

Funduskontrollierte Perimetrie
zur Überprüfung der Schwellenwerte retinaler Sensitivität

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Wadim Bowl
aus Doneck (Ukraine)

Gießen 2012

Aus der Universitätsaugenklinik
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen

Direktorin: Prof. Dr. med. Birgit Lorenz

Gutachter: Prof. Dr. med. Birgit Lorenz

Gutachter: Prof. Dr. med. Walter Sekundo

Gutachter: Prof. Dr. med. Klaus Rohrschneider

Tag der Disputation: 02.10.2013

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Idee und Umsetzung.....	1
1.2. Netzhaut.....	2
1.3. Lichtphysik.....	9
1.4. Psychophysik.....	11
1.5. Gesichtsfeld.....	14
1.6. Perimetrie.....	14
1.7. Skotopische Perimetrie.....	19
1.8. Notwendigkeit einer funduskontrollierten Perimetrie.....	22
1.9. Technischer Stand der funduskontrollierten Perimetrie.....	23
1.10. Ziele der Doktorarbeit.....	25
2. Material und allgemeine Methodik.....	28
2.1. Microperimeter 1 (MP1).....	28
2.2. Externe Anbringung der Filter.....	33
2.3. Methodische Ansätze zur Lichtdämpfung.....	33
2.3.1. Graufilter.....	33
2.3.2. Polarisationsfilter.....	33
2.3.3. SCHOTT RG780.....	34
2.3.4. SCHOTT BG3.....	34
2.4. Methoden zur räumlichen und zeitlichen Summation.....	35
2.5. Stimuluspositionen und -muster.....	35
2.6. Eingabelungsstrategie.....	36
2.7. Probanden.....	37
2.8. Patienten.....	39
2.9. Untersuchungsprotokoll.....	40
2.10. Datenanalyse.....	41
2.10.1. Datenexport.....	41
2.10.2. Datenauswertung.....	42
2.10.3. Boxplot.....	42
3. Ergebnisse.....	45
3.1. Photopische retinale Empfindlichkeit bei Gesunden.....	45
3.1.1. Stimulusgröße Goldmann III.....	45
3.1.2. Stimulusgröße Goldmann II.....	47

3.1.3. Stimulusgröße Goldmann I.....	49
3.2. Eine universelle Filterhalterung.....	52
3.3. Graufilter.....	54
3.4. Polarisationsfilter.....	55
3.5. Mesopische retinale Empfindlichkeit bei Gesunden.....	55
3.5.1. Messung mit SCHOTT RG780, Farbe Weiß.....	55
3.5.2. Messung mit SCHOTT RG780, Farbe Rot.....	59
3.5.3. Messung mit SCHOTT BG3, Farbe Blau.....	61
3.6. Nicht-Relevanz der Lokaladaptation.....	64
3.7. Einfluss der Stimulusgröße bei mesopischen Messungen.....	65
3.8. Skotopische Messung.....	66
3.9. Mesopische retinale Empfindlichkeit bei Achromaten.....	68
3.10. Abhängigkeit vom Alter.....	72
3.11. Abhängigkeit vom Geschlecht.....	73
4. Diskussion.....	75
4.1. Methodendiskussion.....	75
4.2. Probanden.....	75
4.2.1. Auswahl.....	75
4.2.2. Störfaktoren.....	75
4.2.3. Alters- und Geschlechterabhängigkeit.....	78
4.3. MP1.....	80
4.3.1. Räumliche und zeitliche Summation.....	80
4.3.2. Adaptation und skotopische Grenzen des MP1.....	81
4.3.3. Eye-Tracking.....	83
4.3.4. Adaptationszeit.....	84
4.4. Einfluss der Stimulusgröße.....	84
4.5. Vorteil / Nachteil der externen Filterhalterung.....	86
4.6. Mesopische Messung.....	87
4.6.1. Bedeutung des mesopischen Adaptationszustands für den Alltag.....	87
4.6.2. Unsicherheit über den wahren Einfluss des Hintergrundes.....	88
4.6.3. Weiße Stimuli.....	89
4.6.4. Differenzierung der Empfindlichkeit von Zapfen und Stäbchen.....	90
4.7. Asymmetrie des Gesichtsfeldes.....	92
4.8. Anteil der Zapfen- und Stäbchendetektion.....	94
4.9. Zusammenfassende Beurteilung.....	94

5.	Zusammenfassung.....	96
6.	Summary.....	98
7.	Abbildungsverzeichnis.....	100
8.	Tabellenverzeichnis	103
9.	Literaturverzeichnis	104
10.	Publikationsverzeichnis	109
11.	Erklärung zur Dissertation	110
12.	Danksagung.....	111

Abkürzungsverzeichnis

asb	Apostilb (Leuchtdichte); $\pi * 1 \text{ asb} = 1 \text{ cd/m}^2$
dB	Dezibel; abgeleitet von Bel; Logarithmische Größe zur Kennzeichnung von Pegeln und Maßen
dpt	Dioptrie (Brechwert); $1 \text{ dpt} = 1 \text{ m}^{-1}$
CIE	Commission International d'Eclairage
IQR	Interquantile range / Interquantilintervall
IR	Infrarotes Licht
LUE	Lichtunterschiedsempfindlichkeit
lx	Lux (Beleuchtungsstärke); $1 \text{ lx} = 1 \text{ lm/m}^2$
MP1	Mikroperimeter 1, Nidek Technologies, Padova, Italien
μm	$10^{-6} \text{ m} = 0,000001 \text{ m}$
nm	$10^{-9} \text{ m} = 0,000000001 \text{ m}$
OCT	Optische Kohärenztomografie (engl. optical coherence tomography)
ROI	Region of interest
SLO	Scanning-Laser-Ophthalmoskop
VIS	Visuelles Licht

1. Einleitung

1.1. Idee und Umsetzung

Normales Sehen umfasst neben einer guten Sehschärfe auch ein normales Gesichtsfeld. Im Gegensatz zum Eindruck eines Fotos beinhaltet ein "Schnappschuss" für das Auge nämlich nur im Zentrum eine hohe Auflösung - schon unmittelbar neben der Fovea sinkt die Sehschärfe gravierend ab. Daher ist zur Erfassung der Details einer Szene nur "ein Blick" nicht ausreichend. Die Szene muss durch sakkadische Augenbewegungen abgetastet werden. Dies ist nur dann gezielt möglich, wenn die Bereiche um die Stelle des schärfsten Sehens ebenfalls zuverlässig, wenn auch in niedriger Auflösung, erfasst werden, also das parazentrale Gesichtsfeld intakt ist.

Der Mensch ist in der Lage, sich sowohl bei hellem Sonnenschein als auch bei klarer Vollmondnacht schnell zu orientieren. Dank speziell angepasster Sehzellen (Zapfen und Stäbchen) ist Sehen auch bei stark unterschiedlichen Helligkeitspegeln möglich. Erkrankungen, welche u.a. nur eine Population der Sehzellen betreffen, können die Empfindlichkeit reduzieren bzw. das Gesichtsfeld auf charakteristische Weise verändern.

Zu den entscheidenden Untersuchungstechniken zur Erfassung des zentralen, parazentralen und peripheren Gesichtsfeldes unter helladaptierten Bedingungen gehört die konventionelle Perimetrie. Sie erlaubt eine einfache und nichtinvasive Diagnostik funktioneller Störungen im visuellen System. Mittels konventioneller Perimetrie ist es möglich, Schäden innerhalb des visuellen Systems (von der Retina bis zum ZNS) topographisch zuzuordnen bzw. einzugrenzen. Folgeuntersuchungen ermöglichen, den Verlauf einer Erkrankung über die Zeit zu beobachten oder Therapieerfolge zu testen.

Als subjektives Untersuchungsverfahren ist die Perimetrie auf eine gute Mitarbeit des Patienten angewiesen. Neben anderen Störfaktoren verfälscht insbesondere eine mangelnde Fixation des Patienten die Untersuchungsergebnisse und vermindert so die Aussagekraft der Untersuchung.

Gerade makuläre Erkrankungen, also Erkrankungen im Zentrum des Gesichtsfeldes, ziehen auch das Fixationszentrum in Mitleidenschaft. Zuverlässige Untersuchungen des zentralen Gesichtsfeldes bei fovealen Gesichtsfeldausfällen (Skotomen) sind mit konventioneller Perimetrie kaum möglich. Die Methode der funduskontrollierten

Perimetrie kann hier Abhilfe schaffen. Sie hat im Vergleich zur konventionellen Perimetrie den Vorteil einer Echtzeit-Beobachtung des Augenhintergrundes während der Stimuluspräsentation und erlaubt somit auch die Kontrolle des tatsächlichen Fixationszentrums. Die automatische Anpassung an Augenbewegungen des Patienten ermöglicht mittels Eye-Tracking genaue Untersuchungen auch bei wechselnder oder extrafovealer Fixation, sowie eine punktgenaue Zuordnung des getesteten Gesichtsfeldes zu tatsächlichen Netzhautstrukturen.

Die noch relativ junge Untersuchungstechnik wird derzeit von zwei Herstellern angeboten. Das auf dem Markt verbreitete diagnostische Gerät ist das Microperimeter 1 (MP1, Nidek, Padua, Italien). Das weniger verbreitete Spectral OCT/SLO (Ophthalmic Technologies Inc., Kanada) bedient sich ähnlicher Technik. Die Besonderheit und gleichzeitig die Schwachstelle ist das in beiden Geräten eingebaute LC-Display. Technisch bedingt kann der für die Stimuluspräsentation gedachte Bildschirm nur einen begrenzten Helligkeitsbereich darstellen, der unter Standardbedingungen keine richtige Schwellenmessung erlaubt. Andere Untersuchungseinstellungen bzgl. Stimulusgröße und Stimuluspräsentationsdauer oder eine Modifikation des Untersuchungsgerätes durch externe optische Filter sind prinzipiell geeignet, dem dargestellten Problem zu begegnen. Die Modifikation sollte aber „für Jedermann“ einsetzbar sein und die Sicherheitsabnahme des Untersuchungsgerätes nicht beeinträchtigen.

Im Rahmen dieser Dissertation sollen Möglichkeiten erarbeitet werden, am MP1 Schwellenwerte retinaler Sensitivität messen zu können. Hierzu werden unterschiedliche Methoden angewendet, welche ohne technischen Eingriff in das Gerät die Helligkeit der Untersuchungslichter herabsetzen. Zusätzlich wird geprüft, ob die Untersuchungslichter auf einen bestimmten Wellenlängenbereich am MP1 eingegrenzt werden können. Hierdurch soll das Gerät um die Möglichkeit erweitert werden, ortsabhängige Aussagen über die Lichtunterschiedsempfindlichkeit (LUE) von Zapfen (ähnlich empfindlich für rotes und blaues Licht bei Integration aller 3 Zapfensysteme) gegenüber Stäbchen (besonders empfindlich für blaues Licht) zu machen.

1.2. Netzhaut

Das Auge ist das periphere Organ des Lichtsinnes, welches Licht der Wellenlängen von etwa 350 bis 750 nm wahrnehmen kann. Licht als physikalischer Reiz wird in der Netzhaut durch photochemische Vorgänge zunächst in biochemische bzw. elektrische

Impulse umgewandelt, weiterverarbeitet und über den Sehnerv zum Sehzentrum der Großhirnrinde geleitet. Das primäre Sehzentrum wertet die Signale aus, in höheren Arealen des Gehirns werden sie beurteilt.

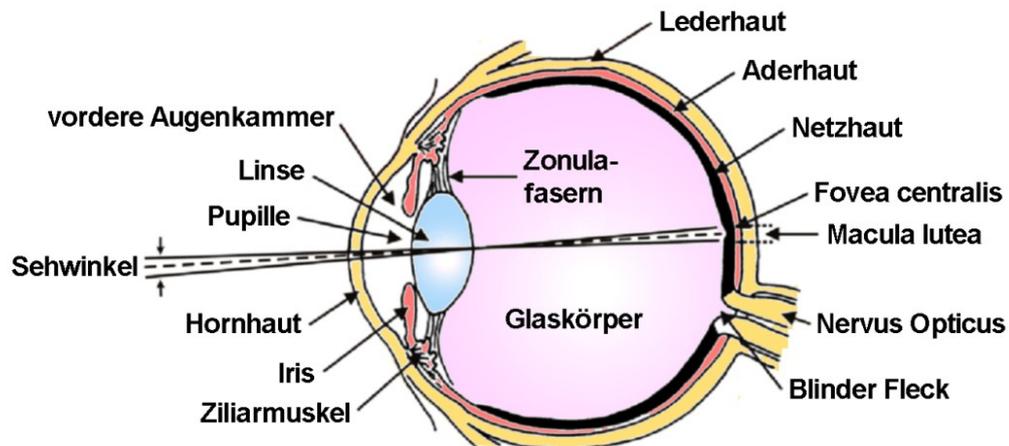


Abb. 1 Schematischer Aufbau des Augapfels

Waagerechter schematischer Schnitt durch den rechten Augapfel, von oben gesehen. Axial im Sehnerv verlaufen die A. und V. centralis - in der Zeichnung durch einen farbleeren Spalt angedeutet; modifiziert nach Schmidt und Mitarbeitern (2010)

Das sichtbare Licht muss durch die optischen (lichtbrechenden) Medien gelangen, um die Netzhaut reizen zu können. Hierzu zählen Hornhaut, Vorderkammer, Linse und Glaskörper (*Abb. 1*). Bei schrägem Durchtritt von Licht durch die Grenzfläche unterschiedlich dichter optischer Medien entsteht analog einer Linse in Luft Brechung. Der physiologische Aufbau des Auges bewirkt eine Abbildung der Umwelt auf der Netzhaut. Die normale Brechkraft (Refraktion) beträgt für die Hornhaut etwa 43 dpt und für die Linse bei Fernakkomodation 19 dpt. Trübungen oder Abweichungen von der Norm führen zu einem unscharfen Netzhautbild. Neben den optischen Medien haben außerdem die Stellung der Lider und die Weite der Pupille einen Einfluss auf das Licht, welches zur Netzhaut gelangt.

Die hintere Wand des Augapfels besteht von außen nach innen aus der Lederhaut (Sklera), Aderhaut (Chorioidea) und Netzhaut (Retina), (*Abb. 1*). Die Netzhaut kleidet somit das Innere des Augapfels aus und liegt dem Glaskörper zugewandt. Sie erstreckt sich von der Papille bis zur Ora serrata, wo sie in die Pars plana des Ziliarkörpers übergeht. Topographisch unterteilt man die Netzhaut in einen zentralen, mittelperipheren und peripheren Bereich.

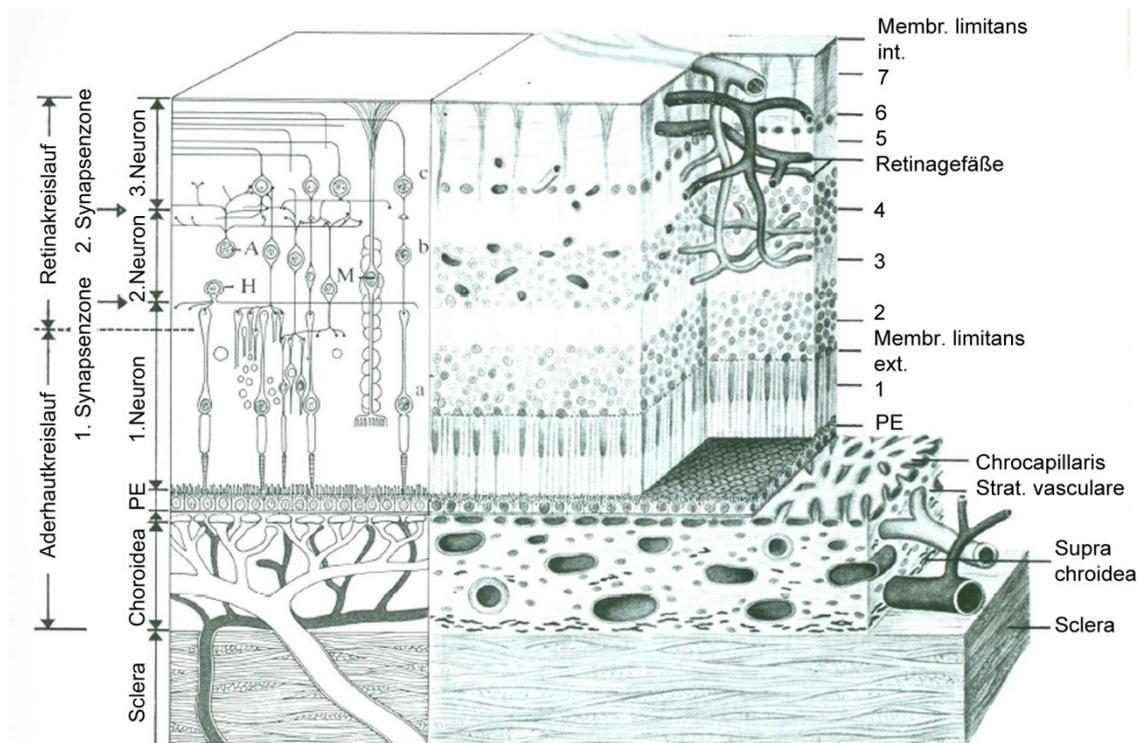


Abb. 2 Schematischer Aufbau der Netzhaut

A = Amakrine, H = Horizontalzelle, M = Müllersche Stützzelle, PE = Pigmentepithel, a, b, c = 1.-3. Netzhautneuron. Schichtengliederung: 1 = Stäbchen und Zapfen, 2 = äußere Körnerschicht, 3 = äußere retikuläre Schicht, 4 = innere Körnerschicht, 5 = innere retikuläre Schicht, 6 = Optikusganglienschicht, 7 = Optikusfaserschicht; modifiziert nach Rohen (1985)

Von der Chorioidea ausgehend sieht man von außen nach innen das Pigmentepithel und die Photorezeptoren, die Horizontalzellen, Bipolarzellen, amakrine Zellen und Ganglienzellen (Abb. 2). Die Axone der Ganglienzellen bilden den N. Opticus. Als Stütz- und Transportzellen erstrecken sich die Müller-Zellen durch alle Schichten der Netzhaut. Das durch die Papille einfallende Licht trifft von innen auf die den Photorezeptoren abgewandte Seite der Netzhaut. Die menschliche Netzhaut besitzt zwei Typen von Photorezeptoren, die Zapfen und die Stäbchen. Zudem beeinflussen melanopsinhaltige Ganglienzellen die Lichtwahrnehmung (z.B. bei der Regulierung des Tag-Nacht-Rhythmus‘ und Vermittlung des Pupillenreflexes), ihre Einwirkung auf die Lichtunterschiedsempfindlichkeit ist derzeit noch nicht geklärt (Hattar et al. 2002), (Berson 2003), (Bailes und Lucas 2010).

Im Zentrum des hinteren Pols der Netzhaut befindet sich die Macula lutea. Dies ist ein ovaler, gelblicher Bereich mit einem Durchmesser zwischen 3 und 5 mm (Tabelle 1). In der hier liegenden Vertiefung, der Fovea centralis, ist die Ortsauflösung am größten, begründet durch die größte Zapfendichte. Sie beträgt hier 160.000 bis 175.000 Zapfen / mm² (Osterberg 1935), (Curcio et al. 1990). Ihre Zahl nimmt zur Peripherie hin

zugunsten der Stäbchen ab (Østerberg 1935), (Curcio et al. 1990), (*Abb. 3*). In der gesamten Netzhaut gibt es ca. 60-125 Millionen Stäbchen, 3,2-6,5 Millionen Rot- und Grünzapfen sowie 300.000-600.000 Blauzapfen. Die zentralen 2° (Fovea centralis) sind stäbchenfrei (Curcio et al. 1990). Die Stäbchen haben ihre größte Dichte in etwa 20° Abstand zur Fovea im Bereich eines ovalen Ringes (Curcio et al. 1990).

