer Analyse ebenfalls eine positive Assoziation aufweist, eine Rolle für den positiven Zusammenhang der Keimzelltumore mit dem retinalen Zentralarterienäquivalent. Dies sollte in weiteren Studien genauer untersucht werden.

Auch für Studienteilnehmer nach einem Nierentumor (n=67) zeigt sich im Vergleich zur Leukämiegruppe ein positiver Zusammenhang mit dem CRAE (Modell 7 und 8). Im Vergleich zur GHS-Gruppe präsentiert sich hier ebenfalls eine Abnahme. Therapiert werden die Teilnehmer mit Nierentumor zu 92,5% mittels Chemotherapie und zu 42,1% mittels Bestrahlung, wobei diese nie kranial gerichtet war.

Zusammenfassend lässt sich bezüglich des retinalen Zentralarterienäquivalents festhalten, dass eine Reduktion bei Personen nach einer Krebserkrankung im Kindesalter vorhanden ist, diese im Zusammenhang mit der Erkrankung selbst und der Therapie steht. Es bleibt aber

noch weiterer Forschungsbedarf, insbesondere was den positiven Zusammenhang des CRAEs mit dem Einsatz von Ifosfamid betrifft.

5.1.2 Zusammenhang einer zurückliegenden Krebserkrankung im Kindesalter und dem retinalen Zentralvenenäquivalent

Zur genaueren Zusammenhanganalyse der Reduktion des retinalen Zentralvenenäquivalents findet ebenfalls eine Regressionsanalyse mit Adjustierung für Geschlecht, Alter, sphärisches Äquivalent (Modell 1), und mittlerem arteriellen Blutdruck und der Einnahme von Antihypertensiva (Modell 2) statt. Beide Modelle präsentieren weiterhin eine konstante Abnahme des CRVEs der CVSS- im Vergleich zur GHS-Kohorte. Aufgeschlüsselt nach den einzelnen ICC3-Diagnosen und adjustiert nach Geschlecht, Alter, sphärischem Äquivalent, mittlerem arteriellen Blutdruck und Antihypertensiva (Modell 3), zeigt sich in allen Krebserkrankungsgruppen eine Reduktion, abgesehen von den Teilnehmern mit einer Lymphomerkkrankung. Eine Beobachtung, die bereits in Bezug auf das retinale Zentralarterienäquivalent gemacht werden konnten.

Die Abnahme des retinalen Zentralvenenäquivalents steht wahrscheinlich ebenfalls in Zusammenhang mit der Krebserkrankung selbst oder deren Behandlung.

Wie bereits erwähnt, weisen Personen nach einer Krebserkrankung im Kindesalter ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil auf, insbesondere eine arterielle Hypertonie tritt vermehrt auf, wie bereits innerhalb der CVSS-Kohorte beobachtet werden konnte (4).

Während die Literatur recht eindeutig einen inversen Zusammenhang zwischen retinalem Zentralarterienäquivalent und arterieller Hypertonie beschreibt, zeigt die Beziehung zum retinalen Zentralvenenäquivalent uneinheitliche Ergebnisse. In einer großen Metaanalyse von Ding et al., sowie im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie von Ponto et al. können ein positiver Zusammenhang zwischen einer arteriellen Hypertonie und dem retinalen Zentralvenenäquivalent festgestellt werden (9, 101). Die MIPH Eye&Health-Studie sowie eine Metaanalyse von Kochli et al., die kindliche retinale Gefäßäquivalente untersucht, finden dagegen keinen Zusammenhang zwischen CRVE und arterieller Hypertonie (8, 104). In der GHS-Studie von Ponto et al. ist zudem ein höheres CRVE mit Männern mit einer

Schlaganfall-Familienanamnese assoziiert (9). Auch in einer großen Meta-Analyse zeigt die Erweiterung des retinalen Zentralvenenäquivalents mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einen Zusammenhang (134). Daher ist es interessant, dass die Teilnehmer der CVSS-Kohorte als Personen mit erhöhtem kardiovaskulären Risikoprofil, sowie eines möglichen negativen Einflusses einer zytostatischen Therapie auf das Gehirn eine Reduktion des retinalen Zentralvenenäquivalents aufweisen.

Auch die Studie von Aart et al., welche den Zusammenhang von Stresslevel und retinaler Gefäßäquivalente untersucht, kommt zu dem Ergebnis, dass ein hohes Level an negativen Emotionen mit einer Vergrößerung des Zentralvenenäquivalents einhergeht, während sich „Glück“ mit einer Abnahme des Zentralvenenäquivalents äußert (135). Eine Erkenntnis, die ebenfalls schwer mit unseren Resultaten zu vereinbaren ist. Sie lässt zumindest vermuten, dass weitere Parameter einen größeren Einfluss auf die Zentralgefäßäquivalente haben als das Stressniveau.

Um die Rolle der Chemo- und Bestrahlungstherapie besser einordnen zu können, findet in Modell 4 zusätzlich zur Adjustierung von Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent, mittlerem arteriellen Blutdruck und Antihypertensiva eine Adjustierung für diese beiden Parameter statt. Nun ist der Zusammenhang nur noch für die Leukämie-, ZNS-Tumor-, Knochen- und Keimzelltumorgruppe nachweisbar.

Neben dem erhöhten Schlaganfallrisiko, welches einer Chemo- und Radiotherapie bedingt durch vaskuläre Veränderungen zugeschrieben wird, wird auch von einem erhöhten Risiko für neurokognitive Schäden bis zur Demenz ausgegangen (5, 36). Wie bereits beschrieben, gehen die meisten Studien hier ebenfalls von einem erhöhten CRVE bei einem bestehenden Schlaganfallrisiko aus. Auch das Risiko einer vaskulären Demenz ist in der Rotterdam-Studie mit einem erhöhten retinalen Zentralvenenäquivalent assoziiert (10). Diese Erkenntnisse lassen sich daher nicht einfach auf unserer Studienergebnisse übertragen.

Es folgt eine Betrachtung des Einflusses der einzelnen Chemotherapeutika sowie der bestrahlten Körperpartien auf das retinale Zentralvenenäquivalent der CVSS-Gruppe, adjustiert für Geschlecht, Alter, sphärisches Äquivalent sowie Alter der Ersterkrankung (Modell 5). Eine kardiale Bestrahlung führt hier zur Reduktion des CRVEs. Diese bleibt auch nach Adjustierung für arterielle Hypertonie und die Einnahme von Antihypertensiva bestehen (Modell 6). 20,4% der Teilnehmer der CVSS-Studie erhalten eine kardiale

Bestrahlung, welche neben der Bestrahlung des ZNS ebenfalls mit neurokognitiven Veränderungen in Verbindung gebracht wird (5).

In Modell 7 findet der Vergleich des retinalen Zentralarterienäquivalents der verschiedenen Krebserkrankungen nicht zur GHS, sondern zur Leukämiegruppe, adjustiert für Geschlecht, Alter und Alter der Ersterkrankung statt. Auch hier zeigt sich (wie auch schon beim CRAE) eine Erhöhung bei der Gruppe der Nierentumoren, die nach zusätzlicher Adjustierung für den mittleren arteriellen Blutdruck und die Einnahme von Antihypertensiva bestehen bleibt (Modell 8). Auch die Gruppe der Weichteilsarkome präsentiert in Modell 7 eine positive Assoziation, diese kann in Modell 8 jedoch nicht mehr nachgewiesen werden.

Für beide Gruppen fiel zuvor im Vergleich zur GHS-Kohorte eine Abnahme des CRVEs in Modell 3 auf. Die Zunahme könnte nun im Sinne der zuvor beschriebenen Erhöhung des retinalen Zentralvenenäquivalents bei neurokognitiven Veränderungen nach Chemo- und Radiotherapie sowie bei erhöhtem Schlaganfallrisiko bestehen. Dies könnte eine mögliche subklinische Veränderung der Netzhaut, stellvertretend für die Veränderung der Gefäße des Gehirns, darstellen.

Zuletzt findet eine Betrachtung des CRVE der CVSS- im Vergleich der Leukämiegruppe im multivariablen Modell 9 mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und Alter bei Ersterkrankung statt. In Modell 10 wird zusätzlich eine Adjustierung für den mittleren arteriellen Blutdruck und der Einnahme von Antihypertensiva berechnet. Die zuvor beschriebenen Ergebnisse zeigen auch in diesen Modellen Bestand: das CRVE präsentiert in beiden Modellen einen positiven Zusammenhang mit den Nierentumoren. Eine kardiale Bestrahlung führt in Modell 10 zu einer Reduktion des CRVE.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass unsere Ergebnisse mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft zum Teil erklärbar sind, jedoch insbesondere der Zusammenhang eines reduzierten Zentralvenenäquivalents mit der Behandlung einer Krebserkrankung noch weiter erforscht werden sollte.

5.1.3 Zusammenhang einer zurückliegenden Krebserkrankung im Kindesalter und dem arterio-venösen Verhältnis

Nach der Betrachtung der retinalen Gefäßäquivalente im Einzelnen, folgt nun die des Verhältnisses der beiden zueinander, des arterio-venösen Verhältnisses (AVR).

Da in den Modellen 1 bis 4 die retinalen Gefäßäquivalente der CVSS- im Vergleich zur GHS-Gruppe jeweils eine Reduktion für annähernd die gleichen unabhängigen Variablen aufweisen, führt dies im Quotienten beider, dem AVR, zu kaum einer Veränderung.

Erst in den folgenden Modellen, in welchen eine Regressionsanalyse des AVR der CVSS-Kohorte als abhängige Variable unter Adjustierung für Alter, Geschlecht, sphärisches Äquivalent, Alter bei Ersterkrankung (Modell 5) und mittlerem arteriellen Blutdruck und Einnahme von Antihypertensiva (Modell 6) stattfindet, wird Zusammenhänge gefunden.

In jenen Modellen ist zuvor bereits für das retinale Zentralarterienäquivalent eine Erweiterung unter der Einnahme Ifosfamid festzustellen, nun zeigte sich auch das AVR dementsprechend vergrößert.

Eine Veränderung des AVR der CVSS- im Vergleich zur Leukämiegruppe wird auch im multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und Alter bei Ersterkrankung (Modell 9) und in Modell 10 mit zusätzlicher Adjustierung für den mittleren arteriellen Blutdruck und der Einnahme von Antihypertensiva gefunden. Weiterhin kann eine Vergrößerung des arterio-venösen Verhältnisses für die Therapie mittels Ifosfamid nachgewiesen werden. Da sich in unserer Analyse das AVR, wie auch das CRAE, beim Einsatz von Ifosfamid vergrößert darstellt, könnte von einem neuroprotektiven Effekt des Ifosfamids ausgegangen werden. Dieser Annahme liegen allerdings nur wenige Studien zugrunde, in welchen neuronale Veränderungen mit einer Abnahme des AVR verknüpft sind (11, 134).

Wenige Autoren, die sich mit dem Zusammenhang von Netzhautgefäß- und neuronalen Veränderungen wie bei der Demenz oder dem Schlaganfall befassen, beschreiben auch das arterio-venöse Verhältnis. Jinnouchi et al. finden eine Assoziation der Demenz mit einem niedrigeren arterio-venösen Verhältnis (11). In der Metaanalyse von McGeechan et al. zeigt das Apoplex-Risiko einen Zusammenhang mit einem erweiterten Zentralvenenäquivalent, während das Arterienäquivalent unverändert bleibt (134). Dies führt mathematisch

betrachtet wiederum zu einer Reduktion des AVRs, was aber nicht explizit in der Metaanalyse beschrieben wird.

