

Aus der Klinik für Augenheilkunde
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerd Geerling

Einfluss von Tamoxifen auf das Auge, die Sehkraft und die Sehqualität

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Maximiliane Birte von der Ahe

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: PD Dr. med. Dr. rer. nat. Kristina Spaniol

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Eugen Ruckhäberle

Zusammenfassung

Tamoxifen ist ein vielfach eingesetzter selektiver Östrogenrezeptor-Antagonist zur adjuvanten Therapie des hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms. Je nach Nutzen-Risiko-Abwägung wird nach fünf Jahren der adjuvanten Therapie entschieden, ob eine Verlängerung um weitere fünf Jahre stattfindet. Aufgrund des Vorkommens von Östrogenrezeptoren an verschiedenen Strukturen des Auges können auch okuläre Nebenwirkungen auftreten, die bei der Entscheidung zur erweiterten Therapie berücksichtigt werden sollten.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss von Tamoxifen auf morphologische Veränderungen, die Sehkraft und die Sehqualität. Es handelt sich um eine prospektive, nicht interventionelle Querschnittsstudie. Es wurden 102 Patientinnen untersucht, von denen 90 der Therapiegruppe angehörten und 12 der Kontrollgruppe. Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt: objektive Refraktometrie, Visusbestimmung, Kontrastempfindlichkeitstest, Farbsehprüfung, Gesichtsfeldtestung, Hornhauttopographie, optische Kohärenztomographie, Autofluoreszenzuntersuchung und Spaltlampenbiomikroskopie. Außerdem erfolgte die Erhebung des Gesundheitsstatus anhand eines Fragebogens.

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahmedauer von Tamoxifen und einer Verschlechterung der Verlustvarianz in der Gesichtsfelduntersuchung. Mit zunehmender Therapiedauer kam es zudem zu einer signifikanten Abnahme der Hornhautdicke. Von insgesamt 102 Patientinnen hatten 14 zusätzlich einen Aromatasehemmer zur adjuvanten Therapie erhalten. Sowohl der Visus als auch das Kontrastsehen präsentierten sich in dieser Gruppe signifikant schlechter.

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tamoxifeneinnahme und dem Visus, dem Kontrastsehen, dem Farbsehen, dem Mittleren Defekt in der Gesichtsfelduntersuchung, der Netzhautdicke, Veränderungen des Augenhintergrundes, Glaskörperverdichtungen sowie Auffälligkeiten in der Spaltlampenbiomikroskopie.

Eine Abnahme der Verlustvarianz in der Gesichtsfelduntersuchung ist bei Glaukompatienten zu beobachten. Ebenso ist eine dünnere Hornhaut eher mit einem schlechteren Verlauf eines Glaukoms und falsch niedrig gemessenem Augeninnendruck assoziiert. In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich unter Tamoxifeneinnahme somit zwei Risikofaktoren, die mit einer Glaukomentstehung in Verbindung gebracht werden können. Regelmäßige ophthalmologische Glaukomkontrollen könnten daher bei Tamoxifenpatient*innen – insbesondere, wenn bereits ein Glaukom bekannt ist – sinnvoll sein.

Der Einfluss von Aromatasehemmern auf Visus und Kontrastsehen sollte Gegenstand weiterer Studien sein, da es sich in der vorliegenden Arbeit lediglich um eine kleine Kohorte dieser Patientinnen handelt. Zusätzlich erscheinen weitere ophthalmologische Untersuchungen sinnvoll, wie zum Beispiel die Vermessung und Segmentierung des Sehnervs mittels optischer Kohärenztomographie, um frühe Veränderungen unter dem Einfluss von Tamoxifen zeitnah zu detektieren und einen möglichen Schwellenwert zu eruieren.

Summary

Tamoxifen is a widely used selective estrogen receptor antagonist for adjuvant therapy of hormone receptor-positive breast carcinoma. Depending on the benefit-risk assessment, a decision is made after five years of adjuvant therapy whether to extend for an additional five years. Due to the presence of estrogen receptors at various structures of the eye, ocular side effects may also occur and should be considered when deciding to extend therapy.

The present study investigates the effect of tamoxifen on morphologic changes, visual acuity, and visual quality. It is a prospective, noninterventional, cross-sectional study. 102 patients were studied, 90 of whom belonged to the therapy group and 12 to the control group. The following examinations were performed: objective refractometry, visual acuity determination, contrast sensitivity test, colour vision test, visual field test, corneal topography, optical coherence tomography, autofluorescence examination, and slit lamp biomicroscopy. In addition, a health status survey was performed using a questionnaire.

There was a significant correlation between the duration of tamoxifen and a worsening of the loss variance in the visual field examination. There was also a significant decrease in corneal thickness with increasing duration of therapy. Of a total of 102 patients, 14 had additionally received an aromatase inhibitor for adjuvant therapy. Both visual acuity and contrast vision were significantly worse in this group.

There was no significant correlation between tamoxifen intake and visual acuity, contrast vision, colour vision, mean defect in visual field examination, retinal thickness, changes in the fundus of the eye, vitreous densification, and abnormalities in slit-lamp biomicroscopy.

A decrease in loss variance in visual field examination is seen in glaucoma patients. Similarly, a thinner cornea is more likely to be associated with a worse course of glaucoma and falsely low intraocular pressure measurements. Thus, in the present study, tamoxifen use revealed two risk factors that may be associated with glaucoma development. Regular ophthalmologic glaucoma control could be useful in tamoxifen patients, especially if glaucoma is already known.

The influence of aromatase inhibitors on visual acuity and contrast vision should be the subject of further studies, as the present study only deals with a small cohort of these patients. In addition, further ophthalmologic investigations seem to be useful, such as measurement and segmentation of the optic nerve by optical coherence tomography, to detect early changes under the influence of tamoxifen in a timely manner and to determine a possible threshold.

Abkürzungsverzeichnis

AI	Aromatase-Inhibitor
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
BAF	<i>Blue Laser</i> Autofluoreszenz
BCVA	<i>Best corrected visual acuity</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
BUT	<i>Break up time</i>
CCI	<i>Colour confusion index</i>
CVI	<i>Choroidal vascularity index</i>
CYP2D6	Cytochrom P450 2D6
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
dB	Dezibel
DCT	<i>Dynamic contour tonometry</i>
DED	<i>Dry eye disease</i>
Dpt	Dioptrien
EAT	Erweiterte adjuvante Therapie
eNOS	Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
ER+	Östrogenrezeptor-positiv
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
fBUT	<i>Fluorescein break-up time</i>
GCL	<i>Ganglion cell layer</i>
GnRH	<i>Gonadotropin-releasing-hormone</i>
HRT	<i>Hormone replacement therapy</i>
ICI	Imperial Chemical Industries Pharmaceutical
IOP	<i>Intraocular pressure</i>
IPL	<i>Inner plexiform layer</i>
KCS	Keratoconjunctivitis sicca
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LA	<i>Luminal area</i>
logCS	Negativ dekadischer Logarithmus der „ <i>contrast sensitivity</i> “
logMAR	Negativ dekadischer Logarithmus des „ <i>minimal angle of resolution</i> “

LV	Verlustvarianz
MacTel2	Makuläre Teleangiektasie Typ 2
MD	Mittlerer Defekt
OCT	<i>Optical coherence tomography</i>
ONL	<i>Outer nuclear layer</i>
OPL	<i>Outer plexiform layer</i>
OSDI	<i>Ocular surface disease index</i>
PPA	<i>Posterior pole analysis</i>
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RNFL	<i>Retinal nerve fiber layer</i>
RPE	Retinales Pigmentepithel
SFCT	<i>Subfoveal choroidal thickness</i>
TAO	<i>Thyroid associated ophthalmopathy</i>
TCA	<i>Total subfoveal choroidal area</i>
TCDS	<i>Total colour difference score</i>
WHO	World Health Organisation
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
V. c. c.	Visus cum correctione
V. s. c.	Visus sine correctione

Inhalt

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VII
1. EINLEITUNG	1
1.1. MAMMAKARZINOM.....	1
1.2. AROMATASEHEMMER	3
1.3. TAMOXIFEN.....	3
1.4. OKULÄRE NEBENWIRKUNGEN VON TAMOXIFEN.....	5
1.4.1. SYNDROM DES TROCKENEN AUGES	5
1.4.2. KERATOPATHIE.....	6
1.4.3. KATARAKT	6
1.4.4. RETINOPATHIE	7
1.5. FRAGESTELLUNG	8
2. PATIENTEN UND METHODEN	9
2.1. PATIENTENKOHORTE.....	9
2.2. REFRAKTOMETRIE.....	10
2.3. VISUSBESTIMMUNG	10
2.4. KONTRASTEMPFINDLICHKEITSTEST.....	11
2.5. FARBSEHPRÜFUNG	12
2.6. GESICHTSFELDTESTUNG	13
2.7. HORNHAUTTOPOGRAPHIE UND -PACHYMETRIE.....	14
2.8. OPTISCHE KOHÄRENZTOMOGRAPHIE	15
2.9. BLUEPEAK™-BLUE LASER AUTOFLUORESZENZ	15
2.10. UNTERSUCHUNG DES VORDEREN UND HINTEREN AUGENABSCHNITTS.....	16
2.11. STATISTIK.....	16
3. ERGEBNISSE.....	19
3.1. VISUS.....	19
3.2. KONTRASTEMPFINDLICHKEIT	22
3.3. FARBSEHEN	26
3.4. GESICHTSFELD	28
3.4.1. MITTLERER DEFECT	28
3.4.2. VERLUSTVARIANZ	30
3.5. HORNHAUTTOPOGRAPHIE UND -PACHYMETRIE.....	34

3.5.1.	PACHYMETRIE	34
3.5.2.	K _{MAX} -WERT	36
3.6.	OPTISCHE KOHÄRENZTOMOGRAPHIE	37
3.7.	BLUEPEAK™-BLUE LASER AUTOFLUORESZENZ	40
3.7.1.	AUFFÄLLIGKEITEN DES AUGENHINTERGRUNDES	40
3.7.2.	GLASKÖRPERVERDICHTUNGEN	41
3.8.	UNTERSUCHUNG DES VORDEREN UND HINTEREN AUGENABSCHNITTS	42
4.	DISKUSSION.....	44
4.1.	SYNDROM DES TROCKENEN AUGES.....	44
4.2.	KERATOPATHIE UND PACHYMETRIE	46
4.3.	RETINOPATHIE	47
4.4.	GESICHTSFELD – VERLUSTVARIANZ	50
4.5.	OKULÄRE NEBENWIRKUNGEN VON AROMATASEHEMMERN	51
4.6.	NEBENERGEBNISSE	53
4.6.1.	ALTER	53
4.6.2.	DIABETES MELLITUS	53
4.6.3.	ARTERIELLE HYPERTONIE.....	54
4.6.4.	HYPOTHYREOSE	54
4.6.5.	GLAUKOM	54
4.6.6.	CHEMOTHERAPIE	55
4.6.7.	BODY MASS INDEX	55
4.7.	SCHLUSSFOLGERUNG	56
5.	LIMITATIONEN	57
6.	LITERATURVERZEICHNIS	58

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: MITTELWERTE PLUS STANDARDABWEICHUNGEN DES BCVA (<i>BEST-CORRECTED VISUAL ACUITY</i>) ANHAND DES LOGMAR	20
ABBILDUNG 2: SIGNIFIKANTE VERÄNDERUNG DER SEHKRAFT (= DER BINOKULARE LOGMAR-VISUS) MIT DEM ALTER DER PATIENTINNEN.....	21
ABBILDUNG 3: MITTELWERTE DES BCVA (<i>BEST-CORRECTED VISUAL ACUITY</i>) IN LOGMAR (NEGATIV DEKADISCHER LOGARITHMUS DES „ <i>MINIMUM ANGLE OF RESOLUTION</i> “) PLUS STANDARDABWEICHUNGEN BEI PATIENTINNEN MIT UND OHNE DIABETES MELLITUS.....	21
ABBILDUNG 4: MITTELWERTE DES BCVA (<i>BEST-CORRECTED VISUAL ACUITY</i>) IN LOGMAR (NEGATIV DEKADISCHER LOGARITHMUS DES „ <i>MINIMUM ANGLE OF RESOLUTION</i> “) PLUS STANDARDABWEICHUNGEN BEI PATIENTINNEN MIT ADDITIVER AROMATASEHEMMER-THERAPIE UND OHNE.	22
ABBILDUNG 5: MITTELWERTE PLUS STANDARDABWEICHUNGEN DER LOGARITHMISCHEN KONTRASTEMPFINDLICHKEIT (LOGCS, LOG <i>CONTRAST SENSITIVITY</i>) FÜR THERAPIE- UND KONTROLLGRUPPE.	23
ABBILDUNG 6: VERSCHLECHTERUNG DES KONTRASTSEHENS MIT ZUNEHMENDEM ALTER.	24
ABBILDUNG 7: EINFLUSS EINER DIABETES-ERKRANKUNG AUF DIE KONTRASTEMPFINDLICHKEIT (LOGCS, LOG <i>CONTRAST SENSITIVITY</i>).....	25
ABBILDUNG 8: SIGNIFIKANTER EINFLUSS EINER THERAPIE MIT ADDITIVEN AROMATASEHEMMERN AUF DIE KONTRASTEMPFINDLICHKEIT (LOG <i>CONTRAST SENSITIVITY</i> , LOGCS).....	25
ABBILDUNG 9: MITTELWERTE PLUS STANDARDABWEICHUNGEN DES <i>COLOUR CONFUSION INDEX</i> (CCI).....	26
ABBILDUNG 10: SIGNIFIKANTER EINFLUSS VOM ALTER AUF DAS FARBSEHEN.	27
ABBILDUNG 11: DAS FARBSEHEN BEI PATIENTINNEN MIT UND OHNE DIABETES MELLITUS IM VERGLEICH.	27
ABBILDUNG 12: VERRINGERTER <i>COLOUR CONFUSION INDEX</i> (CCI) UM 0,42 BEI GLEICHZEITIG VORLIEGENDER HYPERTONIE.28	
ABBILDUNG 13: AUSWERTUNG DES GESICHTSFELDES IN BEZUG AUF DEN MITTLEREN DEFECT IN DEZIBEL.	29
ABBILDUNG 14: VERSCHLECHTERUNG DES MITTLEREN DEFECTS (MD) IN DER GESICHTSFELDUNTERSUCHUNG (=PERIMETRIE) BEI GLAUKOMERKRANKUNG.	30
ABBILDUNG 15: VERGLEICHENDE DARSTELLUNG DER VERLUSTVARIANZ IN dB ² BEI PATIENTINNEN MIT UND OHNE TAMOXIFEN-THERAPIE (MITTELWERTE PLUS STANDARDABWEICHUNGEN).	31
ABBILDUNG 16: SIGNIFIKANTER EINFLUSS DES ALTERS AUF DIE VERLUSTVARIANZ.....	32
ABBILDUNG 17: DIE VERLUSTVARIANZ IN dB ² VON PATIENTINNEN MIT UND OHNE GLAUKOM (MITTELWERTE PLUS STANDARDABWEICHUNGEN).....	33
ABBILDUNG 18: PATIENTINNEN UNTER TAMOXIFEN-THERAPIE UND DEREN MESSERGEBNISSE DER VERLUSTVARIANZ (dB ²) BEI DER PERIMETRIE.....	34
ABBILDUNG 19: DARSTELLUNG DER THERAPIEGRUPPE IM VERGLEICH ZUR KONTROLLGRUPPE, BEZOGEN AUF DIE DÜNNSTE STELLE DER HORNHAUT IN µM.	34
ABBILDUNG 20: EINFLUSS DES <i>BODY-MASS-INDEXES</i> (BMI) AUF DIE DICKE DER HORNHAUT IN µM.....	35

ABBILDUNG 21: SIGNIFIKANTER EINFLUSS DER KUMULATIVEN DOSIS VON TAMOXIFEN AUF DIE DÜNNSTE STELLE DER HORNHAUT IN μM IN DER PACHYMETRIE.	36
ABBILDUNG 22: DIE THERAPIEGRUPPE IM VERGLEICH ZUR KONTROLLGRUPPE IN BEZUG AUF DEN K_{MAX} -WERT (MITTELWERTE PLUS STANDARDABWEICHUNGEN).	37
ABBILDUNG 23: DIE MITTELWERTE DER ZENTRALEN NETZHAUTDICKE IN μM PLUS STANDARDABWEICHUNGEN, AUFGESCHLÜSSELT IN THERAPIE- UND KONTROLLGRUPPE.	38
ABBILDUNG 24: SIGNIFIKANTER EINFLUSS DES ALTERS AUF DIE ZENTRALE NETZHAUTDICKE.	39
ABBILDUNG 25: MITTELWERTE DER ZENTRALEN NETZHAUTDICKE IN μM PLUS STANDARDABWEICHUNGEN, BEI PATIENTINNEN MIT UND OHNE CHEMOTHERAPIE.....	40
ABBILDUNG 26: PATIENTINNEN MIT UND OHNE AUFFÄLLIGKEITEN IN DER AUTOFLUORESZENZUNTERSUCHUNG (THERAPIE- VS. KONTROLLGRUPPE). BEI EINEM P-WERT VON 0,107 KONNTE KEIN RELEVANTER ZUSAMMENHANG DARGESTELLT WERDEN.	41
ABBILDUNG 27: PATIENTINNEN MIT EINER BLEPHARITIS IM VERGLEICH ZWISCHEN THERAPIE- UND KONTROLLGRUPPE. ES KONNTE KEIN RELEVANTER ZUSAMMENHANG FESTGESTELLT WERDEN ($p = 0,32$).	42
ABBILDUNG 28: PROZENTUALER ANTEIL DER PATIENTINNEN MIT EINER BLEPHARITIS IN DER JEWEILIGEN ALTERSKOHORTE. .	43
ABBILDUNG 29: IN DIESER KOHORTE SCHIEN DAS VORLIEGEN EINER HYPOTHYREOSE EINEN SIGNIFIKANTEN ZUSAMMENHANG MIT DER ENTWICKLUNG EINER BLEPHARITIS ZU HABEN ($p = 0,040$). DER EFFEKT DER HYPOTHYREOSE WURDE AUF 1,18 (KONFIDENZINTERVALL $[0,10; 2,40]$) GESCHÄTZT.	43

1. Einleitung

Aufgrund der hohen Inzidenz des Östrogenrezeptor-positiven (ER+) Mammakarzinoms sind viele Patient*innen von einer adjuvanten Hormontherapie betroffen. Laut Schätzungen des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO; AOK = Allgemeine Ortskrankenkasse) nahmen in den Jahren 2019 bis 2021 circa 120.000 bis 130.000 Betroffene pro Jahr Tamoxifen ein. Nach erfolgter initialer endokriner Therapie (fünf Jahre) besteht die Möglichkeit der erweiterten adjuvanten Therapie (EAT). Die Entscheidung zur EAT wird individuell mit der zu behandelnden Person getroffen. Es handelt sich dabei um eine prolongierte Therapie für weitere fünf Jahre, beziehungsweise bis zur Entstehung eines Rezidivs [1]. Eine Nutzen-Risiko-Bewertung ist von besonderer Bedeutung bei der Indikationsstellung. Es gibt Studien zu okulären Nebenwirkungen von Tamoxifen, jedoch ist die Datenlage bisher nicht ausreichend. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Prüfung des Einflusses einer Tamoxifen-Therapie auf das Auge, die Sehkraft und die Sehqualität mittels umfassender ophthalmologischer Untersuchungen.

1.1. Mammakarzinom

Brustkrebs ist weltweit die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau und gemeinsam mit dem Bronchialkarzinom das häufigste Karzinom insgesamt [2]. Im Jahr 2019 lag die Inzidenz von Brustkrebs bei 71.375 Personen in Deutschland [3]. Das entspricht in etwa 115 von 100.000 Frauen. Bei Männern liegt die Inzidenz mit 1,2 von 100.000 Männern deutlich niedriger. Das Lebenszeitrisiko eines Mannes an Brustkrebs zu erkranken, liegt bei 0,1 % – im Gegensatz zum Lebenszeitrisiko der Frau von 12,4 %. In Deutschland liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 64 Jahren (♀) und bei 72 Jahren (♂), wobei jede vierte Patientin jünger als 55 Jahre ist und jede zehnte jünger als 45 Jahre [4].

Brustkrebs ist außerdem die häufigste Krebstodesursache der Frau und die fünfhäufigste Krebstodesursache insgesamt. Die Mortalität ist jedoch rückläufig, was vermutlich sowohl auf das Screening zur Früherkennung als auch auf verbesserte Therapien

zurückzuführen ist. Die medizinische interdisziplinäre Versorgung in zertifizierten Zentren ist heute Standard.

Dass Hormone eine relevante Rolle in der Entstehung und der Therapie des Mammakarzinoms spielen, wurde 1896 erstmals durch Dr. George Beatson gezeigt. Er entdeckte, dass sich eine beidseitige Ovariectomie positiv auf den Verlauf einer Brustkrebserkrankung auswirken kann [5]. Die Erklärung hierfür lieferte 1968 der Amerikaner Elwood Jensen mit der Entdeckung des nukleären Östrogenrezeptors. Damit wurde der Grundstein der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms gelegt [6]. In mehreren Tierversuchen wurde der Effekt einer Im- oder Explantation der Ovarien auf die Entstehung eines Mammakarzinoms untersucht. Die Studien zeigten, dass die Brustkrebsinzidenz in ovariectomierten Frauen deutlich geringer ist, als bei nicht ovariectomierten Frauen [7].

Heute weiß man, dass es sich bei circa 75 % der Betroffenen um ein ER+ Mammakarzinom handelt, welches sich über den Nachweis von ≥ 1 % ER+ Tumorzellen definiert. Therapeutisch bedeutet das die Indikation einer adjuvanten endokrinen Therapie mit Aromataseinhibitoren oder Tamoxifen, einem selektiven Östrogenrezeptorantagonisten. Die Wahl des Medikamentes hängt im Wesentlichen von dem Menopausenstatus, dem Rezidivrisiko und der Verträglichkeit ab. Unterteilt wird die adjuvante endokrine Therapie in eine initiale (ein bis fünf Jahre) und eine erweiterte adjuvante Therapie (EAT, sechs bis zehn Jahre), wobei die initiale Therapie für fünf Jahre dem Standard entspricht und die EAT je nach Nutzen-Risiko-Abwägung und nach Wunsch der Patientin für weitere fünf Jahre, beziehungsweise bis zum Rezidiv erfolgt [1].

Goldstandard für die initiale endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen ist Tamoxifen, bei postmenopausalen Patientinnen sollte die Therapie für mindestens zwei bis drei Jahre einen Aromatasehemmer beinhalten. Dieser kann entweder als Monotherapie für fünf Jahre eingesetzt werden oder im Rahmen einer sequenziellen Therapie. In dem Fall erfolgt wahlweise zunächst die Applikation von Tamoxifen für zwei bis drei Jahre und anschließend eines Aromatasehemmers oder invers bis zur Vollendung des fünften Jahres. Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen kann Tamoxifen als Monotherapie eingesetzt werden [8].

1.2. Aromatasehemmer

Das Enzym Aromatase ist an der Synthese von Östrogenen aus Androgenen beteiligt. Es handelt sich um ein Cytochrom P450-Enzym, welches durch Bildung eines aromatischen Rings Androstendion in Östron und Testosteron in Östradiol umwandelt [9]. Prämenopausal wird Aromatase vornehmlich in den Ovarien exprimiert. Postmenopausal kommt das Enzym in peripheren Geweben, vor allem im Fettgewebe, aber auch in den Knochen und den Muskeln vor. Bei ER+ Brustkrebs kommt es häufig zu einer verstärkten Expression von Aromatase in den Endothel-Zellen der Brust, wodurch es über die gesteigerte Östrogenproduktion zu einer Stimulation des Tumorwachstums kommt. Therapeutisch macht man sich diesen Effekt zunutze.