Im kleinsten Bereich um die optische Achse existieren keine Blauzapfen. In diesem als „central island“ genannten Bereich tritt die foveale Tritanopie („Blaublindheit“) auf (Bumsted et al. 1999), (*Tabelle 1*).

Tabelle 1 Unterteilung der Netzhaut; modifiziert nach Wyszecki und Stiles (2000)

Bereich der Netzhaut	Durchmesser	Winkelgröße
Macula lutea	3.000 µm	10,0°
Parafovea	2.500 µm	8,6°
Fovea centralis	1.500 µm	5,2°
Foveola	400 µm	1,4°
Central island	50-70 µm	11‘-14‘
Bereich fovealer Tritanopie	30-40 µm	7‘-8‘

Die Austrittsstelle des Sehnerven (N. Opticus) aus dem Auge wird Sehnervenkopf oder Papille genannt. Sie befindet sich etwa 16 - 18° nasal der Fovea. Hier existieren weder Zapfen noch Stäbchen. Die Papille ist daher unempfindlich für Licht und entspricht bei einer monokularen Gesichtsfelduntersuchung dem physiologischen blinden Fleck.

Die Photorezeptoren der Netzhaut übersetzen Lichtreize in elektrische Signale (Aktionspotentiale). Die Reiz-Signalumwandlung wird auch als Transduktion bezeichnet. Photonen treffen auf einen Photorezeptor und werden vom Sehpigment (Rhodopsin) des Rezeptors absorbiert. Das Rhodopsin ist in der Membran der Stäbchen eingelagert. Es besteht aus lichtabsorbierendem 11-cis-Retinal, einem Vitamin A - Aldehyd, und einer Proteinkomponente, dem Opsin (Rodieck 1998), (Schmidt et al. 2010), (Grehn 2008).

Beim Auftreffen eines Photons auf ein Rhodopsinmolekül verändert der Retinalanteil seine Struktur vom 11-cis-Retinal zum all-trans-Retinal. Das ursprünglich purpurfarbene Rhodopsin wird dadurch "gebleicht", wird somit farblos (Rodieck 1998), (Dudel et al. 2001). Die sterische Konformationsänderung des Retinals führt zu einer Aktivierung der enzymatischen Aktivität des Opsins. Es ist der erste Schritt einer Enzymkaskade, die letztendlich auf die Natrium-Kanäle (Na⁺-Kanäle) in der Membran der Sehzelle wirkt. Im Dunkeln (also im Ruhezustand) sind die Na⁺-Kanäle in der Membran der

Sehzelle offen, so dass ständig Na^+ in die Zelle fließt - der sogenannte Dunkelstrom der Photorezeptoren. Die durch den Lichtreiz hervorgerufenen Vorgänge führen dann zur Schließung der Na^+ -Kanäle. Der Na^+ -Einstrom verringert sich und die Zellmembran hyperpolarisiert (Rodieck 1998), (Alpern 1971).

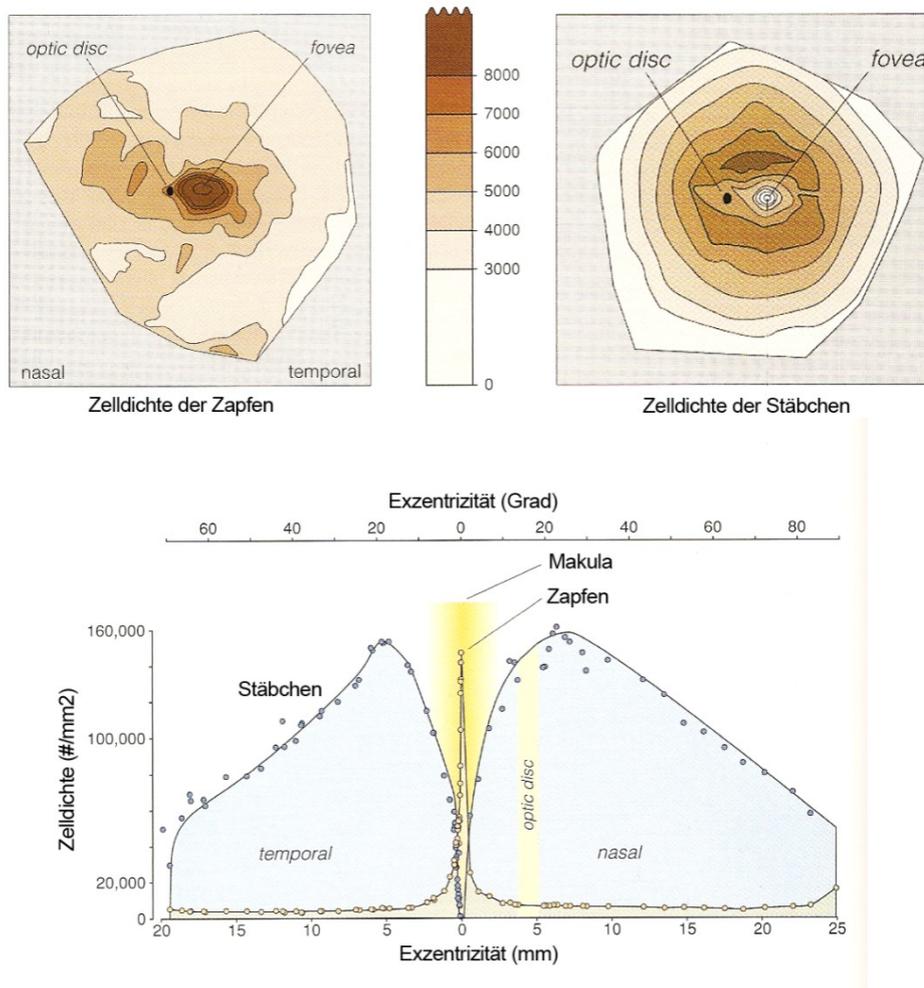


Abb. 3 Dichte und Verteilung von Zapfen und Stäbchen in der menschlichen Netzhaut

Modifiziert nach Rodieck (1998), Østerberg (1935) und Curcio und Mitarbeitern (1990)

Farbsehen beruht auf anderen Prozessen als der Rhodopsinmechanismus der Stäbchen. Hierfür sind drei unterschiedliche Zapfentypen verantwortlich, von denen jeder eine andere Isoform des Zapfenopsins enthält. Mit Retinal verbunden bildet jedes der drei Opsine eines der drei Zapfenpigmente. Die Photorezeptoren bezeichnet man als Rot-, Grün- und Blau-Zapfen (*Tabelle 2*). Die Farbbezeichnung bezieht sich hierbei auf die Wellenlänge des Lichts, die von dem jeweiligen Zapfenpigment am stärksten absorbiert wird (*Abb. 4*). Die Absorptionsspektren überlappen sich zum Teil erheblich. Die Wahrnehmung unterschiedlicher Mischfarben beruht auf der unterschiedlich starken Erregung zweier oder dreier Zapfentypen (Hecht 2009), (Dohlus 2010).

Das Pigmentepithel (für Stäbchen) sowie die Müllerzellen (für Zapfen und Stäbchen) regenerieren das Sehpigment. Die hierfür benötigte Zeit hängt wesentlich vom Adaptationszustand und der Reizintensität des Auges ab (Kefalov et al. 2001), (Alpern 1971).

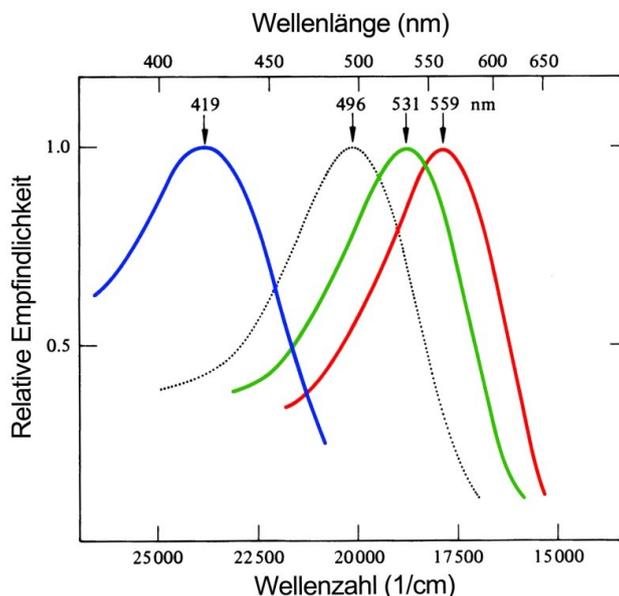


Abb. 4 Empfindlichkeitsmaxima für Photorezeptoren

Empfindlichkeitsmaxima für Stäbchen (496 nm) und drei farblich markierte Zapfentypen (419 nm Blauzapfen, 531 nm Grünzapfen, 559 nm Rotzapfen); modifiziert nach Barlow und Mollon (1982)

Tabelle 2 Die drei Spektraltypen der Zapfen; modifiziert nach Dohlus (2010)

	Bezeichnung / spektr. Wirkungsfunktion	Maximum der Empfindlichkeit
1	S-Typ (Blauzapfen)	415 – 435 nm
2	M-Typ (Grünzapfen)	525 – 545 nm
3	L-Typ (Rotzapfen)	555 – 575 nm

Die Signale der Stäbchen und Zapfen können in der Retina entweder entlang direkter vertikaler oder entlang indirekter lateraler Bahnen verlaufen. In der sogenannten vertikalen Bahn wird die Information von den Rezeptoren über Bipolarzellen direkt auf Ganglienzellen übertragen. Die lateralen Bahnen verlaufen über Horizontal- oder Amakrinzellen. Die Ganglienzellen sind schließlich die Neurone, die visuelle Informationen zum Sehzentrum im Gehirn senden (Rodieck 1998), (Schmidt et al.

2010). Spezialisierte Ganglienzellen (melanopsinhaltig) informieren zusätzlich den inneren Zeitgeber des Gehirns (Nucleus suprachiasmaticus) über den Helligkeitsstatus und beeinflussen den Pupillenreflex (Hattar et al. 2002), (Berson 2003), (Bailes und Lucas 2010).

Auf jeder Verarbeitungsebene, welche der Photorezeptorebene folgt, sind gleichzeitig konvergente und divergente Verschaltungen vorhanden (Abb. 5). Konvergenz liegt vor, wenn viele Stäbchen auf wenige Bipolarzellen und diese auf wenige Ganglienzellen Informationen übertragen. Dieses Phänomen erhöht die Empfindlichkeit für schwache Lichtreize. Divergenz bedeutet, dass ein Stäbchen Kontakt mit mehreren Bipolarzellen hat und diese wiederum mit mehreren Ganglienzellen Kontakt haben können. In der Fovea kontaktiert ein Zapfen eine Bipolarzelle, wodurch eine hohe Auflösung erreicht wird. In der Parafovea konvergieren mehrere Rotzapfen auf eine spezifische Bipolarzelle. Dadurch sinkt der Kontrast, die Farbinformation bleibt jedoch erhalten. Weiter in der Peripherie konvergieren Rot- und Grünzapfen auf gemeinsame Bipolarzelle, so dass dort auch die Farbdifferenzierung verloren geht (Rodieck 1998), (Dudel et al. 2001), (Schmidt et al. 2010).

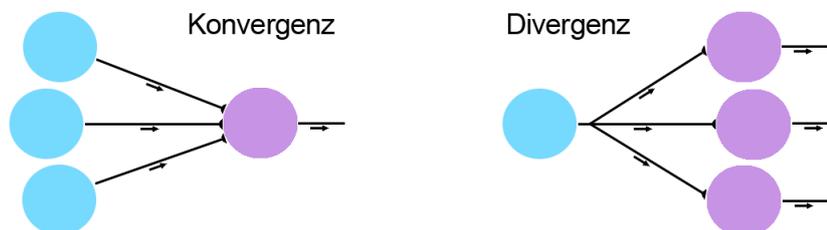


Abb. 5 Schema für Konvergenz und Divergenz
 modifiziert nach Munk (2002)

Bei den lateralen Bahnen der Signalweiterleitung besteht ein wichtiger Mechanismus darin, dass Nachbarzellen gehemmt werden. Dieses Prinzip der lateralen Hemmung dient dazu, Kontraste zwischen zwei Reizen zu verschärfen. Bestimmte Neurone werden von Nachbarneuronen gehemmt, andere nicht. Es kommt an Kanten zwischen unterschiedlich hellen Bereichen zu einer Überbewertung heller und zu einer Unterbewertung dunkler Lichtreize. Der Kontrast wird dadurch zwischen den beiden Flächen stärker wahrgenommen als er physikalisch ist. Kontrastverschärfung ist eine biologisch wichtige Funktion (Rodieck 1998), (Dudel et al. 2001), (Schmidt et al. 2010), (Hecht 2009).

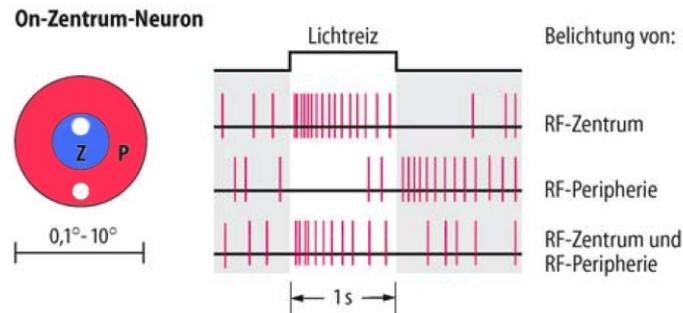


Abb. 6 Funktionelle Organisation rezeptiver Felder der Ganglienzellen der Säugetiernetzhaut

(Z = Zentrum des RF, P = Peripherie des RF). Zur Analyse der rezeptiven Felder wurden Lichtpunkte entweder in Z oder P projiziert. Wenn beide Teile des rezeptiven Feldes gleichzeitig belichtet werden, summieren sich die aus dem Z und P ausgelösten Erregungs- und Hemmungsprozesse; modifiziert nach Schmidt et al. (2010)

Die einzelnen Nervenzelltypen sind nicht willkürlich miteinander verschaltet. Es finden sich sogenannte rezeptive Felder in der Netzhaut, die auf eine bestimmte Art und Weise organisiert sind. Unter einem rezeptiven Feld versteht man dabei diejenigen Zapfen und Stäbchen, die über Bipolar-, Amakrin- und Horizontalzellen auf eine Ganglienzelle verschaltet sind. Es ist die Gruppe der Zellen, deren Reizantworten bei einer Ganglienzelle "zusammenlaufen" (Rodieck 1998), (Dudel et al. 2001). Durch eine Zentrum-Umfeld-Strukturierung der rezeptiven Felder entsteht die höchste Intensität der Ganglienzellantwort, wenn nur das Zentrum des rezeptiven Feldes gereizt wird. Bei Reizung von Zentrum und Umgebung ist das resultierende Signal weniger intensiv. Wird nur die Umgebung gereizt, erfolgt kein Signal (*Abb. 6*). Dieses System fördert ebenfalls die Wahrnehmung kleiner Signale und Kontrastgrenzen. Die Größe bzw. räumliche Ausdehnung der rezeptiven Felder einer Zellpopulation nimmt von der Fovea zur Netzhautperipherie hin zu (Schmidt et al. 2010), (Rodieck 1998).

1.3. Lichtphysik

Licht wird üblicherweise als sichtbare Strahlung (VIS) im Wellenlängenbereich zwischen 390 und 780 nm bzw. im Frequenzbereich zwischen 3,9 und $7,9 \cdot 10^{14}$ Hz definiert. Der Begriff „Licht“ wird auch für die dem sichtbaren Bereich angrenzenden Wellenlängenbereich der Ultraviolett-Strahlung (UV) und Infrarot-Strahlung (IR) verwendet. Die Grenzen der einzelnen Bereiche sind fließend (Hecht 2009).

Im Vergleich zum gesamten Spektrum der elektromagnetischen Strahlung umfasst die sichtbare Strahlung einen relativ engen Wellenlängenbereich. Die Wirkung der

Lichtstrahlung wird durch die spektrale Empfindlichkeit des Lichtempfängers bestimmt und in Form einer spektralen Hellempfindlichkeitsfunktion beschrieben (Kokoschka und Manz 11.02.2009), (Hecht 2009).

Newton erkannte als Erster, dass weißes Licht in Wirklichkeit ein Gemisch aller Farben des sichtbaren Spektrums ist, und dass die Farben, die man beim Durchgang von weißem Licht durch ein Glasprisma sieht, nicht von diesem erzeugt werden. Jahrhundertlang hatte man geglaubt, das Prisma würde das Licht verändern - Newton entdeckte, dass es das Licht lediglich in seine Farbbestandteile aufspaltet (Hecht 2009). Das menschliche Gehirn "verstet" unter Weiß eine Mischung vieler verschiedener Frequenzen, wobei die Weißempfindung von vielen Paaren farbiger Lichtstrahlen erzeugt wird (Hecht 2009), (Dohlus 2010).

Tabelle 3 Den verschiedenen Farben entsprechende ungefähre Frequenzbereiche und Vakuumwellenlängen; modifiziert nach Hecht (2009)

Farbe	λ_0 (nm)	ν (THz) *	Farbe	λ_0 (nm)	ν (THz) *
Rot	780-622	384-482	Grün	576-492	521-610
Orange	621-597	483-503	Blau	491-455	611-659
Gelb	596-577	504-520	Violett	454-390	660-769

*) Terahertz (THz) = 10^{12} Hz, 1 Nanometer (nm) = 10^{-9} m

Die Farbempfindung ist die subjektive physiologische und psychologische Reaktion des Menschen in erster Linie auf die verschiedenen Frequenzbereiche zwischen 384 und 769 THz in der Reihenfolge Rot, Orange, Gelb, Grün, Blau, Violett (*Tabelle 3*). Die Farbigekeit ist keine Eigenschaft des Lichtes, sondern sie wird durch die elektrochemische Sinneswahrnehmung im Auge, in den Nervenbahnen und im Gehirn hervorgerufen. Verschiedene Frequenzmischungen können dieselbe Farbempfindung auslösen. Ein Farbbildschirm kommt aus diesem Grund mit den drei Grundtönen Rot, Grün und Blau aus (Hecht 2009).

Lichtwellen sind transversale Wellen, d.h. die zeitlichen Änderungen der elektrischen Feldstärke erfolgen senkrecht zur Fortpflanzungsrichtung. Im natürlichen Licht sind diese Schwingungsebenen statistisch verteilt, das Licht ist somit unpolarisiert. Mithilfe sog. Polarisatoren kann Licht polarisiert werden, es schwingt also nur in einer

bestimmten Ebene. Durch Vorsetzen und Drehen eines zweiten Polarisators kann polarisiertes Licht bis auf "Null" geschwächt werden. Für Sehprozesse in der Netzhaut spielt der Polarisationsgrad des Lichtes keine Rolle. Dagegen kann der Kontrast beleuchteter Sehobjekte von der Polarisationsrichtung abhängen (Hecht 2009).

Der infrarote Frequenzbereich, der sich ungefähr von $3 \cdot 10^{11}$ Hz bis $4 \cdot 10^{14}$ Hz erstreckt, liegt unmittelbar unterhalb des Frequenzbandes des sichtbaren roten Lichtes. Nahezu die Hälfte der elektromagnetischen Energie, welche die Erde von der Sonne erreicht, liegt im Infrarotbereich. Eine normale Glühlampe strahlt weitaus mehr infrarotes als sichtbares Licht aus (Hecht 2009). Der Übergang von sichtbarem Licht zur Wärmestrahlung ist fließend.