Wie bereits erwähnt, steht die Annahme eines protektiven Einflusses des Ifosfamids allerdings im Gegensatz zur Fachinformation und bedarf weiteren Untersuchungen (165). Auch die Bestrahlung des Kopfes und Halses führt in Modell 5 (AVR der CVSS-Kohorte unter Adjustierung für Alter, Geschlecht, sphärisches Äquivalent, Alter bei Ersterkrankung) zu einer Zunahme des AVRs. Diese ist in Modell 6 nach zusätzlicher Adjustierung mittels mittleren arteriellen Blutdrucks und der Einnahme von Antihypertensiva nicht mehr vorhanden. Da ein Zusammenhang der arteriellen Hypertonie mit den Gefäßäquivalenten bekannt ist, sollte dieser Einfluss womöglich immer in die Berechnungen miteinbezogen werden. Prinzipiell ist der positive Zusammenhang der kranialen Bestrahlung mit dem AVR in Modell 5 und 9 angesichts des vielfach erwähnten neurotoxischen Effekts einer Bestrahlung des Kopfes schwierig einzuordnen.

Bei der Behandlung mittels perkutaner Bestrahlung tritt eine Reduktion des AVRs aber wiederum nur in den Modellen 6 und 10 auf, bei zusätzlicher Adjustierung für den mittleren arteriellen Blutdruck und die Einnahme von Antihypertensiva. Dies passt gut zu den beschriebenen Ergebnissen von Jinnouchie et al. und McGeechan et al. (11, 134). Des Weiteren spricht es für die Relevanz der arteriellen Hypertonie als Einflussparameter. Wie auch schon im Vergleich zur GHS- Kohorte, tritt im Vergleich der einzelnen ICC3-Diagnosegruppen zur Leukämiegruppe (Modell 7: adjustiert für Geschlecht, Alter, Alter der Ersterkrankung und zusätzlich mittlerer arterieller Blutdruck und Antihypertensiva in Modell 8) kaum eine Veränderung im arterio-venösen Verhältnis auf. Lediglich die unspezifische, sehr kleine Gruppe der anderen Krebserkrankungen zeigt eine leichte Reduktion des AVRs. Insgesamt ist die Diskussion des arterio-venösen Verhältnisses kritisch zu betrachten. Ein Vorteil ist, dass sein Wert als Verhältnisangabe unabhängig von Abbildungseigenschaften des Auges und der genutzten Kamera ist. Ohne Kenntnis der Zentralgefäßäquivalente ist allerdings keine sichere Aussage darüber möglich, welcher Parameter in welche Richtung verändert ist und kann somit sowohl zur Über- als auch zur Unterschätzung des wahren Ausmaßes führen (91, 101). Zu dieser Erkenntnis kommen auch schon Liew et al. bei der Analyse der Blue Mountains Eyes Studie (102). Die Ergebnisse der Auswertungen des arterio-venösen Verhältnisses sind daher auch für diese Doktorarbeit weniger relevant. Der Fokus

soll auf den Erkenntnissen über die retinalen Zentralgefäßäquivalente liegen, da diese weniger verzerrt und biologisch besser erfassbar sind.

5.2 Zusammenhang einer Krebserkrankung im Kindesalter und der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke

Neben Veränderungen der retinalen Gefäßäquivalente liegt ein weiterer Fokus dieser Arbeit auf den potenziellen Veränderungen der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke (pRNFL). Da die Axone innerhalb der Netzhaut nicht myelinisiert sind, stellt die pRNFL eine ideale Struktur dar, um zerebrale Veränderungen mittels optischer Kohärenztomographie möglichst früh zu detektieren (12, 137-139). In unseren Analysen kann bei den Teilnehmern der CVSS-Kohorte im Vergleich zur GHS-Kohorte eine Abnahme der retinalen Nervenfaserschichtdicke festgestellt werden.

Von den 1002 Teilnehmern der CVSS-Studie konnte von 44,8% die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke vermessen werden. Die Ursache für den Ausfall innerhalb der CVSS-Kohorte liegt zum größten Teil darin, dass die Untersuchungen in einem Zeitraum stattfanden, in dem die OCT-Untersuchung im Rahmen der GHS-Studie noch nicht implementiert war und die Untersuchungen der CVSS-Teilnehmer auf der Plattform der Gutenberg Gesundheitsstudie stattfinden.

In der Non-Responder-Analyse zeigt sich ein geringer Unterschied bezüglich der kranialen Bestrahlung, diese wurde in der Non-Responder-Gruppe häufiger durchgeführt.

Im Durchschnitt ist die betrachtete Subkohorte der CVSS-Studie mit Messung $34,24 \pm 5,6$ Jahre alt und zeigt eine Gesamtnervenfaserschichtdicke von $94,6 \pm 11,8 \mu\text{m}$. Hoffmann et al. vermessen dagegen eine durchschnittliche pRNFL von $96,0 \pm 10,3 \mu\text{m}$ bei einem Alter von $58,8 \pm 10,6$ Jahren. Angesichts der physiologischen, altersassoziierten Dickenabnahme spricht dies für eine auffällige Reduktion der pRNFL innerhalb der CVSS-Kohorte.

Eine Sensitivitätsanalyse mit einem 1 zu 1 Matching nach Alter und Geschlecht ist wegen der zu geringen Fallzahl nicht möglich. Da für jede Betrachtung neben der univariaten (Modell 1) auch eine Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärisches Äquivalent (Modell 2)

stattfindet, kann angenommen werden, dass Störeffekte durch die Adjustierung ausgeglichen werden.

Der Vergleich der einzelnen ICC-3-Diagnose-Gruppen mit der GHS-Kohorte ergibt eine Dickenreduktion im univariaten linearen Regressionsmodell für die Gruppen der ZNS-Tumoren, Leukämien, Neuroblastome, Knochentumore, Weichteilsarkome und Nierentumore. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärisches Äquivalent bleibt die Abnahme in allen genannten Gruppen bestehen und wird zusätzlich durch die Gruppe der Keimzelltumore ergänzt. Daher ist davon auszugehen, dass die Reduktion mit der Krebserkrankung im Kindesalter selbst oder mit deren Therapie in Zusammenhang steht. Es ist bekannt, dass beide Faktoren zu neurokognitiven Veränderungen bis hin zur Demenz führen können (siehe Kapitel 2.2.).

Eine Dickenabnahme der nicht myelinisierten Nervenfaserschicht kann in einigen Studien bei neurodegenerativen Erkrankungen, wie bei der Demenz vom Alzheimer Typ, bei der Multiplen Sklerose, der Neuromyelitis optica, dem Morbus Parkinson und bei Migräneerkrankungen, nachgewiesen werden (12-14, 140, 141, 143, 145).

Zudem ist bei einem Überleben einer Krebserkrankung im Kindesalter ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bekannt (42). Hier gilt die Assoziation mit einer thorakalen Bestrahlung beziehungsweise einer dosisabhängigen Anthrazyklin-Therapie (wie Doxorubicin oder Daunoblastin) als gesichert (40, 43, 45). Allerdings konnte bisher kein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie der arteriellen Hypertonie und der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke gefunden werden (74, 76).

Da die Subkohorte der Teilnehmer mit einem Lymphom im Kindesalter keinen Zusammenhang mit der pRNFL aufweist, wurde diese in einem weiteren Modell als Referenzgruppe gewählt. Hier zeigt sich im Vergleich mit den anderen Krebserkrankungsgruppen im univariaten Modell nur noch im Zusammenhang mit den ZNS-Tumoren eine Abnahme der retinalen Nervenfaserschichtdicke. Nach der Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärisches Äquivalent (Modell 2) bleibt diese Assoziation bestehen und wird zusätzlich durch die Gruppe der Knochentumore und Neuroblastome ergänzt. Da alle Krebserkrankungsgruppen innerhalb von Therapieoptimierungsstudien behandelt wurden und die Lymphomgruppe in unserer Analyse keine Reduktion der pRNFL aufweist, verfestigt sich die vorherige Annahme, dass die Krebserkrankung selbst zu neurodegenerativen Schäden führen könnte.

Bei der Gruppe der Neuroblastome beschreiben Laverdière et al. in ihrer Fall-Kontroll-Studie ein kumulatives Langzeitrisiko (nach 20 Jahren) für neurologische Komplikationen (Arm- oder Beinschwächen, epileptische Anfälle, Sensibilitätsstörungen, Tremor oder Gleichgewichtsprobleme) von 29,8% im Vergleich zur Gruppe der gesunden Geschwister (167). Allerdings sind Patienten, die eine multimodalen Therapie erhalten eher von chronischen Gesundheitseinschränkungen betroffen, als solche mit nur einer Operation, was darauf hindeutet, dass auch die Therapie und die Schwere der Erkrankung im Zusammenhang mit den neurologischen Komplikationen stehen.

Bei den ZNS-Tumoren ist die Reduktion der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke durch den Tumor selbst oder auch durch eine operative kraniale Tumorentfernung gut vorstellbar. Kinder nach einem Hirntumor leiden häufiger an neurologischen, intellektuellen, hormonellen und psychosozialen Defiziten (25). Zudem kommt es in der insgesamt recht heterogenen Gruppe, insbesondere bei den Medulloblastomen, in bis zu 20% zu Folgeoplasien (18). Auch Bacci et al. vergleichen OCT-Bilder von 40 an einem Hirntumor erkrankten Kindern vor und knapp 2 Jahre nach einer Chemo- beziehungsweise Strahlentherapie (150). Hier präsentiert sich die peripapilläre retinale Nervenfaserschicht um mehr als 5% reduziert im Vergleich zum unbehandelten Status, unabhängig von der genauen Behandlungsart und vom Tumorprogress. Eine kausale Zuordnung der Abnahme mit der Art der Therapie ist hier ebenfalls nicht möglich.

Zur genaueren Untersuchung findet für die pRNFL der Tumoren des zentralen Nervensystems eine lineare Regressionsanalyse für die verschiedenen angewandten Behandlungsoptionen statt. Hier zeigt sich im univariaten Modell ein positiver Zusammenhang mit Vinkaalkaloiden, kardialer sowie kranialer Bestrahlung, welcher unter der Berechnung des multivariablen Modells mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärischem Äquivalent (Modell 3) nur für Vinkaalkaloide bestehen bleibt. Dies könnte als Indiz dafür gewertet werden, dass die Chemotherapie mittels Vinkaalkaloiden einen gewissen Schutz vor der invasiv wachsenden Tumorerkrankung und ihren Spätschäden bildet. Der positive Zusammenhang im univariaten Modell ist dagegen kritisch zu sehen, da insbesondere das Alter, das Geschlecht und das sphärische Äquivalent die Nervenfaserschichtdicke bekannterweise beeinflussen. Im multivariablen Modell fällt zusätzlich ein negativer Zusammenhang mit Methotrexat auf,

eine Assoziation, die auch bei alleiniger Betrachtung der Patienten mit einer Leukämie im Kindesalter besteht (siehe weiter unten).

Eine weitere Betrachtung gilt dem Einfluss der Therapie auf die globale pRNFL der gesamten CVSS-Kohorte. Es ergibt sich im univariaten Modell, unter Adjustierung für Geschlecht, Alter und sphärischem Äquivalent (Modell 2), sowie in der multivariablen Betrachtung der Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärischem Äquivalent (Modell 3) ein positiver Zusammenhang für die Chemotherapie mittels Anthrazykline, Cyclophosphamid und Methotrexat. Auch für die Anwendung von Asparaginase und Vinkaalkaloiden findet sich im univariaten Modell und unter Adjustierung für Geschlecht, Alter und sphärisches Äquivalent ein positiver Zusammenhang. Im multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärischem Äquivalent ist diese Assoziation für beide Medikamente jedoch nicht mehr nachweisbar. Diese Erkenntnisse sind erstaunlich, da tendenziell bisher eher von einer Dosis- und Chemotherapie abhängigen Neurotoxizität auszugehen war (151).