Aktuell gibt es drei relevante Aromatasehemmer der dritten Generation, welche die Aromatisierung im Muskel- und Fettgewebe unterbinden. Zwei davon sind nichtsteroidal (Anastrozol und Letrozol). Diese hemmen das Enzym kompetitiv durch Bindung an dessen Hämanteil [10]. Exemestan ist ein steroidaler Aromatasehemmer, welcher irreversibel bindet. Da die ovarielle Östrogenproduktion durch Aromatasehemmer nicht ausreichend vermindert wird, kann es durch die periphere Inhibierung sogar zu einer ovariellen Überstimulation kommen, weshalb Aromatasehemmer bei prämenopausalen Patientinnen ausschließlich in Kombination mit ovarieller Suppression angewandt werden dürfen. Diese kann operativ oder medikamentös erfolgen. Als Nebenwirkungen von Aromatasehemmern können zum Beispiel Arthralgien, Myalgien sowie Osteoporose, Wechseljahresbeschwerden und Hypercholesterinämie auftreten. Als okuläre Nebenwirkungen werden das Syndrom des trockenen Auges (*Dry eye disease*, DED), retinale Blutungen, Sehstörungen, Makulaödeme, Uveitis, Zentralarterienverschlüsse und vitreoretinale Traktion beschrieben [11].

1.3. Tamoxifen

Tamoxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator, welcher durch kompetitive Inhibierung an zytoplasmatischen Hormonrezeptoren eine Abnahme der Zellteilung in östrogenabhängigen Geweben bewirkt. Synthetisiert wurde die Substanz erstmals 1962 [12]. Die erste Zulassung in der Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland erfolgte am 24. Juli 1984 unter dem Namen Nolvadex® von der Firma

Imperial Chemical Industries Pharmaceutical (ICI, heute AstraZeneca, Cambridge, Vereinigtes Königreich) [13]. In Großbritannien wurde Tamoxifen bereits 1973 und in den USA 1977 zur Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen.

Es handelt sich um ein *Prodrug*, welches nach Einnahme über Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) zu N-Desmethyl-Tamoxifen metabolisiert wird, das wiederum weiter über Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) zu dem aktiven Metaboliten 4-Hydroxy-N-Desmethyl-Tamoxifen (Endoxifen) verstoffwechselt wird [14]. Zu 98 % bindet der Wirkstoff an Plasmaproteine und erreicht vier bis sieben Stunden nach der Einnahme den maximalen Serumspiegel. Die terminale Halbwertszeit liegt im Mittel bei sieben Tagen. Tamoxifen gehört zu den kationisch-amphiphilen Pharmaka, welche zu einer Lipidose führen können. Durch Komplexbildung mit Lipiden wird der hydrolytische Katabolismus der Lipide in den Lysosomen verhindert [15]. Es kommt zu einer Akkumulation in Leber, Lunge, Gehirn, Bauchspeicheldrüse, Haut und Knochen. Eliminiert wird der Wirkstoff überwiegend biliär und mit den Fäzes.

Therapeutisch wird Tamoxifen sowohl in der kurativen als auch in der palliativen Therapie bei ER+ Mammakarzinom (adjuvant, metastasiert, neoadjuvant) eingesetzt. Weitere Indikationen sind die fortgeschrittene aggressive Fibromatose, das lokalisierte Hochrisiko-Prostatakarzinom und das Prostatakarzinom im metastasierten Stadium (als *Off-label-use*) sowie als Alternative zur Monochemotherapie bei Ovarialkarzinomen, falls Kontraindikationen für eine Chemotherapie vorliegen [12]. Die Dosierung in der Therapie des Mammakarzinoms beträgt in der Regel 20 mg pro Tag.

Relevante Nebenwirkungen sind einerseits solche, die die Lebensqualität der Patient*innen kompromittieren. Dazu gehören Hitzewallungen, Übelkeit, Gewebe- und Knochenschmerzen sowie Erschöpfung. Andererseits treten medizinisch relevante Nebenwirkungen auf, wie ein erhöhtes Risiko für (i) Endometriumkarzinome bei agonistischer Wirkung des Tamoxifens am Endometrium, (ii) thromboembolische Ereignisse oder (iii) Nebenwirkungen am Auge in Form von Katarakt, Korneatrübungen und Retinopathien.

1.4. Okuläre Nebenwirkungen von Tamoxifen

Erstmalig wurde eine okuläre Toxizität von Tamoxifen 1978 durch Kaiser-Kupfer und Lippman in Form von retinalen und kornealen Veränderungen beschrieben [16]. Unter den damals üblichen sehr hohen Dosierungen (bis 320 mg/d) waren die aufgetretenen Veränderungen nicht reversibel. Im Verlauf kam es unter niedrig dosiertem Tamoxifen (20-40 mg/d) zu teilreversiblen Nebenwirkungen am Auge. Die okuläre Toxizität präsentiert sich durch Keratopathie, Katarakt, Optikusneuritis und Retinopathie. Man geht davon aus, dass sie von der kumulativen Dosis und der damit einhergehenden Akkumulation im retinalen Pigmentepithel und den kornealen Lysosomen abhängt und keine idiosynkratische Reaktion darstellt [17, 18].

1.4.1. Syndrom des trockenen Auges

Sexualhormone haben einen wesentlichen Einfluss auf die Qualität des Tränenfilms. Frauen sind häufiger von dem Syndrom des trockenen Auges betroffen als Männer und auch Schwangerschaft und Menopausenstatus haben einen relevanten Einfluss auf die Zusammensetzung des Tränenfilms [19, 20]. Östrogenrezeptoren kommen in vielen okulären Strukturen wie der Hornhaut, der Linse, der Bindehaut, den Tränendrüsen und den Meibom-Drüsen vor [21]. Aber auch Androgene spielen eine relevante Rolle.

Östrogen und Progesteron wirken auf die Tränendrüsen entzündungshemmend [22]. Androgene unterdrücken ebenfalls eine Inflammation und steigern die sekretorische Aktivität. In den Meibomdrüsen unterdrücken Östrogen und Progesteron jedoch die Lipidproduktion und -sekretion. Androgene hingegen stimulieren den Lipidmetabolismus. In Hornhaut und Bindehaut induzieren Östrogen und Progesteron die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und modulieren die Muzinproduktion der Becherzellen. Androgene wiederum stimulieren die Zellproliferation der Hornhaut und des Bindehautepithels und fördern so die Wundheilung. Zudem beeinflussen sie die Immunabwehr der Augenoberfläche positiv.

Der genaue Zusammenhang der Sexualhormone und der Entstehung einer DED ist bisher jedoch unklar. Die Fachliteratur debattiert ob eher der Mangel an Östrogenen und/oder Androgenen zur Entstehung einer DED beiträgt, oder das Ungleichgewicht der Hormone [23].

Frauen nach der Menopause haben ein erhöhtes Risiko an einer DED zu erkranken [24]. Auch eine Hormonersatztherapie (HRT) nimmt Einfluss auf die Produktion des Tränenfilms. Die Zusammenhänge sind ebenfalls unklar und Studien präsentieren kontroverse Ergebnisse. Einerseits wird ein erhöhtes Risiko einer DED unter einer HRT beschrieben [22, 25]. Andere Untersuchungen zeigen, dass der Einsatz einer HRT das Risiko einer DED senkt [26, 27]. Ausschlaggebend scheint dabei zu sein, ob Östrogen als Monotherapeutikum eingesetzt wird, oder in Kombination mit einem Gestagen.

In einigen Studien wird nachgewiesen, dass bei Patientinnen mit ER+ Brustkrebs eine Therapie mit Aromatasehemmern, welche die Östrogensynthese hemmen, einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer DED, bzw. einer Keratoconjunctivitis sicca (KCS) hat [28-30]. Eine erste Studie zeigt, dass auch Tamoxifen eventuell die Entstehung einer DED begünstigt [21]. Zuvor wurde dieser Zusammenhang in der Literatur nicht beschrieben.

1.4.2. Keratopathie

In der Literatur wird die Tamoxifen-Keratopathie mit einer Prävalenz von 1-11 % angegeben und präsentiert sich in Form einer Vortexkeratopathie. Diese ist charakterisiert durch weiße bis braune, wirbelähnliche Trübungen des Hornhautepithels [31, 32]. In der Regel führen diese Trübungen nur zu einer milden bis moderaten Visusminderung. Sahyoun et al. beschreiben den Rückgang der kornealen Veränderungen Monate bis Jahre nach Absetzen des Tamoxifens [32]. Andreanos et al. geben ein Persistieren der kornealen Veränderungen über Jahre nach Beenden der Tamoxifen-Therapie bei einer Patientin an [33].

1.4.3. Katarakt

Gorin et. al beschrieben 1998 erstmals die Entstehung von Katarakt unter Tamoxifen-Therapie [34]. Weitere Studien folgten und konnten ebenfalls einen signifikanten Einfluss darstellen. Darunter auch die groß angelegte Studie *‘Tamoxifen for the Prevention of Breast Cancer: Current Status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study’* von 2005 [35]. Sowohl die Inzidenz der Erkrankung als auch die Inzidenz an Katarakt-Operationen zeigte sich signifikant erhöht unter Tamoxifen-Therapie.

Gleichwohl gibt es Studien, die diesen Zusammenhang nicht belegen können [36]. Bei einer aktuellen Veröffentlichung von 2022 handelt es sich um eine groß angelegte retrospektive Kohortenstudie (n=3194), welche in Südkorea durchgeführt wurde [37]. Es kann unter Tamoxifen-Therapie weder eine signifikant erhöhte Inzidenz einer Katarakt noch einer Katarakt-Operation festgestellt werden. Laut Angaben der World Health Organisation (WHO) von 2004 liegt die Inzidenz einer Katarakt in Europa unter 90 pro 100.000 Einwohner, die in Südkorea bei 180-270 pro 100.000 Einwohner. Mit steigendem Lebensalter nimmt auch die Prävalenz zu. Ab 75 Jahren sind 39 % der Männer und 46 % der Frauen betroffen [38]. Das Erkrankungsalter ist in Asien circa 10 Jahre niedriger als in Europa [39]. Die Datenlage zu einer möglichen Tamoxifen-induzierten Katarakt ist somit kontrovers.

1.4.4. Retinopathie

Morphologisch wird die Tamoxifen-Retinopathie charakterisiert durch kristalline Ablagerungen, pseudozystische foveale Kavitationen und Störungen der Fotorezeptorschicht. Ein Makulaödem kann auftreten, ist aber nicht obligat [40-42]. Histopathologisch lassen sich die kristallinen Ablagerungen in der Nervenfaserschicht und der inneren plexiformen Schicht der Retina finden [41]. Vinding und Nielsen beschrieben 1983 das Auftreten von gelblich-weißen Punkten am posterioren Pol, retikulären Pigmentveränderungen sowie einer parafovealen Blutung [43]. In der Literatur wird beschrieben, dass sich einige Nebenwirkungen nach Absetzen des Tamoxifens reversibel zeigen, wie zum Beispiel Blutungen und Makulaödeme [43, 44]. Die kristallinen Ablagerungen hingegen gelten als nicht-reversibel [45, 46]. Eine Studie aus dem Jahr 2005 zeigte einen statistisch signifikanten Einfluss von Tamoxifen auf die Entstehung von Makulaforamina [47]. Auch Kim et al. beschreiben die bilaterale Entwicklung von Makulaforamina bei einer Studienteilnehmerin [42]. Ritter et al. berichten über ein Makulaforamen bei Erstvorstellung nach vier-monatiger Tamoxifen-Therapie und Entstehung eines Makulaforamens nach neun-monatiger Therapie [46]. Eine Vermutung ist, dass die fovealen Kavitationen einen prädisponierenden Faktor zu Entstehung von Löchern in der Makula darstellen [41].

In der Literatur wird die Tamoxifen-Retinopathie mit einer Prävalenz von 1,5 % [48] bis 12,2 % [49] angegeben, wobei der genaue Entstehungsmechanismus nicht ausreichend

geklärt ist [41]. Untersuchungen an anderen kationisch-amphiphilen Pharmaka zeigen jedoch, dass die unter Abschnitt 1.3 genannten Lipidosen auch in der Retina entstehen können. Kaiser-Kupfer und Lippman beschreiben eine daraus resultierende axonale Degeneration, welche am ehesten in den nahe am Kapillarbett gelegenen Nervenfaserschichten stattfindet [18]. Aufgrund des auffallend ähnlichen Erscheinungsbildes der Tamoxifen-Retinopathie zur Makulären Teleangiektasie Typ 2 (MacTel2) besteht außerdem die Vermutung, dass eine Dysfunktion der Müller-Zellen eine Rolle bei der Entstehung spielt [50]. Bei den Müller-Zellen handelt es sich um die Gliazellen der Retina. Sie stellen den zweithäufigsten Zelltypen der Retina dar und haben verschiedene Aufgaben, wie die Stabilisierung und die Nährstoffversorgung des Ganglienzellverbundes [51]. Zudem gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass Müller-Zellen eine lichtleitende Funktion haben [52].

In menschlich kultivierten Zellen des retinalen Pigmentepithels inhibiert Tamoxifen den Glutamat-Aspartat-Transporter, welcher auch in den Müller-Zellen der Aufnahme und Wiederverwertung des Glutamats dient. Eine Störung dieses Transporters kann möglicherweise zur Dysfunktion mit daraus resultierender Apoptose der Zelle führen, was wiederum die Ausbildung der fovealen Kavitationen begünstigt [41, 53, 54].

1.5. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss von Tamoxifen auf verschiedene Parameter der Sehkraft und der Sehqualität zu untersuchen. Hierzu erfolgt eine Erhebung von Visus, Kontrastsehen, Farbsehen, Gesichtsfeld, Netzhaut- und Hornhautdicke, eine Biomikroskopie des vorderen und hinteren Augenabschnitts sowie eine Fragebogenerhebung.

Anhand dieser Parameter soll ermittelt werden, ob sich die Hornhaut-, Glaskörper- und Netzhautmorphologie unter Tamoxifen-Einnahme strukturell verändern und ob funktionelle Beeinflussungen von Sehkraft und -qualität auftreten.

2. Patienten und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, nicht interventionelle Querschnittstudie (Registrierungs-ID: 2015104462, Ethiknummer 5284R, Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf). Folgende Untersuchungen wurden bei den Studienteilnehmerinnen nach standardisiertem Verfahren und in Neutralstellung der Pupille durchgeführt:

- Objektive Refraktometrie (ARK-560A®, Oculus/Nidek, Wetzlar, Deutschland)
- Visusbestimmung
- Kontrastempfindlichkeitstest (MARS Letter Contrast Sensitivity Test, The Mars Perceprix Corporation, Chappaqua, New York, USA)
- Farbsehprüfung (Lanthony's Desaturated 15 Hue Test, Luneau, Chartres und Paris, Frankreich)
- Gesichtsfeldtestung (Octopus 101®, Haag-Streit, Wedel, Deutschland)
- Hornhauttopographie (Pentacam HR®, Oculus, Wetzlar, Deutschland)
- Optische Kohärenztomographie (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland)
- Autofluoreszenzuntersuchung (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland)
- Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnittes mittels Spaltlampenbiomikroskopie

2.1. Patientenkohorte

Zwischen dem 1. Mai 2016 und dem 1. Mai 2017 wurden die Studienteilnehmerinnen an der Universitäts-Augenklinik Düsseldorf untersucht. Die Patientenkohorte bestand aus 102 Patientinnen, das Alter betrug $53,2 \pm 8,9$ Jahre (min. 32; max. 78). Zwölf Patientinnen hatten noch keine Tamoxifen-Therapie erhalten und wurden der Kontrollgruppe zugeordnet. Die Einnahmedauer von Tamoxifen lag bei $98,5 \pm 86,2$ Wochen (min. 6 Tage; max. 344,3 Wochen). Anhand eines Fragebogens wurden neben Körpergröße und Gewicht folgende Informationen zum Gesundheitsstand der Patientinnen erhoben: Amblyopie, Glaukom, trockenes Auge, Hypertonie, Hypothyreose, Hyperthyreose,

Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Alkoholabusus, GnRH-Analoga, Aromatasehemmer, Chemotherapie und Antikörper-Therapie.

2.2. Refraktometrie

Die Refraktionsbestimmung dient der Ermittlung der zusätzlichen Brechkraft, welche zur scharfen Abbildung von Gegenständen auf der Netzhaut notwendig ist. Man unterscheidet zwischen der subjektiven und der objektiven Refraktionsbestimmung. Bei der subjektiven Refraktionsbestimmung werden dem Patienten pro Auge Brillengläser unterschiedlicher Stärke angeboten, bis die maximale Sehschärfe gefunden ist [55]. Für die objektive Refraktionsbestimmung wird eine Testfigur aus Infrarotlicht auf die Netzhaut des Patienten projiziert und scharf gestellt. Diese Scharfstellung kann durch den Untersucher erfolgen oder vollautomatisch. Das Autorefraktometer verfügt über eine Recheneinheit und Lichtdetektoren mithilfe derer es die zur Korrektur benötigten Linsenwerte (Sphäre, Zylinder, Achslage des Zylinders) in Dioptrien (dpt) errechnet. Aus mindestens drei gültigen Messungen wird der Mittelwert gebildet [56].

In dieser Studie wurde die objektive Refraktionsbestimmung mittels Autorefraktometer ARK 560A® (Oculus/Nidek, Wetzlar, Deutschland) durchgeführt.

2.3. Visusbestimmung

Als Visus bezeichnet man das Auflösungsvermögen des Auges. Bei optimaler Korrektur von Refraktionsanomalien handelt es sich um den sogenannten Visus cum correctione (V.c.c.) [55]. Zu Refraktionsanomalien zählen unter anderen: Myopie, Hyperopie und Astigmatismus. Hiervon abzugrenzen ist der Visus sine correctione (V.s.c.), oder auch Rohvisus, welcher das Auflösungsvermögen des Auges ohne Korrektur von Refraktionsanomalien beschreibt. Die Trennschärfe ist der minimale Abstand zweier Punkte, die vom Auge noch getrennt wahrgenommen werden können. Sie wird in Bogensekunden angegeben und beträgt maximal 200. Umgerechnet entspricht dies einer dezimalen Sehschärfe von 2,0 (200 %). Als normwertige Sehschärfe ist ein Visus von 1,0 (100 %) festgelegt worden, wobei der binokulare Visus größer ist, als der monokulare [55].

Bei der gesamten Patientenkohorte wurde der V.c.c. mit Hilfe der *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)-Visustafeln untersucht. Dieses Visusschema ist heute Standard im Rahmen klinischer Studien.

Die Patientinnen lasen dafür mit einem Abstand von vier Metern Buchstaben von einer durch zwei Leuchtstoffröhren erleuchteten Sehtafel ab. Zunächst wurde Sehtafel 1 mit dem rechten Auge vorgelesen, anschließend Sehtafel 2 mit dem linken. Bei korrektem Vorlesen von 20 oder mehr Buchstaben wurden 30 Punkte addiert um die *Best-corrected visual acuity* (BCVA, deutsch: bestkorrigierte Sehschärfe) zu erhalten. Wurden weniger als 20 Buchstaben erkannt, wurde die Entfernung der Sehtafel auf einen Meter verringert. Der BCVA entspricht dann der Anzahl an korrekt vorgelesenen Buchstaben bei 1m.

Der erhobene Visus kann anhand des LogMAR-Systems ausgewertet werden. LogMAR beschreibt den negativen dekadischen Logarithmus des *minimum angle of resolution*. MAR ist der kleinste noch erkennbare Auflösungswinkel in der Einheit Bogenminute.

Tabelle 1: Umrechnungstabelle für den Visus. Der logMAR ist der negative dekadische Logarithmus des „minimum angle of resolution“. MAR ist der kleinste noch erkennbare Auflösungswinkel in der Einheit Bogenminute.

DEZIMAL	1	0,8	0,63	0,5	0,4	0,32	0,2	0,1	0,05	0,01
LOGMAR	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,7	1	1,3	2

2.4. Kontrastempfindlichkeitstest

Unter der Kontrastempfindlichkeit oder Kontrastsensitivität versteht man die Fähigkeit des visuellen Systems örtliche und/oder zeitliche Helligkeitsunterschiede wahrzunehmen. Es gibt vier unterschiedliche Arten den Kontrast zu berechnen.

- Den Michelson-Kontrast,
- das Weber-Fechner-Gesetz,
- das Kontrastverhältnis K_v sowie
- den Kehrwert des letztgenannten Kontrastes.

Letzterer wird von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft in den Anforderungsrichtlinien an das Kontrastsehen bei Dämmerung verwendet [57]. Der Schwellenkontrast bezeichnet den kleinsten noch wahrnehmbaren Kontrast. Die

Kontrastempfindlichkeit ist der Kehrwert des Schwellenkontrastes im Michelson-Maß [57].

Für diese Studie wurde der MARS¹ *Letter Contrast Sensitivity Test* (The Mars Perceptrix Corporation, 49 Valley View Road, Chappaqua, NY 10514-2523, USA) benutzt. Er besteht aus drei Sehprobetafeln mit je 48 Buchstaben. Der Kontrast verringert sich dabei von Buchstabe zu Buchstabe konstant um 0,04 logarithmische Einheiten. Mit einem Abstand von 50 cm lasen die Patientinnen zunächst Sehtafel 1 mit beiden Augen, dann Sehtafel 2 mit dem rechten Auge und schließlich Sehtafel 3 mit dem linken Auge vor. Der Kontrast des letzten Buchstabens, bevor die Patientin zwei aufeinanderfolgende Buchstaben nicht erkannte, bestimmt die logarithmische Kontrastempfindlichkeit (*log Contrast Sensitivity*). Vorherige falsch vorgelesene Buchstaben werden bei der Berechnung herausgenommen [58].

2.5. Farbsehprüfung

Bei den Sinneszellen der Netzhaut unterscheidet man zwischen Stäbchen und Zapfen. Die Stäbchen übernehmen die Wahrnehmung von Hell und Dunkel, mit den Zapfen können Farben wahrgenommen werden [55]. Es gibt drei Arten von Zapfen, welche sich durch die Art des Opsins (Teil des Sehfärbstoffes Rhodopsin) und den dementsprechenden Absorptionsspektren bezüglich der Wellenlänge des Lichtes unterscheiden. Für die Farbwahrnehmung werden die einzelnen Zapfenarten abhängig von der Wellenlänge des Lichtes unterschiedlich stark erregt, wodurch ein Farbeindruck entsteht [55].

Bei dem entsättigten D15-Test nach Lanthony (Luneau, Chartres und Paris, Frankreich) handelt es sich um einen Farbfleck-, beziehungsweise Farbordnungstest. Die Patientinnen wurden aufgefordert 15 Farbplättchen, welche auf der Rückseite nummeriert sind, zunächst mit dem rechten, anschließend mit dem linken Auge nach Farbstufen zu sortieren. Anhand der Nummerierung lässt sich die Reihenfolge der Farbplättchen graphisch und numerisch in ein Schema eintragen. Bei intaktem Farbsehen entsteht eine kreisförmige Anordnung der Zahlen. Liegt eine Farbsehschwäche vor, kommt es zu Abweichungen. In diesem Schema sind vier Achsen zur Erkennung von Protanopie

¹Benannt ist der Test nach seinem Entwickler Aries Arditi. Aries ist der griechische Gott des Krieges, Mars ist das römische Äquivalent.

(Rotblindheit), Deuteranopie (Grünblindheit), Tritanopie (Blaubindheit) und Tetartanopie (Gelbblindheit) sowie die skotopische Verwechslungsachse vorhanden. Je nach Winkel der Abweichung lässt sich eine bestimmte Farbsehschwäche erkennen.