1.4. Psychophysik

Der Begriff Psychophysik stammt von G. T. Fechner und bezeichnet zunächst allgemein die Aufgabe, Zusammenhänge zwischen dem Physischen und Psychischen empirisch zu untersuchen. Fechner wandte sich zu diesem Zweck als einer der Ersten der systematischen Beobachtung des Zusammenhangs von Reiz und Empfindung zu (Fechner 1966/1860). Die Methodik der Psychophysik orientiert sich am Schema einer linearen sensorischen Verarbeitungskette, die auf der Eingangsseite durch physikalische Reize und auf der Ausgangsseite durch Empfindungen oder Reaktionen des Menschen gebildet wird (Abb. 7), (Hecht 2009).

Die Psychophysik kann unterschiedliche Sinnesmodalitäten untersuchen. Hierzu gehören die Bereiche der visuellen und auditiven Wahrnehmung, des Geruchs- und Tastsinns. Die einzelnen Sinnesmodalitäten können auf verschiedene Arten untersucht werden. So kann man die Wahrnehmungs- oder Absolutschwelle bestimmen, um festzustellen, wie stark ein Reiz sein muss, um eine Reaktion hervorzurufen. Die Unterschiedsschwelle beschreibt im Gegenzug, wie verschieden zwei Reize sein müssen, um unterschiedlich empfunden zu werden. Skalierungsfähigkeiten ermöglichen Personen zu schätzen wie stark der Reiz ist. Reizerkennung schließlich ermöglicht, einen Reiz nicht nur zu detektieren, sondern auch zu identifizieren.

Psychophysikalische Methoden zeichnen sich gegenüber physikalischen Methoden durch eine Reihe von Besonderheiten aus. Die Messwerte von psychophysikalischen Experimenten stammen aus Reaktionen, Urteilen oder Verhaltensweisen von

Versuchspersonen. Diese Messwerte werden von zahlreichen inneren und äußeren Variablen beeinflusst und spiegeln eine individuelle Meinung wider, die keinem unverrückbar festen Standard unterworfen ist. Bei psychophysikalischen Experimenten muss mit erheblichen Streuungen innerhalb und zwischen den Versuchspersonen gerechnet werden (Lachenmayr und Vivell 1992).

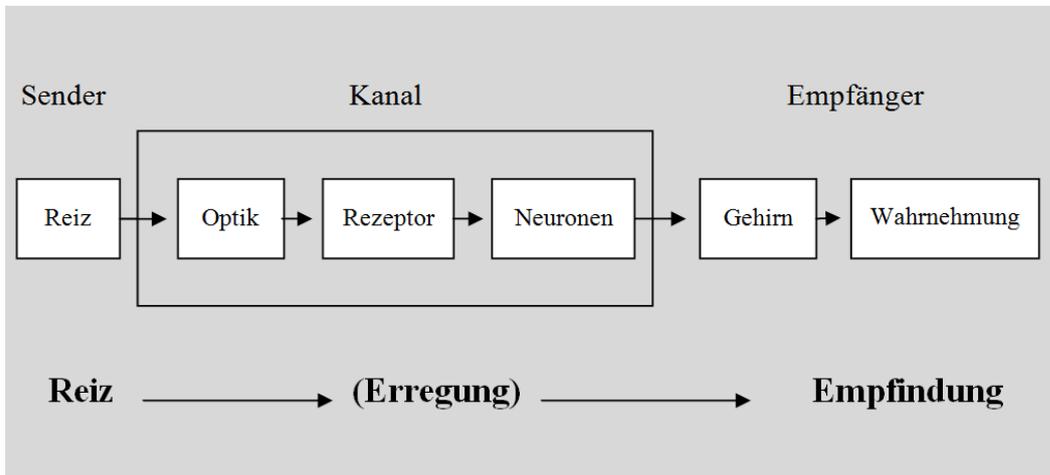


Abb. 7 Schema des psychophysischen Grundprinzips

Modifiziert nach Dohlus (2010)

Die Untersuchungen von E. H. Weber (1834, 1846) über den Tastsinn lieferten erste Anregungen für die Entstehung der Psychophysik. Die aus den Untersuchungen abgeleiteten Gesetzmäßigkeiten können auch auf das visuelle System übertragen werden. Das Weber'sche Gesetz besagt, dass die Unterschiedsschwelle ΔR in einem festen Verhältnis zur Reizintensität steht. Um einen Unterschied zwischen zwei Reizen festzustellen, muss mit einem steigenden Reiz auch der Reizintensitätsunterschied steigen.

$$\frac{\Delta R}{R} = k$$

Fechner stellte, ausgehend vom Weber'schen Gesetz, eine Beziehung zwischen einem Reizzuwachs ΔR und Empfindungszuwachs ΔE her. Er folgerte, dass die Unterschiedsschwelle ΔR die relativ zum Reiz R notwendige Reizänderung darstellt, um bei der von R hervorgerufenen Empfindung E einen eben noch wahrnehmbaren Empfindungsunterschied ΔE herbeizuführen. Die logarithmierte Basisformel von

$$\Delta E = \frac{c \times \Delta R}{R}$$

$$\text{ist } E = c * \log R + f .$$

Vereinfacht besagt das Fechner'sche Gesetz, dass die Empfindungsstärke mit dem Logarithmus der Reizstärke wächst. Die Konstanten c und f sind dabei von der jeweiligen Sinnesmodalität abhängig.

Die speziell für die Sinnesmodalität „Sehen“ wichtigen Gesetzmäßigkeiten, welche für die Perimetrie eine Rolle spielen, wurden von Ricco, Piper und Bloch formuliert. Innerhalb hinreichend kurzer Zeiten (< 100 ms) führt das visuelle System bei der Verarbeitung von Helligkeitsinformationen eine zeitliche Summation durch. D.h., ein kurzer Lichtblitz mit hoher Leuchtdichte führt zu identischer Helligkeitswahrnehmung wie länger dargebotene Lichtreize mit entsprechend geringerer Leuchtdichte. Reizdauer t und Reizstärke R sind dabei zueinander reziprok proportional. Bloch (1885) formulierte daraus folgendes Gesetz:

$$t * R = const. \text{ für } t < 100 \text{ ms}$$

Bei längeren Darbietungszeiten verliert der subjektiv wahrgenommene Helligkeitseindruck die Abhängigkeit von der Darbietungszeit und ist nur noch proportional zur Reizstärke (Lachenmayr und Vivell 1992).

Ähnlich der beschriebenen zeitlichen Summation führt das visuelle System bei der Verarbeitung von Helligkeitsinformationen auch eine räumliche Summation durch. Abhängig von der Reizfläche gelten unterschiedliche Gesetzmäßigkeiten. Für sehr kleine Stimuli unter $10'$ angulären Durchmessers gilt das von Ricco formulierte Gesetz (in Bloch 1885), (in Martin 1975), (in Lachenmayr und Vivell 1992). Die Stimuli liegen vollständig innerhalb des rezeptiven Feldes entsprechender Neurone. Das Gesetz beschreibt eine direkte reziproke Beziehung zwischen Reizfläche A und Reizstärke R . Eine Halbierung der Reizleuchtdichte bedarf einer Verdoppelung seiner Fläche, um zu einer identischen Wahrnehmungsempfindlichkeit zu führen.

$$A * R = const. \text{ für } d \leq 10'$$

Für Reizgrößen zwischen etwa $10'$ und 24° angulären Durchmessers gilt keine direkte Reziprozität mehr. Die Stimuli überschreiten den Bereich des rezeptiven Feldes der zugehörigen Neurone und induzieren somit eine laterale Hemmung durch Nachbarneurone. Piper hat hierbei das Ricco'sche Gesetz erweitert (Piper 1903), (Barlow 1958), (Lachenmayr und Vivell 1992).

$$\sqrt{A} * R = const. \text{ für } d > 10' \cap \leq 24^\circ$$

1.5. Gesichtsfeld

Bereits 1856 erwähnte Albrecht von Graefe, dass die zentrale Sehschärfe nicht die einzige zu berücksichtigende Komponente visueller Funktion ist. Die zusätzliche Kenntnis des Gesichtsfeldes ist von gleicher Wichtigkeit (Graefe 1856).

Der Begriff Gesichtsfeld kennzeichnet die Summe aller visuellen Sinneseindrücke, die unter Fixation eines Objektes ohne Kopf- und Rumpfbewegungen wahrgenommen werden. Sind Augenexkursionen freigegeben, spricht man hingegen vom "Blickfeld". Da sich die Gesichtsfelder des rechten und linken Auges unterscheiden, ist das beidäugige (binokulare) Gesichtsfeld größer als das monokulare.

Die einfachste Möglichkeit der Vermessung des Gesichtsfeldes ist die Bestimmung der Außengrenzen. Diese sind durch die Ausdehnung der Retina, durch die optischen Komponenten und die äußere Begrenzung der Augenhöhle bestimmt und werden in Winkelgraden gemessen. Das normale monokulare Gesichtsfeld erstreckt sich von der Fovea aus nach temporal bis etwa 100° , nach oben etwa 60° , nach unten 70° und nach medial 60° (Augustin 2007). Innerhalb des Gesichtsfeldes hat der Mensch verschiedene Qualitäten der Lichtwahrnehmung. Hierzu gehören die Lichtunterschiedsempfindlichkeit (LUE), das Auflösungsvermögen (Visus), Farbsehen, die Empfindung räumlicher Kontraste und zeitlicher Modulationen (Lachenmayr und Vivell 1992).

1.6. Perimetrie

Die Perimetrie prüft die Verteilung der Lichtunterschiedsempfindlichkeit (LUE) im Gesichtsfeld. Die LUE beschreibt die Fähigkeit des Auges, einen Helligkeitsunterschied zwischen einem Testzeichen und dessen Hintergrund wahrzunehmen. Die LUE ist u.a. abhängig vom Netzhautort, der Hintergrundleuchtdichte und der Testzeichengröße (Lachenmayr und Vivell 1992), (Schiefer et al. 2005b).

Goldmann erkannte, dass reproduzierbare perimetrische Messungen nur bei kontrolliertem Adaptationszustand des untersuchten Auges durchführbar sind. Eine definierte Adaptation gelingt demnach nur bei Verwendung eines Halbkugelperimeters (Goldmann 1945). Unter diesen photopischen Bedingungen, also im helladaptierten Zustand, weist die LUE ein Maximum in der Fovea centralis auf. Vom Zentrum der Netzhaut zur Peripherie kann man einen kontinuierlichen Abfall der LUE beobachten. Mit abnehmender Adaptationsleuchtdichte, also beim Übergang zum mesopischen und

schließlich zum skotopischen Bereich, verringert sich der foveale Peak zunehmend. Im Zustand völliger Dunkeladaptation resultiert ein funktionelles Zentralskotom (Abb. 8 und Abb. 9). Es ist auf die stäbchenfreie Zone von etwa 2° zurückzuführen (Aulhorn und Harms 1972), (Johnson et al. 1981).

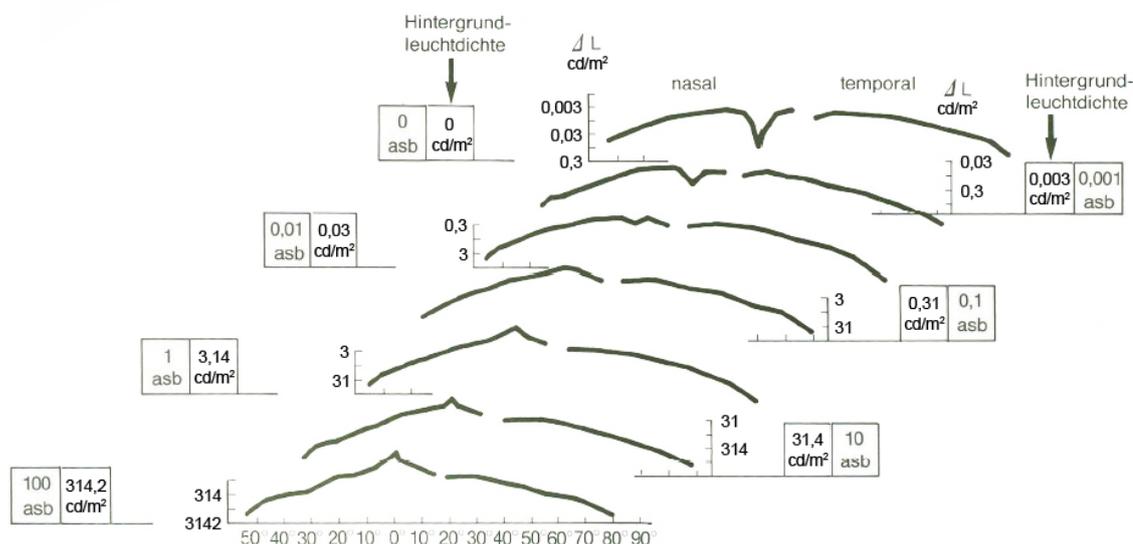


Abb. 8 Abhängigkeit der Unterschiedsschwelle von der Exzentrizität längs des horizontalen Meridians für verschiedene Adaptationszustände

Die Leuchtdichte der Unterschiedsschwelle, gemessen in asb (neue Einheit $\text{cd/m}^2 = 1/\pi \text{ asb}$), ist auf der Ordinate jeweils von oben nach unten aufgetragen. Geringe Leuchtdichtewerte entsprechen einer hohen Empfindlichkeit und umgekehrt. Neben den Messkurven ist die jeweilige Hintergrundhelligkeit angegeben, die für die weiter unten gezeigten Messungen sukzessive erhöht wurde. Modifiziert nach Aulhorn und Harms (1972).

Es existieren zwei Methoden zur Vermessung des Gesichtsfeldes. Wenn bewegte Prüfmarken mit konstanter Leuchtdichte angewendet werden, spricht man von kinetischer Perimetrie. Bei festen Prüfmarken und variabler Leuchtdichte handelt es sich um statische Perimetrie. Die heute übliche manuelle Perimetrie wird fast ausschließlich kinetisch durchgeführt. Das Ergebnis einer Gesichtsfeldprüfung besteht in der manuellen kinetischen Perimetrie aus einer Isopterendarstellung (Abb. 10a). Die computergesteuerte automatisierte Perimetrie führt die Untersuchungen überwiegend nach dem statischen Messprinzip durch (Lachenmayr und Vivell 1992), (Schiefer et al. 2006). Sie liefert entsprechend für jeden Prüfpunkt einen geschätzten oder genau ermittelten Empfindlichkeitswert (Abb. 10b).

Sloan und Harms zeigten, dass die kinetische Gesichtsfeldprüfung mittels bewegter Testmarken vor allem im zentralen Bereich keine ausreichend reproduzierbaren Messungen erlaubte. Der Übergang von der kinetischen zur statischen Perimetrie hat wesentlich dazu beigetragen, genaue und besser reproduzierbare Schwellenmessungen

im zentralen Gesichtsfeld zu erhalten (Sloan 1939), (Harms 1940). Der physiologische Verlauf der LUE mit einem relativ flachen Plateau im parazentralen Bereich und in der mittleren Peripherie und einem steileren Gradienten in der äußeren Peripherie zeigt, dass das statische Messprinzip im zentralen Gesichtsfeld die Methode der Wahl darstellt. Umgekehrt ist das kinetische Messprinzip diesem in der äußeren Peripherie überlegen. Im unmittelbaren Zentrum ist der Fehler durch die Ortsverlagerung der Testmarke so groß, dass das statische Messprinzip gegenüber dem kinetischen zuverlässigere Ergebnisse liefert (Lachenmayr und Vivell 1992).

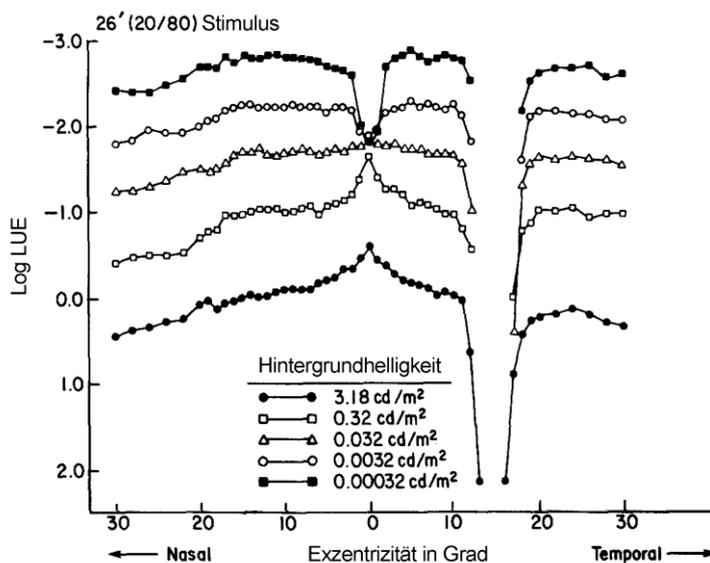


Abb. 9 Unterschiedsschwelle in Abhängigkeit von der Exzentrität bei verschiedenen Adaptationszuständen

Profilperimetrie mit einer Stimulusgröße von 26' (entsprechend Goldmann III); modifiziert nach Johnson und Mitarbeitern (1981)

Bei den modernen automatisierten Perimetern wird der gesamte Untersuchungsablauf vom Computer übernommen. Hierzu gehört z.B. die Darbietung der Stimuli, die Erfassung der Patientenantworten, die Berechnung der Schwellenwerte der LUE und die statistische Nachbearbeitung der ermittelten Daten. So können Einflüsse seitens des Untersuchenden weitgehend beseitigt werden.

Zur Schwellenbestimmung können verschiedene Schwellenbestimmungsverfahren genutzt werden. Beim Verfahren nach der Einstellmethode wird die Reizstärke kontinuierlich verändert (z.B. von unter-schwellig erhöht), bis der Stimulus wahrgenommen wird. Bei der Methode der konstanten Einzelreize wird die Helligkeit in definierten Stufen angeboten. Die Stufen werden entweder im Voraus angegeben oder ergeben sich aus einem Algorithmus.

Ein Verfahren, welches auch am MP1 Verwendung findet, ist die 4-2-dB- bzw. 4-2-1-dB-Eingabelungsstrategie (Bebie et al. 1976). Bei diesem Verfahren wird zunächst ein Startwert abgeleitet (aus Normwerten oder bereits geprüften Punkten der Nachbarschaft). Die Antwort des Patienten auf diesen Startwert bestimmt die Richtung des ersten Schrittes. Mit der fest vorgegebenen Schrittweite wird in dieser Richtung weiter geprüft, bis ein Antwortumschlag des Patienten folgt. Nach Verkleinerung der Schrittweite wird in die entgegengesetzte Richtung geprüft. Die Schwelle wird nach einer definierten Zahl von Antwortumschlägen aus den zuletzt gesehenen bzw. nicht gesehenen Werten geschätzt (Abb. 11).

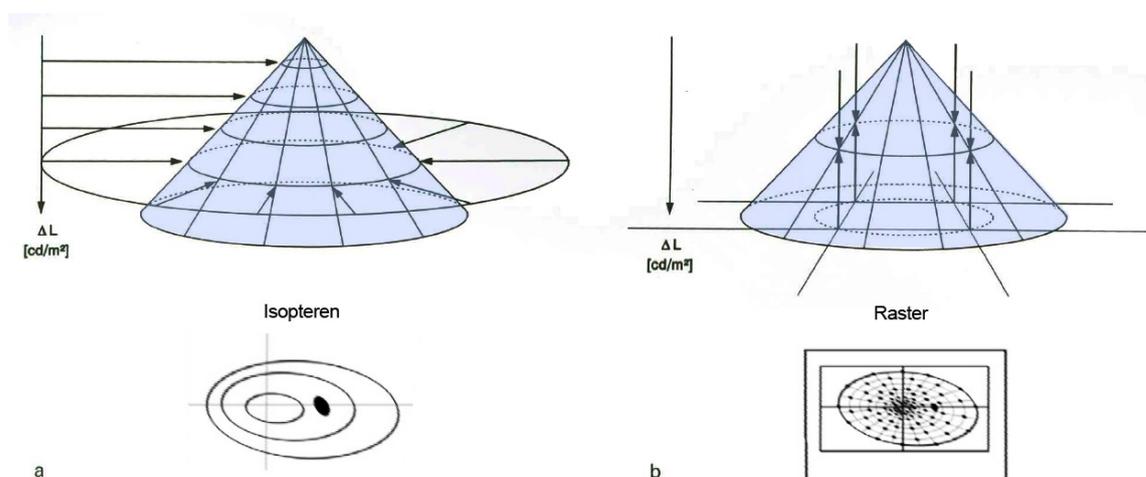


Abb. 10 Methoden der konventionellen Perimetrie

a: kinetische Perimetrie; b: statische, automatische Perimetrie; modifiziert nach Lachenmayr (1992) & Schiefer und Mitarbeitern (2005b)

Die Umfeldleuchtdichte der meisten Perimeter orientiert sich üblicherweise am Goldmann-Perimeter, das 10 cd/m^2 verwendet. Wenige Geräte, wie z.B. das Octopus 500 und Octopus 900 und eben auch das MP1, verwenden eine geringere Umfeldleuchtdichte von $1,27 \text{ cd/m}^2$.