Dagegen weist die Dicke der pRNFL der CVSS-Kohorte adjustiert für Alter, Geschlecht und sphärischem Äquivalent (Modell 2), sowie im multivariablen Modell 3 mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärischem Äquivalent einen negativen Zusammenhang mit Platinderivaten auf. Diese negative Assoziation besteht in Modell 3 auch für die kraniale Bestrahlung (inkl. Hals).

Um an dieser Stelle durch den zuvor beschriebenen Effekt der ZNS-Tumorgruppe mit der Therapie keine Verfälschung der Ergebnisse zu erlangen, wird in einer weiteren Betrachtung der Einfluss der Therapie auf die pRNFL der CVSS-Kohorte ohne die Gruppe der ZNS-Tumoren berechnet. Anwendung findet wiederum das multivariable Modell mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärischem Äquivalent. Es präsentiert sich ein negativer Zusammenhang für den Einsatz von Platinderivaten, die wegen der seltenen Anwendung in der ZNS-Gruppe allein, dort ausgeschlossen wurden. Auch für die kraniale Bestrahlung zeigt sich die negative Assoziation. Ein positiver Zusammenhang wird nur für die Therapie mittels Cyclophosphamid berechnet. Die Reduktion der pRNFL unter dem Einsatz von Platinderivaten erhärtet die Ergebnisse von Anderson et al., die diesen Zusammenhang ebenfalls beobachten (151). Da es sich dabei allerdings nur um ein Review handelt, welches nur sehr kleine, nicht repräsentative Studien betrachtet, sind hierzu noch weitere Untersuchungen nötig.

Auch sprechen unsere Ergebnisse für einen neurotoxischen Einfluss einer kranialen Bestrahlung auf die pRNFL, wie vielfach beschrieben (5, 6).

Da die Gruppe der Leukämien im Kindesalter die größte Gruppe darstellt und die Ergebnisse der Auswirkung der Therapie auf die pRNFL sehr heterogen sind, wird diese Gruppe ebenfalls separat betrachtet. Auch hier wird das multivariable Modell mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärischem Äquivalent (Modell 3) berechnet. Es zeigt sich ein negativer Effekt der Therapie mittels Anthrazykline, Methotrexat und kranialer Bestrahlung auf die Nervenfaserschichtdicke und ein positiver Zusammenhang für Behandlung mittels Asparaginase und Cyclophosphamid. Die Reduktion der pRNFL unter Methotrexat konnte bereits in der Gruppe der ZNS-Tumoren beobachtet werden. Eine Hochdosistherapie mit Methotrexat fand ab 1986 in der Therapie der Leukämien Anwendung und konnte das Rezidivrisiko im zentralen Nervensystem deutlich verringern (25). Seit den 90ern findet eine sukzessive Verringerung der Dosis statt. Heute wird Methotrexat innerhalb von Therapieoptimierungsstudien in niedriger Dosis eingesetzt sowie zur Prophylaxe und Therapie einer Menigeosis leucaemica intrathekal angewendet (168). Laut Fachinformation kann bei Patienten mit intrathekaler Anwendung oder nach vorausgegangener Schädelbestrahlung, nach einer intravenösen Gabe, über eine Leukenzephalopathie berichtet werden. Bei der Hochdosistherapie gebe es zudem Fälle eines akuten neurologischen Syndroms, welches sich mit Verhaltensanomalien, fokalen sensomotorischen Symptomen und anomalen Reflexen äußerte. Daher ist eine Reduktion der pRNFL wie unserer Ergebnisse zeigen, nach einer Hochdosistherapie gut vorstellbar, insbesondere wenn zusätzlich eine kraniale Bestrahlung stattfindet. Allerdings ist die Einordnung der Ergebnisse schwierig, da wie vorher beschrieben, ein positiver Zusammenhang der pRNFL der gesamten CVSS-Kohorte und Methotrexat besteht.

5.2.1 Zusammenhang einer Krebserkrankung im Kindesalter und den Sektoren der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht

Da die Nervenfaserschichtdicke innerhalb ihrer 6 Sektoren sehr variiert, kommt auch hierfür eine Assoziationsanalyse zur Anwendung. Es wird für jeden Bereich der pRNFL der CVSS-

Kohorte als abhängige Variable ein multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und sphärischem Äquivalent berechnet.

Die kraniale Bestrahlung (inklusive Hals) zeigt in allen Sektoren, außer dem temporal inferioren, einen Zusammenhang mit der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht. Diese Beobachtung legt nahe, dass pRNFL im temporal inferioren Sektor am robustesten gegenüber der Bestrahlung zu sein scheint. Allerdings ist die Sektormessung wesentlich anfälliger für weitere Einflussfaktoren wie Papillengröße oder Refraktion.

Der temporal inferiore Bereich, sowie der temporal superiore, zählen zu den typischen Lokalisationen für eine Glaukomerkrankung. Hier befinden die meisten Axonen der Ganglienzellen, daher ist die Dicke der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht in diesen Sektoren am größten. Viele Studien beschreiben, dass Unregelmäßigkeiten der pRNFL hier am auffälligsten erscheinen (8, 69-73, 169).

Dagegen sei die peripapilläre retinale Nervenfaserschicht laut Kroll im temporalen Gebiet fast immer am dünnsten (62). Rebolleda et al. beschreiben, dass dieser Bereich bei neurodegenerativen Erkrankungen daher typischerweise betroffen sei (146). In unserer Auswertung weist die pRNFL hier eine Abnahme für die Anwendung von Asparaginase und eine positive Assoziation bei der Therapie mittels Anthrazyklinen, Cyclophosphamid und der kranialen Bestrahlung auf.

Im nasal superiores Sektor findet sich eine positive Assoziation mit den Vinkaalkaloiden und eine negative mit den Platinderivaten. Diese beiden Medikamente zeigen mit keinem anderen Sektor einen Zusammenhang. Dagegen präsentiert sich unter der Anwendung von Anthrazyklinen, wie vorher bereits beobachtet, im gesamten temporalen Bereich (temporal inferior, temporal und temporal superior) eine positive Assoziation. Auch Cyclophosphamid weist im temporalen und Methotrexat im temporal superiores Bereich einen Zusammenhang mit einer stärkeren pRNFL-Schicht auf.

Asparaginase führt dagegen zu einer Abnahme im temporal inferioren sowie temporalen Bereich und Ifosfamid allein im nasalen Bereich der pRNFL.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke durch viele Faktoren beeinflusst wird. Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine Krebserkrankung im Kindesalter zu ihrer Reduktion führt. Für die Beurteilung des Einflusses der verschiedenen ICC-3-Diagnosegruppen und der verschiedenen

Therapieoptionen ist dagegen noch Forschung von Nöten, um die Zusammenhänge besser zu verstehen.

Die Therapie mittels Platinderivaten präsentiert in unseren Berechnungen einen stabilen negativen Einfluss auf die pRNFL-Dicke, bei allen anderen betrachteten Chemotherapeutika ist der Effekt dagegen nicht in allen Betrachtungen zu finden und von verschiedenen Faktoren abhängig.

Neben der optischen Kohärenztomographie stellt auch das MRT eine Möglichkeit da, das Fortschreiten neurodegenerativer Erkrankungen zu beobachten. Mutlu et al. fanden heraus, dass eine reduzierte RNFL-Dicke mit einer Reduktion der grauen und weißen Gehirnschicht im MRT verbunden ist (170). Die Bildgebung mittels OCT erweist sich mit ihrer hohen räumlichen Auflösung als empfindlicher als mittels MRT (151). Zudem ist die OCT-Bildgebung kostengünstiger, schneller und hat weniger Ausschlusskriterien in Bezug auf die Teilnehmer. Dennoch könnte eine Bildgebung mittels MRT zur besseren Einordnung unserer Erkenntnisse sicherlich interessant sein. Insgesamt deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass die Vermessung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke als früheres Surrogatparameter für eine Neurodegeneration nach einer Krebserkrankung im Kindesalter dienen könnte.

5.3 Limitationen der Studie

5.3.1 Limitationen des Studiendesigns

Trotz großer Sorgfalt sind auch bei dieser Fall-Kontroll-Studie einige limitierende Faktoren zu nennen, die zu Ergebniseinschränkungen führen.

Die Probanden, die in dieser Dissertation betrachtet werden, wurden aus ganz Deutschland rekrutiert und beziehen sich im Rahmen der CVSS-Studie auf Überlebende einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter und im Rahmen der GHS-Studie auf eine bevölkerungsbasierte Kohorte aus den Kreisen Mainz und Mainz-Bingen. Trotz örtlicher Einschränkung sind die gewonnenen Erkenntnisse annähernd auf die deutsche Bevölkerung (GHS) und die Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter in Deutschland (CVSS)

übertragbar, auch da bundesweit das gleiche therapeutische Vorgehen angewandt wird. Einbezogen wurden Patienten, die dem Deutschen Kinderkrebsregister gemeldet sind und sich für die Teilnahme bereit erklärten. Ein gewisser „Survival- und Selection-Bias“ (Verzerrung zugunsten der Überlebenden und der Auswahl) ist dabei nicht zu vermeiden, da bedingt durch frühzeitiges Versterben, aber auch durch eine zu schwere körperliche oder/und geistige Behinderung sehr kranke Personen nicht an der Studie teilnehmen konnten. Auch im Rahmen der bevölkerungsbasierten GHS ist mit einer gewissen Verzerrung durch Unterrepräsentation sehr kranker, nicht zur Teilnahme fähiger Personen zu rechnen. In beiden Gruppen fand eine etwa 6-stündige Untersuchung im Studienzentrum statt, auch wird eine gewisse Kenntnis der deutschen Sprache zur Beantwortung der Fragebögen vorausgesetzt, was ebenfalls zu einer gewissen Selektion der Teilnehmer führt. Die Bewertung der gefundenen Ergebnisse wird durch die Heterogenität der CVSS-Gruppe, bedingt durch die unterschiedlichen ICC3-Diagnosen und Behandlungsansätze erschwert. Um weitere wissenschaftliche Erkenntnisse zu erlangen, wäre zudem ein prospektives Studiendesign mit einer homogenen Krebsdiagnose und Behandlung hilfreich, was jedoch bei einer seltenen Erkrankung, wie der Krebserkrankung im Kindesalter, schwierig umzusetzen ist, insbesondere da die überwiegende Mehrzahl der Kinder in Therapieoptimierungsstudien eingeschlossen werden. Zudem könnten OCT-Scans und Fundusfotografien von mehreren Zeitpunkten vor, während und nach der Behandlung longitudinale Untersuchungen ermöglichen, um zeitliche Veränderungen zu bestimmen.

5.3.2 Limitationen der ophthalmologischen Untersuchungen

Als Limitierung der Fundusfotografien und der OCT-Scans gilt es anzumerken, dass nicht alle Aufnahmen der Teilnehmer auswertbar waren. Teilweise konnte keine Untersuchungen durchgeführt werden oder waren diese von mangelhafter Qualität.

Ausschlaggebend für eine gute Qualität der Fundusfotografien ist die richtige Fokussierung, die korrekte Fixation des Probanden und eine gute Belichtung. Dahingehend wurden die medizinischen Fachangestellten im Vorfeld der Untersuchungen geschult und die Durchführung im Untersuchungsverlauf regelmäßig kontrolliert. Ein weiterer Grund für

fehlende Aufnahmen und inadäquate Bildqualität könnte durch das enge Zeitfenster von 25 Minuten pro Teilnehmer für alle Augenuntersuchungen bedingt sein. Um dennoch die Qualitätseinschränkungen durch die Verwendung schlechter Aufnahmen zu minimieren, wurde für die retinale Gefäßanalyse ein Graduierungs-System eingeführt und nur gut bewertete Aufnahmen vermessen.