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf den *Colour Confusion Index* (CCI; deutsch: Farbverwechslungsindex), welcher sich aus dem Quotienten des *Total Colour Difference Score* (TCDS; deutsch: Farbunterscheidungswert) der Patientin und dem Normwert des TCDS ergibt. Zur Ermittlung des CCI wurde ein Algorithmus von Béla Török verwendet [59].

2.6. Gesichtsfeldtestung

Das Gesichtsfeld beschreibt den Raum, in dem optische Reize bei fixierter Augen-, Kopf- und Körperstellung wahrgenommen werden. In der vorliegenden Studie erfolgte die Untersuchung des 10°-Gesichtsfeldes („Makula-Programm“) mit dem Octopus 101® (Haag-Streit, Wedel, Deutschland).

Für die Dauer der Untersuchung bleibt der Kopf auf der dafür vorgesehenen Kinnstütze liegen. Mit dem zu untersuchenden Auge wird ein vom Gerät generierter Punkt fixiert. Das andere Auge wird mit einem Wattebausch abgeklebt und der Untersuchungsraum ist abgedunkelt. Mit unterschiedlichen zeitlichen Abständen und mit unterschiedlicher Intensität erscheinen Lichtmarken im Gerät. Wird eine Lichtmarke von dem Patienten wahrgenommen, drückt er auf einen Knopf. Das Gerät erfasst das Signal und wertet anschließend aus, welche Lichtmarken korrekt erfasst wurden, welche übersehen wurden und wie oft Lichtmarken fälschlicherweise als solche erkannt wurden.

In dieser Studie haben die Patientinnen das voreingestellte Makula-Programm zunächst mit dem rechten Auge und anschließend mit dem linken Auge durchlaufen. Bei der BCVA-Messung erfasste Refraktionsanomalien wurden durch das Vorsetzen einer dementsprechenden Linse korrigiert. Zum Ausgleich eventuell vorliegender Presbyopie wurden folgende Sammellinsen eingesetzt:

- +0,5 dpt bei Patientinnen über 40 Jahre,
- +1,5 dpt bei Patientinnen über 55 Jahre,
- +1,5 dpt bei Patientinnen über 65 Jahre.

Für die Auswertung wurden der Mittlere Defekt (MD) sowie die Verlustvarianz (*loss of variance*, LV) verwendet. Der MD beschreibt den Mittelwert aller Abweichungen von der alterskorrigierten normalen Empfindlichkeit und wird in Dezibel (dB) angegeben. Der Wert spricht besonders auf eine diffuse Herabsetzung der Empfindlichkeit an. Überschreitet ein isolierter Defekt eine bestimmte Größe, verschlechtert sich der MD ebenfalls. Ein physiologisches Gesichtsfeld hat einen MD von 0 dB (+/-2 dB). Klinisch relevant ist der MD für die Progressionsanalyse bei Glaukompatient*innen. Er wird unter anderen Parametern in der Hodapp-Parish-Anderson-Klassifikation benutzt, welche den frühen, moderaten und fortgeschrittenen Gesichtsfeld-Defekt definiert. Außerdem wird der MD für die Quantifizierung einer Progression bei der Gesichtsfeld-Verschlechterung benutzt [60].

Bei der LV handelt es sich um die Varianz der einzelnen Abweichungen von der Altersnorm an allen Positionen. Sie ist ein Maß für die Irregularität der Defekte und wird in dB^2 angegeben [61].

2.7. Hornhauttopographie und -pachymetrie

Die Hornhauttopographie wurde mittels Pentacam HR® (Oculus, Wetzlar, Deutschland), einem Videokeratoskop, aufgezeichnet. Dabei handelt es sich um ein System aus einer rotierenden hoch-auflösenden Scheimpflugkamera und Spaltbeleuchtung, welches sich gemeinsam um das Auge dreht und die gesamte Vorderkammer des Auges in allen Segmentpositionen des Auges aufnimmt. Anhand der Schnittbilder wird ein dreidimensionales Modell der gesamten Vorderkammer erstellt. Eine Pupillenkamera detektiert Augenbewegungen, welche für die Auswertung bereinigt werden [62].

Für die Untersuchung wurde der Kopf auf eine dafür vorgesehene Kinnstütze gelegt und die Patientinnen fixierten für die Dauer der Untersuchung ein Fixationsziel. Die Untersuchende justierte die Kamera mit Hilfe der Computer-Software so, dass das Gerät automatisch auslöste. In dieser Studie wurden von den ermittelten Daten die dünnste Stelle der Hornhaut (Pachymetrie), sowie der K_{Max} -Wert, welcher die maximale Hornhautbrechkraft beschreibt, berücksichtigt.

2.8. Optische Kohärenztomographie

Bei der Optischen Kohärenztomographie (OCT) handelt es sich um ein nichtinvasives, bildgebendes Verfahren, welches mit Hilfe von Laserlicht hochauflösende Schnittbilder von Geweben des Augenhintergrundes aufnimmt. Die OCT funktioniert wie eine Sonographie-Untersuchung mit dem Unterschied, dass als Trägermedium Laserlicht im Infrarotbereich statt Schall verwendet wird [63]. Man macht sich das Prinzip der Michelson-Interferometrie zu Nutze. Das Licht wird in zwei Strahlen aufgespalten, ein Strahl wird von einem Spiegel reflektiert, der andere dringt in das Auge ein. Die Netzhaut ist aus parallel verlaufenden Schichten aufgebaut, was zu unterschiedlicher Laufzeit und unterschiedlich starker Reflektion des Lichtstrahls führt. Diese Parameter werden gemessen und daraus Querschnittsbilder erzeugt. Minimale Augenbewegungen stören die Messung nicht und können mittels *Eye Tracking* (deutsch: Blickerfassung) bereinigt werden [64]. Für diese Studie wurde das HRA+OCT-Gerät Spectralis® Tracking Laser Tomographie (Heidelberg Engineering GmbH, Max-Jarecki-Straße 8, 69115 Heidelberg, Deutschland; Software-Version 6.5.2) verwendet.

Die Patientinnen saßen für die Aufnahme vor der Kamera und legten den Kopf auf eine Kinnstütze. Markierungen zeigen an auf welcher Höhe sich die Augenwinkel befinden sollen; die Kinnstütze wurde dementsprechend justiert. Lag der Kopf in der richtigen Position, wurde die Kamera durch die Untersuchende nah an das Auge herangefahren, um ein scharfes Netzhautbild zu erzeugen. Anschließend wurde das Partnerauge untersucht. In die Auswertung einbezogen wurde die zentrale Netzhautdicke in μm .

2.9. BluePeak™-Blue Laser Autofluoreszenz

Auch die „BluePeak™-Blue Laser Autofluoreszenz“ (BAF) ist ein Bildgebungsverfahren zur Darstellung des Netzhauthintergrundes. Das natürlich im Auge vorkommende Stoffwechsel-Abbauprodukt Lipofuszin wird hierbei mit Hilfe von blauem Licht sichtbar gemacht. Ist der Abbauprozess von Lipofuszin gestört, führt das zu Veränderungen der Lipofuszin-Verteilung oder -Akkumulation, welches sich anhand der Autofluoreszenz darstellen lässt [65].

Beurteilt wurde zudem, ob es Auffälligkeiten am präretinalen Glaskörper gibt. Diese können zum Beispiel Verdichtungen sein, oder vitreomakuläre Traktionen. Mit dem Alter

kommt es regelhaft zu einer Abhebung der Glaskörpergrenzmembran von der Membrana limitans interna (Teil der Netzhaut). Wenn sich der Glaskörper nicht simultan und komplett von der Netzhaut ablöst, kann es zu vitreomakulären, bzw. vitreoretinalen Traktionen kommen, welche zu verzerrtem Sehen führen [66].

2.10. Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnitts

Die Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnitts erfolgte mittels Spaltlampe durch erfahrenes Personal nach Facharztstandard.

Mit Hilfe der Spaltlampe wird das Auge ausgeleuchtet, gleichzeitig schaut die untersuchende Person mittels eines Mikroskops auf die verschiedenen Augenabschnitte. Die Untersuchung erfolgt stereoskopisch und bietet eine 6- bis 30-fache Vergrößerung der zu untersuchenden Strukturen [67].

Für die vorliegende Studie erfolgte die Untersuchung in Neutralstellung der Pupille. Es erfolgte eine Beurteilung der Lider (Blepharitis = Lidrandentzündung, ja oder nein), der Bindehaut, der Hornhaut, der vorderen Augenkammer, der Augenlinse sowie des Nervenkopfes und der Makula. In die statistische Auswertung floss mit ein, ob die Patientinnen unter Blepharitis litten.

Bei einer Blepharitis handelt es sich um eine Entzündung der Lidränder, welche oft einen chronisch-rezidivierenden Verlauf nimmt. Ausgelöst werden kann die Entzündung durch Bakterien, Viren, exogene Faktoren (z. B. Staub oder Rauch), aber auch durch endogene Faktoren (z. B. Sekretstau der Meibom-Drüsen, welche an der Aufrechterhaltung des Tränenfilms beteiligt sind) [68].

2.11. Statistik

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe des Instituts für Medizinische Biometrie und Epidemiologie (Frau Ann-Kathrin Ozga, M. Sc., Zentrum für experimentelle Medizin, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Universitäts-Klinik Eppendorf, Hamburg).

Es handelt sich um eine rein explorative Studie. Explorativ bedeutet, dass bis dato wenig über eventuelle Zusammenhänge der Variablen bekannt ist. Die Analyse soll Abhängigkeiten aufdecken, welche Anlass für detailliertere Studien geben.

Es erfolgten sowohl univariable als auch multivariable Analysen. Erstere nutzen nur eine unabhängige Variable. Letztere betrachten zwei oder mehr und deren mögliche Zusammenhänge. Durch die Hinzunahme von Variablen wird die Aussagekraft einer statistischen Analyse mitunter beeinträchtigt. So führen mehr Variablen zu ungenaueren Schätzungen, das heißt man erlangt weniger signifikante Ergebnisse mit einem breiteren Konfidenzintervall. Aus diesem Grund bezieht diese Arbeit nur Variablen in den multivariablen Analysen ein, bei denen der p-Wert in der univariablen Analyse unterhalb des Signifikanzniveaus liegt. Einzig die Variable „Tamoxifen-Einnahme ja/nein“ ist Teil jeder multivariablen Analyse. Sie kennzeichnet die Unterscheidung zwischen Therapie- und Kontrollgruppe.

Das Signifikanzniveau wurde als $\alpha = 0,05$ angenommen. Da es sich um eine explorative Analyse handelt, ist keine Adjustierung dieses Niveaus für multiples Testen notwendig. Im allgemeinen Fall besteht bei multiplen Tests das Risiko eines Fehlers der 1. Art (das bedeutet, dass die Nullhypothese zurückgewiesen wird, obwohl sie zutrifft). Eine Adjustierung würde bedeuten das Signifikanzniveau anzupassen [69]. Das ist dann notwendig, wenn von den Auswertungen Schlüsse auf die Grundgesamtheit vorgenommen werden, was bei einer explorativen Analyse nicht zulässig ist.

Einige Messgrößen der vorliegenden Arbeit lieferten exakt einen Wert pro Patientin. In diesen Fällen erfolgte die Analyse anhand einer linearen Regression (z.B. Einfluss des Alters auf den binokularen Visus). Allgemein beschreibt eine Regression den Zusammenhang zwischen einer oder mehreren Variablen. Es gibt eine abhängige Variable (z. B. Visus) und mindestens eine unabhängige Variable (z. B. Alter). Bei der linearen Regression wird eine Regressionsgerade ermittelt, welche Prognosen für die abhängige Variable erlaubt [70]. Ist die unabhängige Variable binär, das heißt es liegen nur zwei Ausprägungen der Variable vor (z.B. Diabetes ja/nein), erfolgt die Analyse anhand einer logistischen Regression [71].

Im komplexeren Fall generierte eine Messgröße einen Wert pro Auge, also zwei Werte pro Patientin. Dann kam ein gemischtes Modell zur Anwendung. Dieses zeichnet sich

dadurch aus, dass es sowohl feste als auch zufällige Effekte berücksichtigt [72]. Erstere sind die Effekte von Interesse, letztere sollen eliminiert werden.

Der Effektschätzer gibt das Ausmaß des Einflusses einer unabhängigen auf eine abhängige Variable an. Er ist nicht isoliert zu betrachten, sondern in Zusammenschau mit dem Konfidenzintervall, in welchem er liegt. Ist das Konfidenzintervall groß, muss man von einer ungenauen Schätzung ausgehen. Hier wurde ein 95 %-Konfidenzintervall gewählt. Das bedeutet, dass in 95 % der Fälle der wahre Effekt innerhalb der Intervallgrenzen liegt.

3. Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit schließt Daten von 102 Patientinnen ein, davon 90 unter Tamoxifen-Therapie und 12 vor Beginn der Therapie. Das Alter betrug zum Untersuchungszeitpunkt 53 ± 9 Jahre (min. 32; max. 78) und die Einnahmedauer lag bei 98 ± 86 Wochen (min. 6 Tage, max. 344 Wochen). Im Folgenden werden die Messgrößen detailliert dargestellt, bei denen die Analysen einen p-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus ergaben. Zur Veranschaulichung der Daten werden jeweils die Ergebnisse der univariablen Analyse graphisch aufgetragen. Dabei kennzeichnet ein Sternchen im Diagrammtitel einen signifikanten Zusammenhang der aufgetragenen Größen.

Die anhand des Fragebogens erhobenen Daten Amblyopie, Glaukom, trockenes Auge, Hyperthyreose, Nikotinabusus, Alkoholabusus, GnRH-Analoga und Antikörper-Therapie zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die gemessenen Parameter.

Von insgesamt 90 Patientinnen unter Tamoxifen-Therapie gaben 32 an unter trockenen Augen zu leiden (35,6 %). In der Kontrollgruppe äußerten fünf der zwölf Patientinnen solche Beschwerden (41,7 %). Dreizehn Patientinnen der Therapiegruppe hatten zusätzlich im Verlauf einen Aromatasehemmer erhalten. Davon gaben sechs der Betroffenen an unter trockenen Augen zu leiden (46,2 %).

3.1. Visus

In der gesamten Patientenkohorte zeigte sich ein mittlerer BCVA von $0,02 \pm 0,18$ logMAR. Abbildung 1 zeigt die Aufschlüsselung in Therapie- und Kontrollgruppe.

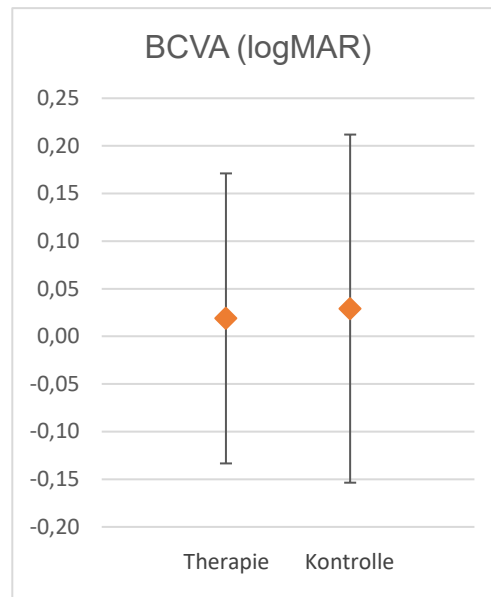


Abbildung 1: Mittelwerte plus Standardabweichungen des BCVA (*Best-Corrected Visual Acuity*) anhand des logMAR (negativ dekadischer Logarithmus des „*minimum angle of resolution*“) für Therapie- und Kontrollgruppe; Therapiegruppe: $0,02 \pm 0,15$ logMAR; Kontrollgruppe: $0,03 \pm 0,18$ logMAR. Es besteht kein signifikanter Unterschied.

In der univariablen Analyse zeigte sich beim Visus mit $p = 0,83$ ein Wert deutlich größer als das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$. Anhand der multivariablen Analyse ließ sich ein p-Wert von 0,56 feststellen, welcher ebenfalls größer ist als das Signifikanzniveau. Somit zeigte sich hier kein signifikanter Einfluss von Tamoxifen auf den Visus.

Betrachtet man das Alter, zeigte sich in der univariablen Analyse ein signifikanter Zusammenhang bei einem p-Wert von 0,0004. Die Daten ergaben eine minimale Steigerung des logMAR um 0,0059 pro Jahr, was eine Verschlechterung des Visus bedeutet. Da es sich um ein kleines Konfidenzintervall [0,0027 logMAR pro Jahr; 0,0092 logMAR pro Jahr] handelt, kann man von einer genauen Schätzung ausgehen.

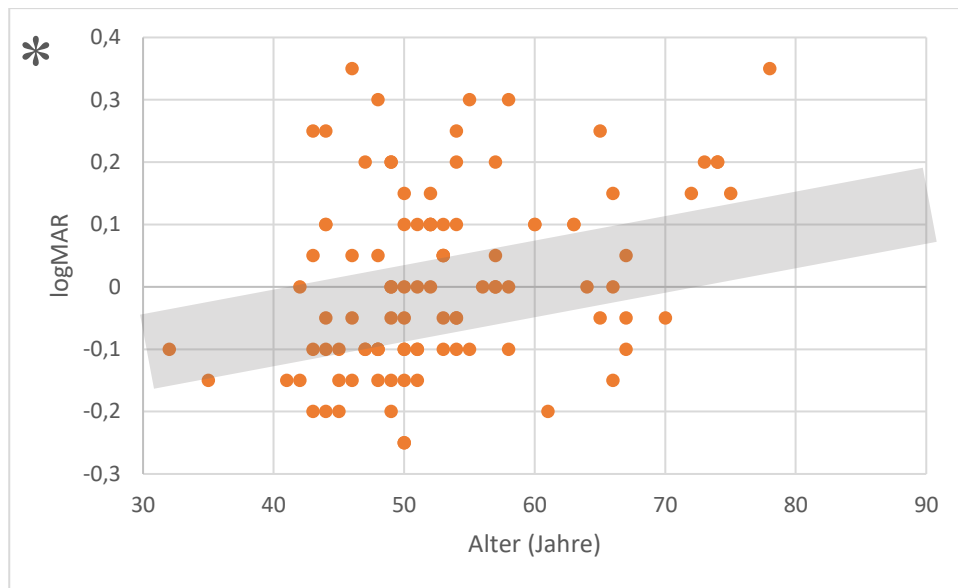


Abbildung 2: Signifikante Veränderung der Sehkraft (= der binokulare logMAR-Visus) mit dem Alter der Patientinnen. logMAR = negativ dekadischer Logarithmus des „*minimum angle of resolution*“; die graue Linie repräsentiert den geschätzten Effekt von 0,006 logMAR pro Jahr unter Berücksichtigung des Konfidenzintervalls [0,0027 logMAR pro Jahr; 0,0092 logMAR pro Jahr].

Vier Patientinnen der Kohorte waren zum Untersuchungszeitpunkt an Diabetes mellitus erkrankt. Bei einem p-Wert von 0,017 in der univariablen Analyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem Visus. Ein Effekt wurde auf eine Veränderung von 0,187 logMAR geschätzt, welcher im Konfidenzintervall [0,341 logMAR; 0,034 logMAR] lag.

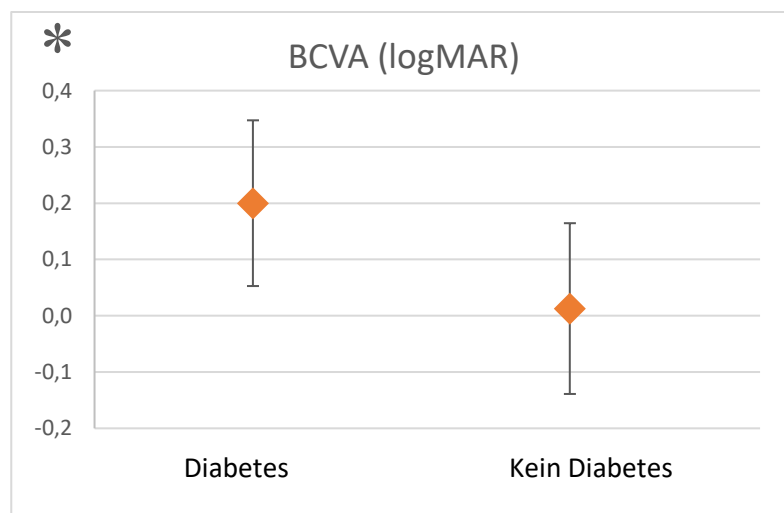


Abbildung 3: Mittelwerte des BCVA (*Best-corrected visual acuity*) in logMAR (negativ dekadischer Logarithmus des „*minimum angle of resolution*“) plus Standardabweichungen bei Patientinnen mit und ohne Diabetes mellitus. Ein p-Wert von 0,017 zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Diabetes-Erkrankung und einer Veränderung des Visus. Der Effektschätzer lag bei 0,187 logMAR mit dem Konfidenzintervall [0,341 logMAR; 0,034 logMAR].

Auch zeigte eine additive Therapie mit Aromatasehemmern einen signifikanten Zusammenhang mit dem Visus. Vierzehn Patientinnen erhielten Aromatasehemmer. Es zeigte sich ein um 0,126 veränderter logMAR (KI [0,211 logMAR; 0,040 logMAR]) bei einem signifikanten p-Wert von 0,004 anhand der univariablen Analyse.

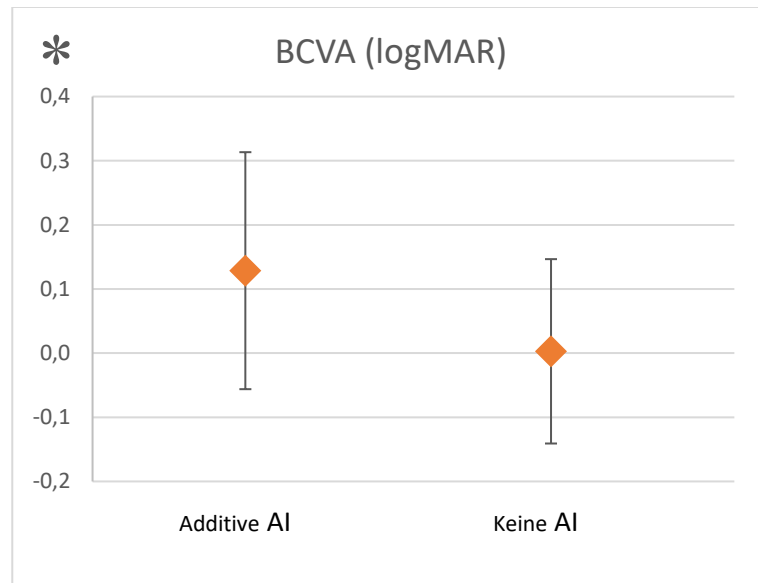


Abbildung 4: Mittelwerte des BCVA (*Best-corrected visual acuity*) in logMAR (negativ dekadischer Logarithmus des „*minimum angle of resolution*“) plus Standardabweichungen bei Patientinnen mit additiver AI-Therapie (AI = Aromataseinhibitor) und ohne. Bei einem signifikanten $p = 0,004$ wurde der Effekt auf 0,126 logMAR ohne AI-Therapie geschätzt. Das Konfidenzintervall betrug [0,211 logMAR; 0,040 logMAR].

In der multivariablen Analyse zeigte sich lediglich ein signifikanter Einfluss durch additive Aromatasehemmer auf den Visus. Es kam zu einer geschätzten Verschlechterung des Visus um 0,098 logMAR (KI [0,193 logMAR; 0,004 logMAR]). Der Effekt schien also gering, war aber signifikant bei einem p-Wert von 0,041.