Die Testzeichengröße der meisten Geräte orientiert sich ebenfalls am Goldmann-Standard (Tabelle 4). Üblicherweise wird die Reizmarke III verwendet. Auch sind die im Gerät intern gespeicherten Normwerte meist nur für eine Stimulusgröße gültig, zumeist Goldmann III (Lachenmayr und Vivell 1992), (Schiefer et al. 2005b).

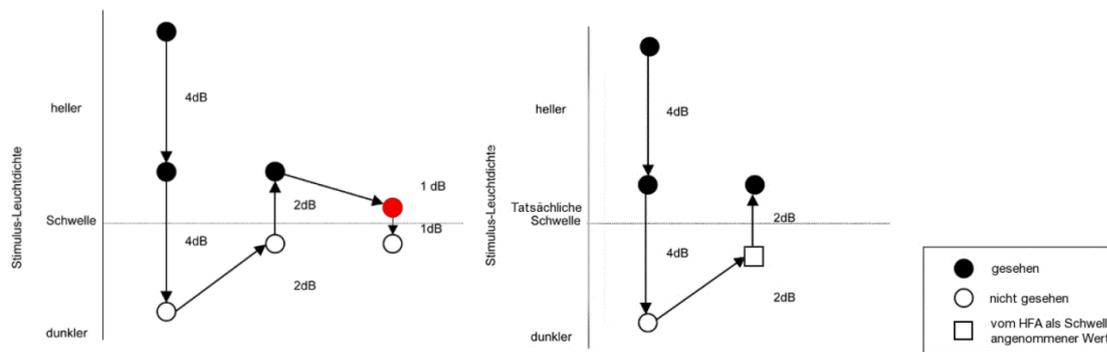


Abb. 11 Eingabelungsstrategie 4-2-1 und 4-2

Modifiziert nach (Nidek Technologies S.R.L. 2005)

Die Einheit, in welcher die LUE häufig angegeben wird, ist dB (Dezibel) (Abb. 12). Dezibel ist ein negativ logarithmisches Dämpfungsmaß, dessen Definition hier von der in der Akustik abweicht. Das Empfindlichkeitsmaß dB ist geräteabhängig, da es den relativen Wert zur maximal möglichen Testzeichenleuchtdichte des jeweiligen Gerätes angibt. Die maximale dB-Angabe gibt also den Messbereich des jeweiligen Gerätes wieder.

Tabelle 4 Testzeichengröße am Beispiel der Goldmann-Definition; modifiziert nach Schiefer und Mitarbeitern (2005a)

Größe	0	I	II	III	IV	V
Fläche (mm ²)	1/16	1/4	1	4	16	64
Sehwinkel (')	3,22	6,45	12,9	25,7	51,5	103

Neben Geräteparametern und methodischen Faktoren beeinflusst auch der Patient die Gesichtsfeldmessung durch "Störfaktoren". Pupillenweite und Zustand der brechenden Medien beeinflussen den Lichteinfall auf die Netzhaut und den Adaptationszustand. Das Antwortverhalten des Patienten hängt wesentlich von dessen Aufmerksamkeitslage, Ermüdungszustand und Ablenkung ab. Die Lage des individuellen Schwellenkriteriums, also die Bereitschaft des Patienten, einen Stimulus mit "ja, gesehen" oder "nicht gesehen" zu beantworten, kann variieren. Eine nicht unerhebliche Rolle spielt auch die Erwartungshaltung und Motivation des Patienten. Die individuelle Variabilität kann das Untersuchungsergebnis in nicht vorhersehbarer Weise beeinflussen (Schiefer et al. 2005b), (Lachenmayr und Vivell 1992).

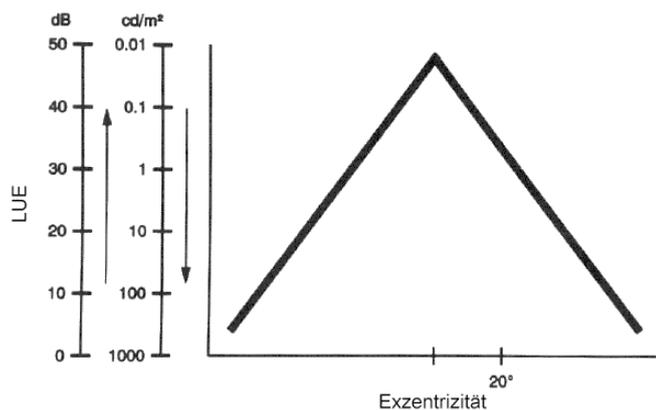


Abb. 12 Veranschaulichung der dB-Skalierung

Auf der Ordinate ist von unten nach oben die LUE in dB aufgetragen, die Werte für die Leuchtdichtedifferenz ΔL in cd/m^2 nehmen entsprechend von oben nach unten zu. Durch die logarithmische Transformation entsteht aus der unhandlichen Leuchtdichteskala die äquidistant geteilte Dezibelskala; modifiziert nach Lachenmayr und Vivell (1992)

Kooperation und Zuverlässigkeit des Patienten können bei der konventionellen Perimetrie grob abgeschätzt werden. Die Kontrolle einer konstanten Fixation des dargebotenen Fixationszeichens muss gewährleistet sein. Dies kann entweder mittels direkter Beobachtung an einem Okular oder an einem Monitor geschehen. An manchen Geräten kann die Änderung der Lage der Pupillen eine indirekte Auskunft über die Fixationssicherheit geben. Perimeter mit Funduskontrolle, wie das MP1, beobachten den Augenhintergrund und geben so eine direkte Auskunft über den tatsächlichen Fixationsort. Eine weitere Fixationskontrolle besteht in der Lagekontrolle des physiologischen blinden Flecks – ist er nicht abgebildet, wurde evtl. an der falschen Stelle geprüft, der Patient hat wechselnd fixiert und / oder der Sehnerv liegt an anderer Stelle u. v. m.

1.7. Skotopische Perimetrie

Die im Abschnitt 1.2 dargestellten Absorptionsspektren der Photorezeptoren sind nicht direkt mit den ermittelten spektralen Empfindlichkeitskurven vergleichbar, da weitere Einflüsse wie z.B. Linse und Glaskörper eine Rolle spielen (Freiding 2007).

Die spektrale Hellempfindlichkeit ist eine spektrale Bewertungsfunktion, die die elektromagnetische Strahlung nach menschlichem Helligkeitseindruck gewichtet (Freiding 2007), (Goodman 2007). Diese Bewertungsfunktion ist keine konstante Funktion. Sie wird nicht nur durch die Hintergrundhelligkeit, sondern von anderen

Untersuchungsbedingungen beeinflusst (Alexandridis und Koeppel 1969), (Uchikawa und Sato 1995), (Stockman und Sharpe 2006).

Bei einer Schwellenuntersuchung wird die Helligkeit des Testreizes erhöht, bis er gerade noch wahrgenommen wird. Dies ist die erste Schwelle, auf die eine aktive Reaktion erfolgen kann. An dieser achromatischen Schwelle sind keine Detailinformationen verfügbar, z.B. Form oder Farbe. Erst bei weiterer Erhöhung der Helligkeit kann auch die chromatische Schwelle erreicht werden. Die achromatische Schwelle entspricht bei dunklem Hintergrund der absoluten Schwelle (Freiding 2007).

Im Jahre 1924 wurde von der CIE die spektrale Empfindlichkeitskurve standardisiert (CIE (Commission Internationale de l'Éclairage) 1983). $V(\lambda)$ wurde für ein Testfeld von 2° -Sehwinkel ab einer Leuchtdichte von $> 10^2 \text{ cd/m}^2$ (rein photopische Bedingungen) festgelegt (Schmidt-Clausen 1996). $V(\lambda)$ zeigt also die Empfindlichkeit der Zapfen unter photopischen Bedingungen an.

Es folgte 1951 die Standardisierung der skotopischen Hellempfindlichkeitskurve $V'(\lambda)$ (CIE (Commission Internationale de l'Éclairage) 1951). Für diese Kurve wurden Messungen zusammengefasst, welche zum einen absolute Schwellenmessungen mit Testfeld $\alpha = 1^\circ$, zum anderen direkte Helligkeitsabgleiche mit Testfeld $\alpha = 20^\circ$ beinhalten (Wald 1945), (Wyszecki und Stiles 2000). $V'(\lambda)$ zeigt somit unter skotopischen Bedingungen bei einer Leuchtdichte von $< 10^{-3} \text{ cd/m}^2$ die Empfindlichkeit der Stäbchen.

Der mesopische Bereich bezeichnet den Leuchtdichtebereich von $10^{-3} \text{ cd/m}^2 \leq L \leq 10^2 \text{ cd/m}^2$, also zwischen dem rein photopischen und rein skotopischen Bereich (Schmidt-Clausen 1996), (*Tabelle 5*). Er ist also eher charakterisiert als der Übergang zwischen Tages- und Nachtsehen. In diesem Bereich sind Zapfen und Stäbchen in Abhängigkeit der Leuchtdichte unterschiedlich aktiv (Curcio et al. 1990), (Stockman und Sharpe 2006). Der mesopische spektrale Hellempfindlichkeitsgrad liegt zwischen dem photopischen und skotopischen spektralen Hellempfindlichkeitsgrad.

Die Idee der skotopischen Perimetrie basiert auf dem Unterschied zwischen LUE von Zapfen und Stäbchen bei zwei definierten Wellenlängen des Lichtes. Sie wird als zweifarbige Perimetrie nach einer Dunkeladaptation des Probanden unter skotopischen Bedingungen durchgeführt. Sie ermöglicht, das an einem bestimmten Testort empfindlichere Photorezeptorsystem zu identifizieren (Mediation) (Zeavin und Wald 1956).

Tabelle 5 Beleuchtungsstärke und Leuchtdichte für verschiedene Bereiche; modifiziert nach Freiding (2007)

	Stäbchensehen (skotopischer Bereich) Nacht	Zapfen- und Stäbchensehen (mesopischer Bereich) Dämmerung	Zapfensehen (photopischer Bereich) Tag
Beleuchtungsstärke im Freien	unterhalb 10^{-3} lx	$10^{-3} - 10^2$ lx	ab 10^2 lx
Leuchtdichten im Freien	unterhalb 10^{-3} cd/m ²	$10^{-3} - 10^2$ cd/m ²	ab 10^2 cd/m ²

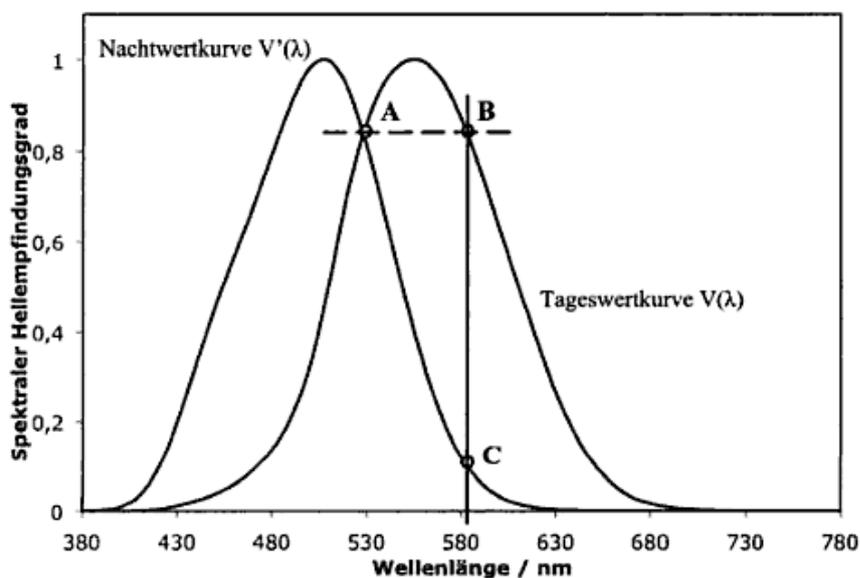


Abb. 13 Tag- und Nachtwertkurven $V(\lambda)$ und $V'(\lambda)$ nach DIN 5031.

Die unter photopischen Bedingungen eingestellten Wellenlängen von 530 nm und 581 nm (Punkte A und B) erscheinen unter skotopischen Bedingungen unterschiedlich hell (Punkte A und C); modifiziert nach Dohlus (2010).

Der Verlauf der Kurven führt zu folgendem Phänomen: Licht der Wellenlängen 530 nm und 581 nm, das dem Auge unter photopischen Bedingungen gleich hell dargeboten wird (Abb. 13), erscheint dem Auge extrem unterschiedlich hell, wenn die Leistung der Lichtquelle für beide Wellenlängen im gleichen Verhältnis bis in den Bereich des skotopischen Sehens zurückgenommen wird (Dohlus 2010).

Erstmals wurde ein konventionelles Perimeter 1956 von Zeavin und Wald für eine skotopische Zweifarben-Perimetrie umgebaut (Zeavin und Wald 1956). Die Analyse und Bewertung der Ergebnisse basiert auf bestimmten spektralen Empfindlichkeits- und Dunkeladaptationskurven (Abb. 14). Im weiteren Verlauf wurden durch unterschiedliche Arbeitsgruppen verschiedene Perimeter ähnlich umgerüstet (Birch et al. 1987),

(Jacobson et al. 1986). Die verwendeten Punkteraster, Stimulusgrößen und Stimulushelligkeiten variieren bei unterschiedlichen Geräten. Außerdem unterscheiden sich die eingebauten Farbfilter, wodurch auch die Kriterien zur Bewertung der Mediation schwanken.

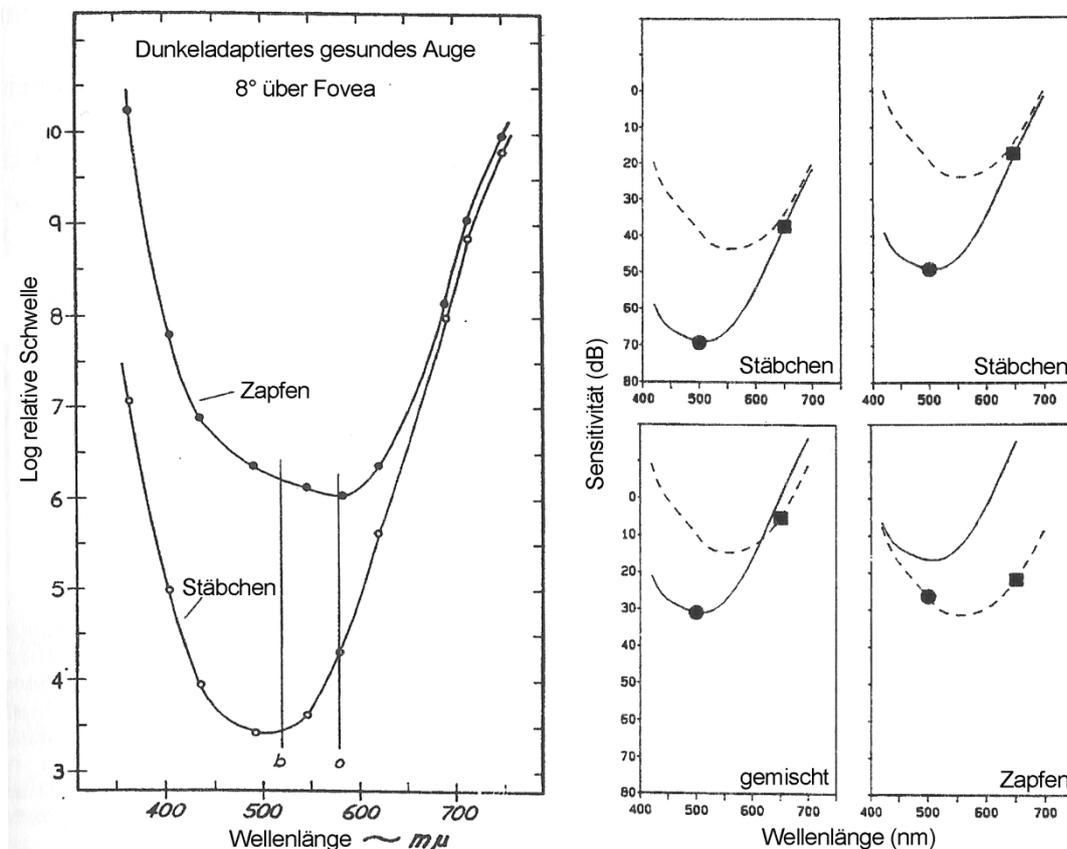


Abb. 14 Normale spektrale Empfindlichkeitskurven

Links: Die mit „Stäbchen“ markierte Kurve besteht aus Mittelwerten von 22 Normalpersonen und die mit „Zapfen“ markierte Kurve aus Mittelwerten von 10 der 22 Normalpersonen. Die vertikalen Linien sind Hauptwellenlängen der verwendeten Farbfilter (o = Orange, b = Blau); modifiziert nach Zeavin und Wald (1956).

Rechts: Spektrale Empfindlichkeitskurven für Zapfen (unterbrochene Linie) und Stäbchen (durchgehende Linie) für verschiedene Erkrankungen. Die zwei markierten Wellenlängen entsprechen Teststimuli der skotopischen Zweifarben-Perimetrie. Normale Stäbchen- und Zapfenempfindlichkeit links oben. Pathologische Zapfen- und Stäbchenantwort mit stäbchenbedingter Antwort rechts oben. Gemischte Stäbchen- und Zapfenantwort links unten. Zapfenbedingte Antwort rechts unten; modifiziert nach Jacobson und Mitarbeitern (1986).

1.8. Notwendigkeit einer funduskontrollierten Perimetrie

Bei der ophthalmologischen Diagnostik spielt die Korrelation morphologischer und funktioneller Befunde eine wichtige Rolle. Häufig sichert die Kombination von makro- und mikroskopischen mit funktionellen Befunden wie Visus, Gesichtsfeld oder Farbsinn die Diagnose und ermöglicht so eine angepasste Therapiewahl. Hauptproblem war

jedoch lange Zeit, dass wichtige Befunde mit unterschiedlichen Verfahren erhoben wurden. Zur anschließenden Korrelation musste der retinale Fixationsort geschätzt werden.

Der Wunsch nach einer exakten Korrelation zwischen Pathologien der Netzhaut und funktionellen Einschränkungen führte zur Entwicklung von Perimetern mit simultaner Funduskontrolle (Rohrschneider et al. 2008), (Kani und Ogita 1978), (Enoch 1978). Das Hauptproblem bestand in der zur Fundusbeobachtung notwendigen starken Ausleuchtung der Netzhaut. Die Lösung bestand in der Nutzung von nahem Infrarotlicht (Rohrschneider et al. 2008).