Des Weiteren fand zur Vereinheitlichung und Vergleichbarkeit der Messungen eine Einweisung der Doktorandin in die Nutzung von VesselMap II® unter der Anwendung des Leitfadens „Kriterien zum Vorgehen bei der Gefäßmarkierung“ (siehe Kapitel 3.5.3) statt. Alle fraglichen Ergebnisse wurden zudem mit einem Supervisor besprochen. Da es sich aber dennoch um eine Einfachauswertung handelt, ist von einer gewissen Messungengenauigkeit auszugehen, was die Retest-Reliabilität anzeigt. Insgesamt ergibt sich eine gute Retest-Reliabilität sowohl für die Intra- als auch für die Inter-Rater-Reliabilität. Die Intra-Rater-Reliabilität weist für die Messungen der retinalen Gefäßäquivalente jeweils einen Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) von 0,87 auf, für das arterio-venöse Verhältnis wird ein Wert von ICC=0,62 berechnet. Die Inter-Rater-Reliabilität zeigt mit ICC-Werten zwischen 0,83 und 0,95 ebenfalls gute Ergebnisse.

Auch bezüglich der Vermessung der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht finden sich in der Studie verschiedene Limitierungen.

So sind bestimmte Faktoren bekannt, die zu einer Messungengenauigkeit führen können, wie beispielsweise optische Störungen im Sinne von Hornhaut- oder Glaskörpertrübungen. Aber auch Benetzungstörungen des Auges können die Aufnahme negativ beeinflussen, weswegen die Teilnehmer aufgeklärt wurden, dass bei trockenen Augen jederzeit ein Blinzeln erlaubt sei (siehe Kapitel 3.6). Artefakte können ebenso durch mangelnde Signalstärke oder unsachgemäße Platzierung des Messkreises entstehen. Aber auch vireoretinale oder choroidale Veränderungen wie epiretinale Membranen, fokale Abhebungen des retinalen Pigmentepithels oder retinale Gefäße, welche die Lichteindringtiefe reduzieren, können zu Messverfälschungen führen. Diese Fehler wurden durch eine spätere manuelle Kontrolle der Bilder berichtigt und fehlerhafte Aufnahmen wurden ausgeschlossen. Zudem findet in allen Modellen eine Adjustierung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke bezüglich der beeinflussenden Faktoren wie sphärisches Äquivalent, Alter und Geschlecht statt.

6 Zusammenfassung

Diese Dissertation thematisiert den Zusammenhang von Netzhautveränderungen nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter und deren Chemo- oder Bestrahlungstherapie. Insbesondere bei Kindern mit noch unreifen Organen, können Bestrahlungen oder/und Chemotherapie, sowie die Krebserkrankung selbst, zu umfassenden Schäden führen. Diese können zu einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil, zum Verlust kognitiver Fähigkeiten, zur Entstehung einer Demenz oder zu einem erhöhten Schlaganfallrisiko beitragen. Da sich die Retina und das Gehirn durch ihren gemeinsamen embryonalen Ursprung in vielen Eigenschaften ähneln, wird in dieser Arbeit betrachtet, inwieweit sich subklinische Veränderungen bereits an der Netzhaut zeigen. Außerdem ermöglicht die Betrachtung der Netzhaut die Mikrovaskularisation des menschlichen Körpers nicht-invasiv zu untersuchen und zu quantifizieren.

Hierzu wurden Fundusfotografien und Nervenfaserschichtdickenmessungen von Teilnehmern der „Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer“ (CVSS)-Studie ausgewertet und mit Daten der bevölkerungsbasierten Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) verglichen.

Die Ergebnisse zeigen sowohl bezüglich des retinalen Zentralarterien- als auch das Zentralvenenäquivalentes (CRAE, CRVE) eine Reduktion innerhalb der CVSS- im Vergleich zur GHS-Kohorte. Der Zusammenhang zwischen einer Abnahme des CRAEs mit kardiovaskulären Faktoren, wie der arteriellen Hypertonie, mit einer neurokognitiven Beeinträchtigung wie bei einer Demenz, oder auch mit vegetativen Faktoren wie Stress, wurde bereits in einigen Studien beschrieben. Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen und deutet auf das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von Personen mit einer Krebserkrankung im Kindesalter hin. Dagegen wird bezüglich des CRVEs häufig von keiner Veränderung oder einer Zunahme berichtet. Durch die gleichgerichtete Abnahme beider Gefäßäquivalente in unserer Berechnung weist das Verhältnis beider (AVR) keine Veränderung auf.

Die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke (pRNFL) zeigt sich in der CVSS-Kohorte ebenfalls reduziert. Dies ist mit der Erkenntnis vereinbar, dass Chemo- und Bestrahlungstherapie zu zerebralen Veränderungen führen können und, wie auch bei anderen neurokognitiven Erkrankungen, die Nervenfaserschichtdicke negativ beeinflussen.

Daher könnten zukünftig pRNFL-Messungen als Surrogat-Parameter für eine Neurodegeneration nach einer Krebserkrankung genutzt werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Kaatsch P GD, Spix C. Deutsches Kinderkrebsregister. Jahresbericht 2017 Annual Report (1980-2016). Jahresbericht. Deutsches Kinderkrebsregister am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2018.
2. Zheng HC, Onderko L, Francis SA. Cardiovascular Risk in Survivors of Cancer. *Current Cardiology Reports*. 2017;19(7):64.
3. Scholz-Kreisel P, Spix C, Blettner M, Eckerle S, Faber J, Wild P, et al. Prevalence of cardiovascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric blood & cancer*. 2017;64(7).
4. Faber J, Wingerter A, Neu MA, Henninger N, Eckerle S, Munzel T, et al. Burden of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in childhood cancer survivors: data from the German CVSS-study. *European heart journal*. 2018;39(17):1555-62.
5. Welzel G, Wenz F, Hermelink K. Gedächtnisstörungen nach Strahlen- und Chemotherapie. In: Bartsch T, Falkai P, editors. *Gedächtnisstörungen: Diagnostik und Rehabilitation*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 300-12.
6. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Huang S, Ness KK, Leisenring W, et al. Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(13):946-58.
7. Kawasaki R, Cheung N, Wang JJ, Klein R, Klein BE, Cotch MF, et al. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of hypertension*. 2009;27(12):2386-93.
8. Schuster AK, Fischer JE, Vossmerbaeumer U. A retinal snap shot may indicate individual risk for cardiovascular disease - the MIPH Eye&Health Study. *International Journal of Cardiology*. 2015;180:30-3.
9. Ponto KA, Werner DJ, Wiedemer L, Laubert-Reh D, Schuster AK, Nickels S, et al. Retinal vessel metrics: normative data and their use in systemic hypertension: results from the Gutenberg Health Study. *Journal of hypertension*. 2017;35(8):1635-45.
10. De Jong FJ, Schrijvers EM, Ikram MK, Koudstaal PJ, de Jong PT, Hofman A, et al. Retinal vascular caliber and risk of dementia: the Rotterdam study. *Neurology*. 2011;76(9):816-21.
11. Jinnouchi H, Kitamura A, Yamagishi K, Kiyama M, Imano H, Okada T, et al. Retinal Vascular Changes and Prospective Risk of Disabling Dementia: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2017;24(7):687-95.

12. Thomson KL, Yeo JM, Waddell B, Cameron JR, Pal S. A systematic review and meta-analysis of retinal nerve fiber layer change in dementia, using optical coherence tomography. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*. 2015;1(2):136-43.
13. Feng YF, Guo H, Huang JH, Yu JG, Yuan F. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Changes in Migraine: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Current eye research*. 2016;41(6):814-22.
14. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2017;16(10):797-812.
15. Niemeyer C, Eggert A. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Berlin: Springer; 2018.
16. Grabow D, Kaiser M, Hjorth L, Byrne J, Alessi D, Allodji RS, et al. The PanCareSurFup cohort of 83,333 five-year survivors of childhood cancer: a cohort from 12 European countries. *European Journal of Epidemiology* 2018;33(3):335-49.
17. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. *International Classification of Childhood Cancer, third edition*. *Cancer*. 2005;103(7):1457-67.
18. Erdmann F KP, Grabow D, Spix C. *Deutsches Kinderkrebsregister, Jahresbericht 2019 (1980-2018) Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2020*.
19. Eppinger M, Müller M., *Pädiatrie für Studium und Praxis - 2017/18*. 3. Aufl. ed. Breisach 2016.
20. Claviez A, Creutzig U. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Hodgkin-Lymphom 025/012*. AWMF registernummer 025/012.2018 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-012l-S1_Hodgkin_Lymphom_2019-01.pdf].
21. Wermann WK, Gökbuget N. Die akute lymphatische Leukämie – Diagnostik, Subgruppen und Therapien. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2018;143(18):1311-7.
22. Escherich G, Schrappe M, Creutzig U. S1-Leitlinie 025/014: Akute lymphoblastische-(ALL) Leukämie im Kindesalter 2016 [17]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014l_S1_Akute_lymphoblastische_Leukaemie_ALL_2016-04.pdf.
23. Leonard JP, Martin P, Roboz GJ. Practical Implications of the 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid and Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(23):2708-15.
24. Henze G. 20 Jahre Studien zur Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL-REZ BFM). *WIR Informationsschrift der Aktion für krebskranke Kinder eV (Bonn)* 2004, 3: 13. 2004;3.

25. Creutzig UH, Günter; Bielack, Stefan; Herold, Ralf; Kaatsch, Peter; Klussmann, Jan-Henning; Graf, Norbert; Reinhardt, Dirk; Schrappe, Martin; Zimmermann, Martin; Jürgens, Heribert. Krebserkrankung bei Kindern: Erfolgreich durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. *Deutsches Ärzteblatt* 2003; 100: A 842–852 (Heft 13). 2003.
26. Rutkowski S, Trollmann R, Korinthenberg R, Warmuth-Metz M, Weckesser M, Krauss J, et al. S1-Leitlinie 025/022: Leitsymptome und Diagnostik der ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter 2016 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-022I_S1_ZNS-Tumoren_Kinder_Jugendliche_2016-09.pdf].
27. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2016;131(6):803-20.
28. Oyharcabal-Bourden V, Kalifa C, Gentet JC, Frappaz D, Edan C, Chastagner P, et al. Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy: a French Society of Pediatric Oncology Study. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(21):4726-34.
29. Burkhardt B, Klapper W, Kontny U, Maecker-Kolhoff B, Trümper L, Wößmann W. S1-Leitlinie 025/013: Non-Hodgkin-Lymphome im Kindes- und Jugendalter 2017 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-013I_S1_Non-Hodgkin-Lymphome_NHL_2017-05.pdf].
30. Bramswig JH, Hoornig-Franz I, Riepenhausen M, Schellong G. The Challenge of Pediatric Hodgkin's Disease-Where is the Balance Between Cure and Long-Term Toxicity?: A report of the West German multicenter studies DAL-HD-78, DAL-HD-82 and DAL-HD-85. *Leukemia & Lymphoma*. 1990;3(3):183-93.
31. Armenian SH, Landier W, Hudson MM, Robison LL, Bhatia S, Survivorship COG, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: survivorship and outcomes. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(6):1063-8.
32. Niemeyer C, Flotho C, Koletzko B, Harnack G-A. *Krebserkrankungen. Kinder-und Jugendmedizin*. 14 ed: Springer; 2013. p. 295-323.
33. Armenian SH, Robison LL. Childhood cancer survivorship: an update on evolving paradigms for understanding pathogenesis and screening for therapy-related late effects. *Current Opinion in Pediatrics* 2013;25(1):16-22.
34. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(14):2328-38.
35. Feijen EA, Font-Gonzalez A, van Dalen EC, van der Pal HJ, Reulen RC, Winter DL, et al. Late Cardiac Events after Childhood Cancer: Methodological Aspects of the Pan-European Study PanCareSurFup. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162778.

36. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chemaitilly W, Krull KR, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA*. 2013;309(22):2371-81.
37. Scholz-Kreisel P, Kaatsch P, Spix C, Schmidberger H, Marron M, Grabow D, et al. Second Malignancies Following Childhood Cancer Treatment in Germany From 1980 to 2014. *Deutsches Ärzteblatt International* 2018;115(23):385-92.
38. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME, Jr., Ruccione K, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(13):3163-72.
39. Gibson TM, Li Z, Green DM, Armstrong GT, Mulrooney DA, Srivastava D, et al. Blood Pressure Status in Adult Survivors of Childhood Cancer: A Report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2017;26(12):1705-13.
40. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;339:b4606.
41. Hawkins MM, Kingston JE, Kinnier Wilson LM. Late deaths after treatment for childhood cancer. *Archives of Disease in Childhood* 1990;65(12):1356-63.
42. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31(29):3673-80.
43. Nathan PC, Amir E, Abdel-Qadir H. Cardiac Outcomes in Survivors of Pediatric and Adult Cancers. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(7):871-80.
44. Van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, van Dijk IW, Kok WE, Geskus RB, et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(13):1429-37.
45. Pfizer. Fachinformation Daunoblastin Rote Liste2020 [07.02.2021]. Available from: <https://www.rote-liste.de/suche/praep/21404/Daunoblastin%C2%AE%2020%20mg%20Pulver%20zur%20Herstellung%20einer%20Infusions-%20oder%20Injektionsl%C3%B6sung>.
46. Soussain C, Ricard D, Fike JR, Mazeron J-J, Psimaras D, Delattre J-Y. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *The Lancet*. 2009;374(9701):1639-51.
47. Cheung YT, Brinkman TM, Li C, Mzayek Y, Srivastava D, Ness KK, et al. Chronic Health Conditions and Neurocognitive Function in Aging Survivors of Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(4):411-9.

48. El-Fayech C, Haddy N, Allodji RS, Veres C, Diop F, Kahlouche A, et al. Cerebrovascular Diseases in Childhood Cancer Survivors: Role of the Radiation Dose to Willis Circle Arteries. *International Journal of Radiation, Oncology, Biology, Physics*. 2017;97(2):278-86.
49. Kirsch J. Brust-, Bauch- und Beckeneingeweide: Hals, Kopf, Sinnes- und Nervensystem: 17 Kopf. In: Kirsch J, May CA, Lorke D, Winkelmann A, Schwab W, Herrmann G, et al., editors. *Taschenlehrbuch Anatomie*. 1. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2011.
50. Sachsenweger M. Duale Reihe Augenheilkunde. In: Sachsenweger M, editor. *Duale Reihe Augenheilkunde*. 2. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2003.
51. Lang GE, Lang GK. Netzhaut (Retina). In: Lang GK, Esser J, Gareis O, Lang GE, Lang SJ, Recker D, et al., editors. *Augenheilkunde*. 5., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2014.
52. Bergua A. Retina. *Das menschliche Auge in Zahlen 2017*. p. 99-113.
53. Langenbacher A. Optik und Refraktion. In: Lang GK, Lang GE, editors. *Augenheilkunde essentials*. 1. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2015.
54. Coupland SE, Bechrakis N, Kellner U. Retina Allgemeiner Teil. In: Kellner U, Wachtlin J, editors. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 1. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2008.
55. Lang GE. *Augenheilkunde essentials*. In: Lang GK, Lang GE, editors. *Augenheilkunde essentials*. 1. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2015.
56. Brand-Saberi B, Ulfing N. Sinnesorgane: Auge und Ohr. In: Ulfing N, Brand-Saberi B, editors. *Kurzlehrbuch Embryologie*. 3., aktualisierte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2017.
57. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. A Kopf und Hals. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH, editors. *Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 5. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2018.
58. Graß S. Embryologie der Orbita und des Auges sowie seiner Anhangsgebilde. In: Welkoborsky H-J, Wiechens B, Hinni ML, editors. *Orbita*. 1. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2015.
59. Moore KL, Persaud TVN, Torchia C. *Embryologie : Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik 2013*.
60. Scammon RE, Wilmer HA. Growth of the components of the human eyeball: li. comparison of the calculated volumes of the eyes of the newborn and of adults, and their components. *Archives of Ophthalmology*. 1950;43(4):620-37.
61. Jonas JB, Schneider U, Naumann G., Ophthalmology E. Count and density of human retinal photoreceptors. 1992;230(6):505-10.
62. *Augenärztliche Untersuchungsmethoden : 106 Tabellen*. In: Kroll P, editor. 3., vollst. überarb. u. erw. Aufl. ed. Stuttgart u.a.2008.

63. Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *Journal of Anatomy*. 2005;206(4):319-48.
64. Grehn F. Netzhaut. In: Berlin S, editor. *Augenheilkunde*. Springer, Berlin, Heidelberg 2012. p. 213-54.
65. Hoyt WF, Newman NM. The earliest observable defect in glaucoma? *Lancet (London, England)*. 1972;1(7752):692-3.
66. Jonas JB, Muller-Bergh JA, Schlotzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Histomorphometry of the human optic nerve. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1990;31(4):736-44.
67. Varma R, Skaf M, Barron E. Retinal nerve fiber layer thickness in normal human eyes. *Ophthalmology*. 1996;103(12):2114-9.
68. Sung KR, Kim DY, Park SB, Kook MS. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1264-70, 70.e1.
69. Hoffmann EM, Schmidtman I, Siouli A, Schuster AK, Beutel ME, Pfeiffer N, et al. The distribution of retinal nerve fiber layer thickness and associations with age, refraction, and axial length: the Gutenberg health study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* 2018.
70. Khawaja AP, Chan MP, Garway-Heath DF, Broadway DC, Luben R, Sherwin JC, et al. Associations with retinal nerve fiber layer measures in the EPIC-Norfolk Eye Study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(7):5028-34.
71. Rougier MB, Korobelnik JF, Malet F, Schweitzer C, Delyfer MN, Dartigues JF, et al. Retinal nerve fibre layer thickness measured with SD-OCT in a population-based study of French elderly subjects: the Alienor study. *Acta ophthalmologica*. 2015;93(6):539-45.
72. Wang YX, Pan Z, Zhao L, You QS, Xu L, Jonas JB. Retinal nerve fiber layer thickness. The Beijing Eye Study 2011. *PLoS One*. 2013;8(6):e66763.
73. Cubuk M, Sahinoglu-Keskek N, Keskek SO. Retinal nerve fiber layer thickness in a healthy Turkish population measured by optical coherence tomography. *Annals of Saudi medicine*. 2016;36(6):409-13.
74. Schuster AK, Fischer JE, Vossmerbaeumer C, Vossmerbaeumer U. Determinants of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness regarding ocular and systemic parameters - the MIPH Eye&Health Study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* 2016;254(10):2011-6.
75. Wang S, Xu L, Jonas JB, Wong TY, Cui T, Li Y, et al. Major eye diseases and risk factors associated with systemic hypertension in an adult Chinese population: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2373-80.

76. Cheung CY, Chen D, Wong TY, Tham YC, Wu R, Zheng Y, et al. Determinants of quantitative optic nerve measurements using spectral domain optical coherence tomography in a population-based sample of non-glaucomatous subjects. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(13):9629-35.
77. Bendschneider D, Tornow RP, Horn FK, Laemmer R, Roessler CW, Juenemann AG, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in normals measured by spectral domain OCT. *Journal of glaucoma*. 2010;19(7):475-82.
78. Poinosawmy D, Fontana L, Wu JX, Fitzke FW, Hitchings RA. Variation of nerve fibre layer thickness measurements with age and ethnicity by scanning laser polarimetry. *The British journal of ophthalmology*. 1997;81(5):350-4.
79. Girkin CA, McGwin G, Jr., Sinai MJ, Sekhar GC, Fingeret M, Wollstein G, et al. Variation in optic nerve and macular structure with age and race with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2403-8.
80. Leung CK, Mohamed S, Leung KS, Cheung CY, Chan SL, Cheng DK, et al. Retinal nerve fiber layer measurements in myopia: An optical coherence tomography study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006;47(12):5171-6.
81. Knight OJ, Girkin CA, Budenz DL, Durbin MK, Feuer WJ. Effect of race, age, and axial length on optic nerve head parameters and retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD-OCT. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2012;130(3):312-8.
82. Lamparter J, Schmidtmann I, Schuster AK, Siouli A, Wasielica-Poslednik J, Mirshahi A, et al. Association of ocular, cardiovascular, morphometric and lifestyle parameters with retinal nerve fibre layer thickness. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197682.
83. Harwerth RS, Wheat JL. Modeling the effects of aging on retinal ganglion cell density and nerve fiber layer thickness. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology* 2008;246(2):305-14.
84. Muller M, Pavlovic I, Schmack I, Ohrloff C, Kohnen T. [Developments and inventions from Germany : Influence on international ophthalmology]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2017;114(9):781-6.
85. Heimann H. Atlas des Augenhintergrundes:[Angiografie, OCT, Autofluoreszenz und Ultraschall]: Thieme; 2010.
86. HeidelbergEngineering. SPECTRALIS®HRA+OCT Gebrauchsanweisung [07.12.2018]. Available from: <https://business-lounge.heidelbergengineering.com/de/de/products/spectralis/>.
87. Dietze H. Die optometrische Untersuchung. 2. ed. Stuttgart: Thieme; 2015.
88. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *The American journal of the medical sciences*. 1974;268(6):336-45.

89. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *The New England journal of medicine*. 2004;351(22):2310-7.
90. Wong TY, Klein R, Klein BE, Tielsch JM, Hubbard L, Nieto FJ. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Survey of ophthalmology*. 2001;46(1):59-80.
91. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology*. 1999;106(12):2269-80.
92. Parr JC, Spears GF. General caliber of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery. *American Journal of Ophthalmology*. 1974;77(4):472-7.
93. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology*. 2004;111(6):1183-90.
94. Wong TY, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(11):4644-50.
95. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Wong TY, Klein R, et al. Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(7):2900-4.
96. Ikram MK, Witteman JC, Vingerling JR, Breteler MM, Hofman A, de Jong PT. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Rotterdam Study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2006;47(2):189-94.
97. Wong TY, Islam FM, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Castro C, et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(6):2341-50.
98. Büttner M, Schuster AK, Vossmerbäumer U, Fischer JE. Associations of cardiovascular risk factors and retinal vessel dimensions at present and their evolution over time in a healthy working population. *Acta ophthalmologica*. 2020;98(4):e457-e63.
99. Dumitrescu AG, Voinea L, Badarau IA, Paun VA, Schowe M, Ciuluvica R. Update on retinal vascular caliber. *Romanian journal of ophthalmology*. 2017;61(3):171-80.
100. Sun C, Wang JJ, Mackey DA, Wong TY. Retinal vascular caliber: systemic, environmental, and genetic associations. *Survey of ophthalmology*. 2009;54(1):74-95.
101. Ding J, Wai KL, McGeechan K, Ikram MK, Kawasaki R, Xie J, et al. Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data. *Journal of hypertension*. 2014;32(2):207-15.