3.2. Kontrastempfindlichkeit

Bei dem Kontrastempfindlichkeitstest wies das Gesamtkollektiv einen Wert von $1,67 \pm 0,09$ log *Contrast Sensitivity* (logCS) auf. In Abbildung 5 ist die Aufschlüsselung der Daten in Therapie- und Kontrollgruppe dargestellt.

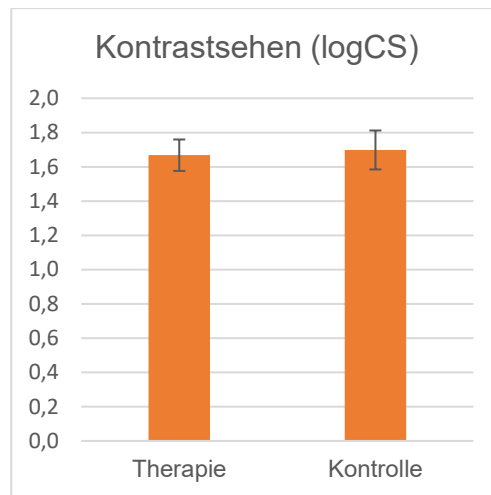


Abbildung 5: Mittelwerte plus Standardabweichungen der logarithmischen Kontrastempfindlichkeit (logCS, *log Contrast Sensitivity*) für Therapie- und Kontrollgruppe. Die Therapiegruppe wies einen mittleren logCS von $1,67 \pm 0,09$ logCS auf. Bei der Kontrollgruppe lag dieser bei $1,70 \logCS \pm 0,11$ logCS. Es besteht kein signifikanter Unterschied.

Sowohl die univariable Analyse ergab mit einem p-Wert von 0,29 ein $p > \alpha$, als auch die multivariable Analyse mit $p = 0,55$. Folglich scheint die Tamoxifen-Therapie keinen signifikanten Einfluss auf das Kontrastsehen zu haben.

Signifikante Veränderungen zeigten sich in Zusammenhang mit dem Alter. Bei einem $p = 0,00001$ in der unvariablen Analyse konnte eine Verschlechterung des Kontrastsehens von schätzungsweise $-0,0044$ logCS pro Jahr (KI $[-0,0063$ logCS pro Jahr; $-0,0025$ logCS pro Jahr]) festgestellt werden. Bei einem $p = 0,026$ konnte auch in der multivariablen Analyse eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Hier wurde die Veränderung auf $-0,0025$ logCS pro Jahr (KI $[-0,0047$ logCS pro Jahr; $-0,0003$ logCS pro Jahr]) geschätzt.

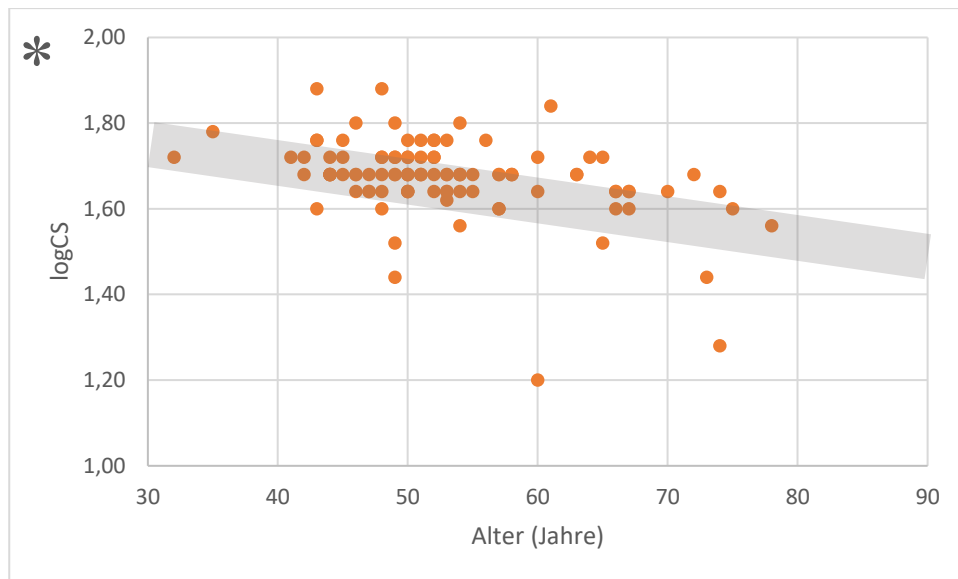


Abbildung 6: Verschlechterung des Kontrastsehens mit zunehmendem Alter. Der p-Wert lag mit 0,00001 unterhalb des Signifikanzniveaus $\alpha = 0,05$. Ein Effekt wurde auf -0,0044 logCS (log *Contrast Sensitivity*) pro Jahr geschätzt. Das Konfidenzintervall betrug [-0,0063 logCS; -0,0025 logCS]. Die graue Linie stellt den Effektschätzer im Bereich des Konfidenzintervalls dar. Es handelt sich um einen signifikanten Zusammenhang.

Eine Komorbidität mit Diabetes mellitus zeigte in der unvariablen Analyse einen signifikanten Einfluss, jedoch bei einem $p = 0,048$. Der p-Wert lag also nur sehr knapp unterhalb des Signifikanzniveaus $\alpha = 0,05$. Ein möglicher Effekt wurde auf -0,095 logCS (KI [-0,001 logCS; -0,189 logCS]) geschätzt. In der multivariablen Analyse konnte kein signifikanter Einfluss ermittelt werden.

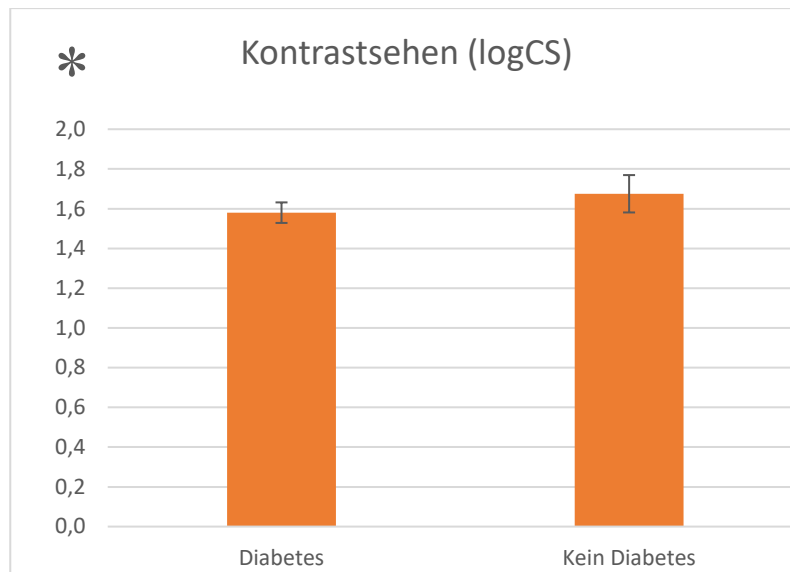


Abbildung 7: Einfluss einer Diabetes-Erkrankung auf die Kontrastempfindlichkeit (logCS, log *Contrast Sensitivity*). Der p-Wert lag mit 0,048 nur sehr knapp unterhalb des Signifikanzniveaus. Ein Effekt wurde auf -0,095 logCS im Konfidenzintervall [-0,001; -0,189] geschätzt. Es besteht ein signifikanter Unterschied.

Eine gleichzeitige Therapie mit Aromatasehemmern hatte einen statistisch signifikanten Einfluss bei einem $p = 0,00003$ in der univariablen Analyse und bei einem $p = 0,00346$ in der multivariablen Analyse. In der univariablen Analyse wurde der Effekt auf -0,109 logCS (KI [-0,060 logCS; -0,159 logCS]) geschätzt, in der multivariablen Analyse auf -0,082 logCS (KI [-0,028 logCS; -0,137 logCS]).

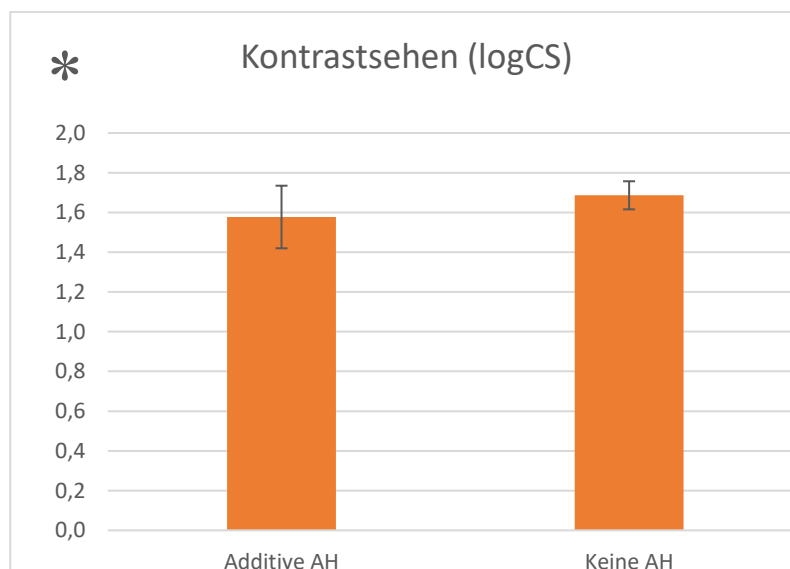


Abbildung 8: Signifikanter Einfluss einer Therapie mit additiven Aromatasehemmern (AH) auf die Kontrastempfindlichkeit (log *Contrast Sensitivity*, logCS). Bei einem kleinen $p = 0,00003$ wurde der Effekt auf -0,109 logCS im Konfidenzintervall [-0,060 logCS; -0,159 logCS] geschätzt.

3.3. Farbsehen

Insgesamt ergab die Farbsehprüfung einen Colour Confusion Index (CCI) von $1,55 \pm 0,60$. Abbildung 9 zeigt die Daten aufgeteilt in Therapie- und Kontrollgruppe.

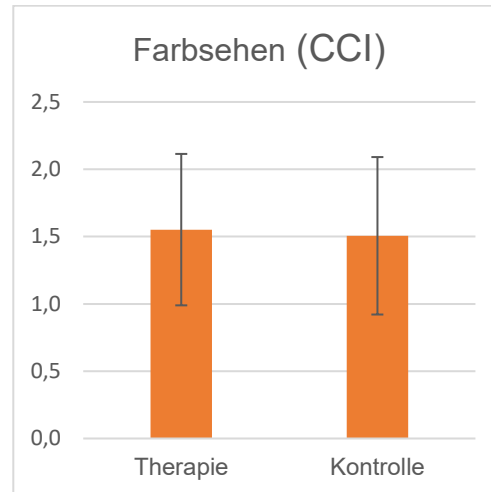


Abbildung 9: Mittelwerte plus Standardabweichungen des *Colour Confusion Index* (CCI) für Therapie- und Kontrollgruppe. Die Therapiegruppe hatte einen mittleren CCI von $1,55 \pm 0,56$. Bei der Kontrollgruppe lag der CCI bei $1,51 \pm 0,58$ CCI. Es besteht kein signifikanter Unterschied.

In der statistischen Auswertung der unvariablen Analyse zeigte sich ein p-Wert von 0,79. Die multivariable Analyse zeigte ein $p = 0,86$, somit zeigt die Therapie mit Tamoxifen keinen signifikanten Einfluss auf das Farbsehen.

Laut unvariabler Analyse schien das Alter wiederum einen statistisch signifikanten Einfluss zu haben. Der Effekt auf das Farbsehen wurde auf 0,033 CCI pro Jahr (KI [0,022 CCI pro Jahr; 0,044 CCI pro Jahr]) geschätzt, bei einem $p = 1,945 \cdot 10^{-8}$. Auch die multivariable Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und Farbsehen. Ein möglicher Effekt wurde auf 0,025 CCI pro Jahr (KI [0,011 CCI pro Jahr; 0,039 CCI pro Jahr]) geschätzt. Der p-Wert lag hier bei 0,0004. In der multivariablen Analyse ist das Alter die einzige Variable, welche Einfluss auf den CCI zu nehmen schien. Die unvariable Analyse zeigte weitere Zusammenhänge, die im Folgenden aufgelistet werden.

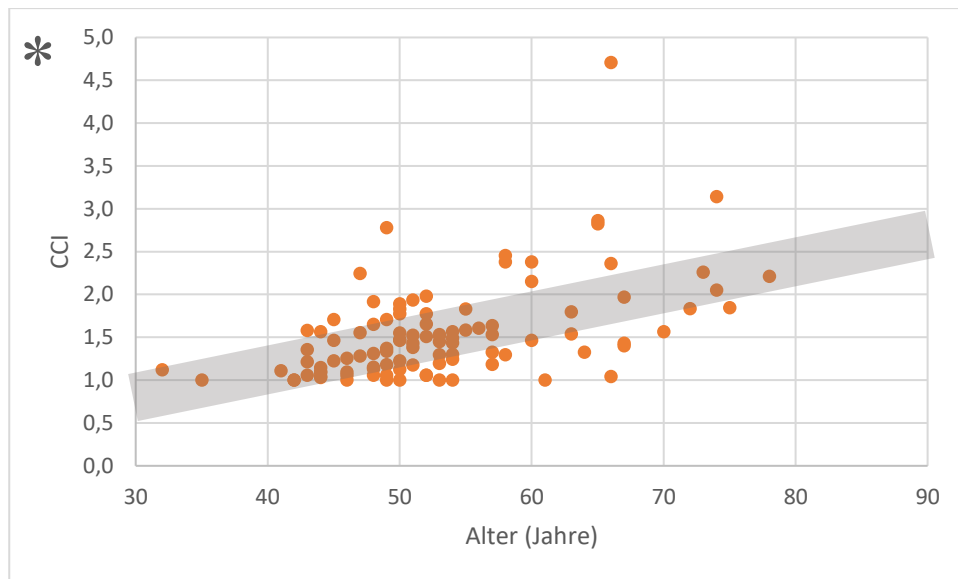


Abbildung 10: Signifikanter Einfluss vom Alter auf das Farbsehen. Mit einem Wert von $1,945 \cdot 10^{-8}$ lag p unterhalb des Signifikanzniveaus. Eine Veränderung wurde auf 0,033 CCI (*Colour Confusion Index*) pro Jahr geschätzt. Das Konfidenzintervall betrug [0,022 CCI pro Jahr; 0,044 CCI pro Jahr]. Diese Veränderung mit dem dazugehörigen Intervall wird durch die graue Linie repräsentiert.

Eine Komorbidität mit Diabetes mellitus schien eine Veränderung von 0,72 CCI (KI [0,12 CCI; 0,17 CCI]) bei einem $p = 0,01$ zu verursachen.

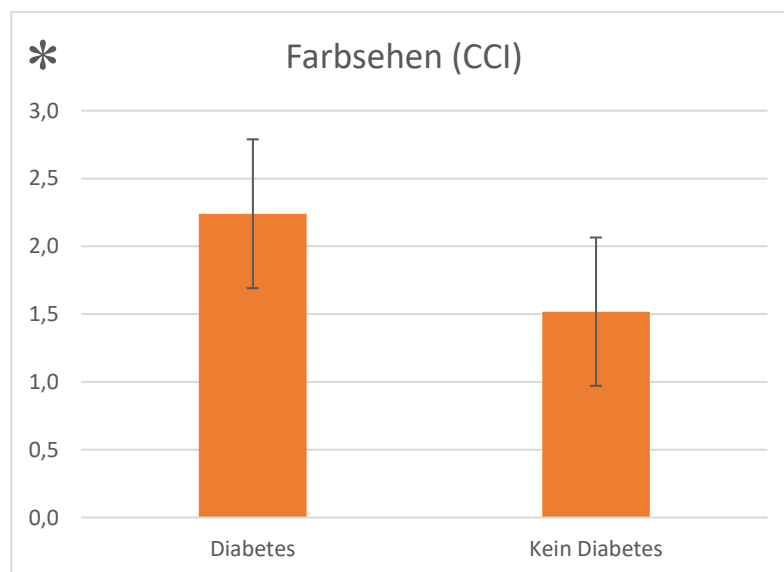


Abbildung 11: Das Farbsehen bei Patientinnen mit und ohne Diabetes mellitus im Vergleich. Der *Colour Confusion Index* (CCI) veränderte sich geschätzt um 0,72 (KI [0,13 CCI; 0,17 CCI]). Der p-Wert war 0,01. Es gibt einen signifikanten Zusammenhang.

Ebenso schien eine gleichzeitig vorliegende Hypertonie einen signifikanten Einfluss auf das Farbsehen zu nehmen. Der p-Wert lag hier bei 0,001. Eine Veränderung wurde auf 0,42 CCI (KI [0,67 CCI; 0,17 CCI]) geschätzt.

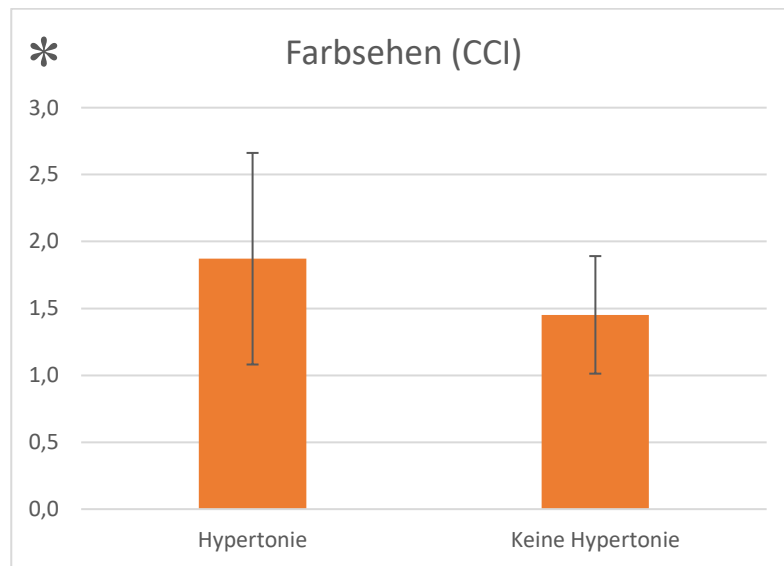


Abbildung 12: Verringerter *Colour Confusion Index* (CCI) um 0,42 bei gleichzeitig vorliegender Hypertonie. Das Konfidenzintervall betrug [0,67 CCI; 0,17 CCI]. Der p-Wert lag mit 0,001 unterhalb des Signifikanzniveaus, sodass es sich um einen signifikanten Zusammenhang handelt.

3.4. Gesichtsfeld

Als auswertbar gilt die perimetrische Untersuchung, wenn $\leq 30\%$ der Fangfragen falsch positiv oder falsch negativ sind. Falsch positive Fangfragen sind diejenigen, bei denen die Patientin eine Lichtmarke identifiziert hat, die nicht vom Gerät gesetzt wurde. Falsch negative Fangfragen sind Lichtmarken, die schon einmal von der untersuchten Person erkannt wurden und bei erneuter Darbietung nicht erkannt werden. Bei 102 Patientinnen wurden 204 Augen untersucht. Davon auswertbar waren 197 Untersuchungen. In dieser Studie wurde der Mittlere Defekt und die Verlustvarianz analysiert.

3.4.1. Mittlerer Defekt

Die Kohorte wies einen mittleren MD von $-6,79 \text{ dB} \pm 3,12 \text{ dB}$ auf. Die Einnahme von Tamoxifen zeigte bei einem $p = 0,14$ in der unvariablen Analyse und einem $p = 0,19$ in der multivariablen Analyse keinen signifikanten Einfluss auf den Mittleren Defekt.

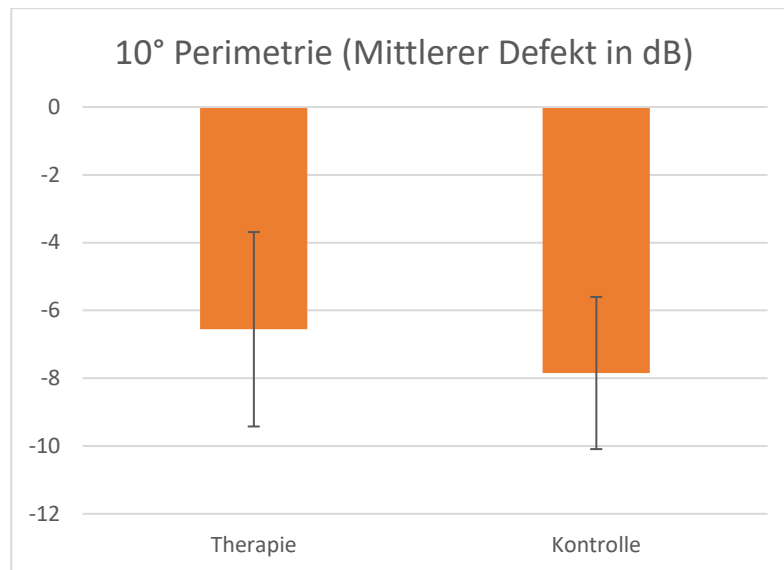


Abbildung 13: Auswertung des Gesichtsfeldes in Bezug auf den Mittleren Defekt in Dezibel. Bei einem $p = 0,14$ in der unvariablen Analyse schien es keinen relevanten Zusammenhang zwischen einer Tamoxifen-Einnahme und einer Veränderung des Mittleren Defektes zu geben. Hier aufgetragen sind die Mittelwerte des Mittleren Defekts plus Standardabweichungen.

Ein Zusammenhang zeigte sich jedoch bei Patientinnen, die bereits an einem Glaukom erkrankt waren ($n = 5$). Sowohl die unvariable Analyse ergab bei einem $p = 0,019$ einen statistisch signifikanten Zusammenhang, als auch die multivariable Analyse mit einem $p = 0,026$. Ein möglicher Effekt wurde in der unvariablen Analyse auf $-3,01$ dB (KI $[-5,52$ dB; $-0,50$ dB]) und in der multivariablen Analyse auf $-2,866$ dB (KI $[-5,377$ dB; $-0,3549$ dB]) geschätzt, wobei bei beiden Analysen das Konfidenzintervall groß ist, was bedeutet, dass es sich um eine eher ungenaue Schätzung handelt.

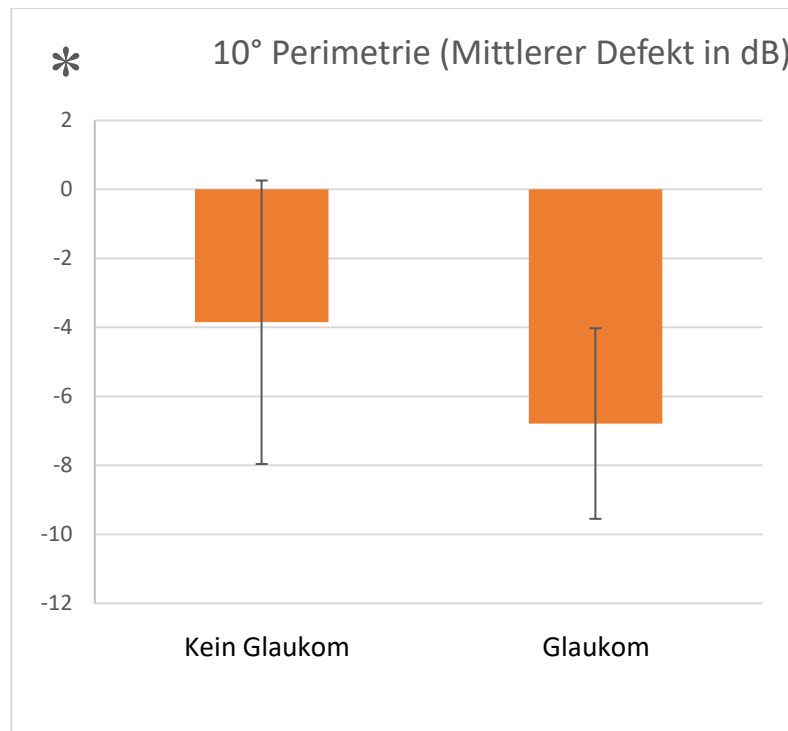


Abbildung 14: Verschlechterung des Mittleren Defekts (MD) in der Gesichtsfelduntersuchung (= Perimetrie) bei Glaukomerkrankung. Veränderung um schätzungsweise -3,01 Dezibel (dB) (Konfidenzintervall [-5,52 dB; -0,50 dB]); $p(0,019) < \alpha$. Das Konfidenzintervall ist groß, weshalb man von einer ungenauen Schätzung ausgehen muss.