Mit der Entwicklung des Scanning-Laser-Ophthalmoskopes (SLO) in den frühen 80er-Jahren (Webb und Hughes 1981), (Timberlake et al. 1982) und der Weiterentwicklung zum Microperimeter 1 (MP1) steht heute ein Gerät zur Verfügung, das in der Lage ist, gleichzeitig anatomische und funktionelle Befunde in einer Untersuchung zu erheben, d.h. dass mit einer hohen Präzision die Bestimmung des zentralen Gesichtsfeldes mithilfe simultaner Fixationskontrolle erfolgt.

Häufig wird die funduskontrollierte Perimetrie auch als Mikroperimetrie bezeichnet. Doch weder Stimulusgröße, noch Stimulusraster qualifizieren die Untersuchung diesen Namen zu tragen, da standardisierte Einstellungen des Goldmann-III-Standards verwendet werden (Rohrschneider et al. 2008).

Mit verbesserten therapeutischen Möglichkeiten makulärer Erkrankungen wird die genaue Untersuchung der zentralen Region der Netzhaut immer wichtiger. Besonders für Patienten mit Fixationsunsicherheit ist die funduskontrollierte Perimetrie die einzige zuverlässige Methode zur zentralen Gesichtsfeldvermessung.

1.9. Technischer Stand der funduskontrollierten Perimetrie

Das MP1 ermöglicht eine funduskontrollierte statische und kinetische Perimetrie des zentralen Gesichtsfelds. Stimuli und Hintergrund werden auf einem kleinen internen LC-Display dargestellt und über die Optik auf die Netzhaut projiziert. Gleichzeitig wird der Fundus mittels einer Infrarotkamera beobachtet (*Abb. 15*). Mithilfe dieser Kamera werden die Augenbewegungen während der gesamten perimetrischen Untersuchung von einem automatischen Eye-Tracking-System (25 Hz = 1 Bild jede 40 ms) verfolgt und aufgezeichnet. In Bezug zu einem zu Beginn der Untersuchung gewählten

Referenzfeld auf dem Fundus werden automatisch vertikale, horizontale und torsionale Abweichungen als Karte der Augenbewegungen des Patienten dargestellt und die Stimulusprojektionsrichtung je nach Abweichung zwischen Referenzfeld und Echtzeitaufnahme korrigiert. Somit ist sichergestellt, dass der subjektive Messwert einer eindeutigen Netzhautstelle zugeordnet werden kann. Das MP1 ermöglicht zusätzlich die Aufnahme eines farbigen Fundusfotos, das mit den perimetrischen Ergebnissen überlagert werden kann.

Die Leuchtdichte der Stimuli des MP1 erstreckt sich von $1,27 \text{ cd/m}^2$ (definiert als 20 dB) bis 127 cd/m^2 (entspricht 0 dB). Die Hintergrundleuchtdichte wird mit $1,27 \text{ cd/m}^2$ angegeben. Damit entspricht die Helligkeitsangabe der Stimuli in dB auch dem Kontrast (Differenz von Stimulushelligkeit und Hintergrund). Die Hintergrundleuchtdichte befindet sich an der oberen Grenze des mesopischen Bereichs. Die Größe der Testzeichen kann entsprechend Goldmann I bis Goldmann V eingestellt werden, die Farbe kann Weiß oder Rot sein und die Darbietungszeit in 100 ms Schritten von 100 ms bis 1.000 ms variiert werden.

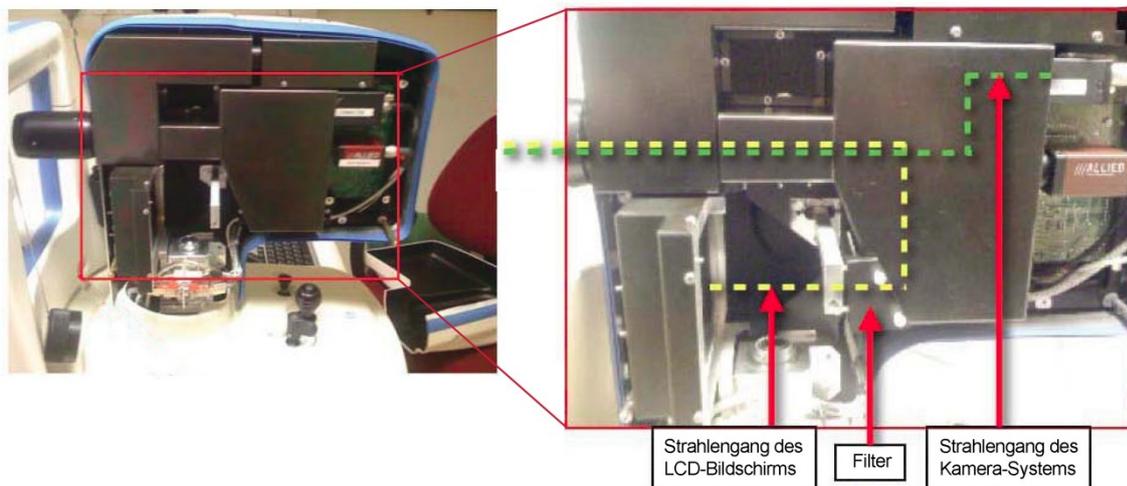


Abb. 15 Blick in das Innere der MP1-Untersuchungseinheit

Eingezeichnet sind die beiden Strahlengänge des internen LC-Displays (Gelb) und der Infrarotkamera (Grün). Außerdem ist die Modifikation nach Crossland und Mitarbeitern im Bild zu erkennen (Filter); modifiziert nach Crossland und Mitarbeitern (2011).

Die Infrarotkamera des MP1 leuchtet bei maximal erweiterter Pupille einen Netzhautbereich von 45° im Durchmesser aus. Diese Einschränkung gilt ebenfalls für mögliche Testraster. Eine Untersuchung kann jedoch auch bei nicht erweiterter Pupille erfolgen, wodurch sich das zu testende Feld in Abhängigkeit der Pupillenweite verengen kann. Die Prüforte der Testzeichen kann der Untersuchende mit einem Unterprogramm

verändern. Zur Schwellenbestimmung kann zwischen der 4/2- oder 4/2/1-Eingabelungsstrategie gewählt werden.

Um die Helligkeit von Stimuli und Hintergrund zu reduzieren, modifizierten Crossland et. al. (2011) das MP1, indem sie in den optischen Strahlengang des LC-Displays ein Graufilter und wahlweise einen Farbfilter einsetzten (*Abb. 15*). Dies ermöglichte nach Angaben der Autoren Messungen im skotopischen Bereich. Durch den zusätzlich eingesetzten Blaufilter konnte auch die Stimulus-Farbe in Blau verändert werden, so dass das MP1 nun als Zweifarben-Perimeter unter dunkeladaptierten Bedingungen eingesetzt werden konnte. Für die Modifikation wurden allerdings die Außenverkleidung des MP1 entfernt und die Filter in den Strahlengang fest eingebaut. Dadurch wurden die Richtlinien für den Erhalt bzw. Fortbestand der CE-Kennzeichnung verletzt, wodurch das so modifizierte MP1 nicht mehr für Routinepatienten im klinischen Betrieb eingesetzt werden darf.

1.10. Ziele der Doktorarbeit

Aus technischen Gründen kann das interne, für den Patienten sichtbare LC-Display nur einen begrenzten Helligkeitsbereich darstellen. Entgegen der Veröffentlichung von Midena und Mitarbeitern (2010) (*Abb. 16 und Tabelle 6*) erlaubt dieser Helligkeitsbereich unter der üblichen Messeinstellung (Testzeichengröße: Goldmann III, Stimulusdarbietungszeit: 200 ms) keine Schwellenmessung im zentralen Gesichtsfeld. Die von den Autoren gemessenen Normwerte konnten bei langjährigen klinischen Routinemessungen am MP1 zu keiner Zeit nachvollzogen werden. Der angegebene "Normalwert" ist eine gerätetechnisch bedingte Größe und zeigt lediglich ein LUE-Plateau in der zentralen Netzhaut. Dies entspricht nicht den physiologischen Gegebenheiten (*vergleiche Abb. 8, Seite 15 und Abb. 9, Seite 16*) und kann z.B. für Früherkennungsuntersuchungen nicht als Vergleichswert dienen.

Das MP1 bietet als Messparameter nur die Stimulusfarben Weiß und Rot an. Für eine vollwertige skotopische Zweifarben-Perimetrie zur Differenzierung zwischen Zapfen und Stäbchen benötigt man jedoch noch einen kurzwelligen Stimulus (z.B. Blau), (*Abschnitt 1.7*).

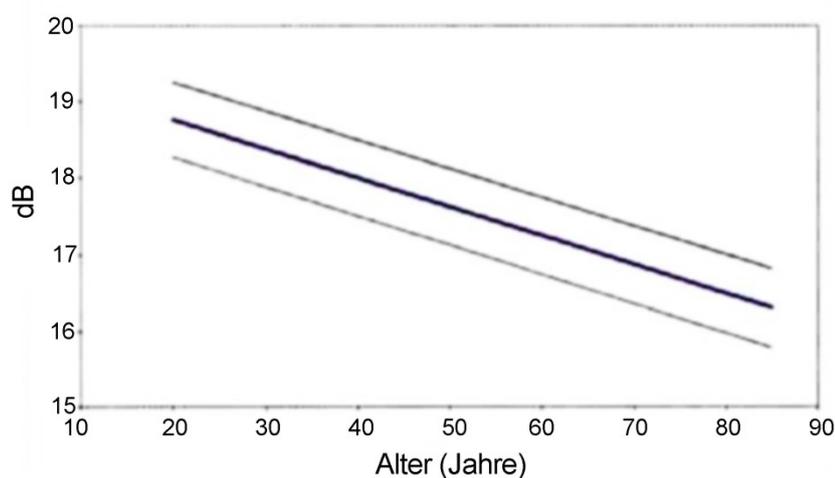


Abb. 16 Verteilung von 95% der erhobenen Normwerte beim MP1 nach Midena et. al. (2011)

Die verwendeten Untersuchungsparameter: Testzeichengröße Goldmann III, Darbietungszeit 200 ms, Stimulusfarbe Weiß, 4-2-1-Eingabelungsstrategie, n=198, 77 Stimuli über 10°

Tabelle 6 Normwerte (Mittelwerte) beim MP1 nach Midena et. al. (2011)

Alter	LUE	Untere Grenze (95%)	Obere Grenze (95%)
20	18,8	18,3	19,3
30	18,4	17,9	18,9
40	18,0	17,5	18,5
50	17,6	17,1	18,1
60	17,2	16,8	17,7
70	16,9	16,4	17,4

Die Modifikation von Crossland und Mitarbeitern (2011) bietet eine Lösung, welche in Richtung einer skotopischen Zweifarben-Perimetrie führt, für den klinischen Alltag jedoch nicht praktikabel ist. Durch die Modifikation verliert das MP1 seine Zulassung als klinisch-diagnostisches Gerät (Europäisches Parlament und Rat 11.10.2007) und kann für die klinische Routine nicht mehr eingesetzt werden. Der Umbau des MP1 ist außerdem für einen Laien nicht durchführbar.

Das Ziel dieser Dissertation ist, Methoden zu entwickeln, welche ohne Eingriff in das MP1

- eine tatsächliche Schwellenmessung unter photopischen Bedingungen ermöglichen,
- eine tatsächliche Schwellenmessung unter mesopischen Bedingungen in Anlehnung an die skotopische Zweifarben-Perimetrie ermöglichen,

- eine tatsächliche Schwellenmessung unter skotopischen Bedingungen in Anlehnung an die skotopische Zweifarben-Perimetrie ermöglichen,
- beide Photorezeptortypen, also Zapfen und Stäbchen, in ihrer Funktion messen und gesondert beurteilen können.

2. Material und allgemeine Methodik

2.1. Microperimeter 1 (MP1)

Für alle Messungen wurde das Microperimeter 1, Nidek Technologies, Padova, Italien genutzt (Abb. 17 und Abb. 18). Zu den Systemkomponenten des MP1 gehören die MP1-Untersuchungseinheit, ein Isolationstransformator und ein Steuerungs-PC (mit Tastatur, Maus und Bedienmonitor). Der Patient bestätigt die Wahrnehmung des Stimulus durch Betätigung eines Signaltasters.

Zu den funktionellen Hauptkomponenten der MP1-Untersuchungseinheit gehören die Kinn- und Stirnstütze, das vordere Objektiv, die Hauptuntersuchungseinheit und der Steuerknüppel zur Fokussierung mit Auslöser für eine Fundusfotografie.



Abb. 17 MP1 Untersuchungseinheit

Blick auf die Frontseite (Patientenseite) des Gerätes.

Das MP1 bietet mit den Werkseinstellungen im Wesentlichen drei Untersuchungen an:

- Funduskontrollierte Perimetrie: Bei der Projektion eines festen Fixationsziels werden Testzeichen im Goldmann-Standard in wählbaren Größen und Sequenzen angeboten. Die Antwort des Patienten (ja, gesehen / nicht gesehen) wird

registriert und bereits auf dem Bedienmonitor für den Untersuchenden dargestellt.

- Fixationstest: Erlaubt eine dynamische Aufzeichnung der Fixationspositionen des Patienten in Abhängigkeit der Zeit. Die Fixationspositionen werden während der Untersuchung auf dem Bedienmonitor für den Untersuchenden zur Kontrolle dargestellt. Eine eigenständige Beurteilung der Fixation ist nach jeder Untersuchung möglich.
- Digitale Fundusfotografie: 45°-Bild des Augenhintergrundes auch in Miosis.

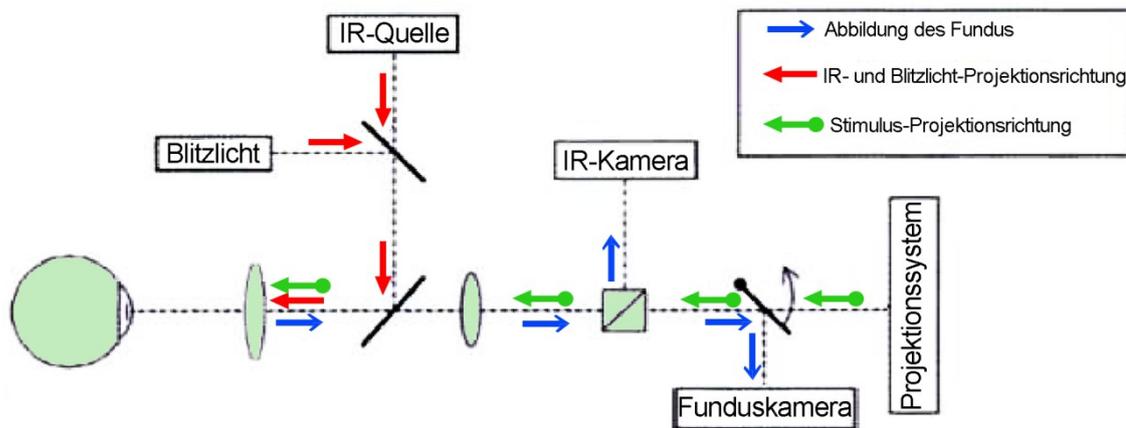


Abb. 18 Diagramm der optischen Komponenten des MP1

Das IR-Licht wird von einer Halogenlampe mit vorgeschaltetem Wärmefilter erzeugt. Das IR-Licht wird von einem Spezialspiegel mit einem Loch in der Mitte in Richtung des Patienten reflektiert. Es passiert die Objektivlinse und beleuchtet die Netzhaut. Von der Netzhaut zurückgestrahlt passiert es den Spiegel durch das Loch und trifft auf die IR-Kamera. Das VIS-Licht für Fundusphotos passiert die Spiegel auf gleichem Weg wie das IR-Licht; modifiziert nach Midena (2007).

Die Besonderheit des MP1 liegt in der Möglichkeit, den Augenbewegungen zu folgen (*engl.*: Eye-Tracking), d.h. durch Positionsänderung der Stimuli Verschiebungen des Augenhintergrundes auszugleichen. Die vom Algorithmus verwendete Referenzregion (ROI) wird am Anfang jeder Untersuchung nach spezifischen Kriterien festgelegt. Bevorzugt werden Regionen mit hohen Kontrastunterschieden wie z.B. Papille gegenüber Netzhaut oder Gefäßstrang gegenüber Netzhaut. Diese Referenzregion wird während der gesamten Untersuchung im Echtzeit-Bild gesucht. Wenn das Trackingsystem das Referenzbild nicht identifizieren kann, wird die Untersuchung unterbrochen. Hierdurch werden Positionierungsfehler der Stimuli auf der untersuchten Netzhaut weitgehend vermieden.

Das Fixationsverhalten wird in drei Stufen eingeteilt (*Abb. 19*). Die Einteilung entspricht der Klassifikation von Fujii und Mitarbeitern (2002):

- **Stabil** ist die Fixation, wenn mehr als 75% der Fixationspunkte innerhalb des 2° Kreises sind,
- **Relativ instabil**, wenn mehr als 75% der Fixationspunkte innerhalb des 4° Kreises sind,
- **Instabil**, wenn das Fixationsverhalten schlechter ist.

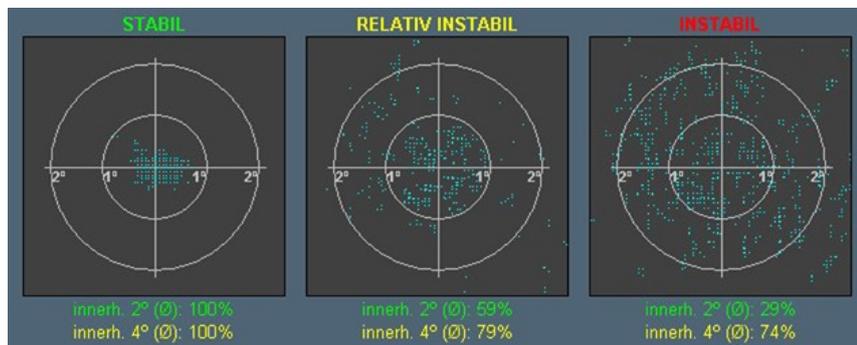


Abb. 19 Interne Fixationsauswertung im MP1 – eigene Beispielaufnahmen

Links: stabile Fixation; Mitte: relativ instabile Fixation; Rechts: instabile Fixation

Zum Testen der LUE stehen im MP1 mehrere Rastertestverfahren zur Verfügung. Es wird zwischen manuellen, halbautomatischen und automatischen Rastern sowie kinetischem Test unterschieden. Das am häufigsten verwendete Raster-Testverfahren ist die automatische Variante. Die Stimuli können dem Untersuchten in einer zufälligen oder einer nicht-zufälligen Reihenfolge präsentiert werden. Während der Untersuchung wird außerdem eine Positiv-Prüfung innerhalb des Blinden Flecks durchgeführt (jede 20 bis 60 Sek.), um die Zuverlässigkeit der Untersuchung anzugeben.

Die Standardfarbe für den Hintergrund ist Weiß (unten). Die weiße Hintergrundintensität beträgt $1,27 \text{ cd/m}^2$ (4 asb). Es ist außerdem möglich, einen hellweißen (Intensität 127 cd/m^2 , z.B. für Lesetests) oder roten Hintergrund (Intensität $0,95 \text{ cd/m}^2$) auszuwählen.

Drei vorgefertigte Fixationsmuster stehen zur Verfügung, bei denen die Dicke der Linien, die Ausdehnung und die Farbe definiert werden kann. Der Untersucher kann zwischen einem Kreuz, einem Kreis und vier Kreuzen wählen. Optional kann eine manuell erstellte Grafik als Fixationsziel dienen. Die Standardleuchtdichte des Fixationsobjektes beträgt $31,9 \text{ cd/m}^2$ (100 asb).

Der Stimulus ist in der Größe Goldmann I bis V (*Tabelle 7*), der Farbe (Weiß oder Rot) und der Projektionsdauer (100 ms bis 1.000 ms, Standardwert 200 ms) einstellbar. Normwerte für das MP1 wurden mit Stimulusgröße Goldmann III und Projektionsdauer 200 ms erhoben (Midena et al. 2010).