102. Liew G, Sharrett AR, Kronmal R, Klein R, Wong TY, Mitchell P, et al. Measurement of retinal vascular caliber: issues and alternatives to using the arteriole to venule ratio. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(1):52-7.
103. Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, Wong TY, Klein R, Klein BE. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Current eye research*. 2003;27(3):143-9.
104. Kochli S, Endes K, Infanger D, Zahner L, Hanssen H. Obesity, Blood Pressure, and Retinal Vessels: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141(6).
105. Fercher AF, Mengedoht K, Werner W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Optics letters*. 1988;13(3):186-8.
106. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science (New York, NY)*. 1991;254(5035):1178-81.
107. Schaudig U. Optische Kohärenztomographie. *Der Ophthalmologe*. 2001;98:26-34.
108. Flittinger C. Technische Diagnostik in der Augenheilkunde. 1. Aufl. ed. Bern 2012.
109. Schulze A, Lamparter J, Hoffmann EM. New options of high resolution optical coherence tomography in glaucoma diagnostic. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2009;106(8):702-4, 6-8.
110. Chaber S, Helbig H, Gamulescu M. Time domain OCT versus frequency domain OCT: measuring differences of macular thickness in healthy subjects. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2010;107(1):36-40.
111. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, Lee G, Lin D, Pang CP, et al. Comparison of macular thickness measurements between time domain and spectral domain optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(11):4893-7.
112. Mardin CYJDO. Grundlagen der optischen Kohärenztomographie-basierten Glaukomdiagnostik. 2015;112(8):639-45.
113. Burk A, Burk R. Optische Kohärenztomografie (Optical Coherence Tomography, OCT). In: Burk A, Burk R, editors. *Checkliste Augenheilkunde*. 5. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2014.
114. HeidelbergEngineering. Spectralis: Bildgebungsplattform für Netzhaut und Glaukom [abgerufen am 07.02.2021. Available from: https://media.heidelbergengineering.com/uploads/Products-Downloads/200073-001_SPECTRALIS_Broschure_2015_DE.pdf.]
115. Schuster AK, Fischer JE, Vossmerbaeumer U. Associations of macular thickness in spectral-domain OCT with ocular and systemic cardiovascular parameters - the MIPH Eye & Health Study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2015;253(1):121-5.

116. Downie LE, Hodgson LA, Dsylva C, McIntosh RL, Rogers SL, Connell P, et al. Hypertensive retinopathy: comparing the Keith-Wagener-Barker to a simplified classification. *Journal of hypertension*. 2013;31(5):960-5.
117. Wong TY, Hubbard LD, Klein R, Marino EK, Kronmal R, Sharrett AR, et al. Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study. *The British journal of ophthalmology*. 2002;86(9):1007-13.
118. Lee KE, Klein BE, Klein R, Knudtson MD. Familial aggregation of retinal vessel caliber in the beaver dam eye study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2004;45(11):3929-33.
119. Schnurrbusch UEKW, S. . Fundus hypertonicus; Okuläre Veränderungen bei systemischen Erkrankungen. *Ophthalmologie* (2005) 102: 301. 2005;Volume 102, Issue 3, pp 301–312
120. Spalton DJ, Barnes E, Burk A. *Atlas der klinischen Ophthalmologie*. 3. Aufl. ed. München Jena: Urban & Fischer; 2006.
121. Wong TY, Klein R, Nieto FJ, Klein BE, Sharrett AR, Meuer SM, et al. Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: a population-based case-control study. *Ophthalmology*. 2003;110(5):933-40.
122. Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9288):1134-40.
123. Drobnjak D, Munch IC, Glümer C, Faerch K, Kessel L, Larsen M, et al. Retinal Vessel Diameters and Their Relationship with Cardiovascular Risk and All-Cause Mortality in the Inter99 Eye Study: A 15-Year Follow-Up. *Journal of ophthalmology*. 2016;2016:6138659.
124. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, et al. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2004;45(7):2129-34.
125. Seidemann SB, Claggett B, Bravo PE, Gupta A, Farhad H, Klein BE, et al. Retinal Vessel Calibers in Predicting Long-Term Cardiovascular Outcomes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2016;134(18):1328-38.
126. Owen CG, Rudnicka AR, Welikala RA, Fraz MM, Barman SA, Luben R, et al. Retinal Vasculometry Associations with Cardiometabolic Risk Factors in the European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk Study. *Ophthalmology*. 2019;126(1):96-106.
127. Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ, et al. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American journal of epidemiology*. 1999;150(3):263-70.
128. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Klein BE, et al. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Annals of internal medicine*. 2004;140(4):248-55.

129. Deal JA, Sharrett AR, Albert M, Bandeen-Roche K, Burgard S, Thomas SD, et al. Retinal signs and risk of incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2018.
130. Mueller S, Fullerton HJ, Stratton K, Leisenring W, Weathers RE, Stovall M, et al. Radiation, Atherosclerotic Risk Factors, and Stroke Risk in Survivors of Pediatric Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2013;86(4):649-55.
131. Goto I, Katsuki S, Ikui H, Kimoto K, Mimatsu T. Pathological studies on the intracerebral and retinal arteries in cerebrovascular and noncerebrovascular diseases. *Stroke*. 1975;6(3):263-9.
132. Kawasaki R, Xie J, Cheung N, Lamoureux E, Klein R, Klein BE, et al. Retinal microvascular signs and risk of stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Stroke*. 2012;43(12):3245-51.
133. Yin Wong T. Is retinal photography useful in the measurement of stroke risk? *The Lancet Neurology*. 2004;3(3):179-83.
134. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Klein BE, et al. Prediction of incident stroke events based on retinal vessel caliber: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *American journal of epidemiology*. 2009;170(11):1323-32.
135. Van Aart CJC, Nawrot TS, Sioen I, De Boever P, Zaqout M, De Henauw S, et al. Longitudinal association between psychosocial stress and retinal microvasculature in children and adolescents. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;92:50-6.
136. Zarei R, Anvari P, Eslami Y, Fakhraie G, Mohammadi M, Jamali A, et al. Retinal nerve fibre layer thickness is reduced in metabolic syndrome. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2017;34(8):1061-6.
137. Kwon JY, Yang JH, Han JS, Kim DG. Analysis of the Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *Korean journal of ophthalmology : KJO*. 2017;31(6):548-56.
138. Galetta KM, Calabresi PA, Frohman EM, Balcer LJ. Optical coherence tomography (OCT): imaging the visual pathway as a model for neurodegeneration. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2011;8(1):117-32.
139. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2013;9(1):44-53.
140. Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*. 1986;315(8):485-7.
141. Zabel P, Kaluzny JJ, Wilkosc-Debczynska M, Gebaska-Toloczko M, Suwala K, Kucharski R, et al. Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients with Alzheimer's Disease: A Comparison of Eyes of Patients with Alzheimer's Disease, Primary Open-Angle

- Glaucoma, and Preperimetric Glaucoma and Healthy Controls. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. 2019;25:1001-8.
142. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2001;112(10):1860-7.
143. Garcia-Martin ES, Rojas B, Ramirez AI, de Hoz R, Salazar JJ, Yubero R, et al. Macular thickness as a potential biomarker of mild Alzheimer's disease. Ophthalmology. 2014;121(5):1149-51.e3.
144. Sanchez D, Castilla-Marti M, Rodriguez-Gomez O, Valero S, Piferrer A, Martinez G, et al. Usefulness of peripapillary nerve fiber layer thickness assessed by optical coherence tomography as a biomarker for Alzheimer's disease. Scientific reports. 2018;8:10.
145. Yu JG, Feng YF, Xiang Y, Huang JH, Savini G, Parisi V, et al. Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: a meta-analysis. PLoS One. 2014;9(1):e85718.
146. Rebolleda G, Diez-Alvarez L, Casado A, Sanchez-Sanchez C, de Dompablo E, Gonzalez-Lopez JJ, et al. OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology. Saudi Journal of Ophthalmology 2015;29(1):9-25.
147. Schmid KE, Kornek GV, Scheithauer W, Binder S. Update on Ocular Complications of Systemic Cancer Chemotherapy. Survey of ophthalmology. 2006;51(1):19-40.
148. Whelan KF, Stratton K, Kawashima T, Waterbor JW, Castleberry RP, Stovall M, et al. Ocular late effects in childhood and adolescent cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. Pediatric blood & cancer. 2010;54(1):103-9.
149. Emcure Pharma UK Ltd. Fachinformation CARMUBRIS: Rote Liste; 2013 [updated 15.02.2019]. Available from: <https://imedikament.de/carmubris/fachinformation?doc=0>
150. Bacci GM GM, Lucchesi M, et al. . Periodic assessment with optical coherence tomography in children treated with multimodal therapies for brain tumors. Neuro-Oncology 2016.
151. Anderson DE, Holstein SA, Kedar S. Visual Pathway Degeneration in Chemotherapy-Related Neurotoxicity: A Review and Directions for Future Research. Neuro-Ophthalmology. 2020;44(3):139-47.
152. Homepage der CVSS-Studie <http://www.unimedizin-mainz.de/cvss/uebersicht.html>: Studienbüro der CVSS-Studie Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz; [abgerufen am 21.02.2019]. Available from: <http://www.unimedizin-mainz.de/cvss/uebersicht.html>.
153. Groarke JD. Cardiovascular vulnerability of childhood cancer survivors: time to progress from risk observation to risk modification. European heart journal. 2018;39(17):1563-6.

154. Wild PS, Zeller T, Beutel M, Blettner M, Dugi KA, Lackner KJ, et al. Die Gutenberg Gesundheitsstudie. Bundesgesundheitsblatt. 2012;55(6):824-30.
155. Stephan K. Gutenberg-Gesundheitsstudie: Studienzentrum der Gutenberg-Gesundheitsstudie; 2019 [abgerufen am 19.02.2019]. Available from: <http://www.gutenberg-gesundheitsstudie.de/ghs/willkommen.html>.
156. Hohn R, Kottler U, Peto T, Blettner M, Munzel T, Blankenberg S, et al. The ophthalmic branch of the Gutenberg Health Study: study design, cohort profile and self-reported diseases. PLoS One. 2015;10(3):e0120476.
157. Gutenberg-Gesundheitsstudie der Universitätsmedizin Mainz Letzte Aktualisierung: 23.04.2018 [abgerufen am 26.02.2019]. Available from: <https://www.unimedizin-mainz.de/augenklinik/forschung/zentrum-fuer-ophthalmologische-epidemiologie-und-versorgungsforschung/gutenberg-gesundheitsstudie.html>.
158. Elbaz H, Peto T, Butsch C, Orouji E, Laubert-Reh D, Ponto KA, et al. Prevalence and associations of myelinated retinal nerve fibers; Results From the Population-Based Gutenberg Health Study. Retina (Philadelphia, Pa). 2016;36(12):2364-70.
159. Garhofer G, Bek T, Boehm AG, Gherghel D, Grunwald J, Jeppesen P, et al. Use of the retinal vessel analyzer in ocular blood flow research. Acta ophthalmologica. 2010;88(7):717-22.
160. Imedos GmbH: Gebrauchsanleitung VesselMap 2, Version 3. 02.2006.;[abgerufen am 01.03.2019]. Available from: <https://imedos.com/>
161. HeidelbergEngineering. Die perfekte Aufnahme SPECTRALIS OCT und SPECTRALIS OCT bluepeak: Heidelberg Engineering; [abgerufen am 11.03.2019]. Available from: <https://business-lounge.heidelbergengineering.com/de/de/products/spectralis/bluepeak-module/tutorials/>.
162. Asrani S, Essaid L, Alder BD, Santiago-Turla C. Artifacts in spectral-domain optical coherence tomography measurements in glaucoma. JAMA ophthalmology. 2014;132(4):396-402.
163. Michal M, Wiltink J, Lackner K, Wild PS, Zwiener I, Blettner M, et al. Association of hypertension with depression in the community: results from the Gutenberg Health Study. Journal of hypertension. 2013;31(5):893-9.
164. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. BMJ (Clinical research ed). 2004;329(7457):79.
165. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation: Holoxan Rote Liste: Baxter Oncology GmbH; 2001 [abgerufen am 08.01.2021]. Available from: <https://www.rote-liste.de/suche/praep/26398/Holoxan>.