3.4.2. Verlustvarianz

In unserer Kohorte zeigte sich eine mittlere LV von $10,08 \pm 13,65$. Hier schien die Einnahme von Tamoxifen keinen signifikanten Einfluss auf die Verlustvarianz zu haben. Aus der univariablen Analyse ergab sich ein $p = 0,53$. Die multivariable Analyse ergab ein $p = 0,68$.

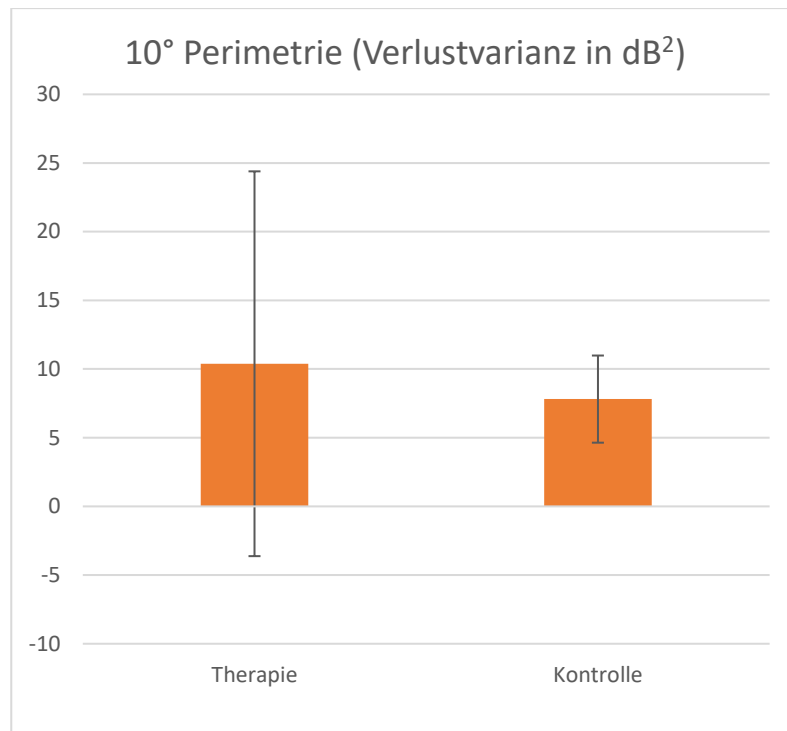


Abbildung 15: Vergleichende Darstellung der Verlustvarianz in dB^2 bei Patientinnen mit und ohne Tamoxifen-Therapie (Mittelwerte plus Standardabweichungen). Einen relevanten Zusammenhang scheint es nicht zu geben.

Veränderungen der Verlustvarianz zeigten sich in Korrelation mit dem Alter. In der univariablen Analyse zeigte sich eine Veränderung von $0,39 \text{ dB}^2$ pro Jahr (KI [$0,11 \text{ dB}^2$ pro Jahr; $0,67 \text{ dB}^2$ pro Jahr]) bei einem $p = 0,008$. Auch die multivariable Analyse ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p = 0,009$). Der Einfluss wurde hier auf $0,38 \text{ dB}^2$ pro Jahr (KI [$0,10 \text{ dB}^2$ pro Jahr; $0,67 \text{ dB}^2$ pro Jahr]) geschätzt.

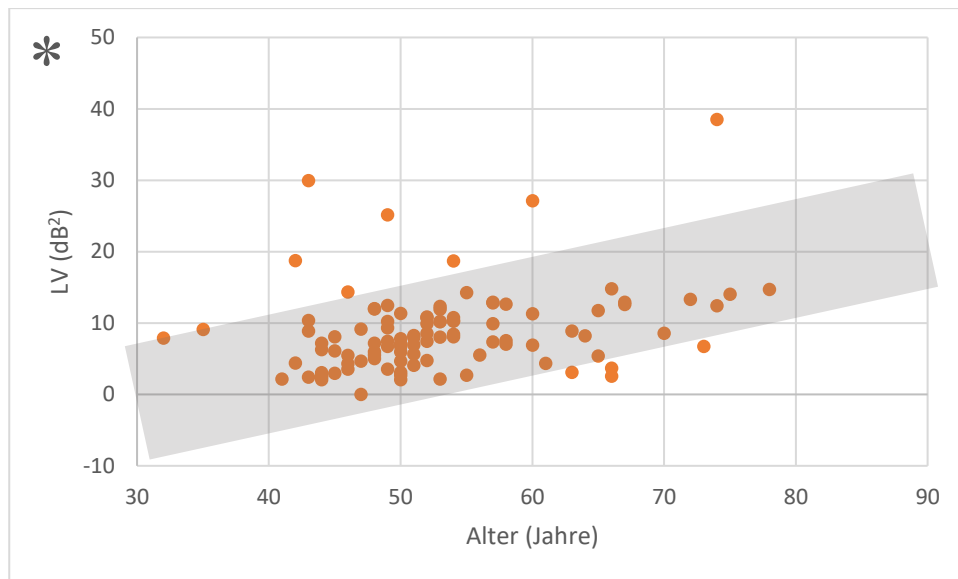


Abbildung 16: Signifikanter Einfluss des Alters auf die Verlustvarianz. Eine Veränderung wurde auf $0,39 \text{ dB}^2$ pro Jahr geschätzt. Die Intervallgrenzen des Konfidenzintervalls lagen bei $[0,10 \text{ dB}^2 \text{ pro Jahr}; 0,67 \text{ dB}^2 \text{ pro Jahr}]$. Der Effekt samt Konfidenzintervall werden durch den grauen Balken visualisiert. Der p-Wert lag bei 0,009. Für diese Graphik wurde der Messwert einer 67-jährigen Patientin aus Gründen der Übersichtlichkeit als Ausreißer klassifiziert. Die mittlere Verlustvarianz lag bei dieser Patientin bei 128 dB^2 .

Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Glaukomerkrankung konnte ein signifikanter Zusammenhang zur Verschlechterung der Verlustvarianz dargestellt werden. Allerdings lediglich in der unvariablen Analyse, bei der ein Effekt auf $25,98 \text{ dB}^2$ geschätzt wurde. Auch hier muss man von einer ungenauen Schätzung ausgehen bei einem Konfidenzintervall von $[36,89 \text{ dB}^2; 15,06 \text{ dB}^2]$. Der p-Wert betrug $7,7 \cdot 10^{-6}$.

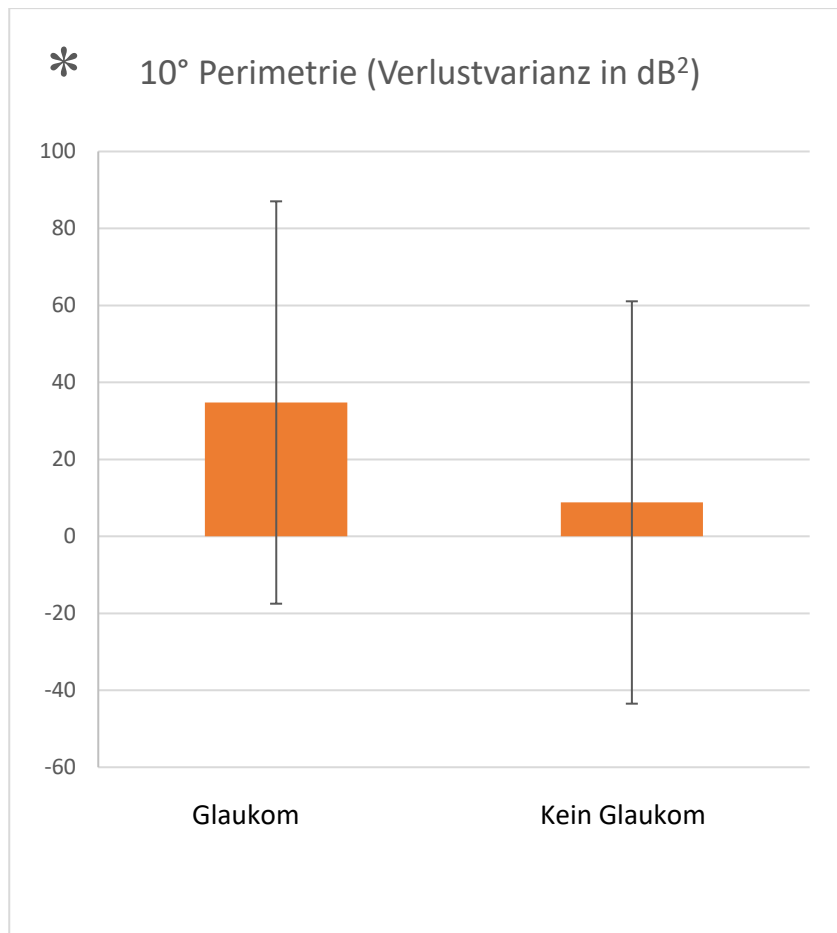


Abbildung 17: Die Verlustvarianz in dB² von Patientinnen mit und ohne Glaukom (Mittelwerte plus Standardabweichungen). Ein Effekt wurde auf 25,98 dB² geschätzt. Aufgrund des großen Konfidenzintervalls von [36,89 dB²; 15,06 dB²] muss von einer ungenauen Schätzung ausgegangen werden. Der p-Wert lag unterhalb des Signifikanzniveaus.

Betrachtet man ausschließlich die Gruppe der Patientinnen unter Tamoxifen-Therapie, konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang hergestellt werden zwischen der Einnahmedauer von Tamoxifen und einer Veränderung der Verlustvarianz um 0,045 dB² pro Woche (KI [0,012 dB² pro Woche; 0,079 dB² pro Woche]). Der Effekt war also sehr gering. Der p-Wert lag mit 0,008 aber deutlich unterhalb des Signifikanzniveaus $\alpha = 0,05$.

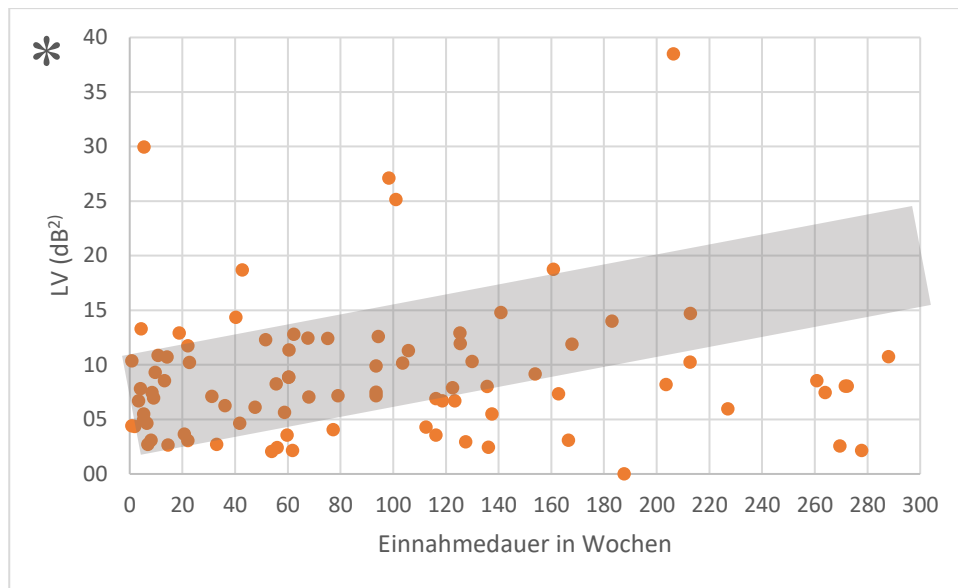


Abbildung 18: Patientinnen unter Tamoxifen-Therapie und deren Messergebnisse der Verlustvarianz (dB²) bei der Perimetrie. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang. Der p-Wert lag bei 0,008 und eine mögliche Veränderung der Verlustvarianz wurde auf 0,045 dB² pro Woche geschätzt (Konfidenzintervall [0,012 dB² pro Woche; 0,079 dB² pro Woche]).

3.5. Hornhauttopographie und -pachymetrie

3.5.1. Pachymetrie

In der univariablen Analyse zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Tamoxifen-Therapie und der dünnsten Stelle der Hornhaut. Der p-Wert betrug 0,73.

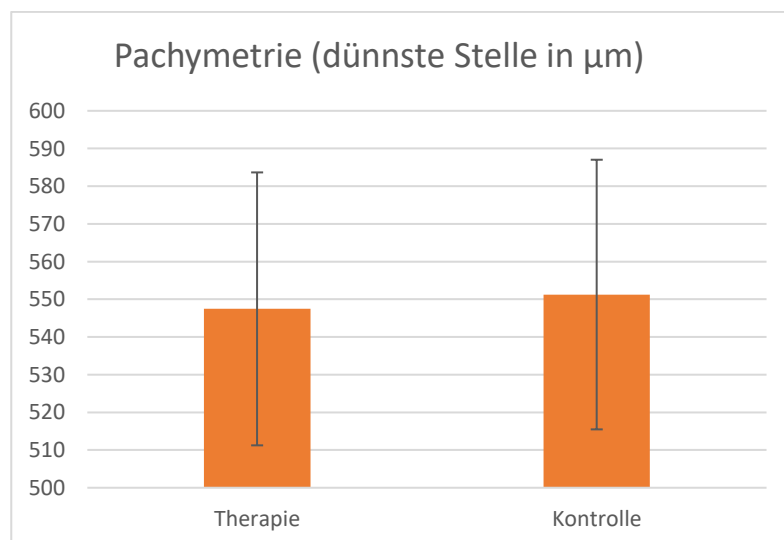


Abbildung 19: Darstellung der Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, bezogen auf die dünnste Stelle der Hornhaut in µm. Mit einem $p = 0,73$ ließ sich kein relevanter Zusammenhang zwischen einer Tamoxifen-Therapie und einer Veränderung der Verlustvarianz darstellen.

Bei einem p-Wert von 0,044 schien der Body mass index (BMI) einen signifikanten Einfluss auf die Hornhautdicke zu haben. Der Effekt wurde auf $1,381 \mu\text{m pro kg KG/m}^2$ geschätzt. Das Konfidenzintervall lag zwischen $[0,035 \mu\text{m pro kg KG/m}^2; 2,726 \mu\text{m pro kg KG/m}^2]$.

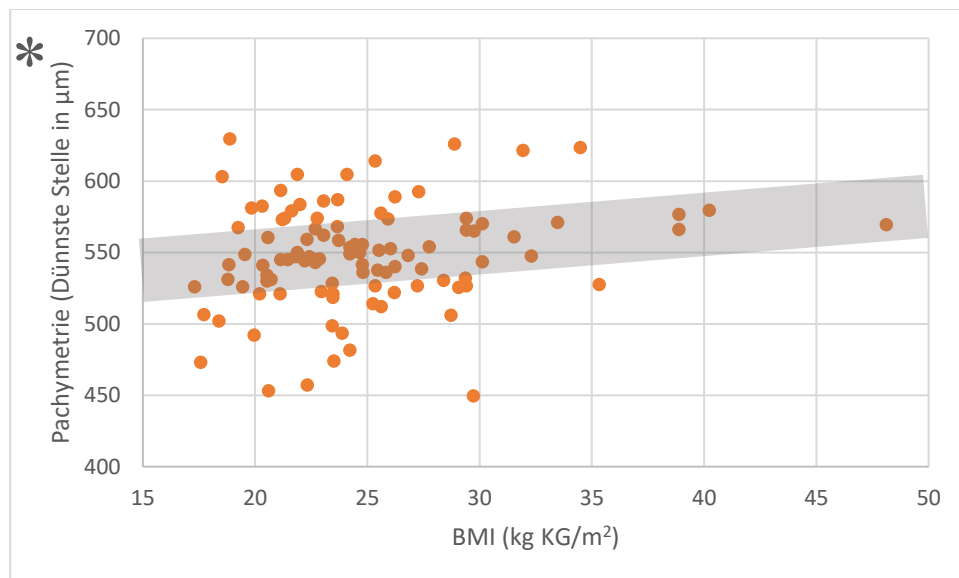


Abbildung 20: Einfluss des *Body mass index* (BMI) auf die Dicke der Hornhaut in μm . Mit einem $p = 0,044$ schien es einen relevanten Zusammenhang zwischen dem BMI und der Hornhautdicke zu geben. Ein möglicher Effekt wurde auf $1,381 \mu\text{m pro kg KG/m}^2$ geschätzt (Konfidenzintervall $[0,035 \mu\text{m pro kg KG/m}^2; 2,726 \mu\text{m pro kg KG/m}^2]$).

Der Einfluss der Einnahmedauer in Wochen zeigte eine signifikant dünnere Hornhaut nach längerer Tamoxifen-Therapie ($p = 0,008$). Der Effekt wurde auf $-0,12 \mu\text{m pro Woche}$ (KI $[-0,20 \mu\text{m pro Woche}; -0,031 \mu\text{m pro Woche}]$) geschätzt.

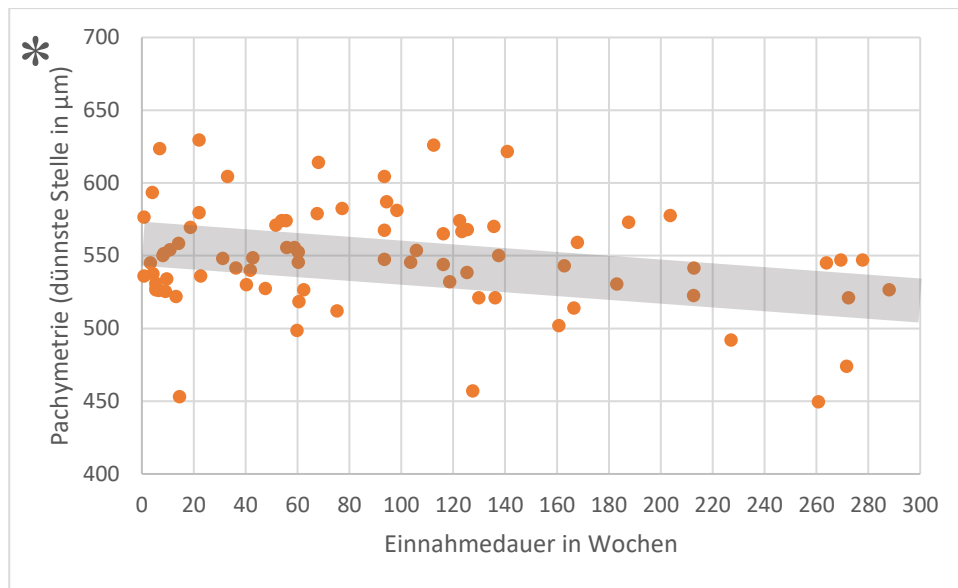


Abbildung 21: Signifikanter Einfluss der kumulativen Dosis von Tamoxifen auf die dünnste Stelle der Hornhaut in μm in der Pachymetrie. $p = 0,008$. Geschätzt kam es zu einer Veränderung von $-0,12 \mu\text{m}$ pro Woche unter Tamoxifen-Therapie. Der Effektschätzer lag im Konfidenzintervall $[-0,20 \mu\text{m}$ pro Woche; $-0,031 \mu\text{m}$ pro Woche].

Eine Auswertung bezüglich einer erfolgten GnRH-Therapie war nicht sinnvoll, da lediglich eine Patientin aller Studienteilnehmerinnen eine solche Therapie erhalten hat.

Auf eine multivariable Analyse wurde hier aufgrund der vielen ungenauen Schätzungen verzichtet.

3.5.2. K_{Max} -Wert

Wie in Abschnitt 2.7 erläutert, beschreibt der K_{Max} -Wert die maximale Hornhautbrechkraft. Eine Einnahme von Tamoxifen schien keinen signifikanten Einfluss auf diesen Wert zu haben. Die univariable Analyse ergab einen p-Wert von 0,06.

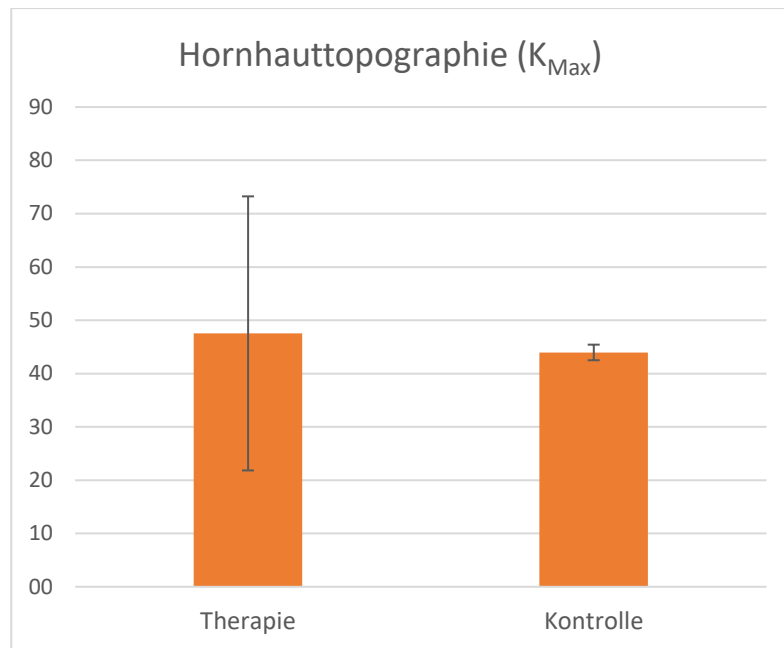


Abbildung 22: Die Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe in Bezug auf den K_{Max} -Wert (Mittelwerte plus Standardabweichungen). Es konnte kein relevanter Zusammenhang ($p = 0,060$) zwischen einer Tamoxifen-Therapie und einer Veränderung des K_{Max} -Wertes in der Hornhauttopographie aufgezeigt werden.

Da sich in der univariablen Analyse keine Signifikanzen bei den Variablen zeigten, war eine multivariable Analyse nicht sinnvoll.

3.6. Optische Kohärenztomographie

Ausgewertet wurde die zentrale Netzhautdicke beider Augen der Patientinnen. Die Kohorte zeigt eine mittlere Netzhautdicke von $233,2 \mu\text{m} \pm 22,8 \mu\text{m}$. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Tamoxifen und Veränderungen der Netzhautdicke konnte bei einem $p = 0,56$ in der univariablen Analyse nicht nachgewiesen werden. Die multivariable Analyse ergab einen p -Wert von $0,70$. Es scheint keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zu geben.