In der Bediensoftware des MP1 lässt sich die „Farbe“ des Stimulus auf „Weiß“ oder „Rot“ einstellen. Wieso der Hersteller nicht auch „Blau“ oder „Grün“ vorsieht, obwohl „Weiß“ analog einem Fernseher durch die Mischung von „Rot“, „Grün“ und „Blau“ entsteht, konnte weder nachvollzogen noch über den Service des Geräteherstellers geklärt werden. Eingriffe in die Software verbieten sich aus den bereits dargestellten Gründen (Garantieverlust und Verletzung des CE-Zeichens). Für eine Zweifarben-Perimetrie nach Zeavin et. al. wird jedoch auch ein kurzwelliger Stimulus benötigt, z.B. die Farbe Blau (Zeavin und Wald 1956).

Tabelle 7 Goldmann-Stimuli im MP1

Stimulus Typ	Durchmesser (min of arc)	Form
Goldmann I	6,5	effektiv Punkt
Goldmann II	13,0	effektiv Quadrat aus 4x4 Punkten
Goldmann III	26,0	ca. Kreis
Goldmann IV	52,0	Kreis
Goldmann V	104,0	Kreis

Die maximale Helligkeit der weißen Stimuli beträgt 127 cd/m^2 (400 asb) bei einer maximalen Dämpfung von 20 dB (Tabelle 8).

Das MP1 beinhaltet verschiedene Eingabelungsstrategien zur Bestimmung der Schwellenwerte. Es stehen die klassischen Schemata 4-2-1 (Abb. 11, Seite 18) und 4-2 zur Verfügung (Tabelle 9).

Für die Durchführung der funduskontrollierten Perimetrie sitzt der Proband bzw. Patient in einem abgedunkelten Raum (Umgebungslicht etwa angepasst an den Stimulushintergrund des MP1). Die Position des Kopfes vor dem Objektiv der MP1-Untersuchungseinheit wird durch die übliche Kinn- und Stirnstütze stabilisiert. Das nicht zu untersuchende Auge wird durch eine Augenklappe abgedeckt. Über das Objektiv sieht der Patient das Display und signalisiert über einen Knopf, sobald er auf dem Display einen Lichtfleck wahrnimmt. Der Knopfdruck wird akustisch unterstützt.

Eine Untersuchung am MP1 kann durch einen erfahrenen Untersuchenden ab einer Pupillengröße des Patienten von etwa 3 mm durchgeführt werden, wobei mit der Pupillenweite die Abbildungsqualität der Netzhaut steigt. Mydriasis verbessert jedoch die Untersuchungsergebnisse nicht signifikant (Midena 2007).

Tabelle 8 Stimulus-Helligkeiten des MP1

Stimulus Dämpfung (dB)	Differential Helligkeit (cd/m²)	Differential Helligkeit (asb)	Kontrast
0	127	400	100
1	101	318	79,4
2	80,3	252	63,1
3	63,8	200	50,1
4	50,6	159	39,8
5	40,2	126	31,6
6	31,9	100	25,1
7	25,4	80	20,0
8	20,1	63	15,8
9	16,0	50	12,6
10	12,7	40	10,0
11	10,1	32	7,94
12	8,03	25,2	6,31
13	6,38	20,0	5,01
14	5,07	15,9	3,98
15	4,03	12,6	3,16
16	3,20	10,0	2,51
17	2,54	8,0	2,00
18	2,02	6,3	1,58
19	1,60	5,0	1,26
20	1,27	4,0	1,00

Den korrekten Untersuchungsabstand (etwa 47 mm) zur MP1-Untersuchungseinheit kann der Untersuchende mithilfe von Purkinje Markierungen einstellen. Purkinjebilder sind Reflexionen des von der Kamera ausgehenden Infrarotlichtes auf der Hornhaut. Sie sind für den Untersuchten unsichtbar. Intern kann eine für eine scharfe Abbildung des Fixationsobjektes notwendige Refraktion von -12,5 bis +16,0 dpt eingestellt werden, falls der Untersuchte myop oder hyperop ist.

Die Dauer der Untersuchung ist abhängig von der gewählten Mustergröße, Eingabe- und Strategie und den individuellen Patienteneigenschaften. Für die Stimulusgröße Goldmann III, Projektionsdauer 200 ms dauert die Untersuchung eines augengesunden Probanden mit 75 Stimuli (4-2-Strategie) zwischen sechs und sieben Minuten pro Auge. Die Untersuchung bei Gesichtsfeldveränderungen benötigt mehr Zeit, meist zwischen zwölf und fünfzehn Minuten.

Die Untersuchungsergebnisse können, wenn gewünscht, auf einer farbigen Farbfotografie dargestellt werden. Hierzu werden die Ergebnisse der Fixations- oder Mikroperimetrieuntersuchung mit einer Farbfotografie halbautomatisch überlagert.

2.2. Externe Anbringung der Filter

Die technisch vorgegebene maximale und minimale Helligkeit des MP1 kann nur mittels zusätzlicher optischer Filter modifiziert werden, die in den Strahlengang des LC-Displays eingebaut werden. Crossland und Mitarbeiter modifizierten das Gerät, indem die Außenabdeckung abgenommen und die benötigten optischen Filter direkt vor den LC-Display gesetzt wurden (Crossland et al. 2011). Eine weitere Möglichkeit, den Strahlengang des LCD zu modifizieren, liegt im Setzen der optischen Filter vor das Auge des Patienten bzw. vor das Objektiv der MP1-Untersuchungseinheit. Diese Modifikationen wären außerhalb der MP1-Untersuchungseinheit und würden die Integrität des Gerätes nicht beeinflussen.

Zur Verwendung des modifizierten MP1 an Patienten müsste es, im Falle einer Modifikation unter der Außenabdeckung, eine erneute Prüfung zur Erlangung einer neuen CE-Nummer (Europäisches Parlament und Rat 11.10.2007) durchlaufen. Dies verursacht hohe Kosten und benötigt Zeit. Die externe Modifikation benötigt keine erneute Prüfung.

2.3. Methodische Ansätze zur Lichtdämpfung

Optische Filter filtern die einfallende Strahlung nach verschiedenen Kriterien, z.B. nach der Wellenlänge oder dem Polarisationszustand. Für die meisten industriellen oder Hobby-Anwendungen existieren bereits optische Filter.

2.3.1. Graufilter

Graufilter, auch Neutraldichtefilter genannt, sperren das gesamte sichtbare Lichtspektrum gleichmäßig und führen dadurch zu einer Lichtreduktion, ohne Farben und Kontrast zu beeinflussen.

Crossland und Mitarbeiter verwendeten einen Graufilter, welcher in den Strahlengang des LC-Displays eingesetzt wurde, bevor die Strahlengänge der Infrarotkamera und des Stimulusbildschirms zusammengeführt werden (Crossland et al. 2011).

2.3.2. Polarisationsfilter

Eine gewöhnliche Lichtquelle besteht aus einer sehr großen Zahl zufällig ausgerichteter atomarer Strahler. Jedes angeregte Atom sendet mit einer hohen Frequenz einen

polarisierten Wellenzug aus. Ständig werden neue Wellenzüge ausgesendet, die Gesamtpolarisation ändert sich in einer unvorhersehbaren Art und Weise. Finden diese Veränderungen mit so großer Geschwindigkeit statt, dass die einzelnen resultierenden Polarisationszustände nicht mehr erkennbar sind, so spricht man von unpolarisiertem Licht. Licht besteht somit in Wirklichkeit aus einer schnell veränderlichen Abfolge verschiedener Polarisationszustände und kann auch als zufällig polarisiertes Licht bezeichnet werden (Hecht 2009).

Der LCD funktioniert über polarisierte Wellen und sendet zu dem Zuschauer linear polarisierte Wellen aus. Durch einen vor die Augen des Beobachters eingestellten linearen Polarisationsfilter kann durch Drehen des Filters das Bild vollständig verdunkelt werden. Ein anderer Winkel dämpft nur in einem gewissen Grad das Licht. Die Einstellung des Dämpfungsgrades ist bei dieser Konstellation stufenlos möglich.

Da auch das MP1 ein LCD zur Stimulusdarstellung verfügt, sendet auch dieser linear polarisierte Lichtwellen zur untersuchten Person. Ein linearer Polarisationsfilter in der Filterhalterungsvorrichtung könnte durch Verdrehung die Helligkeit des Hintergrundes und der Stimuli stufenlos dämpfen.

2.3.3. SCHOTT RG780

Bei der Anordnung des Filters vor dem Objektiv müssen beide Strahlengänge der MP1-Untersuchungseinheit berücksichtigt werden. Zu einer erfolgreichen Dämpfung wird also ein Filter benötigt, welcher zwar das sichtbare Licht über das gesamte Spektrum gleichmäßig, also farbneutral, dämpft, aber gleichzeitig bereits im nahen Infrarotbereich eine hohe Transmission aufweist. In der industriellen Anwendung für professionelle sowie private Fotografie werden solche Filter jedoch nicht benötigt. Daraus resultiert, dass es derzeit keine optischen Filter auf dem Markt gibt, welche die beiden oben angegebenen Eigenschaften besitzen.

2.3.4. SCHOTT BG3

Neben einer Erweiterung der Bandbreite der MP1-Messbedingungen war es für klinische Fragestellungen wünschenswert, eine Zweifarben-Perimetrie unter mesopischen und skotopischen Bedingungen zu entwickeln. Die MP1-Bediensoftware erlaubt jedoch nur eine Farbauswahl der Teststimuli zwischen Weiß und Rot.

Die Zweifarben-Perimetrie basiert aber auf der Verwendung roter und blauer Stimuli zur Differenzierung von Zapfen- und Stäbchenantworten.

2.4. Methoden zur räumlichen und zeitlichen Summation

Wie in *Abschnitt 1.4, Seite 11* dargestellt sinkt die Wahrnehmung von Lichtstimuli bei kürzerer Darbietung (Bloch'sches Gesetz). Die Darbietungszeit von Stimuli wird jedoch von der Bediensoftware des MP1 aus nicht bekannten Gründen auf minimal 100 ms begrenzt. Das Bloch'sche Gesetz für zeitliche Summation gilt für Stimuli mit einer Darbietungszeit unter 100 ms, so dass die zeitliche Summation mit der vorhandenen Software nicht sinnvoll geprüft werden kann.

Ricco und Piper haben psychophysische Gesetze formuliert, die im Groben besagen, dass die Veränderung der Stimulusfläche eine direkte Wirkung auf die subjektiv wahrgenommene Helligkeit hat. Eine Verkleinerung der Fläche bei gleichbleibender Stimulusintensität hat zur Folge, dass der getestete Punkt für den Untersuchten dunkler wirkt.

Daraus folgt, dass die Schwelle der LUE durch einfaches Verkleinern der Testzeichengröße gesenkt werden kann. In der MP1-Bediensoftware stehen außer der als Standard verwendeten Testzeichengröße Goldmann III noch Goldmann II und Goldmann I zur Verfügung, welche im Rahmen der Messungen getestet werden können.

2.5. Stimuluspositionen und -muster

Mithilfe der Rastereditierseite der MP1-Bediensoftware wurde für die vorliegende Dissertation ein neues Untersuchungsmuster erstellt. Es beinhaltet 55 Stimuli, welche über einem Durchmesser von 20° zentriert auf die Fovea verteilt sind (*Abb. 20*).

Die physiologische Verschaltung von Photorezeptoren auf Ganglienzellen wurde hierbei berücksichtigt. Zum Zentrum hin wird das Raster dichter, um feinere Abstufungen der LUE orts aufgelöst besser darstellen zu können. Zur Peripherie hin wird das Raster dünner - entsprechend der Verschlechterung der Ortsauflösung der Netzhaut.

Die Abstände zwischen den einzelnen Testpunkten wurden entsprechend dem Standard-Untersuchungsprotokoll an die Stimulusgröße Goldmann III angepasst. Bei dem verwendeten Muster kommt es somit nicht zu Überlappungen der getesteten Netzhautareale.

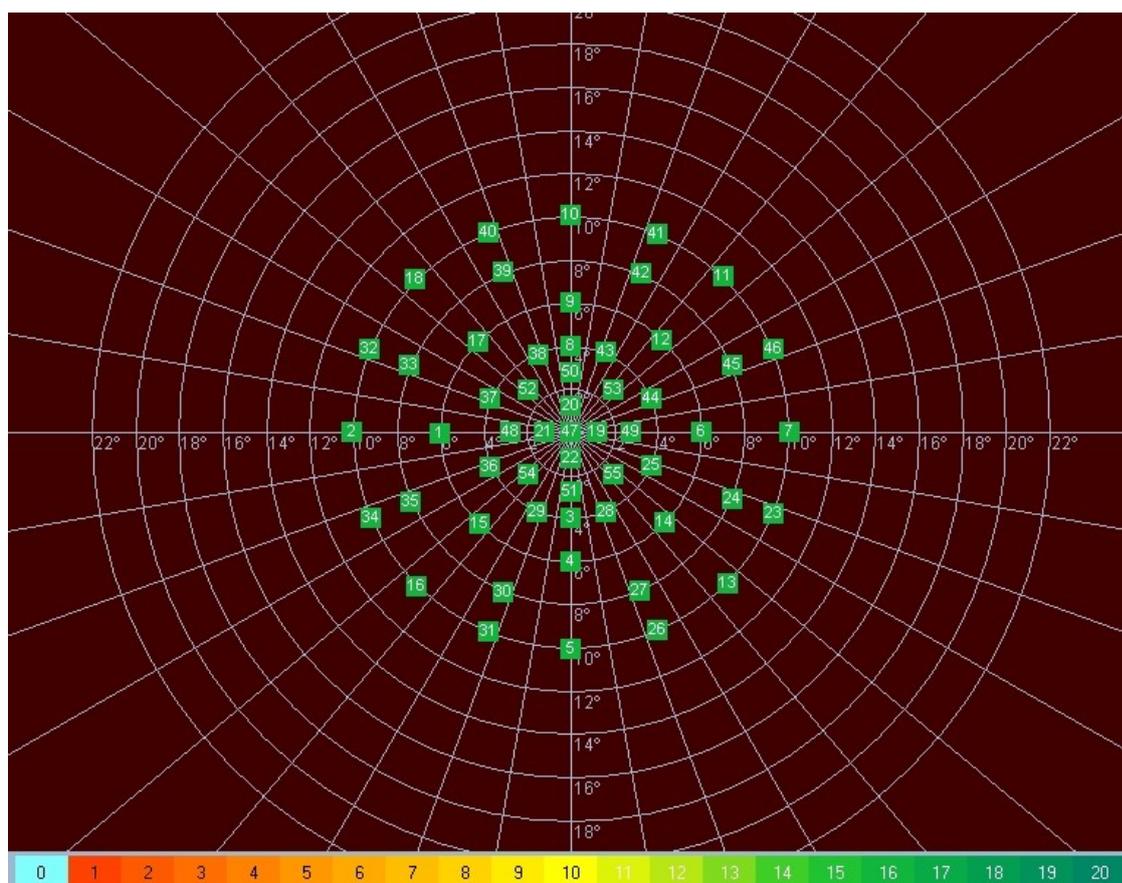


Abb. 20 Verwendetes Stimulusverteilungsmuster

55 Stimuli, radiär angeordnet. 1 Stimulus im Zentrum, 4 Stimuli bei [1,2°], 8 Stimuli bei [2,8°], 10 Stimuli bei [4°], 8 Stimuli bei [6°], 8 Stimuli bei [8°] und 16 Stimuli bei [10°]

Um den Einfluss des Fixationsobjekts auf die Schwelle zu minimieren, wurde ein neues Fixationsobjekt entwickelt (*Abb. 21*), das aus einem um 45° gekippten Kreuz mit einer zentralen und vier peripheren Aussparungen besteht. In den Lücken können Stimuli so präsentiert werden, dass sie das Fixationsobjekt nicht überlagern.

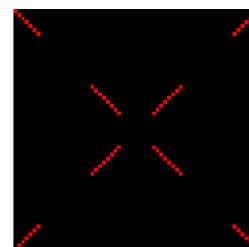


Abb. 21 Fixationsobjekt

Lücken zur Präsentation des zentralen Stimulus und der Stimuli des [2,8°] Radius

2.6. Eingabelungsstrategie

Die Eingabelungsstrategie entscheidet zum einen über die Genauigkeit der jeweiligen LUE an verschiedenen Netzhautstellen. Zum anderen bestimmt sie aber auch maßgeblich die Untersuchungszeit des Probanden. Die Untersuchungszeit im Gegenzug beeinflusst sowohl die Aufmerksamkeit als auch die Motivation des Probanden. Bei der

vorliegenden Dissertation wurde besonderer Wert auf die Genauigkeit gelegt. Daher wurde die 4-2-1 Strategie bevorzugt. Bei der Untersuchung von Patienten wird jedoch die 4-2 Strategie empfohlen (*Tabelle 9*).

Tabelle 9 Beispiele für die Eingabelungsstrategie: oben 4-2-1; unten 4-2; Hypothese: effektive Empfindlichkeit 9 dB, Startwert der Eingabelung 16 dB (beliebig einstellbar); modifiziert nach Nidek Technologies S.R.L. (2005)

Stimulusintensität	Ergebnis	Nächster Stimulus
16 dB	Nicht gesehen	- 4 dB
12 dB	Nicht gesehen	- 4 dB
8 dB	Ja, gesehen	+ 2 dB
10 dB	Nicht gesehen	- 1 dB
9 dB	Ja, gesehen	Endergebnis 9 dB

Stimulusintensität	Ergebnis	Nächster Stimulus
16 dB	Nicht gesehen	- 4 dB
12 dB	Nicht gesehen	- 4 dB
8 dB	Ja, gesehen	+ 2 dB
10 dB	Nicht gesehen	Endergebnis 8 dB

Die Präsentation der Stimuli an einzelnen Positionen des Musters erfolgt in randomisierter Reihenfolge, um eine lokale Adaptation und somit eine künstliche Verschlechterung der Messwerte bei einem bestimmten Stimulus zu vermeiden (Aulhorn und Harms 1972), (Flammer und Niesel 1984).

2.7. Probanden

An der Studie nahmen insgesamt 22 (14 weibliche, 8 männliche) Probanden teil, die zwischen 16 und 49 Jahren (Median 24 J.) alt waren (*Abb. 22*).

Für die Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission am Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vor (Antrag Nr. 292/11). Alle Probanden stimmten nach vorausgegangener mündlicher und schriftlicher Aufklärung den Untersuchungen zu. Alle Untersuchungen wurden unter Beachtung der Bestimmungen in der „aktuellen Deklaration von Helsinki“ durchgeführt.

Von jedem Probanden wurde vor der Untersuchung eine orientierende allgemeine, ophthalmologische und familiäre Anamnese erhoben und auf einem entsprechenden Fragebogen notiert. Die allgemeine Anamnese beinhaltete Fragen nach allgemeinen Organerkrankungen, Hinweisen nach Sehbahnerkrankungen (u.a. Schädel-Hirn-Trauma,

Hirntumore, Schlaganfälle), Operationen und sonstigen Krankenhausaufenthalten, Stoffwechselerkrankungen, Allergien und regelmäßige Medikamenteneinnahme.