166. Tröbs RB, Calaminus G. Extrakranielle Keimzelltumoren des Kindes. *Der Onkologe*. 2011;17(11):1032.
167. Laverdière C, Liu Q, Yasui Y, Nathan PC, Gurney JG, Stovall M, et al. Long-term Outcomes in Survivors of Neuroblastoma: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(16):1131-40.
168. Pfizer. Fachinformation: Methotrexat "Lederle" Lösung Rote Liste2019 (abgerufen am 15.01.2021) [Available from: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/001332>]
169. Hoffmann E, Medeiros F, Sample P, Boden C, Bowd C, Bourne R, et al. Relationship Between Patterns of Visual Field Loss and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurements. *American journal of ophthalmology*. 2006;141:463-71.
170. Mutlu U, Bonnemaier PWM, Ikram MA, Colijn JM, Cremers LGM, Buitendijk GHS, et al. Retinal neurodegeneration and brain MRI markers: the Rotterdam Study. *Neurobiology of Aging*. 2017;60:183-91.

8 Anhang

Tabelle 32: Mögliche okuläre Nebenwirkungen von Chemotherapeutika nach Schmid 2006		
Bereich	Nebenwirkung	Zytostatikum
Netzhaut	Pigmentepithelveränderung	Cisplatin (i.v.), Carboplatin (i.a.)
	Makulopathien	Carboplatin (i.v.), Doxorubicin (i.v.), Tamoxifen (p.o.)
	Makulaödem	Cyarabin (i.v.), Methotrexat (i.a.), Tamoxifen (p.o.)
	Pigmentepithelverschiebungen	Cisplatin, Methotrexat
	Zentralarterienverschluss	Cisplatin (i.a.), Etoposid (i.a.), Carmustin (i.a.)
	Retinale Blutungen	Chlorambucil (i.v.), Carmustin (i.a.), Tamoxifen (p.o.)
	Gefäßverengungen	Carmustin (i.a.)*¹
	Harte Exsudate	Carmustin (i.v. und i.a.)
	Cotton wool spots	Carmustin (i.v.+ i.a.), Cyarabin (i.v.)
	Neovaskularisationen	Cyarabin (i.v.)
Nervus opticus	Papillenödem	Cisplatin (i.v.)
	Retrobulbärneuritis	Cisplatin (i.v.), Carboplatin (i.v.), Carmustin (i.v.+ i.a.), Fludarabin (i.v.), Tamoxifen (p.o.)
	Opticusneuropathie	Methotrexat (i.a.), Paclitaxel (i.v.), Pflanzliche Alkaloide (i.v.), Carboplatin (i.v.), Cyarabin (i.a.)
Gehirnnerven III-VI	Supprimierter vestibulo-oculärer-Reflex	Cisplatin (i.a.)
	Lähmungen	Pflanzliche Alkaloide (i.v.)
	Ptosis	Oxaliplatin (i.v.), Pflanzliche Alkaloide(i.v.)
	Blepharospasmus	5-FU (i.v.)
	Periphere Hypererregbarkeit	Oxaliplatin (i.v.)
	Okulomotoriusveränderungen	5-FU (i.v.)
Zentralen Nervensystem	Vorrübergehenden Rindenblindheit	Cisplatin (i.v.), Carboplatin (i.v.), Fludarabine (i.v.), Pflanzliche Alkaloide (i.v.)
	Vorrübergehende Hemianopsie	Cisplatin (i.v.)
	Spontaner Nystagmus	Cispaltin (i.a.), 5-FU (i.v.)
	Fokale Demyelinisierung des N. opticus	Carmustin (i.a.), Methotrexat (i.t.)

Anhang

Visus	Verschwommenes Sehen	Cisplatin (i.v.), Carboplatin (i.v.), Cyclophosphamid (i.v.), Ifosfamid (i.v.), Busulfan (i.v.), Carmustin (i.v. und i.a.), Cyarabin (i.v.), 5-FU (i.v.), Methotrexat (i.v.), Mitomycin C (i.v.)
	Vermindertes Farbsehen	Cisplatin(i.v.), Pflanzliche Alkaloide (i.v.)
	Visusverminderung	Cisplatin (i.v.), Capecitabine (p.o.), Fludarabin (i.v.), Paclitaxel (i.v.), Pflanzliche Alkaloide (i.v.), Tamoxifen (p.o.), Carmustin (i.v. und i.a.), Cyarabin (i.a.), 5-FU (i.a.)
	Diplopie	Chlorambucil (i.v.), 5-FU iv. (i.v.), Fludarabin (i.v.)
	Photophobie	Cytarabin (i.v.), 5-FU (i.v.), Methotrexat (i.v.)
	Photopsien	Paclitaxel (i.v.)
	Nyktalopie	Pflanzliche Alkaloide (i.v.)

Sys = Systemische Verabreichung, **i. v.** = intravenös, **i. a.** = intra-arteriell, **p.o.** = per oral

Quelle: nach Schmidt 2006 (147)

*¹ Carmustin als mögliche Ursache für Gefäßverengungen, in der CVSS-Studie allerdings nicht als Therapieoptionen aufgeführt

Tabelle 33: Vergleich der CVSS-Subkohorte mit Netzhautgefäßmessung nach ICCC-3- Krebserkrankungsgruppen

Variable	Leukämie (364)	ZNS-Tumor (104)	Neuro- blastom (88)	Nieren- tumor (67)	Knochen- tumor (66)	Weichteil- sarkom (60)	Keimzell- tumor (45)	Lymphom (23)	Andere (20)	GHS-Gruppe
Geschlecht (Frauen)	46,7% (170)	46,2% (48)	33,0% (29)	58,2% (39)	43,9% (29)	43,3% (26)	37,8% (17)	60,9% (14)	35,0% (7)	50,0% (833)
Alter (Jahre)	33,8± 5,2	35,3± 5,1	37,1± 4,3	32,4± 4,2	29,0± 3,5	34,4± 6,6	40,1± 4,7	33,0± 7,6	30,6± 6,5	43,4± 4,3
Ophthalmologische Parameter										
CRAE* ¹	180± 17	176± 19	177± 18	183± 17	179± 18	182± 20	177± 16	189± 20	184± 15	182± 17
CRVE* ²	207± 17	204± 19	207± 18	213± 15	211± 14	211± 14	206± 15	213± 15	218± 19	213± 17
AVR* ³	0,87± 0,08	0,86± 0,07	0,85± 0,08	0,86± 0,07	0,85± 0,07	0,86± 0,08	0,86± 0,07	0,89± 0,07	0,85± 0,08	0,86± 0,07
Intraokularer Druck [mmHg]	14,42± 2,67	14,04± 2,96	14,39± 2,62	14,37± 2,77	14,49± 2,42	14,48± 2,42	15,10± 3,50	14,24± 3,73	14,18± 3,35	13,86± 2,59
SE* ⁴ [dpt]	-0,94 (-2,3/ -0,3)	-1,16 (-2,1/-0,3)	-0,66 (-1,6/-0,2)	-0,69 (-1,2/-0,1)	-0,78 (-1,8/-0,3)	-0,69 (-1,50/-0,19)	-0,81 (-3,1/-0,1)	-0,38 (-1,6/-0,02)	-0,97 (-2,1/-0,1)	-0,56 (-1,8/0,1)

Anhang

Achsenlänge [mm]	24,0±1,2	23,8±1,3	23,9±1,1	23,9±1,0	23,7±0,9	23,7±1,1	24,1±1,1	23,6±1,2	23,8±1,4	23,9±1,2
SB Katarakt* ⁵	3,3% (12)	1,0% (1)	1,1% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	4,3% (1)	0% (0)	0,3% (5)
SB Glaukom* ⁵	0,8% (3)	1,9% (2)	1,1% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0,4% (7)
SB trockene Augen* ⁵	0% (0)	1,0% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Systemische Parameter										
Bluthochdruck	20,7% (75)	23,1% (24)	33,0% (29)	19,4% (13)	21,2% (14)	35,0% (21)	42,2% (19)	8,7% (2)	5,0% (1)	28,1% (469)
SBP [mmHg] * ⁶	122,5± 12,6	124,0± 15,1	126,4± 13,2	121,8± 11,9	124,4± 11,9	120,7± 15,0	123,1± 11,3	123,6± 10,3	118,5± 8,0	125,1± 14,2
DBP [mmHg] * ⁷	79,4± 8,8	80,6± 10,4	83,0± 9,2	79,5± 7,3	80,6± 9,5	80,4± 10,5	81,4± 8,5	78,6± 6,3	76,0± 6,9	82,3± 9,1
MAP [mmHg] * ⁸	93,7± 9,4	95,1± 11,3	97,5± 10,0	93,6± 8,3	95,2± 9,7	93,8± 11,5	95,3± 8,9	93,6± 7,2	90,1± 6,0	96,5± 10,3
Antihypertensiva	8,5% (31)	3,8% (4)	8,0% (7)	7,5% (5)	6,1% (4)	15,3% (9)	22,2% (10)	0% (0)	0% (0)	8,6% (143)

Anhang

Antineoplastische Behandlung										
Chemotherapie	100,0% (364)	35,5% (27)	100,0% (88)	92,5% (62)	75,0% (48)	94,8% (55)	100,0% (45)	73,9% (17)	50,0% (9)	0% (0)
Radiotherapie	70,7% (251)	59,8% (49)	61,9% (52)	42,1% (24)	25,0% (16)	51,8% (29)	33,3% (15)	17,4% (4)	33,3% (6)	0% (0)
Bestrahlung des Kopfes oder Halses	99,6% (250)	97,9% (47)	96,2% (50)	0% (0)	6,7% (1)	48,3% (14)	0% (0)	50,0% (2)	100,0% (4)	0% (0)
Bestrahlung des ganzen Körpers	4,8% (12)	0% (0)	1,9% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Kardiale Bestrahlung	7,2% (18)	66,7% (32)	21,2% (11)	45,8% (11)	46,7% (7)	17,2% (5)	20,0% (3)	75,0% (3)	0% (0)	0% (0)
Bestrahlung anderer Körperregione n	5,2% (13)	0% (0)	3,8% (2)	70,8% (17)	53,3% (8)	44,8% (13)	80,0% (12)	25,0% (1)	0% (0)	0% (0)
Alter bei Ersterkrankung (Jahre)										
≤1	9,1% (33)	7,7% (8)	0% (0)	28,4% (19)	68,2% (45)	21,7% (13)	4,4% (2)	43,5% (10)	60,0% (12)	0% (0)

Anhang

1- ≤5	54,1% (197)	31,7% (33)	19,3% (17)	58,2% (39)	30,3% (20)	28,3% (17)	6,7% (3)	13,0% (3)	15,0% (3)	0% (0)
5- ≤8	14,0% (51)	18,3% (19)	27,3% (24)	9,0% (6)	1,5% (1)	13,3% (8)	13,3% (6)	0% (0)	5,0% (1)	0% (0)
8- ≤11	12,6% (46)	21,2% (22)	27,3% (24)	3,0% (2)	0% (0)	16,7% (10)	28,9% (13)	21,7% (5)	15,0% (3)	0% (0)
> 11	10,2% (37)	21,2% (22)	26,1% (23)	1,5% (1)	0% (0)	20,0% (12)	46,7% (21)	21,7% (5)	5,0% (1)	0% (0)
Nachverfolgungzeit (Jahre)										
<25	9,9% (36)	11,5% (12)	8,0% (7)	1,5% (1)	18,2% (12)	13,3% (8)	2,2% (1)	13,0% (3)	15,0% (3)	0% (0)
25- <30	51,4% (187)	56,7% (59)	58,0% (51)	49,3% (33)	51,5% (34)	50,0% (30)	44,4% (20)	60,9% (14)	60,0% (12)	0% (0)
≥30	38,7% (141)	31,7% (33)	34,1% (30)	49,3% (33)	30,3% (20)	36,7% (22)	53,3% (24)	26,1% (6)	25,0% (5)	0% (0)
Nachverfolgun gs-zeitraum (Jahre)	28,52±3,25	27,99±2,87	28,23±2,92	29,48±2,82	27,73±3,22	28,18±3,15	29,78±2,92	27,43±3,04	27,40±3,00	0% (0)