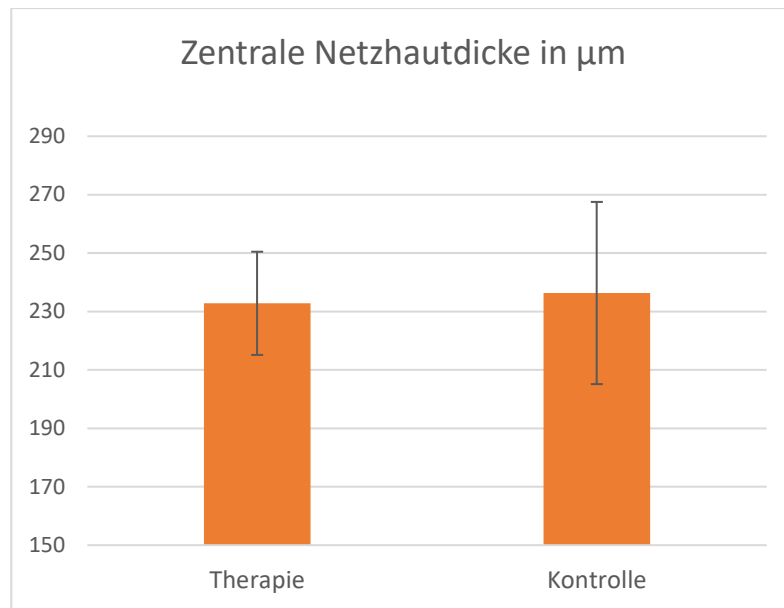


Abbildung 23: Die Mittelwerte der zentralen Netzhautdicke in μm plus Standardabweichungen, aufgeschlüsselt in Therapie- und Kontrollgruppe. Bei einem $p = 0,56$ konnte in der unvariablen Analyse kein relevanter Zusammenhang dargestellt werden.

Veränderungen der Netzhautdicke zeigten aber einen signifikanten Zusammenhang mit dem Alter. Bei einem $p = 0,001$ in der unvariablen Analyse, zeigte sich mit zunehmendem Alter eine Dickenabnahme um $-0,54 \mu\text{m}$ pro Jahr (KI $[-0,96 \mu\text{m}$ pro Jahr; $-0,12 \mu\text{m}$ pro Jahr]). Auch die multivariable Analyse ergab einen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,015$). Pro Jahr zeigte sich in dieser Studie eine Abnahme der Netzhautdicke um $-0,53 \mu\text{m}$ (KI $[-0,96 \mu\text{m}$ pro Jahr; $-0,11 \mu\text{m}$ pro Jahr]).

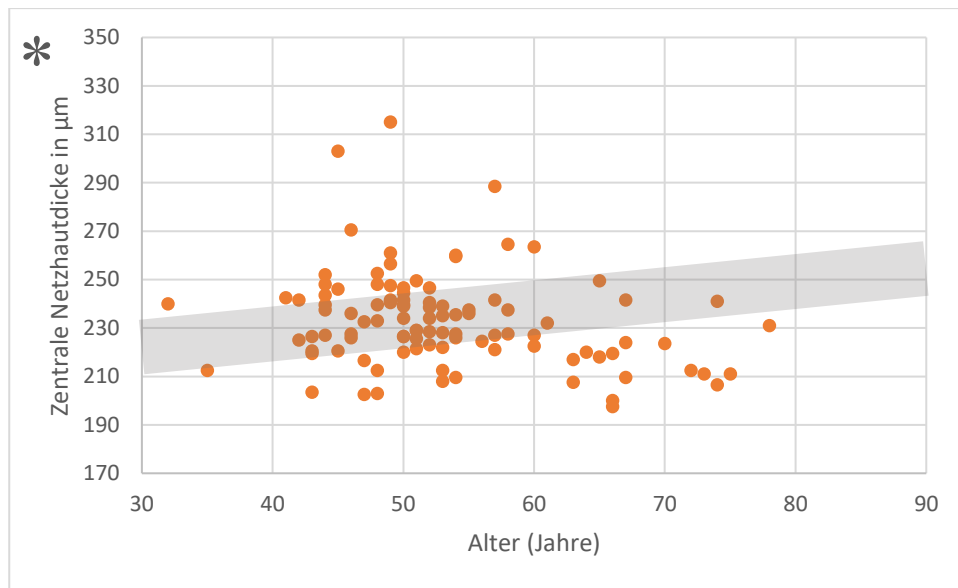


Abbildung 24: Signifikanter Einfluss des Alters auf die zentrale Netzhautdicke. $p = 0,001$. Der Effekt wurde auf $-0,54 \mu\text{m pro Jahr}$ geschätzt (Konfidenzintervall $[-0,96 \mu\text{m pro Jahr}; -0,12 \mu\text{m pro Jahr}]$).

Die Behandlung mit Chemotherapeutika schien laut univariabler Analyse einen signifikanten Einfluss auf die zentrale Netzhautdicke zu haben. Der Effekt wurde auf $-11,01 \mu\text{m}$ geschätzt, wobei es sich aufgrund des großen KI $[-18,90 \mu\text{m}; -3,12 \mu\text{m}]$ um eine ungenaue Schätzung handelt. Der p-Wert lag bei 0,007. In der multivariablen Analyse wurde die Variable aufgrund der ungenauen Schätzung ausgeschlossen.

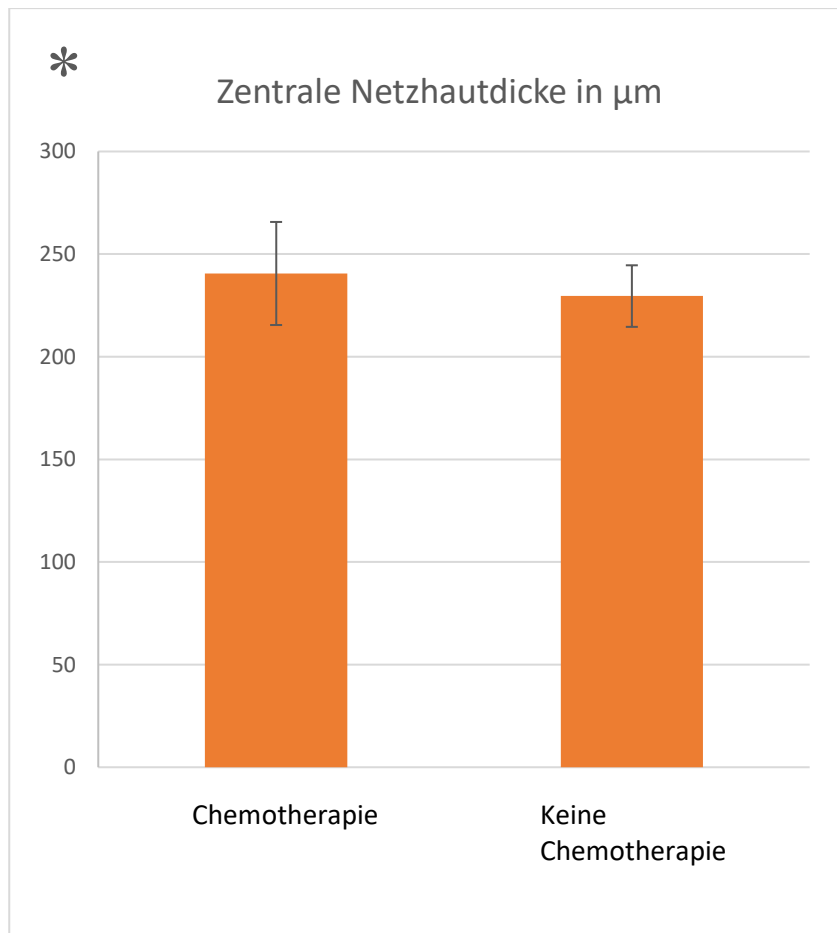


Abbildung 25: Mittelwerte der zentralen Netzhautdicke in μm plus Standardabweichungen, bei Patientinnen mit und ohne Chemotherapie. In dem Konfidenzintervall $[-18,90 \mu\text{m}; -3,12 \mu\text{m}]$ wurde der Effekt auf die zentrale Netzhautdicke durch eine Chemotherapie auf $-11,01 \mu\text{m}$ geschätzt. Aufgrund der Größe des Konfidenzintervalls kann man von einer ungenauen Schätzung ausgehen. Der p-Wert lag bei 0,007.

3.7. BluePeak™-Blue Laser Autofluoreszenz

3.7.1. Auffälligkeiten des Augenhintergrundes

Wie in Abschnitt 2.9 beschrieben, wurde anhand einer Autofluoreszenzuntersuchung festgestellt, ob der Augenhintergrund Auffälligkeiten aufweist. Bei 10 Patientinnen der Kohorte konnten Veränderungen festgestellt werden. Eine Therapie mit Tamoxifen schien bei einem $p = 0,107$ in der unvariablen Analyse keinen signifikanten Einfluss auf eine Veränderung des Augenhintergrundes zu haben.

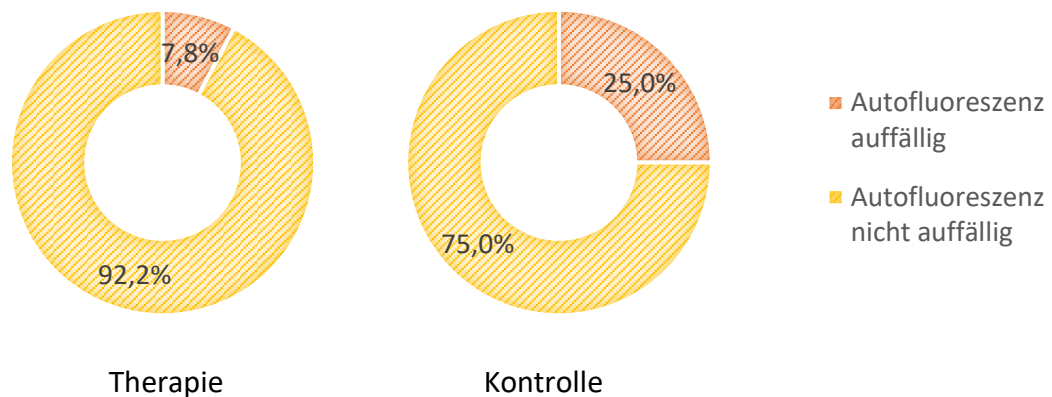


Abbildung 26: Patientinnen mit und ohne Auffälligkeiten in der Autofluoreszenzuntersuchung (Therapie- vs. Kontrollgruppe). Bei einem p-Wert von 0,107 konnte kein relevanter Zusammenhang dargestellt werden.

Folgende Variablen konnten in Bezug auf Veränderungen des Augenhintergrundes nicht ausgewertet werden, da es keine ausreichenden Daten gab: Alkoholkonsum, Amblyopie, Antikörpertherapie, Glaukom, GnRH-Therapie, Hyperthyreose.

Eine multivariable Analyse wurde in diesem Fall nicht durchgeführt, da es zu viele nicht auswertbare Variablen gab.

3.7.2. Glaskörperverdichtungen

Ebenfalls betrachtet wurde anhand dieser Untersuchung, ob die Patientinnen Glaskörperverdichtungen zeigten. Problematisch bezüglich der Auswertung war, dass es keine Patientinnen in dieser Kohorte gibt, die Glaskörperverdichtungen aufwiesen und zu der Kontrollgruppe gehörten. Bei sieben Patientinnen der gesamten Kohorte konnten diese Verdichtungen diagnostiziert werden. Die Patientinnen befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt alle unter Tamoxifen-Therapie. Folgende Variablen konnten in Bezug auf das Auftreten von Glaskörperverdichtungen nicht ausgewertet werden, da es keine ausreichenden Daten hierzu gab: Amblyopie, Antikörpertherapie, Aromatasehemmer-Therapie, Diabetes, Glaukom, GnRH-Therapie, Hyperthyreose, Nikotinabusus. Aufgrund der geringen Gruppengröße ließ sich keine stichhaltige Aussage treffen, sodass weitere Studien zu dieser Fragestellung sinnvoll sind.

Es wurde, aufgrund vieler nicht auswertbarer Variablen, ebenfalls keine multivariable Analyse durchgeführt.

3.8. Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnitts

Die Spaltlampen-Untersuchung wurde, wie in Abschnitt 1.10 erläutert, von einer erfahrenen Ärztin nach Facharztstandard durchgeführt. In die Auswertung floss mit ein, ob die Patientinnen zum Untersuchungszeitraum unter einer Blepharitis litten.

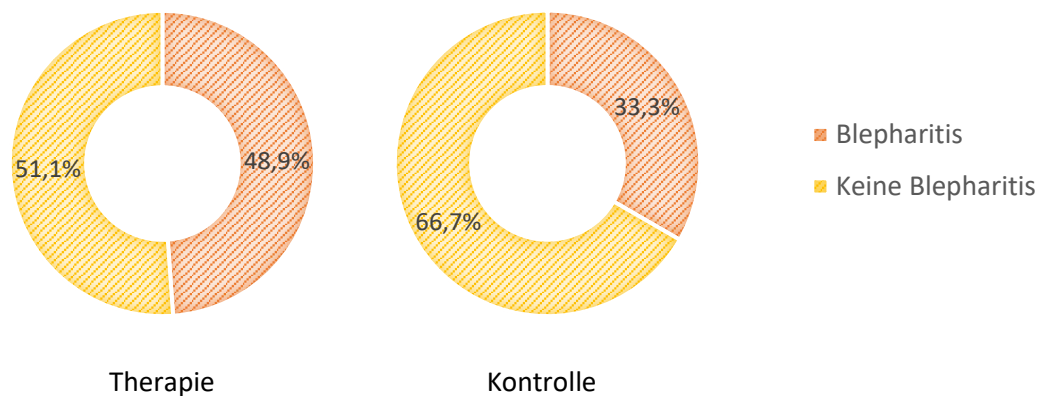


Abbildung 27: Patientinnen mit einer Blepharitis im Vergleich zwischen Therapie- und Kontrollgruppe. Es konnte kein relevanter Zusammenhang festgestellt werden ($p = 0,32$).

Eine Therapie mittels Tamoxifen schien in dieser Kohorte keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer Blepharitis zu haben ($p = 0,32$).

Betrachtet man das Alter, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit einem p -Wert von 0,039. Ein Effekt wurde auf -0,049 pro Jahr geschätzt (Konfidenzintervall [-0,099 pro Jahr; -0,004 pro Jahr]). Das bedeutet, dass das Risiko an einer Blepharitis zu erkranken pro Jahr um 4,9 Prozentpunkte erhöht ist.

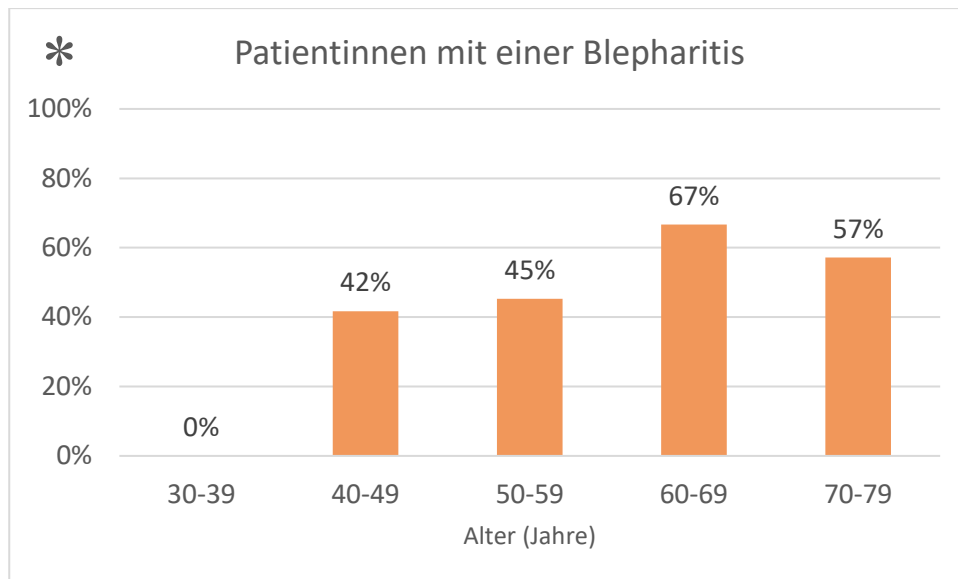


Abbildung 28: Prozentualer Anteil der Patientinnen mit einer Blepharitis in der jeweiligen Alterskohorte. Bei einem $p = 0,039$ konnte ein relevanter Zusammenhang festgestellt werden. Der Effektschätzer lag bei 0,049 im Konfidenzintervall $[-0,099; -0,004]$.

Ein weiterer Zusammenhang zeigte sich bei Patientinnen, die gleichfalls unter einer Hypothyreose litten. Diese erkrankten häufiger an einer Blepharitis. Der p-Wert lag bei 0,040. Ein Effekt, welcher auf -1,18 geschätzt wurde, lag im Konfidenzintervall $[-0,10; -2,40]$.

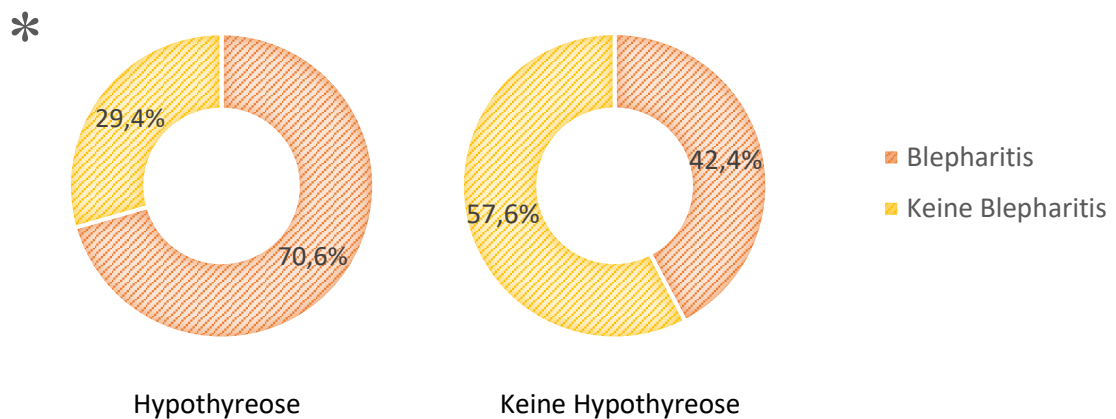


Abbildung 29: In dieser Kohorte schien das Vorliegen einer Hypothyreose einen signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung einer Blepharitis zu haben ($p = 0,040$). Der Effekt der Hypothyreose wurde auf -1,18 (Konfidenzintervall $[-0,10; -2,40]$) geschätzt.

4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss von Tamoxifen auf verschiedene Aspekte von Sehkraft, Sehqualität und morphologische Parameter der Augen zu quantifizieren. Betrachtet man ausschließlich die Patientinnen unter Tamoxifen-Therapie, fallen relevante Zusammenhänge zwischen der Einnahmedauer in Wochen, ergo der kumulativen Dosis, und einer Verschlechterung der Verlustvarianz in der Gesichtsfelduntersuchung sowie einer Abnahme der Hornhautdicke auf. Diese Ergebnisse und die weiteren untersuchten Parameter werden im Folgenden näher beleuchtet.

4.1. Syndrom des trockenen Auges

In einer Studie von Bicer et al., in der der Effekt einer adjuvanten Hormontherapie auf die Tränenfunktion untersucht wird, kann der bereits zuvor beschriebene Zusammenhang zwischen einer Therapie mit Aromatasehemmern und der Entstehung einer DED bestätigt werden [21]. Durch die Inhibierung der Aromatase, welche an der Östrogensynthese aus Androgenen beteiligt ist, kommt es zu einem Östrogenmangel. Patientinnen unter Aromatasehemmer-Therapie zeigen im Vergleich zur Tamoxifen- und Kontrollgruppe ein schlechteres Outcome bei allen gemessenen Parametern (*Ocular surface disease index* = OSDI, *Fluorescein break up time* = fBUT, Schirmer Test). Bei dem OSDI-Test handelt es sich um einen standardisierten Fragebogen zur Objektivierung subjektiver Beschwerden in Bezug auf trockene Augen [73]. Zur Messung der Basissekretion der Tränendrüsen ist der Schirmer Test geeignet. Ein Filter- oder Lackmuspapierstreifen wird in den Bindehautsack eingehängt und nach fünf Minuten die durch die Tränenflüssigkeit benetzte Strecke gemessen [74]. Beim fBUT-Test werden die Stabilität und die Verdunstung des Tränenfilms überprüft. Unter der Spaltlampe wird beobachtet wie lange es dauert, bis sich trockene Stellen im Auge bilden beim nicht blinzeln Patienten, nachdem Fluoreszin-Farbstoff verabreicht wurde [75]. Die Kombination der durchgeführten Tests gilt als am besten geeignet zur Diagnostik von trockenen Augen [76].

In dieser Studie von Bicer et al. wird erstmalig ein Einfluss von Tamoxifen auf die Entstehung von trockenen Augen beschrieben. Auffällig ist eine signifikant kürzere *Break-up-time* (BUT) und ein signifikant höherer OSDI. Zuvor gab es in der Literatur keine beschriebenen Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Tamoxifen und der Entwicklung einer DED.

Es wird vermutet, dass der Effekt unter Aromatasehemmer-Therapie eindrücklicher ist, da Aromatasehemmer durch Hemmung der Östrogen-Synthese zu einem effektiv niedrigeren Östrogen-Spiegel führen. Im Gegensatz dazu wirkt Tamoxifen über selektive Modulation der Östrogen-Rezeptoren.

Es ist zu berücksichtigen, dass Aromatasehemmer ausschließlich postmenopausal Anwendung finden, wohingegen Tamoxifen sowohl prä- als auch postmenopausal eingesetzt wird. Zudem ist der Östrogen-Spiegel je nach Zyklusphase und Menopausenstatus sehr variabel. Patientinnen unter Tamoxifen weisen dementsprechend sehr unterschiedliche Blutöstrogenspiegel auf. Die signifikanten Zusammenhänge zwischen Tamoxifen und der Entstehung einer DED deuten Bicer et al. so, dass es sich um eine antagonistische Wirkung des Tamoxifens handelt, welche zu einer verminderten Wirkung des Östrogens und darüber zu einem erhöhten Risiko einer DED führt [21]. Wie eingangs beschrieben ist der genaue Zusammenhang der Hormonspiegel und deren Gleichgewicht in Bezug auf die Entstehung einer DED bisher ungeklärt, sodass es weiterer Untersuchungen bedarf.

In der vorliegenden Arbeit wurden keine speziellen Untersuchungen zur Diagnostik des trockenen Auges durchgeführt. Die Patientinnen wurden lediglich befragt, ob eine Sicca-Symptomatik bestehe. Ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Tamoxifen oder Aromataseinhibitoren und der Entwicklung einer DED ließ sich anhand der in Kapitel 3 dargestellten Ergebnisse weder bestätigen noch ausschließen.

Persistierende Trockenheit der Augen kann zu Folgeschäden wie Entzündungen, Verletzungen der Augenoberfläche bis hin zur Beeinträchtigung des Sehvermögens führen. Studien zufolge bewerten Patient*innen die Einschränkungen einer moderaten bis schweren DED ähnlich wie die einer immobilisierenden Hüftfraktur oder einer schweren Angina [77]. Aufgrund der relevanten Belastung der Betroffenen sowie der möglichen Folgen, empfiehlt sich die Durchführung weiterer Untersuchungen zur Entstehung von

trockenen Augen unter Tamoxifen-Therapie unter Berücksichtigung der Sexualhormon-Spiegel im Blut.

4.2. Keratopathie und Pachymetrie

In der Literatur wird die Tamoxifen-Keratopathie bisher zumeist als reversible Nebenwirkung beschrieben [18]. Im Vordergrund steht die Retinopathie, da diese aufgrund des stärker assoziierten Visusverlustes sowie der Irreversibilität klinisch relevanter zu sein scheint [78]. Dennoch gibt es, wie im Abschnitt 1.4.2 erwähnt, Fallbeispiele, bei denen sich die kornealen Veränderungen nach Beendigung der Therapie über Jahre refraktär präsentierten [33].