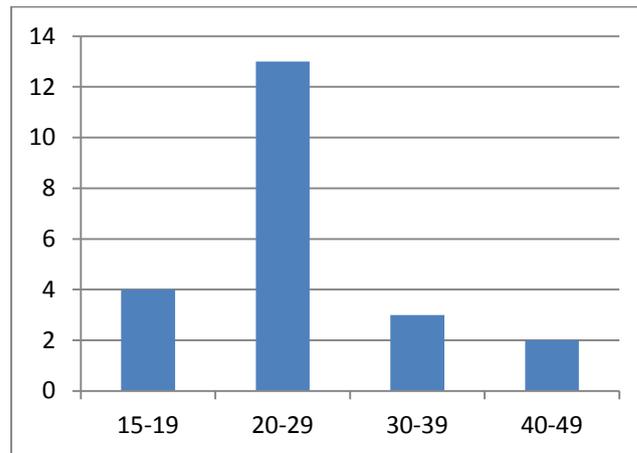


Abb. 22 Altersverteilung der Probanden

Abszisse: Alter der Probanden, Ordinate: Anzahl der Personen

Bei der ophthalmologischen Anamnese wurden Daten über das Benutzen von Sehhilfen (z.B. Brillen), Strabismus, Augenverletzungen, Augenentzündungen, Netzhautablösung und vorangegangene Operationen und Farbsinnstörungen erhoben.

Die Familienanamnese berücksichtigte das familiäre Vorkommen von Glaukom, Katarakt, Farbsinnstörungen, Netzhautablösung und Netzhauterkrankungen.

Zur Feststellung der Eignung der Probanden wurden folgende ophthalmologischen Befunde erhoben

- Bestimmung des Führungsauges (Rosenbachscher Visierversuch) (Rosenbach 1903)
- Autorefraktometer (Oculus/Nidek AR-310A)
- Bestimmung des Fernvisus mit bester Korrektur (Müller-Wedel JDEMVISUS Projektor 3610)
- Bestimmung des Nahvisus mit bester Korrektur mit dem Birkhäuser-Lesetext
- Messung des Augeninnendrucks mit dem non-contact Tonometer (Oculus/Nidek NT 1000)
- Farbsinn-Untersuchung Lanthony Desaturated Panel D-15 (Luneau Ophthalmologie)
- Beurteilung der vorderen Augenabschnitte mittels Spaltlampen-Mikroskopie (Spaltlampe Haag-Streit 900)
- Beurteilung des Fundus (direkte und indirekte Ophthalmoskopie in Miosis)

Folgende Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie wurden definiert:

- Fernvisus $\geq 1,0$
- Nahvisus $\geq 1,0$
- Ametropie $\leq \pm 6$ dpt sphärisch, $\leq \pm 2$ dpt zylindrisch
- keine manifeste Stellungsabweichung (Strabismus)
- Pupillen isokor, keine afferente Pupillenstörung
- Augeninnendruck von beidseits ≤ 20 mmHg
- Keine Farbverwechslungen in der Farbsinn-Untersuchung
- Vorderabschnitt: beidseits reizfrei und regelrecht, brechende Medien klar
- Fundus: unauffälliger direkter und indirekter ophthalmoskopischer Befund von Makula, Papille, hinterem Augenpol und Gefäßen

Alle Probanden hatten vor der Studiendurchführung keine perimetrische Untersuchung und hatten keine Vorerfahrung mit ähnlichen diagnostischen Geräten.

2.8. Patienten

Zur Erprobung der Untersuchungsmethoden in der praktischen Anwendung, insbesondere zur Kontrolle der Zapfen- und Stäbchendifferenzierung, wurden zusätzlich zu den augengesunden Probanden auch Patienten mit angeborenen Störungen der Zapfenfunktion geprüft: Patienten mit Achromatopsie und Patienten mit Blauzapfen-Monochromasie.

Achromatopsie, oder Stäbchen-Monochromasie, ist eine autosomal-rezessive vollständige Fehlfunktion der Zapfen (häufig betroffene Gene: CNGA3, CNGB3, GNAT2) (Kohl 2009). Alle Patienten wiesen homozygote oder compound-heterozygote Mutationen in einem dieser Gene auf, wobei zusätzlich die Segregation bestätigt wurde.

Betroffene Patienten können aufgrund nicht funktionierender Zapfen (alle drei Arten) nur Graustufen wahrnehmen, leiden an bilateraler Sehschärfenminderung und sind häufig blendempfindlich. Die Stäbchen bleiben dabei funktionstüchtig (Genead et al. 2011), (Kellner und Kellner 2009).

Patienten mit einer Blauzapfen-Monochromasie fehlen sowohl die Funktion der Rot- als auch der Grünzapfen (häufig betroffene Gene: LCR, C203R, OPN₁LW, OPN₁MW) (Gardner et al. 2009), (Kohl 2009). Blauzapfen stellen jedoch lediglich ca. 5% der

Zapfenpopulation in der Retina, so dass die Patienten unter ähnlichen Symptomen wie Patienten mit Achromatopsie leiden (Kohl 2009).

Durch den selektiven Ausfall der Zapfen können diese Patienten als Referenz gegenüber Gesunden fungieren, um z.B. zu testen, wie selektiv ein neues Testverfahren die Stäbchen erfasst.

2.9. Untersuchungsprotokoll

Bei jeder Untersuchung wurden das in *Abschnitt 2.5, Seite 35*, erörterte Stimulismuster und Fixationskreuz verwendet. Als Standard wurde die Stimulusgröße auf Goldmann III, bei einer Darbietungszeit von 200 ms festgesetzt. Jeder Proband durchlief folgendes Programm am MP1:

1. Stimulusfarbe Weiß, leicht abgedunkelter Raum und Rest-Tageslicht
2. Testzeichengröße Goldmann II, Stimulusfarbe Weiß, leicht abgedunkelter Raum und Rest-Tageslicht
3. Testzeichengröße Goldmann I, Stimulusfarbe Weiß, leicht abgedunkelter Raum und Rest-Tageslicht
4. Stimulusfarbe Weiß, aufgesetzte Filtervorrichtung mit SCHOTT RG780, abgedunkelter Raum mit Licht vom Monitor und MP1 (Dämmerungsbedingungen) – im Folgenden „*Mesopisch Weiß*“
5. Stimulusfarbe Rot, aufgesetzte Filtervorrichtung mit SCHOTT RG780, abgedunkelter Raum mit Licht vom Monitor und MP1 (Dämmerungsbedingungen) – im Folgenden „*Mesopisch Rot*“
6. Stimulusfarbe Weiß – jedoch verändert durch Filtervorrichtung mit Blaufilter SCHOTT BG3, abgedunkelter Raum mit Licht vom Monitor und MP1 (Dämmerungsbedingungen) – im Folgenden „*Mesopisch Blau*“

Die Reihenfolge wurde bewusst gewählt, da die Untersuchungsergebnisse durch Trainingseffekte verändert werden können (Heijl et al. 1989) und mit jeder durchlaufenen Untersuchung zuverlässiger werden. Auf eine Demonstration des MP1-Tests wurde verzichtet, da die von allen Personen absolvierte Standarduntersuchung mit Testzeichengröße Goldmann III für Normalprobanden simpel ist und bereits als Vorbereitung auf die anschließenden Tests gelten kann.

Um den Einfluss falsch-positiver Antworten zu begrenzen, wurden Messungen, bei welchen mehr als 20% der entsprechenden Kontrollabfragen (Test im Blinden Fleck) positiv waren, verworfen. Dies betraf jedoch keine Messung.

Zusätzlich zu der oben aufgeführten Testreihe wurden noch zwei Messreihen mit deutlich geringerer Fallzahl durchgeführt:

1. Stimulusfarbe Rot, aufgesetzte Filtervorrichtung mit SCHOTT RG780, abgedunkelter Raum mit Licht vom Monitor und MP1 (Dämmerungsbedingungen); Testzeichengröße wurde von Goldmann III zu Goldmann IV und Goldmann V variiert.
2. Stimulusfarbe Weiß (effektiv Blau), aufgesetzte Filtervorrichtung mit SCHOTT BG3, abgedunkelter Raum mit Licht vom Monitor und MP1 (Dämmerungsbedingungen); Testzeichengröße wurde von Goldmann III zu Goldmann IV und Goldmann V variiert.
3. Dunkeladaptierter Proband, Fixation mithilfe von vier exzentrischen Kreuzen (14° Abstand), Test mit jeweils Filter SCHOTT RG780 (Stimulusfarbe rot) und SCHOTT BG3 und B+W ND0,9 (Stimulusfarbe Weiß – aufgrund der Filter effektiv Blau), Stimulusgröße Goldmann III, Dunkelkammer mit abgedecktem MP1 und Monitor (mit Rotlichtfolie).
4. Stimulusfarbe Rot, Hintergrund Rot, ohne Filter, leicht abgedunkelter Raum – im Folgenden „*Photopisch Rot*“.

2.10. Datenanalyse

2.10.1. Datenexport

Das MP1 kann eine Textdatei mit der LUE in dB zu jeder Position (x,y) exportieren. Diese Daten wurden für die weitere Analyse in einem Tabellenkalkulationsprogramm gesammelt. Zusätzlich zu den Rohdaten des MP1 wurden noch folgende Daten ergänzt:

- Identifikationsnummer des Probanden
- Geburtsjahr
- Geschlecht
- Typ des Tests
- Getestetes Auge

2.10.2. Datenauswertung

Für eine ortsabhängige Auswertung der gemessenen LUE Werte wurden die getesteten Augen auf „rechts“ normiert (also vertikal gespiegelt). Aus den jeweiligen Testpunkten des Stimulismusters aller Probanden wurde jeweils der Median gebildet. Abhängig von dem Messort wurden die Mediane der LUEs entsprechend dem Stimulismuster auf einem Farbverlaufsbild (als Zahlen und Farbfelder) dargestellt, im Folgenden „*Kumulativdarstellung*“ genannt. Die Zuordnung der Farben zu der LUE entsprach hierbei der MP1-internen Auswertung.

Neben der örtlichen Darstellung wurden die Daten auch in konzentrische Ringzonen aufgeteilt ausgewertet. Für den jeweiligen Ring wurde für jeden Probanden der Median der bei ihm gemessenen LUE gebildet und die Mediane als Boxplot für 0°, 1,2°, 2,8°, 4°, 6°, 8° und 10° Exzentrizität in einem erweiterten Boxplot visualisiert.

2.10.3. Boxplot

Ein Boxplot ist eine übliche Methode zur grafischen Darstellung der Verteilung statistischer Daten. Alle darin dargestellten Kenndaten erfordern keine Annahme einer Normalverteilung, daher bleibt auch eine asymmetrische Verteilung der Daten nachvollziehbar. In der einfachen Version werden Werte der Fünf-Punkte-Zusammenfassung dargestellt (Tukey 1977): Median (zweites Quartil), das erste und dritte Quartil sowie Minimum und Maximum (*Abb. 23*). Die Box entspricht dem Bereich zwischen dem ersten und dritten Quartil, in dem die mittleren 50% der Daten liegen, ihre Länge entspricht also dem Interquartilsabstand. Der Median wird als Strich in dieser Box gekennzeichnet. Befindet sich der Median im Zentrum, kann man von einer Normalverteilung ausgehen. Anderenfalls sind die beobachteten Werte asymmetrisch verteilt.

Beim „einfachen Boxplot“ reichen die Whisker bis zum größten bzw. kleinsten Wert der Daten. Die Box inklusive Whisker deckt dabei die gesamte Spannweite ab.

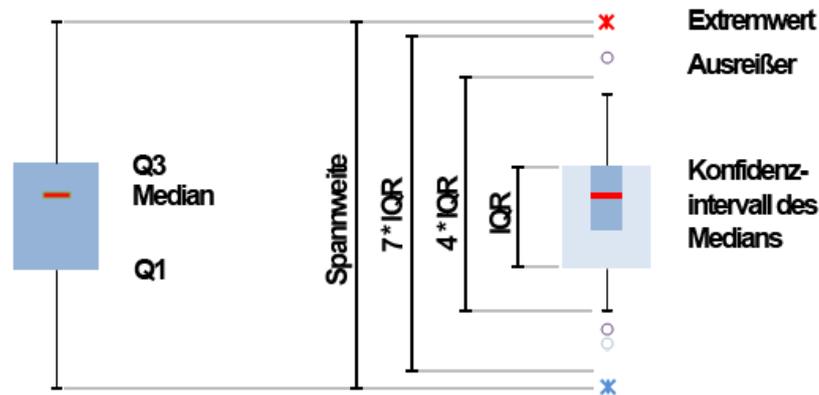


Abb. 23 Einfacher und erweiterter Boxplot im Vergleich

Schema zur Erstellung des einfachen und des erweiterten Boxplots; modifiziert nach J. W. Tukey (Tukey 1977)

Der „erweiterte Boxplot“ weist zusätzliche Parameter auf (Abb. 23). Die Länge der Whisker wird auf maximal das 1,5fache des IQR beschränkt. Liegen Werte außerhalb dieses Bereichs, werden diese als Ausreißer separat in das Diagramm eingetragen. Die Ausreißer, die zwischen $1,5 \cdot \text{IQR}$ und $3 \cdot \text{IQR}$ liegen, werden als „milde Ausreißer“ (oder Ausreißer) bezeichnet. Werte, die sich außerhalb der $3 \cdot \text{IQR}$ Marke befinden, gelten als „extreme Ausreißer“ (oder Extremwert).

Es ist außerdem möglich, Konfidenzintervalle für den Median im Boxplot darzustellen, die zusätzlich von der Größe der Stichprobe abhängen. Der sogenannte „gekerbte Boxplot“ erleichtert die Bewertung, ob der relative Unterschied zweier Mediane signifikant ist oder sich noch im Bereich von Zufallsschwankungen bewegt. Alternativ zur Kerbung der Box kann der Konfidenzintervall auch gefärbt angezeigt werden (Abb. 23). Sind die den Medianen zugrundeliegenden retinalen Empfindlichkeiten gleich, so überlagern sich die Kerben mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% (95% Konfidenzintervall). Überlagern sich die Kerben nicht, so besteht eine Restwahrscheinlichkeit von 5%, dass die Differenz trotzdem nur zufällig aufgetreten ist.

$$\text{Konfidenzintervall} = \text{Median} \pm 1,57 \cdot \text{IQR} \sqrt{n}$$

Die Kenndaten, die den erweiterten Boxplots zugrunde liegen, werden zusätzlich zu jeder Grafik dargestellt, so dass sich für die einzelnen Ringzonen die Darstellung wie in Tabelle 10 ergibt.

Tabelle 10 Auswertetabelle (Farben entsprechen denen des Boxplots)

	0	1,2	2,8	4	6	8	10
Max							
Q3							
Median							
Q1							
Min							
IQR							
Oberer Whisker							
Unterer Whisker							
Konfidenzintervall Median							
Obergrenze Konfidenzintervall							
Untergrenze Konfidenzintervall							

3. Ergebnisse

3.1. Photopische retinale Empfindlichkeit bei Gesunden

3.1.1. Stimulusgröße Goldmann III

Für diese als Standard verwendete Stimulusgröße liegt der Median der erzielten LUE in allen Messbereichen bei 20 dB, d.h. der minimalen Stimulushelligkeit des MP1 (*Abb. 24, Abb. 25, Abb. 26 & Tabelle 11*). In der Abbildung der kumulativen Ortsempfindlichkeit lässt sich eine leichte Reduktion der LUE der oberen Netzhaut um wenige dB feststellen (*Abb. 25*).

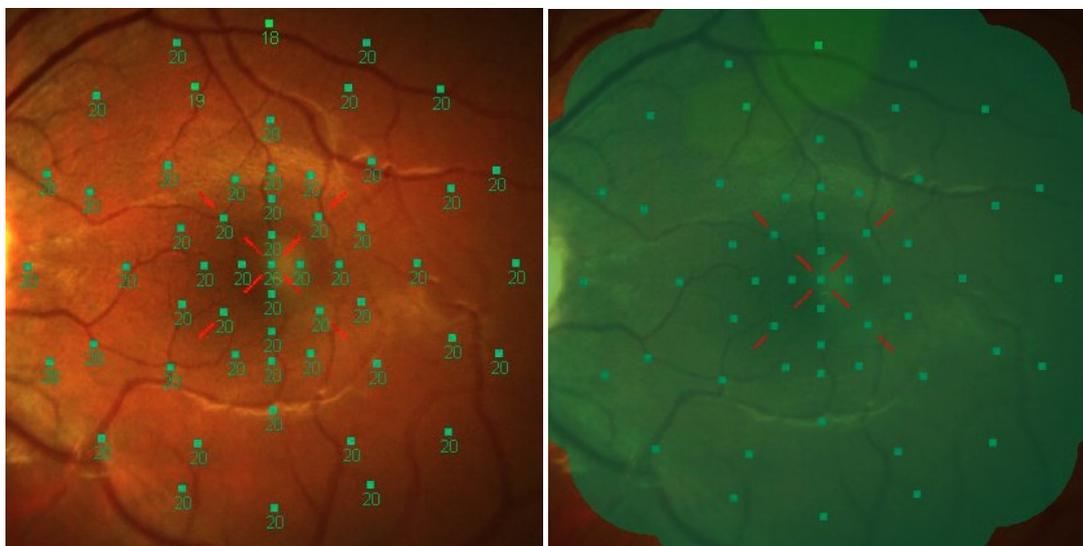


Abb. 24 Einzelmessung und MP1-interne Auswertung für die Stimulusgröße Goldmann III

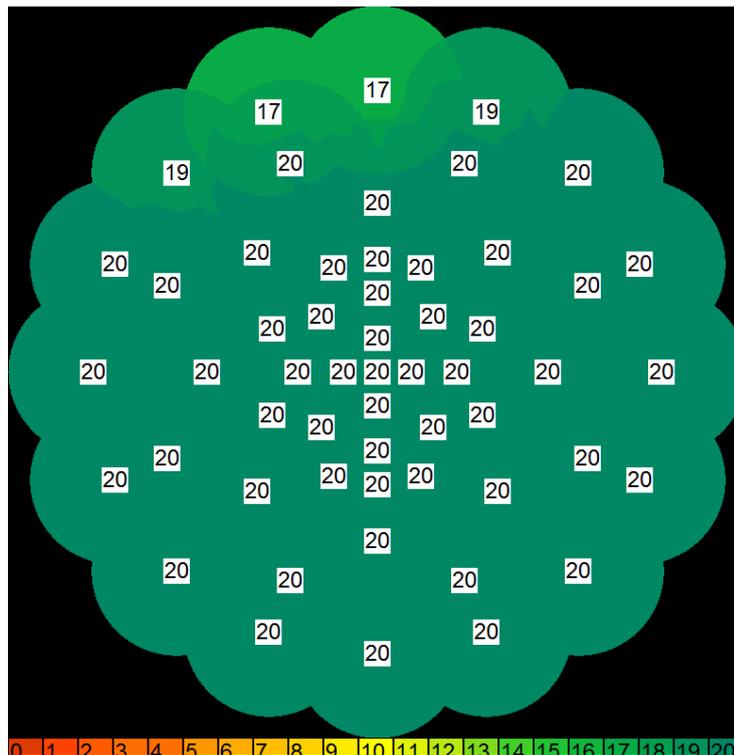


Abb. 25 Ortsaufgelöste mediane LUE für die Stimulusgröße Goldmann III

n=22, Testzeichengröße Goldmann III (26'), Stimulusdarbietungszeit 200 ms, Stimulusfarbe Weiß. Entsprechend der MP1-internen Auswertung in LUE dB und farblich markiert.