Bei dichotomen Parametern wurde die relative und absolute Häufigkeit angegeben, bei kontinuierlichen Parametern der Mittelwert mit Standardabweichung im Falle einer Normalverteilung, andernfalls der Median mit Interquartil-Ränge

CRAE*¹ = retinales Zentralarterienäquivalent; **CRVE***² = retinales Zentralvenenäquivalent; **AVR***³ = arterio-venöses Verhältnis; **SE***⁴ = sphärisches Äquivalent; **SB***⁵ = selbstberichtet, **SBP***⁶ = systolischer Blutdruck; **DBP***⁷ = diastolischer Blutdruck; **MAP***⁸ = mittlerer arterieller Blutdruck;

Tabelle 34: Lineare Regressionsanalyse des arterio-venösen Verhältnis der CVSS- im Vergleich zur GHS-Kohorte

AVR [μm]	Modell 1 ¹			Modell 2 ²		
	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert
CVSS vs GHS	-0,0021	[-0,0099; 0,0057]	0,60	0,0007	[-0,006; 0,0080]	0,85

*¹ adjustiert für Geschlecht, Alter, sphärisches Äquivalent (SE)

*² adjustiert für Geschlecht, Alter, sphärisches Äquivalent (SE), mittlerer arterieller Blutdruck und Antihypertensiva

Abkürzung: **AVR**= arterio-venöses Verhältnis, **CVSS**= Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer-Studie; **GHS**=Gutenberg-Gesundheitsstudie

Tabelle 35: Lineare Regressionsanalyse des arterio-venösen Verhältnis abhängig von der ICC3-Diagnosegruppe im Vergleich zur GHS-Kohorte

AVR [μm] ~	Modell 3* ¹			Modell 4* ²		
	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert
Leukämie	0,0044	[-0,0047; 0,013]	0,34	0,0051	[-0,016; 0,026]	0,64
ZNS-Tumor	0,0012	[0,0012; -0,012]	0,86	-0,0033	[-0,021; 0,014]	0,72
Neuroblastom	-0,0030	[-0,017; 0,011]	0,68	-0,0014	[-0,025; 0,023]	0,91
Nierentumor	-0,0098	[-0,027; 0,0071]	0,25	-0,010	[-0,035; 0,015]	0,42
Knochtumor	-0,013	[-0,031; -0,0050]	0,16	-0,012	[-0,035; 0,011]	0,30
Weichteilsarkom	-0,0020	[-0,0020; 0,015]	0,82	0,0014	[-0,024; 0,027]	0,91
Keimzelltumor	-0,00036	[-0,020; 0,019]	0,97	0,0034	[-0,023; 0,030]	0,81
Lymphom	0,024	[-0,0028; 0,051]	0,53	0,026	[-0,004; 0,057]	0,089
Andere Tumoren	-0,029	[-0,058; 0,00067]	0,18	-0,025	[-0,058; 0,007]	0,12
GHS	Referenz			Referenz		
* ¹ adjustiert für Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent (SE), mittlerer arterieller Blutdruck und Antihypertensiva						
* ² adjustiert für Geschlecht, Alter, Sphärisches Äquivalent (SE), mittlerer arterieller Blutdruck, Antihypertensiva, Chemotherapie und Bestrahlung						
Abkürzungen: AVR= arterio-venöses Verhältnis, CVSS= Cardiac and vascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer-Studie; GHS=Gutenberg-Gesundheitsstudie						

Tabelle 36: Retinales Zentralarterienäquivalent im multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen abhängig von der ICC3-Diagnosegruppe im Vergleich zur Leukämie

CRAE [μm] ~	Modell 9* ¹			Modell 10* ²		
	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert
Anthrazykline	2,2	[-3,3; 7,6]	0,44	2,4	[-2,8; 7,6]	0,36
Cyclophosphamid	0,17	[-4,2; 4,5]	0,94	-1,8	[-5,9; 2,3]	0,40
Ifosfamid	6,9	[3,3; 11]	0,00016	5,9	[2,5; 9,3]	0,00068
Vinkaalkaloide	-2,6	[-7,0; 1,7]	0,24	-2,8	[-6,9; 1,3]	0,18
Platinderivate	-2,5	[-7,6; 2,6]	0,34	0,026	[-4,8; 4,8]	0,99
Methotrexat	-2,6	[-7,6; 2,5]	0,33	-1,5	[-6,3; 3,2]	0,53
Asparaginase	1,8	[-3,3; 7,0]	0,49	1,6	[-3,3; 6,4]	0,53
Perkutane Bestrahlung	-9,6	[-18; -1,5]	0,021	-11	[-18; -3,0]	0,0064
Bestrahlung des Kopfes/Halses	12	[-3,7; 29]	0,13	6,7	[-8,5; 22]	0,39
Kardiale Bestrahlung	-1,4	[-6,0; 3,1]	0,53	-1,7	[-6,0; 2,5]	0,43
Kraniale Bestrahlung	-7,4	[-23; 8,3]	0,35	-3,4	[-18; 11]	0,65
Lymphom	-1,7	[-6,7; 3,2]	0,49	-0,41	[-5,0; 4,2]	0,86
Nierentumor	8,6	[1,8; 15]	0,014	8,6	[2,2; 15]	0,0092
Neuroblastom	-1,6	[-8,3; 5,1]	0,64	0,33	[6,0; 6,6]	0,92
Weichteilsarkom	2,2	[-4,9; 9,3]	0,54	2,8	[-3,9; 9,6]	0,41
Knochentumor	3,0	[-4,5; 10]	0,43	2,2	[-4,9; 9,3]	0,54
Keimzelltumor	12	[3,5; 20]	0,0059	12	[3,6; 20]	0,0044
Andere Tumoren	3,3	[-5,3; 12]	0,45	0,92	[-7,1; 9,0]	0,82
Leukämie	Referenz			Referenz		

*¹ multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und Alter der Ersterkrankung

*² multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht, Alter der Ersterkrankung, mittlerer arterieller Blutdruck und Einnahme von Antihypertensiva

Abkürzung: CRAE = retinales Zentralarterienäquivalent

Tabelle 37: Retinales Zentralvenenäquivalent im multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen abhängig von der ICC3-Diagnosegruppe im Vergleich zur Leukämie

CRVE [μm] ~	Modell 9* ¹			Modell 10* ²		
	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert
Anthrazykline	2,4	[-2,8; 7,5]	0,37	1,9	[-3,3; 7,0]	0,48
Cyclophosphamid	-1,4	[-5,4; 2,7]	0,51	-1,4	[-5,5; 2,7]	0,51
Ifosfamid	2,8	[-0,54; 6,2]	0,10	2,6	[-0,79; 6,0]	0,13
Vinkaalkaloide	-2,7	[-6,8; 1,4]	0,19	-2,7	[-6,8; 1,4]	0,19
Platinderivate	1,5	[-3,3; 6,3]	0,55	2,0	[-2,8; 6,8]	0,41
Methotrexat	0,64	[-4,1; 5,4]	0,79	0,97	[-3,8; 5,7]	0,69
Asparaginase	4,5	[-0,30; 9,4]	0,066	4,5	[-0,28; 9,4]	0,065
Perkutane Bestrahlung	-3,2	[-11; 4,5]	0,41	-3,2	[-11; 4,5]	0,41
Bestrahlung des Kopfes/Halses	-5,5	[-21; 9,7]	0,48	-6,3	[-21; 8,8]	0,41
Kardiale Bestrahlung	-4,2	[-8,5; 0,018]	0,051	-4,3	[-8,6; -0,067]	0,047
Kraniale Bestrahlung	3,4	[-11; 18]	0,66	3,7	[-11; 18]	0,62
Lymphom	3,1	[-1,5; 7,8]	0,18	3,3	[-1,3; 8,0]	0,15
Nierentumor	8,7	[2,2; 15]	0,0084	8,9	[2,5; 15]	0,0067
Neuroblastom	0,024	[-6,2; 6,3]	0,99	0,55	[-5,7; 6,8]	0,86
Weichteilsarkom	3,6	[-3,1; 10]	0,29	3,5	[-3,2; 10]	0,30
Knochentumor	-0,30	[-7,3; 6,7]	0,93	-0,19	[-7,3; 6,9]	0,96
Keimzelltumor	5,6	[-2,4; 13]	0,17	5,5	[-2,4; 13]	0,17
Andere Tumoren	8,5	[0,50; 17]	0,038	8,4	[0,42; 16]	0,039
Leukämie	Referenz			Referenz		

*¹ multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und Alter der Ersterkrankung

*² multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht, Alter der Ersterkrankung, mittlerer arterieller Blutdruck und Einnahme von Antihypertensiva

Abkürzung: CRVE = retinales Zentralvenenäquivalent

Tabelle 38: Arterio-venöses Verhältnis im multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen abhängig von der ICC3-Diagnosegruppe im Vergleich zur Leukämie

AVR [μm] ~	Modell 9* ¹			Modell 10* ²		
	B-Schätzer	95% KI	p-Wert	B-Schätzer	95% KI	p-Wert
Anthrazykline	0,00078	[-0,022; 0,024]	0,95	0,0039	[-0,018; 0,026]	0,73
Cyclophosphamid	0,0069	[-0,012; 0,025]	0,47	-0,0024	[-0,020; 0,015]	0,79
Ifosfamid	0,021	[0,0061; 0,037]	0,0062	0,017	[0,0027; 0,032]	0,020
Vinkaalkaloide	-0,0027	[-0,021; 0,016]	0,78	-0,0035	[-0,021; 0,014]	0,70
Platinderivate	-0,016	[-0,038; 0,0053]	0,14	-0,0064	[-0,027; 0,014]	0,54
Methotrexat	-0,016	[-0,038; 0,0053]	0,14	-0,013	[-0,033; 0,0077]	0,22
Asparaginase	-0,0073	[-0,029; 0,015]	0,51	-0,0086	[-0,029; 0,012]	0,42
Perkutane Bestrahlung	-0,033	[-0,068; 0,0018]	0,063	-0,039	[-0,072; - 0,0056]	0,022
Bestrahlung des Kopfes/Halses	0,082	[0,013; 0,15]	0,020	0,058	[-0,0071; 0,12]	0,081
Kardiale Bestrahlung	0,011	[-0,0080; 0,031]	0,25	0,010	[-0,0080; 0,029]	0,27
Kraniale Bestrahlung	-0,049	[-0,12; 0,018]	0,15	-0,031	[-0,094; 0,033]	0,34
Lymphom	-0,021	[-0,042; 0,000073]	0,051	-0,015	[-0,035; 0,0045]	0,13
Nierentumor	0,0061	[-0,023; 0,035]	0,68	0,0053	[-0,023; 0,033]	0,71
Neuroblastom	-0,0084	[-0,037; 0,020]	0,56	-0,0012	[-0,028; 0,026]	0,93

Anhang

Weichteilsarkom	-0,0041	[-0,034; 0,026]	0,79	-0,00099	[-0,030; 0,028]	0,95
Knochtumor	0,016	[-0,016; 0,048]	0,34	0,012	[-0,019; 0,042]	0,45
Keimzelltumor	0,033	[-0,0027; 0,069]	0,071	0,032	[-0,0022; 0,066]	0,067
Andere Tumoren	-0,015	[-0,052; 0,021]	0,041	-0,026	[-0,061; 0,0085]	0,14
Leukämie	Referenz			Referenz		

*¹ multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und Alter der Ersterkrankung

*² multivariablen Modell mit den Behandlungsoptionen unter Adjustierung für Alter, Geschlecht, Alter der Ersterkrankung, mittlerer arterieller Blutdruck und Einnahme von Antihypertensiva

Abkürzung: AVR = arterio-venöses Verhältnis

Danksagungen

Tabellarischer Lebenslauf