In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Einfluss einer Tamoxifen-Therapie auf die Entstehung einer Vortex-Keratopathie dargestellt werden. Aufgrund der teils sehr niedrigen kumulativen Dosis der Studienteilnehmerinnen, also der kurzen Einnahmedauer zum Untersuchungszeitpunkt, lässt sich die spätere Entstehung einer Tamoxifen-Keratopathie jedoch nicht ausschließen. Vermutlich handelt es sich um eine Spätfolge der Tamoxifen-Therapie. Es ist empfehlenswert diesen Zusammenhang anhand von Patient*innen mit höherer kumulativer Dosis und einem bereits länger stattgehabtem Therapie-Intervall mit der Frage nach Entstehung und Reversibilität erneut zu untersuchen.

Interessanterweise konnte in der vorliegenden Arbeit eine Korrelation zwischen der kumulativen Dosis von Tamoxifen und einer Abnahme der Hornhautdicke gezeigt werden. Dieses Phänomen ist im Zusammenhang mit der Einnahme von Tamoxifen unseres Wissens bisher nicht beschrieben worden. Es gibt Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Hornhautdicke und dem weiblichen Zyklus darstellen [79, 80]. Soni et al. [81] beschreiben, dass die Hornhaut kurz vor der Ovulation am dünnsten ist. Zu diesem Zeitpunkt ist der Östradiol-Wert zyklusbedingt am höchsten. Bis dato ist nicht ausreichend geklärt, ob die Veränderung der Hornhaut-Dicke aus direkten Folgen des Östrogens an der Hornhaut resultiert, oder ob es sich um einen sekundären Effekt handelt, welcher auf dem Einfluss des Östrogens auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) beruht. Auch bei dem Effekt des Tamoxifens ist es unklar, ob es sich um eine direkte agonistische Wirkung an den Östrogen-

Rezeptoren der Hornhaut handelt, die zu einer Erhöhung des Östrogenspiegels führt, oder um einen indirekten Effekt auf das RAAS. Die Hornhautdicke selbst stellt einen Risikofaktor für die Entstehung eines Glaukoms dar [82]. Zusätzlich hat sie einen signifikanten Einfluss auf die Messung des Augeninnendrucks. Ein erhöhter Augeninnendruck ist der relevanteste Risikofaktor für die Entstehung eines Glaukoms. Je nach Messmethode des intraokulären Drucks (*intraocular pressure* = IOP) hat die Hornhautdicke einen anderen Stellenwert. Für die gängige Methode der Goldmann-Appplanationstonometrie zur Messung des IOP sind signifikante Einflüsse der Hornhautdicke nachgewiesen worden. Bei einer dünneren Hornhaut besteht das Risiko, dass die Messung zu falsch niedrigeren Werten des IOP führt. Eine dickere Hornhaut wiederum führt zu falsch erhöhten Messungen. In der Literatur wird eine Abweichung von bis zu 0,4 mmHg pro 10 µm Abweichung der mittleren Hornhautdicke von 550 µm beschrieben [83]. Auch die Messverfahren *Non-Contact-Tonometrie* und *Rebound-Tonometrie* scheinen von der Hornhautdicke abhängig zu sein. Bei der Dynamischen Konturtonometrie (DCT) hingegen konnte gezeigt werden, dass die Messwerte dem realen IOP entsprechen. Hier scheint die Hornhautdicke keinen signifikanten Einfluss auf die Messwerte zu haben. Ebenso beim *Ocular-Response-Analyzer* [82].

Bei der vorliegenden Kohorte ist zu bedenken, dass die Untersuchungen zu unterschiedlichen Tageszeiten stattfanden. Im Tagesverlauf schwankt die Dicke der Hornhaut um circa 40 µm [84]. Zur genaueren Evaluierung dieses Studienergebnisses sind weitere Studien unter Berücksichtigung der tageszeitlichen Schwankungen sinnvoll. Dieser signifikante Zusammenhang zwischen kumulativer Dosis von Tamoxifen und Hornhautdicke bedeutet für den praktischen Alltag, dass Patient*innen mit bekanntem Glaukom und Tamoxifen-Therapie hinsichtlich Hornhautdicke und IOP sehr aufmerksam überwacht werden müssen. Das Risiko besteht, dass die Hornhautdicke unter der Tamoxifen-Therapie abnimmt und falsch niedrigere Werte des IOP gemessen werden. Für diese Patient*innen ist die regelmäßige Durchführung einer Pachymetrie sinnvoll.

4.3. Retinopathie

Die erste groß angelegte Studie zur Tamoxifen-Retinopathie, welche OCT-Untersuchungen inkludiert, wurde 2019 von Kim et al. veröffentlicht [42]. Eine retrospektive Auswertung ophthalmologischer Untersuchungen von 251 Patientinnen

unter Tamoxifen-Therapie ergab eine Prävalenz von 12 %. In der Literatur wurde die Prävalenz der Tamoxifen-Retinopathie zuvor mit Ausnahme der Studie von Chung et al. [49] als geringer angegeben. Kim et al. vermuten, dass das Auftreten der Retinopathie bis dato unterschätzt wurde, da die meisten Studien lediglich auf Funduskopien ohne OCT-Untersuchungen basieren. Foveale Kavitationen ohne kristalline Ablagerungen können jedoch übersehen werden, wenn keine OCT-Untersuchung durchgeführt werden. Auch Doshi et al. äußerten diese Vermutung bereits 2014 in ihrer Arbeit *„Pseudocystic foveal cavitation in Tamoxifen retinopathy“* [41].

Patientinnen mit einer Einnahmedauer unter zwei Jahren wurden von Kim et al. exkludiert, da in anderen Veröffentlichungen beschrieben ist, dass die Retinopathie erst nach zwei bis drei Jahren der Tamoxifen-Therapie auftritt. Tang et al. können in den ersten drei Jahren unter Tamoxifen keine Retinopathie diagnostizieren [17]. Allerdings werden in dieser Studie auch keine OCT-Untersuchungen durchgeführt. Insofern ist die Aussagekraft beider Arbeiten zum frühzeitigen Verlauf einer Tamoxifen-Retinopathie eingeschränkt.

In der Literatur wird die Retinopathie in eine akute und eine späte Form unterteilt [45, 85]. Die akute Form äußert sich durch Makulaödem, Makulablutung oder Schwellung des Sehnervs und ist reversibel nach Beendigung der Tamoxifen-Einnahme. Als Langzeitfolgen werden die kristallinen retinalen Ablagerungen beschrieben, welche ebenfalls mit einem Makulaödem einhergehen können und nicht reversibel sind. Klinisch können Visusminderungen, Gesichtsfeldausfälle oder Farbsehstörungen auffallen. Betroffene können aber auch asymptomatisch sein, trotz nachweisbarer Effekte auf das Auge.

Auch in einer Querschnitts-Fall-Kontroll-Studie von Crisóstomo et al. zeigen sich die zwei der hundert Patient*innen mit einer nachgewiesenen Tamoxifen-Retinopathie asymptomatisch [86]. Eine Patientin präsentiert eine Pseudozyste, bzw. einen intraretinalen Hohlraum. Bei der zweiten Patientin zeigt sich eine Unterbrechung des Ellipsoid-Bandes. Interessanterweise können keine kristallinen Ablagerungen in der Retina gesehen werden.

Erstmals erfolgt in dieser Studie eine Segmentierung der chorioretinalen Schichten [86]. Bei den 64 Teilnehmer*innen ohne Tamoxifen-Retinopathie und nach Ausschluss der 34 Patient*innen mit Chemotherapie, persistierten bei scheinbar normalem OCT ebenfalls

signifikante Auffälligkeiten: Es kommt zu einer Zunahme der äußeren plexiformen Schicht (*Outer plexiform layer*, OPL) sowie zu einer Abnahme der äußeren Körnerschicht (*Outer nuclear layer*, ONL) und des retinalen Pigmentepithels (RPE). Das RPE ist beteiligt am transepithelialen Transport von Wasser. Ein Defekt dieser Schicht kann möglicherweise zu einem diffusen Ödem führen, was wiederum die Zunahme der OPL erklären würde. Die Abnahme der ONL diskutieren Crisóstomo et al. als möglichen Ausdruck einer Photorezeptortoxizität des Tamoxifens. Zudem können in der Studie signifikante Veränderungen der Aderhaut dargestellt werden. So kommt es zu einer Abnahme der subfovealen Aderhautdicke (*subfoveal choroidal thickness*, SFCT), des gesamten choroidalen Bereichs (*Total subfoveal choroidal area*, TCA), des luminalen Bereichs (*luminal area*, LA) und des choroidalen Vaskularitätsindex (*choroidal vascularity index*, CVI). Durch daraus resultierende Veränderungen des choroidalen Blutflusses kommt es zu Beeinträchtigungen des RPE und der Photorezeptorschicht, was eine mögliche Erklärung für die Entstehung der Tamoxifen-Retinopathie ist.

Crisóstomo et al. können keinen Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis von Tamoxifen und der Entstehung dieser Veränderungen zeigen, allerdings liegt die Therapiedauer der meisten Patient*innen bei mindestens drei Jahren.

Für die vorliegende Arbeit wurden 90 Patientinnen unter Tamoxifen-Therapie untersucht. Eine Mindesteinnahmedauer war kein Inklusionskriterium, sodass auch Patientinnen mit kurzer Einnahmedauer, folglich geringer kumulativer Dosis, an der Studie teilnahmen. Zum Untersuchungszeitpunkt waren 31 Patientinnen seit weniger als einem Jahr unter Tamoxifen-Therapie; davon 24 kürzer als sechs Monate. 37 Patientinnen hatten das Medikament bereits seit mindestens zwei Jahren eingenommen; neun davon länger als fünf Jahre. Es ist wahrscheinlich, dass sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Tamoxifen-Therapie und der Entstehung einer Retinopathie darstellen lässt, da die kumulative Dosis vieler Patientinnen zum Untersuchungszeitpunkt niedrig war. Da die bisherigen Studien aber wie beschrieben meist nur auf Funduskopien basieren, ist es durchaus sinnvoll groß angelegte Studien mit frühzeitigen OCT-Untersuchungen durchzuführen, da so auch kleine Veränderungen in asymptomatischen Patientinnen detektiert werden können und eventuell Aufschluss über einen Schwellenwert zur Entstehung der Retinopathie gewonnen wird [49]. Anders als in der vorliegenden Studie empfiehlt sich zudem eine Segmentierung der einzelnen Netzhautschichten. Dies dient

dazu gegebenenfalls frühzeitige segmentale Veränderungen, zum Beispiel in der retinalen Nervenfaserschicht, zu erkennen. In dieser Studie konnten anhand der OCT-Untersuchungen jedoch keine frühzeitigen Veränderungen gezeigt werden.

4.4. Gesichtsfeld – Verlustvarianz

Eine Verschlechterung des Gesichtsfeldes wird anhand des Mittleren Defekts detektiert. Dieser Wert kann jedoch nicht differenzieren, ob ein Defekt lokalisiert oder diffus auftritt. Daher ist die Verlustvarianz eine ergänzende Messgröße, die die Homogenität der Defekte berücksichtigt und bereits frühzeitig Veränderungen anzeigt [87]. Auch bei Glaukom-Patient*innen findet sich bereits in frühen Stadien eine Verschlechterung der LV. Daher ist die LV sensitiver bei der Diagnostik von frühen glaukomatösen Schäden als der MD [88].

In der vorliegenden Arbeit gab es einen Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis des Tamoxifens und einer Verschlechterung der LV. Hingegen konnte kein Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis und dem MD dargestellt werden. Da die LV Gesichtsfelddefekte eher detektiert, ist es möglich, dass sich hier eine frühe Auswirkung des Tamoxifens präsentiert. Das deutet darauf hin, dass die Therapie mit Tamoxifen zu einer geringeren Sensitivität des Gesichtsfeldes führt.

In einem Fallbericht von Guiochet et al. wird der beidseitige Anstieg des IOP bei einer Patientin unter Tamoxifen-Therapie beschrieben [89]. Altıntaş et al. können in ihrer Studie eine signifikante Abnahme des IOP unter Östrogensubstitution als HRT bei postmenopausalen Patientinnen zeigen [90]. In der Literatur wird beschrieben, dass Östrogen möglicherweise über einen Anstieg der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) eine Veränderung der Sekretion und des Abflusses bewirkt, was zu einer Abnahme des IOP führt. Die antagonistische Wirkung des Tamoxifens hebt diesen Effekt des Östrogens womöglich auf, wodurch der Anstieg des IOP unter einer Tamoxifen-Therapie zu erklären ist.

Betrachtet man den in der vorliegenden Studie dargestellten Einfluss der kumulativen Dosis des Tamoxifens auf die LV, den in der Literatur beschriebenen Einfluss des Tamoxifens auf den IOP und die Tatsache, dass ein Glaukom zu einer Abnahme der LV führt, gibt es möglicherweise einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von

Tamoxifen und der Verschlechterung eines Glaukoms. Es muss auch in Betracht gezogen werden, ob Tamoxifen möglicherweise durch einen Anstieg des IOP die Entstehung eines Glaukoms begünstigt. Allerdings konnte in der groß angelegten Studie von Paganini-Hill und Clark aus dem Jahr 2000 kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Tamoxifen-Therapie und der Entstehung eines Glaukoms dargestellt werden [91].

Genauere Analysen anhand von Segmentierungen der Netzhautschichten sowie weitere bildgebende Verfahren, wie zum Beispiel die *Posterior pole analysis* (PPA) im OCT, helfen die Ganglienzellschichten genauer darzustellen und den Ort der Beeinträchtigung einzugrenzen. Anhand der PPA kann eine Analyse der gesamten Netzhautdicke des hinteren Augenpols sowie eine Asymmetrie-Analyse zwischen oberer und unterer Hemisphäre eines Auges und zwischen beiden Augen erfolgen. Hierbei handelt es sich um einen wichtigen Parameter zur Früherkennung eines Glaukoms [92].

Bei einer Gesichtsfelduntersuchung ist zu bedenken, dass das Ergebnis zudem von der Compliance und Fähigkeit der Patient*innen abhängt. Patient*innen, die die Untersuchung bereits kennen und schon mehrfach gemacht haben, profitieren möglicherweise von einem Übungseffekt. Alter und Konzentrationsfähigkeit haben einen Einfluss auf das Untersuchungsergebnis. Diese Confounder sollten in weiteren Studien berücksichtigt werden. Zudem ist es sinnvoll eine große Kohorte zu untersuchen, die mehr Studienteilnehmer*innen mit einer hohen kumulativen Dosis einschließt. Hier wäre interessant zu sehen, ob bei fortgeschrittener Therapie auch ein Effekt auf den Mittleren Defekt nachgewiesen werden kann.

Patient*innen die bereits unter einem Glaukom leiden und eine Tamoxifen-Therapie benötigen, sollten eventuell einem besonderen Screening bezüglich der einflussnehmenden Parameter (Hornhautdicke, LV, IOP) zugeführt werden.

4.5. Okuläre Nebenwirkungen von Aromatasehemmern

Lange Zeit galt Tamoxifen auch für postmenopausale Patientinnen als Goldstandard in der Therapie des ER+ Mammakarzinoms. Es zeigte sich jedoch, dass Aromatasehemmer effektiver und sicherer in der Anwendung sind, weshalb diese heutzutage bei postmenopausalen Patientinnen primär zum Einsatz kommen [93]. Bisher sind die okulären Nebenwirkungen von Tamoxifen besser, wenn auch nicht vollumfänglich

untersucht, da sie möglicherweise klinisch relevanter sind und mit schwerwiegenderen Veränderungen einhergehen. Studien zufolge kommt es jedoch auch unter Aromatasehemmer-Therapie zu relevanten und teilweise gravierenden Nebenwirkungen auf neuroretinaler Ebene am Auge [94].

Die häufigste okuläre Nebenwirkung von Aromatasehemmern ist allerdings die DED. Diese geht zwar mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einher, lässt sich aber meist mit Hilfe von Tränenersatzmitteln effizient behandeln und erfordert in der Regel keinen Abbruch der Therapie [94]. Der Abschnitt 4.1 geht bereits auf die Zusammenhänge einer Therapie mit Aromataseinhibitoren und Nebenwirkungen am vorderen Augenabschnitt in Form einer DED ein. Aber auch der hintere Augenabschnitt kann von Nebenwirkungen betroffen sein.

Insgesamt sind folgende okuläre Nebenwirkungen von Aromatasehemmern in der Literatur bisher beschrieben: Syndrom des trockenen Auges, retinale Blutungen, Sehstörungen, Makulaödeme, Uveitis, Zentralarterienverschlüsse und vitreoretinale Traktion [11]. Teils handelt es sich um leichte Einschränkungen, teils gehen die unerwünschten Wirkungen mit schweren Visusminderungen einher. Moschos et al. finden mittels OCT-Untersuchung eine signifikante Reduktion der mittleren retinalen Nervenfaserschicht (*Retinal nerve fiber layer*, RNFL), was gegebenenfalls ein Hinweis auf eine frühe subklinische Veränderung der Makula sein kann. Trotz signifikanter Verschlechterung des Visus geben die Betroffenen keine subjektive Verschlechterung des Sehens an [95].

Ob es Unterschiede zwischen den verschiedenen Aromatasehemmern bezüglich ihrer Nebenwirkungen gibt, ist noch nicht ausreichend untersucht. Die bisherigen Ergebnisse lassen vermuten, dass das Auftreten der okulären Nebenwirkungen von Aromatasehemmern nicht von der Einnahmedauer und dementsprechend nicht von der kumulativen Dosis abhängt, sondern bereits zu Beginn der Therapie erfolgt [95]. Da es bisher keine Langzeitstudien gibt, kann bis dato keine Aussage bezüglich des Verlaufs gemacht werden. Ebenso unklar ist, ob es sich um reversible oder irreversible Nebenwirkungen handelt.

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein geringer, aber signifikanter Effekt der Einnahme von Aromatasehemmern auf das Auge. Sowohl der Visus als auch das Kontrastsehen scheinen durch eine Aromatasehemmer-Therapie negativ beeinflusst zu

werden. Die Ursache liegt möglicherweise in einer der oben genannten Nebenwirkungen von Aromatasehemmern. Aufgrund der hier sehr kleinen Zahl von Patientinnen unter Aromatasehemmer-Therapie sind weitere Studien mit einer größeren Studienpopulation sowie genauer Erfassung der Therapie (welcher Aromatasehemmer, wie lange, etc.) empfehlenswert.

4.6. Nebenergebnisse

Im Folgenden werden Ergebnisse der Studie dargestellt, die nicht teil der originären Fragestellung waren und die zuvor größtenteils in der Literatur beschrieben sind. Es handelt sich dabei um den Einfluss von Alter, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Hypothyreose, Glaukom, Chemotherapie sowie BMI auf verschiedene Parameter, die in der vorliegenden Studie untersucht wurden.

4.6.1. Alter

In der vorliegenden Studie zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem Alter der Patientinnen und folgenden Parametern: (i) Visus, (ii) Kontrastempfindlichkeit, (iii) Farbsehen, (iv) Verlustvarianz, (v) Netzhautdicke, (vi) Blepharitis. Diesen Einflüssen liegen häufig degenerative Veränderungen der Gewebe des dioptrischen Apparats und der Retina zugrunde. Sie treten zum Beispiel auf im Rahmen der altersbedingten Makuladegeneration, einer Katarakt sowie der Presbyopie. In einer Studie von 2001 konnte keine Korrelation zwischen dem Alter und der Netzhautdicke festgestellt werden. Die Datenlage ist aktuell nicht ausreichend, um eine eindeutige Aussage diesbezüglich zu treffen. Es empfehlen sich weitere Studien, die diesen Zusammenhang mittels optischer Kohärenztomographie untersuchen [96].

4.6.2. Diabetes mellitus

In dieser Studie sahen wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Diabetes-Erkrankung und einer Verschlechterung von Visus, Kontrast- und Farbsehen. Eine Folge des Diabetes mellitus kann eine diabetische Retinopathie sein. Durch neurovaskuläre Degeneration der Netzhaut kommt es hierbei zu multiplen Schäden in Form von Perfusionsdysregulation, Störungen der Blut-Retina-Schranke, Ischämien sowie Degeneration der Neuroretina und der Gliazellen [97]. Interessanterweise zeigten unsere

Patientinnen weder funduskopisch diabetische Veränderungen noch diabetische Makulaödeme in der OCT-Untersuchung. Inwieweit die Kombination aus einer Tamoxifen-Therapie und vorliegendem Diabetes mellitus zu einer früheren Veränderung der oben genannten Parameter führt, sollte Gegenstand weiterer Studien sein.

4.6.3. Arterielle Hypertonie

Die statistische Auswertung in Abschnitt 3.3 zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer arteriellen Hypertonie und einer Verschlechterung des Farbsehens. Auswirkungen einer nicht, beziehungsweise nicht ausreichend, therapierten arteriellen Hypertonie können sich am Auge in Form einer hypertensiven Retinopathie, einer Choroidopathie oder einer Optikopathie äußern. Die Erkrankung kann außerdem zu weiteren Komplikationen am Auge führen, wie zum Beispiel Gefäßverschlüssen oder dem okulären Ischämiesyndrom. [98].

4.6.4. Hypothyreose

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Hypothyreose und der Entstehung einer Blepharitis gibt. Dies deckt sich mit der in der Literatur beschriebenen *Thyroid associated ophthalmolopathie* (TAO), welche bisher vor allem als Folge einer Hyperthyreose im Rahmen eines Morbus Basedow beschrieben wird. Studien zufolge scheint jedoch auch eine Hashimoto-Thyreoiditis, welche mittelfristig mit einer Hypothyreose einhergeht, ein begünstigender Faktor für die Entstehung einer TAO zu sein. Bis zu 85 % der Patient*innen mit TAO leiden unter trockenen Augen, was unter anderem auf den erniedrigten Spiegel des freien Thyroxins zurückzuführen ist. Dieser moduliert die Expression von Beta-Rezeptoren in den Tränendrüsen, was zu einer Abnahme der Tränenflüssigkeit führt [99].

4.6.5. Glaukom

Anhand der Ergebnisse konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Glaukoms und der Verschlechterung der Verlustvarianz sowie des Mittleren Defekts gezeigt werden. Bei einem chronischen Glaukom lassen sich in der Perimetrie Skotome nachweisen. Typischerweise tritt im Verlauf zum Beispiel ein Bjerrum-Skotom auf, welches durch einen charakteristischen, bogenförmigen, parazentralen

Gesichtsfeldausfall definiert ist [100]. Dieser Gesichtsfeldausfall macht sich in der Perimetrie durch Veränderungen der Verlustvarianz sowie des mittleren Defekts bemerkbar.

Der Zusammenhang zwischen einem Glaukom und dem Auftreten von Gesichtsfelddefekten ist somit bekannt und hinlänglich untersucht. Spannend ist allerdings die in dieser Studie gezeigte gesteigerte Verlustvarianz bei Patientinnen unter Tamoxifen-Therapie. Augenärzt*innen sollten somit insbesondere auf eine Gesichtsfeldverschlechterung bei Glaukom-Patientinnen achten, die eine Tamoxifen-Therapie beginnen müssen oder schon Tamoxifen einnehmen.

4.6.6. Chemotherapie

In der vorliegenden Kohorte von $n = 102$ erhielten 31 der Patientinnen eine Chemotherapie. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit einer Abnahme der Netzhautdicke. In der unter Abschnitt 4.3 bereits erwähnten Studie von Crisóstomo et al. zeigen sich ebenfalls signifikante Zusammenhänge zwischen einer Chemotherapie und der Abnahme der Makuladicke, der Ganglienzellschicht (*ganglion cell layer*, GCL) und der inneren plexiformen Schicht (*inner plexiform layer*, IPL). Studien zufolge sind auch neurodegenerative Prozesse wie Alzheimer und Parkinson mit einer Abnahme der Netzhautdicke assoziiert [101]. Ebenso wie eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren [102]. Bisher ist die Datenlage zu okulären Nebenwirkungen von Chemotherapien jedoch noch wenig umfangreich, sodass weitere Studien zu dieser expliziten Fragestellung empfehlenswert sind, um substantielle Aussagen diesbezüglich treffen zu können. Bei den bisher in der Literatur erwähnten Nebenwirkungen handelt es sich um Epiphora, Optikusneuropathie und das zystoide Makulaödem [103].

Eine Limitation dieser Studie ist, dass lediglich bewertet wurde, ob eine Chemotherapie stattgefunden hat. Nicht jedoch, mit welchen Medikamenten und wie viele Zyklen.

4.6.7. Body mass index

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und einer Zunahme der Hornhautdicke. Dieser Zusammenhang ist unseres Wissens in der Literatur nicht beschrieben.

Es gibt jedoch Studien, denen zufolge eine Adipositas mit einem erhöhten Risiko für ein Glaukom einhergeht. In einer Meta-Analyse zeigt sich, dass Adipositas ein Risikofaktor für erhöhten intraokulären Druck darstellt und abdominelle Adipositas, vor allem bei Frauen, mit Glaukom assoziiert ist [104]. Wie in Abschnitt 4.2 dargestellt wird bei einer dünneren Hornhaut möglicherweise ein falsch niedriger Wert gemessen. Eine dickere Hornhaut führt gegebenenfalls zu falsch erhöhten Werten. Adipösen Patient*innen sollte bei der Diagnose Glaukom somit zusätzlich eine Messung der Hornhautdicke angeboten werden, um eine Fehldiagnose durch falsch erhöht gemessene Werte bei verdickter Hornhaut zu vermeiden.

4.7. Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis von Tamoxifen und einer Veränderung der Verlustvarianz und der Hornhautdicke gezeigt werden. Bei diesen Veränderungen kann es sich um Risikofaktoren, bzw. frühe Veränderungen durch glaukomatöse Schäden handeln. Patient*innen unter Tamoxifen-Therapie sollten daher aufmerksam hinsichtlich einer Verschlechterung eines möglicherweise bereits bestehenden Glaukoms, bzw. der Entstehung eines Glaukoms gescreent werden.

Weitere, größer angelegte Studien, unter Berücksichtigung von Patient*innen mit längerem Einnahmeintervall, erscheinen sinnvoll. Diese sollten OCT-Scans mit Segmentierungen der Netzhaut beinhalten, da mit dieser Methode auch frühe Veränderungen erfasst werden können.

Ein signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen einer Therapie mit Aromatasehemmern und einer Veränderung des Kontrastsehens. Der Einfluss von Aromatasehemmern steht nicht im Fokus dieser Studie. Weitere Untersuchungen zu dem genannten Zusammenhang erscheinen sinnvoll.

5. Limitationen

Kritisch betrachtet gibt es bei der vorliegenden Studie Limitationen, die Einfluss auf das Studienergebnis haben.

So erfolgte die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen über niedergelassene Gynäkolog*innen und gynäkologische Ambulanzen, welche Tamoxifen verordnen. Die Teilnahme erfolgte nicht aufgrund von okulären Nebenwirkungen, sondern auf Anraten des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin, unabhängig von subjektiven okulären Beschwerden. Solche wurden lediglich von sechs der 90 Teilnehmer*innen angegeben.

Da keine Mindesteinnahmedauer zur Teilnahme an der Studie vorgeschrieben war, gab es Patientinnen, die zum Untersuchungszeitpunkt erst seit kurzer Zeit mit Tamoxifen therapiert wurden. Lediglich 36 der Patientinnen nahmen das Medikament bereits zwei Jahre oder länger ein. Gegebenenfalls gibt es aus diesem Grund keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Tamoxifen und einer Verschlechterung der untersuchten Messgrößen, da die Nebenwirkungen möglicherweise erst bei einer gewissen kumulativen Dosis auftreten.

Die Netzhautdicke der Patientinnen wurde in der vorliegenden Studie ausschließlich an einer (der dünnsten) Stelle gemessen. Genauere Analysen mit Segmentierung der Netzhaut und *Posterior pole* Analyse wären sinnvoll gewesen, um frühe Veränderungen sicherer zu detektieren. Zudem wurden tageszeitliche Schwankungen nicht berücksichtigt.

Eine weitere Limitation dieser Studie besteht darin, dass nicht erhoben wurde, ob Patientinnen unter einer Hyperlipoproteinämie leiden. Laut Kim et al. (2019) haben Patientinnen mit Hyperlipoproteinämie und erhöhtem BMI ein gesteigertes Risiko an einer Tamoxifen-Retinopathie zu erkranken [42]. Die Durchführung der Untersuchungen für die vorliegende Studie erfolgten im Zeitraum von Mai 2016 bis Mai 2017, und damit vor Veröffentlichung der genannten Referenz.

Zur genaueren Beurteilung des Hormoneinflusses wäre es zudem sinnvoll gewesen den Zyklus-Zeitpunkt zu dokumentieren sowie den Hormonspiegel im Blut zum Untersuchungszeitpunkt zu bestimmen.

6. Literaturverzeichnis

1. *Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V. - Adjuvante endokrin-basierte Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen.* Available from: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_10_Adjuvante_Endokrine_Therapie.pdf.
2. *Amboss - Mammakarzinom.* 16.10.2023; Available from: <https://next.amboss.com/de/article/k05qT?q=mammakarzinom#Zd6flc1662017c7aba756050900de29a5>.
3. *Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten.* Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html.
4. *Onko Internetportal - Deutsche Krebsgesellschaft, Brustkrebs.* Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs-definition-und-haeufigkeit.html>.
5. Jordan, V.C., *Tamoxifen as a targeted therapy to treat and prevent breast cancer.* British Journal of Pharmacology, 2006. **147**: p. 269-276.
6. Lindner, C., *Mammakarzinom im Wandel - Brustkrebs 2012/2013.* Hamburger Ärzteblatt, 2012. **11**.
7. Pfeiler, G., *Medizingeschichte – Geschichte der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms.* Gyn Aktiv, 2011. **04**.
8. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.* 2021; Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Kurzversion_4.3.pdf.
9. Hyder, T., et al., *Aromatase Inhibitor-Associated Musculoskeletal Syndrome: Understanding Mechanisms and Management.* Frontiers in Endocrinology (Lausanne), 2021. **12**.
10. Banys-Paluchowski, M., *Aromatasehemmer: Eine kritische Bestandsaufnahme.* Deutsches Ärzteblatt, 2016. **11**.
11. Agin, A., et al., *The effects of systemic aromatase inhibitors on meibomian glands and corneal structure.* Eye (London), 2022. **36**: p. 1185-1193.
12. *Tamoxifen Lieferengpass - Aktuelle Empfehlungen.* 2022; Available from: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/versorgungsengpass/tamoxifen-20220209.pdf>.
13. *Fachinformation Nolvadex 20 mg,* AstraZeneca, Editor. 2021.
14. *Gelbe Liste Pharmindex - Tamoxifen.* 28.11.2019; Available from: https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Tamoxifen_389.

15. Lullmann, H. and R. Lullmann-Rauch, *Tamoxifen-induced generalized lipidosis in rats subchronically treated with high doses*. Toxicology and Applied Pharmacology, 1981. **61**: p. 138-146.
16. Kaiser-Kupfer, M.I. and M.E. Lippman, *Tamoxifen retinopathy*. Cancer Treatment Reports, 1978. **62**(3): p. 315-320.
17. Tang, R., et al., *Retinal changes associated with tamoxifen treatment for breast cancer*. Eye (London), 1997. **11**(3): p. 295-297.
18. Flaxel, C.J., et al., *Intraocular penetration of tamoxifen*. Ophthalmology, 2000. **107**(11): p. 2006-2009.
19. Spelsberg, H., et al., *Detection of oestrogen receptors (ER) alpha and beta in conjunctiva, lacrimal gland, and tarsal plates*. Eye (London), 2004. **18**(7): p. 729-733.
20. Peck, T., L. Olsakovsky, and S. Aggarwal, *Dry Eye Syndrome in Menopause and Perimenopausal Age Group*. Journal of Mid-life Health, 2017. **8**(2): p. 51-54.
21. Bicer, T., et al., *The effects of adjuvant hormonotherapy on tear functions in patients with breast cancer*. International Ophthalmology, 2020. **40**(8): p. 2077-2083.
22. Gorimanipalli, B., et al., *Hormones and dry eye disease*. Indian Journal of Ophthalmology, 2023. **71**(4): p. 1276-1284.
23. Versura, P. and E.C. Campos, *Menopause and dry eye. A possible relationship*. Gynecological Endocrinology, 2005. **20**(5): p. 289-298.
24. Schaumberg, D.A., et al., *Prevalence of dry eye syndrome among US women*. American Journal of Ophthalmology, 2003. **136**(2): p. 318-326.
25. Schaumberg, D.A., et al., *Hormone replacement therapy and dry eye syndrome*. The Journal of the American Medical Association, 2001. **286**(17): p. 2114-2119.
26. Metka, M., et al., *Eye manifestations as climacteric symptom*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 1991. **51**(2): p. 143-145.
27. Jensen, A.A., et al., *A survey of ocular complaints in postmenopausal women*. Journal of the Association for Academic Minority Physicians, 2000. **11**(2-3): p. 44-49.
28. Inglis, H., et al., *Dry eyes and AIs: If you don't ask you won't find out*. Breast, 2015. **24**(6): p. 694-698.
29. Laroche, M., et al., *Joint pain with aromatase inhibitors: abnormal frequency of Sjogren's syndrome*. The Journal of Rheumatology, 2007. **34**(11): p. 2259-2263.
30. Turaka, K., et al., *Dry eye syndrome in aromatase inhibitor users*. Clinical & Experimental Ophthalmology, 2013. **41**(3): p. 239-243.
31. Muftuoglu, O., O.O. Ucakhan, and A. Kanpolat, *Clinical and in vivo confocal microscopy findings in patients receiving tamoxifen citrate*. Eye Contact Lens, 2006. **32**(5): p. 228-232.
32. Sahyoun, J.Y., S. Sabeti, and M.C. Robert, *Drug-induced corneal deposits: an up-to-date review*. BMJ open ophthalmology, 2022. **7**(1).

33. Andreanos, K., et al., *Refractory Tamoxifen-Induced Keratopathy Despite Drug Withdrawal*. Cornea, 2017. **36**(3): p. 377-378.
34. Gorin, M.B., et al., *Long-term tamoxifen citrate use and potential ocular toxicity*. American Journal of Ophthalmology, 1998. **125**(4): p. 493-501.
35. Fisher, B., et al., *Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study*. Journal of the National Cancer Institute, 2005. **97**(22): p. 1652-1662.
36. Cuzick, J., et al., *Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial*. Journal of the National Cancer Institute, 2007. **99**(4): p. 272-282.
37. Yoon, C.I., et al., *Relationship between tamoxifen and cataracts: a nationwide cohort study of women in South Korea*. Breast Cancer Research and Treatment, 2023. **197**(3): p. 603-612.
38. Amboss - Katarakt. 01.10.2023; Available from: <https://next.amboss.com/de/article/pOOLtT?q=katarakt>.
39. Lang, W.B., C., et al., *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*, ed. T.B. Löscher, Gerd-Dieter. Vol. 4. 2010: Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
40. Arora, S., et al., *Retinal toxicities of systemic anticancer drugs*. Survey Ophthalmology, 2022. **67**(1): p. 97-148.
41. Doshi, R.R., et al., *Pseudocystic foveal cavitation in tamoxifen retinopathy*. American Journal of Ophthalmology, 2014. **157**(6): p. 1291-1298.
42. Kim, H.A., et al., *Prevalence and Risk Factors of Tamoxifen Retinopathy*. Ophthalmology, 2020. **127**(4): p. 555-557.
43. Vinding, T. and N.V. Nielsen, *Retinopathy caused by treatment with tamoxifen in low dosage*. Acta Ophthalmologica (Copenhagen), 1983. **61**(1): p. 45-50.
44. Caramoy, A., et al., *Imaging tamoxifen retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography*. GMS Ophthalmology Cases, 2011. **1**.
45. Zafeiropoulos, P., et al., *Bilateral macular edema in a patient treated with tamoxifen: a case report and review of the literature*. Case Reports in Ophthalmology, 2014. **5**(3): p. 451-454.
46. Ritter, C., et al., *Tamoxifen retinopathy: a case series of clinical and functional data*. Der Ophthalmologe, 2008. **105**(6): p. 544-549.
47. Cronin, B.G., C.K. Lekich, and R.D. Bourke, *Tamoxifen therapy conveys increased risk of developing a macular hole*. International Ophthalmology, 2005. **26**(3): p. 101-105.
48. Heier, J.S., et al., *Screening for ocular toxicity in asymptomatic patients treated with tamoxifen*. American Journal of Ophthalmology, 1994. **117**(6): p. 772-775.
49. Chung, H., et al., *Early Detection of Tamoxifen-induced Maculopathy in Patients With Low Cumulative Doses of Tamoxifen*. Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging, 2010: p. 1-5.

50. Lee, S., H.A. Kim, and Y.H. Yoon, *OCT Angiography Findings of Tamoxifen Retinopathy: Similarity with Macular Telangiectasia Type 2*. Ophthalmology Retina, 2019. **3**(8): p. 681-689.
51. Agte, S., et al., *Muller glial cell-provided cellular light guidance through the vital guinea-pig retina*. Biophysical Journal, 2011. **101**(11): p. 2611-2619.
52. Franze, K., *Lichtleiter in der Netzhaut*. Spektrum der Wissenschaft, 2007.
53. Gualino, V., et al., *Optical coherence tomography findings in tamoxifen retinopathy*. American Journal of Ophthalmology, 2005. **140**(4): p. 757-758.
54. Maenpaa, H., et al., *Glutamate uptake is inhibited by tamoxifen and toremifene in cultured retinal pigment epithelial cells*. Pharmacology and Toxicology, 2002. **91**(3): p. 116-122.
55. Sachsenweger, M., *Duale Reihe Augenheilkunde*. 2003.
56. Lachmayr, B., D. Friedburg, and A. Buser, *Auge-Brille-Refraktion*. 5 ed. 2016: Thieme. 184.
57. Bach, M., et al., *Photopic contrast sensitivity. Local contrast perception*. Ophthalmology, 2008. **105**(1): p. 46-48, 50-59.
58. *Mars Perceptrix - accuracy and convenience in contrast sensitivity testing*. 19.02.2013; Available from: <https://www.marsperceptrix.com/sites/default/files/downloads/MarsLetterCSTestUserManualEnglish.pdf>.
59. Török, B., *Farnsworth D-15 and Lanthony D-15 Color Vision Test Scoring*. 2013.
60. Remo Susanna Jr*, R.M.V., *Staging Glaucoma Patient: Why and How?* The Open Ophthalmology Journal, 2009.
61. Gesellschaft, D.O., *Empfehlungen und Gerätetabellen der DOG-Kommission für die Qualitätssicherung sinnesphysiologischer Untersuchungsverfahren und Geräte*. 2018: p. 126.
62. *Pentacam Interpretationsleitfaden - Oculus*. **3**.
63. *Wikipedia - Optische Kohärenztomographie*. 04.07.2023; Available from: https://de.wikipedia.org/wiki/Optische_Koh%C3%A4renztomographie.
64. Ehnes, A., *Entwicklung eines Schichtsegmentierungsalgorithmus zur automatischen Analyse von individuellen Netzhautschichten in optischen Kohärenztomographie-B-Scans*. 2013. p. 140.
65. Heidelberg Engineering, *Augenwissen - Netzhautuntersuchungen*. Available from: <https://www.augenwissen.de/untersuchungen/netzhautuntersuchungen/>.
66. Jandek, C., *Vitreomacular interface diseases: vitreomacular adhesion, traction, epiretinal membrane, and macular hole*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 2014. **231**(3): p. 269-287.
67. *Wikipedia - Spaltlampe*. 19.06.2022; Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Spaltlampe>.

68. Amboss - Blepharitis. 13.08.2023; Available from: <https://next.amboss.com/de/article/NO0-sT?q=blepharitis#Z6bac900dd8436c5dfb3a81cf7fb90428>.
69. Victor, A., et al., *Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing--part 10 of a series on evaluation of scientific publications*. Deutsches Ärzteblatt International, 2010. **107**(4): p. 50-56.
70. Statista - Regression. Available from: <https://de.statista.com/statistik/lexikon/definition/112/regression/>.
71. Universität Zürich - Methodenberatung, Datenanalyse. Available from: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/reg.html.
72. The R Bootcamp - Gemischtes Modell. Mai 2020; Available from: https://therbootcamp.github.io/SmR_2020Mai_sessions/GemischteModelle/GemischteModelle.html#7.
73. *Erhebungsbogen zur Anamnese und Diagnostik des trockenen Auges*, in *Schlaglicht Augenheilkunde: Entzündliche Augenerkrankungen*. 2016, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart.
74. *Diagnostik*, in *Schlaglicht Augenheilkunde: Hornhaut, Sklera, Bindehaut*. 2015, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart.
75. Dibajnia, P., et al., *Tear Film Break-up Time in Bipolar Disorder*. Iranian Journal of Psychiatry, 2012. **7**(4): p. 191-193.
76. Alves, M., et al., *Comparison of diagnostic tests in distinct well-defined conditions related to dry eye disease*. PLOS One, 2014. **9**(5).
77. Sheppard, J., B. Shen Lee, and L.M. Periman, *Dry eye disease: identification and therapeutic strategies for primary care clinicians and clinical specialists*. Annals of Medicine, 2023. **55**(1): p. 241-252.
78. Nayfield, S.G. and M.B. Gorin, *Tamoxifen-associated eye disease. A review*. Journal of Clinical Oncology, 1996. **14**(3): p. 1018-1026.
79. Manchester, P.T., Jr., *Hydration of the cornea*. Transactions of the American Ophthalmological Society, 1970. **68**: p. 425-461.
80. Kiely, P.M., L.G. Carney, and G. Smith, *Menstrual cycle variations of corneal topography and thickness*. American journal of optometry and physiological optics, 1983. **60**(10): p. 822-829.
81. Soni, P.S., *Effects of oral contraceptive steroids on the thickness of human cornea*. American journal of optometry and physiological optics, 1980. **57**(11): p. 825-834.
82. Böhm, A.G., *Einfluss der Hornhautdicke auf die Tonometrie*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 2011. **228**(02): p. 114-117.
83. Kohlhaas, M., et al., *Effect of central corneal thickness, corneal curvature, and axial length on applanation tonometry*. Archives of ophthalmology, 2006. **124**(4): p. 471-476.

84. Schuster, A.K., et al., *Diagnostik und Therapie der Glaukome*. Deutsches Ärzteblatt. **13/2020**.
85. Li, J., R.C. Tripathi, and B.J. Tripathi, *Drug-induced ocular disorders*. Drug Safety, 2008. **31**(2): p. 127-141.
86. Crisostomo, S., et al., *Tamoxifen-induced chorioretinal changes: An Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography Study*. Retina, 2020. **40**(6): p. 1185-1190.
87. Lachenmayr, B.J. and P.M.O. Vivell, *Perimetry and its clinical correlations*. 1993, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, Thieme Medical Publishers. 320.
88. Novak-Lauš, K., et al., *Effect of Cataract Extraction on Visual Field in Patients with Open Angle Glaucoma*. Acta Clinica Croatica, 2007. **46**.
89. Guiochet, N., P. Crozafon, and M. Héry. *Bilateral Intraocular Pressure Rise During the Therapy of Breast Cancer by Tamoxifen in a Patient with Primary Open Angle Glaucoma*.
90. Altıntaş, O., et al., *The effects of menopause and hormone replacement therapy on quality and quantity of tear, intraocular pressure and ocular blood flow*. Ophthalmologica, 2004. **218**(2): p. 120-129.
91. Paganini-Hill, A. and L.J. Clark, *Eye problems in breast cancer patients treated with tamoxifen*. Breast Cancer Research and Treatment, 2000. **60**(2): p. 167-172.
92. Baudisch, F.B., *Die optische Kohärenztomografie (OCT) – Analyse der retinalen Nervenfaserschichtdicke und Retinafundusdicke nach Alter, Papillengröße und Refraktionsfehler sowie bei Patienten mit Optikopathien und arterieller Hypertonie*, Ludwig-Maximilians-Universität, Editor. 2018. p. 135.
93. Tomao, F., et al., *Current role and safety profile of aromatase inhibitors in early breast cancer*. Expert Review of Anticancer Therapy, 2011. **11**(8): p. 1253-1263.
94. Serban, D., et al., *Ocular Side Effects of Aromatase Inhibitor Endocrine Therapy in Breast Cancer - A Review*. In Vivo, 2022. **36**(1): p. 40-48.
95. Moschos, M.M., et al., *Electroretinographic and optical coherence tomography findings in breast cancer patients using aromatase inhibitors*. Cutaneous and Ocular Toxicology, 2016. **35**(1): p. 13-20.
96. Göbel, W., F. Hartmann, and W. Haigis, *Bestimmung der Netzhautdicke in Abhängigkeit von Alter und Achsenlänge mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie*. Der Ophthalmologe, 2001. **98**(2): p. 157-162.
97. Spital, G. and H. Faatz, *Diabetic Retinopathy - a Common Disease*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 2023. **240**(9): p. 1060-1070.
98. *Hypertensive Retinopathie*, in *Atlas des Augenhintergrundes*. 2010, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart.
99. Kan, E., et al., *Presence of Dry Eye in Patients with Hashimoto's Thyroiditis*. Journal of Ophthalmology, 2014.

100. Amboss - Glaukom. 13.10.2023; Available from: <https://next.amboss.com/de/article/IO0YFT?q=glaukom#Z4e842cb98a1627e1192c7f7c4848513a>.
101. Mathew, S., et al., *Association of Brain Volume and Retinal Thickness in the Early Stages of Alzheimer's Disease*. Journal of Alzheimer's Disease, 2023. **91**(2): p. 743-752.
102. Canestraro, J., et al., *Progressive choroidal thinning (leptochoroid) and fundus depigmentation associated with checkpoint inhibitors*. American Journal of Ophthalmology Case Reports, 2020. **19**: p. 100799.
103. Gerste, R.D., *Unerwünschte Wirkungen der Chemotherapie am Auge: Taxane erhöhen das Risiko für Epiphora, Makulaödem und Optikusneuropathie*. Deutsches Ärzteblatt International, 2022. **119**(44): p. 1916.
104. Liu, W., et al., *The Association between Adiposity and the Risk of Glaucoma: A Meta-Analysis*. Journal of Ophthalmology, 2017.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich bei der Fertigstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Dr. Kristina Spaniol für den Impuls zu dieser Arbeit und für die ausgezeichnete Betreuung bei der Durchführung der gesamten Dissertation.

Außerdem möchte ich Herrn Prof. Dr. Eugen Ruckhäberle meinen Dank aussprechen, dass er sich nach der Habilitation von Frau Spaniol unkompliziert und direkt bereit erklärt hat, die Co-Betreuung zu übernehmen.

Dass es mir möglich war die klinischen Untersuchungen selbst durchzuführen, sie reibungslos abliefen und mir jederzeit die notwendigen Gerätschaften zur Verfügung standen, habe ich dem gesamten Team der Funktionsdiagnostik der Klinik für Augenheilkunde zu verdanken. Durch die gute Geräteeinweisung war es mir möglich fast alle Untersuchungen selbstständig an den Patientinnen durchzuführen.

Meinen Eltern Marianne und Horst von der Ahe möchte ich danken, dass sie mir immer jeden Weg ermöglicht haben, mich stets unterstützt und fest an mich geglaubt haben.

Mein größter Dank geht an meinen Ehemann Dr. Benjamin von der Ahe, der für mich die größte Unterstützung ist und der mich immer wieder bestärkt und ermutigt hat diesen Weg zu gehen.