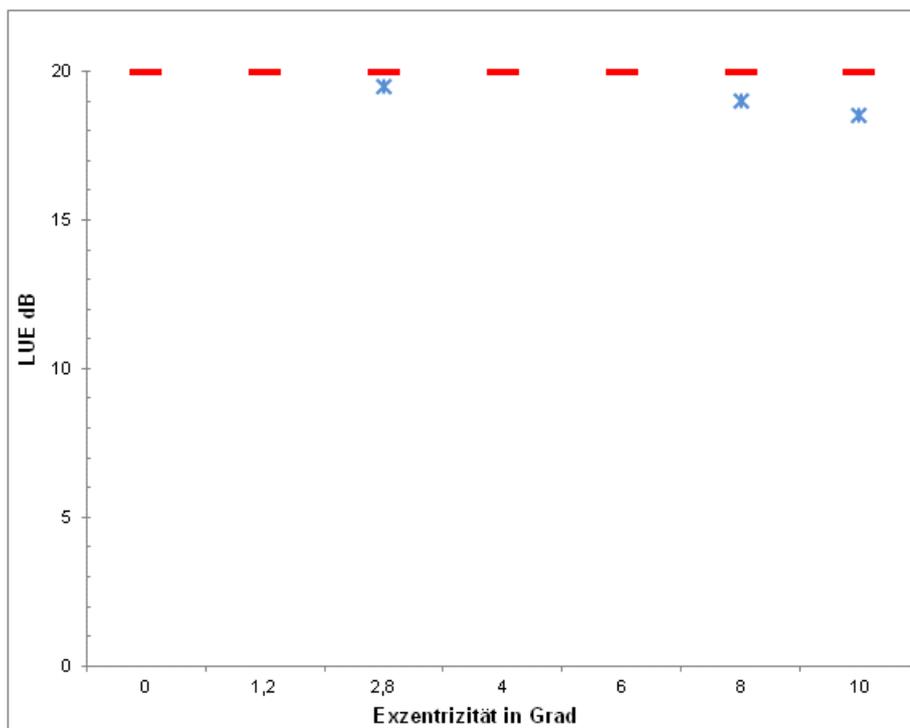


Abb. 26 Photopische retinale Empfindlichkeit für die Stimulusgröße Goldmann III

n=22, Darbietungszeit 200 ms, Stimulusfarbe weiß auf hell-mesopisch weißem Hintergrund von 1,27 cd/m², Stimulusgröße Goldmann III (26')

Tabelle 11 Auswertetabelle der LUE für die Stimulusgröße Goldmann III

	0	1,2	2,8	4	6	8	10
Max	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Q3	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Median	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Q1	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Min	20,0	20,0	19,5	20,0	20,0	19,0	18,5
IQR	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Oberer Whisker	20	20	20	20	20	20	20
Unterer Whisker	20	20	20	20	20	20	20
Konfidenzintervall Median	0	0	0	0	0	0	0
Obergrenze Konfidenzintervall	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Untergrenze Konfidenzintervall	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0

3.1.2. Stimulusgröße Goldmann II

Nachdem für die Standardbedingung praktisch alle Probanden auch den lichtschwächsten Stimulus jeweils erkannt haben und somit keine Schwelle gemessen werden konnte, wurde nun ein kleinerer Stimulus verwendet.

Abb. 27, Abb. 28, Abb. 29 und Tabelle 12 zeigen deutlich, dass nun die Lichtunterschiedsempfindlichkeit im peripheren Messbereich tatsächlich bei einigen Probanden etwas niedriger ist. Erst ab ca. 8° Exzentrizität (in Richtung der Peripherie) liegt die LUE gänzlich im Messbereich und bei 10° erreicht nur noch ein Ausreißer die minimale Leuchtdichte von 20 dB. Der Median ist mit 17 dB in 8° von der Fovea bzw. 16 dB in 10° Abstand signifikant niedriger als zentral. Dies wird auch daran ersichtlich, dass sich die Konfidenzintervalle der Mediane bei 6°, 8° und 10° nicht überschneiden.

Abb. 28 zeigt, dass die Grenze zu niedrigen LUEs im Zentrum quer oval verläuft. Dies entspricht der physiologischen Verteilung der Zapfendichte (Curcio et al. 1990). Außerdem besteht eine leichte Reduktion der LUE im oberen Sektor um wenige dB.

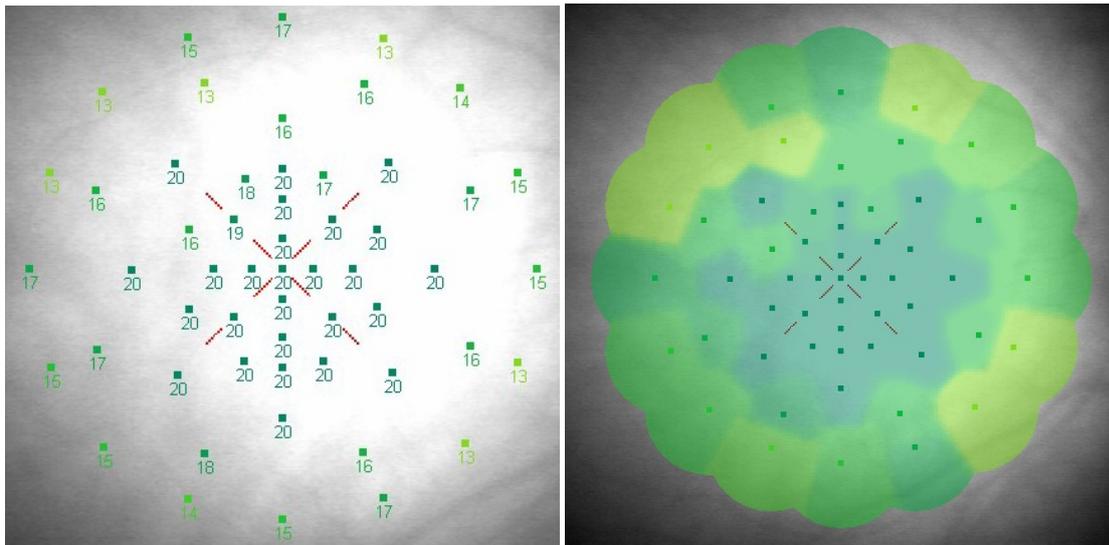


Abb. 27 Einzelmessung und MP1-interne Auswertung für die Stimulusgröße Goldmann II

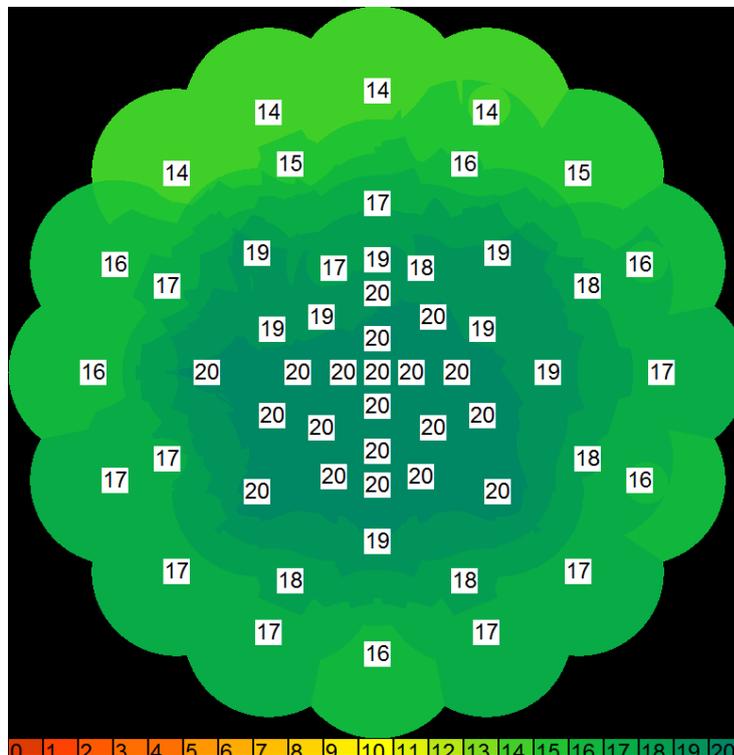


Abb. 28 Ortsaufgelöste mediane LUE für die Stimulusgröße Goldmann II

n=22, Testzeichengröße Goldmann II (13'), Stimulusdarbietungszeit 200 ms, Stimulusfarbe Weiß. Entsprechend der MP1-internen Auswertung in LUE dB und farblich markiert.

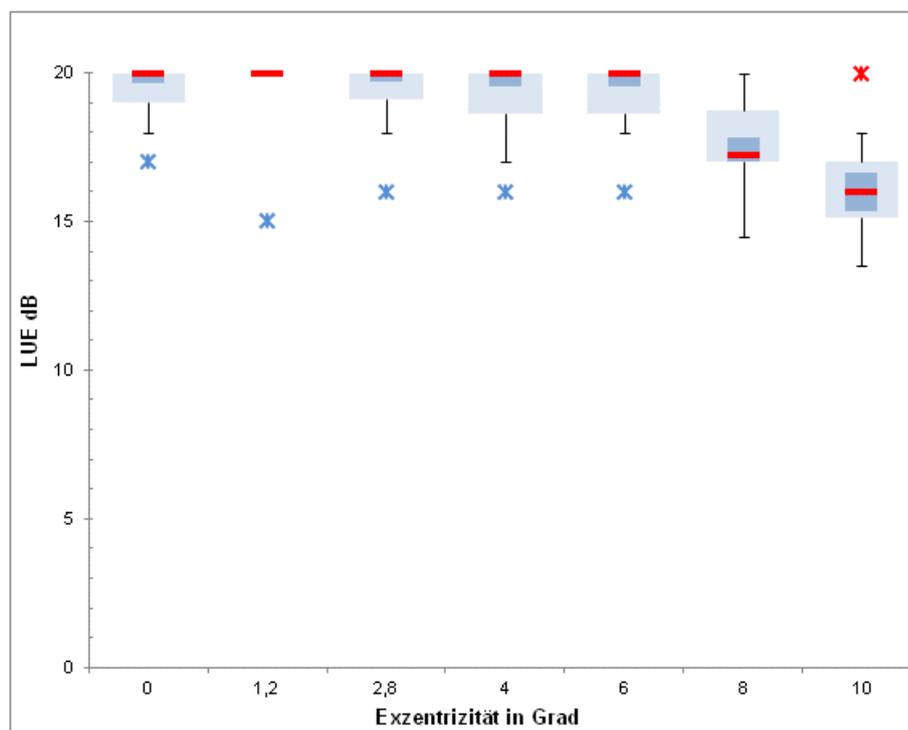


Abb. 29 Photopische retinale Empfindlichkeit für die Stimulusgröße Goldmann II

n=22, Darbietungszeit 200 ms, Stimulusfarbe Weiß auf hell-mesopisch weißem Hintergrund von 1,27 cd/m², Stimulusgröße Goldmann II (13‘)

Tabelle 12 Auswertetabelle der LUE für die Stimulusgröße Goldmann II

	0	1,2	2,8	4	6	8	10
Max	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Q3	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	18,8	17,0
Median	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	17,3	16,0
Q1	19,0	20,0	19,1	18,6	18,6	17,0	15,1
Min	17,0	15,0	16,0	16,0	16,0	14,5	13,5
IQR	1,0	0,0	0,9	1,4	1,4	1,8	1,9
Oberer Whisker	20	20	20	20	20	20	18
Unterer Whisker	18	20	18	17	18	14,5	13,5
Konfidenzintervall Median	0,3	0	0,3	0,5	0,5	0,8	1,2
Obergrenze Konfidenzintervall	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	17,8	16,6
Untergrenze Konfidenzintervall	19,7	20,0	19,7	19,5	19,5	17,0	15,4

3.1.3. Stimulusgröße Goldmann I

Bei der Messung mit gegenüber den Standardbedingungen auf Goldmann I verkleinertem Stimulus ist keine Beschneidung der Boxplots (Abb. 32 und Tabelle 13) mehr festzustellen. Vom Zentrum bis zum Rand des Messfeldes fällt die Empfindlichkeit von 14,5 dB auf peripher 9 dB ab (5,5 dB Unterschied oder 3,5-mal heller).

Die LUE ist in einem ovalen Bereich zentral höher und fällt zur Peripherie hin nach allen Seiten ab (*Abb. 30 und Abb. 31*). Auch bei diesen Messbedingungen besteht eine Abschwächung der Werte um wenige dB im oberen Netzhautbereich (*Abb. 31*).

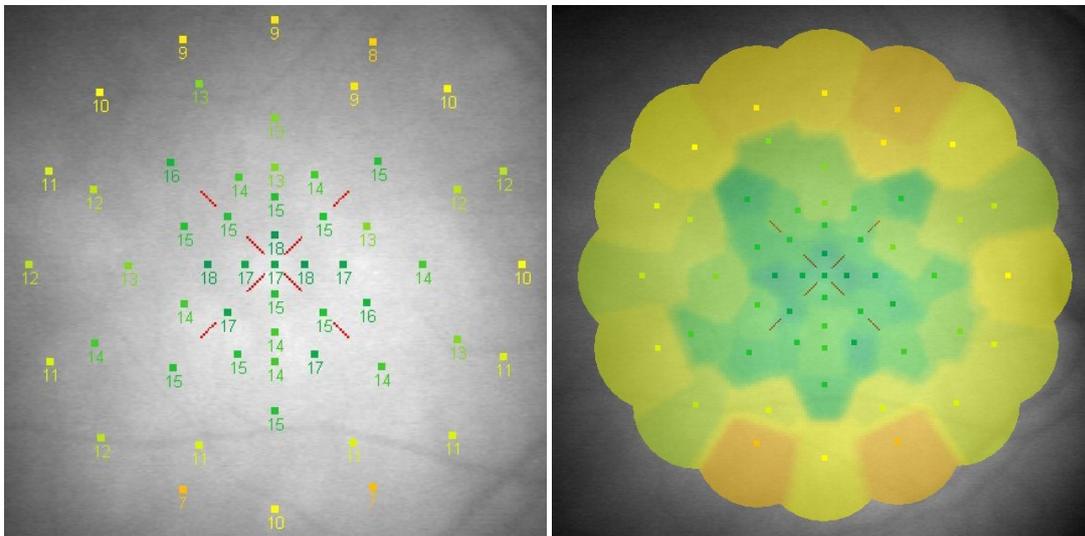


Abb. 30 Einzelmessung und MP1-interne Auswertung für die Stimulusgröße Goldmann I

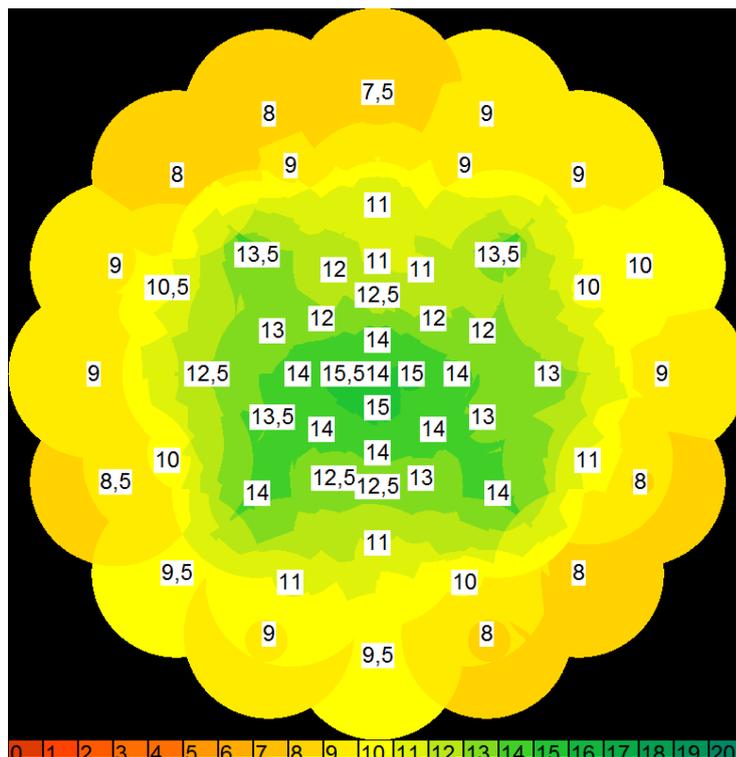


Abb. 31 Ortsaufgelöste mediane LUE für die Stimulusgröße Goldmann I

n=22, Testzeichengröße Goldmann I (6,5'), Stimulusdarbietungszeit 200 ms, Stimulusfarbe Weiß. Entsprechend der MP1-internen Auswertung in LUE dB und farblich markiert.

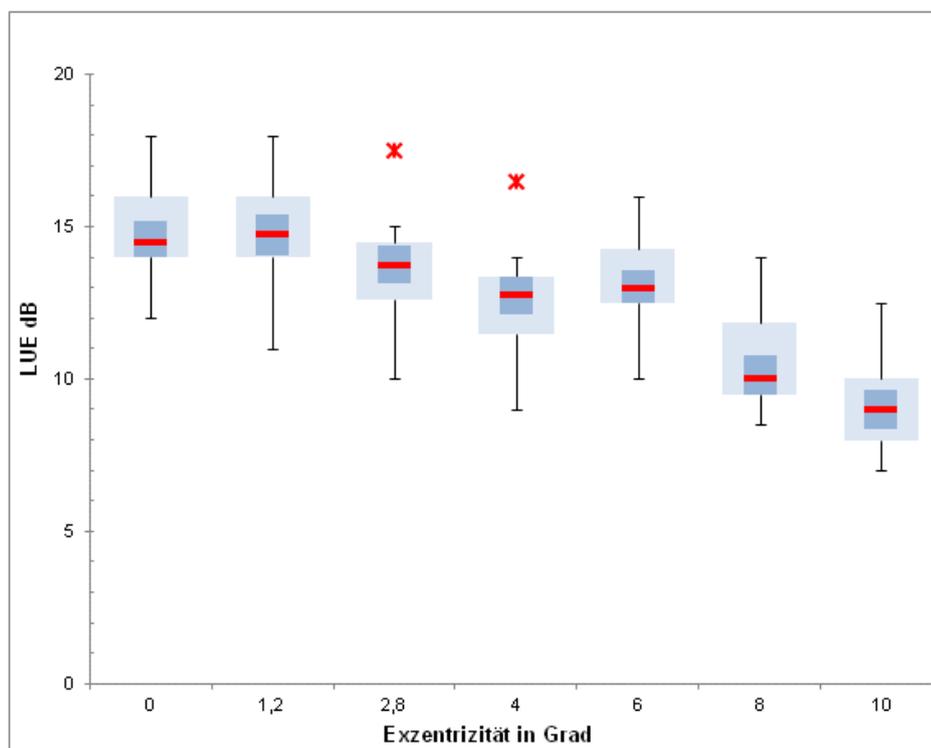


Abb. 32 Photopische retinale Empfindlichkeit für die Stimulusgröße Goldmann I

n=22, Darbietungszeit 200 ms, Stimulusfarbe Weiß auf hell-mesopisch weißem Hintergrund von 1,27 cd/m², Stimulusgröße Goldmann I (6,5°)

Tabelle 13 Auswertetabelle der LUE für die Stimulusgröße Goldmann I

	0	1,2	2,8	4	6	8	10
Max	18,0	18,0	17,5	16,5	16,0	14,0	12,5
Q3	16,0	16,0	14,5	13,4	14,3	11,9	10,0
Median	14,5	14,8	13,8	12,8	13,0	10,0	9,0
Q1	14,0	14,0	12,6	11,5	12,5	9,5	8,0
Min	12,0	11,0	10,0	9,0	10,0	8,5	7,0
IQR	2,0	2,0	1,9	1,9	1,8	2,4	2,0
Oberer Whisker	18	18	15	14	16	14	12,5
Unterer Whisker	12	11	10	9	10	8,5	7
Konfidenzintervall Median	1,2	1,3	1,3	1,3	1,1	1,3	1,4
Obergrenze Konfidenzintervall	15,2	15,4	14,4	13,4	13,6	10,8	9,7
Untergrenze Konfidenzintervall	14,0	14,1	13,1	12,1	12,5	9,5	8,3

Zusammenfassend steigt die LUE durch räumliche Summation bei Vergrößerung des Stimulus auf das Vierfache (Goldmann I auf II) um 7 dB bzw. den Faktor 5,1. Für den Wechsel von Goldmann II auf III kann wegen Erreichens der Messbereichsgrenze nur angegeben werden, dass die LUE um mehr als 4 dB bzw. den Faktor 2,5 steigt (Abb. 33).

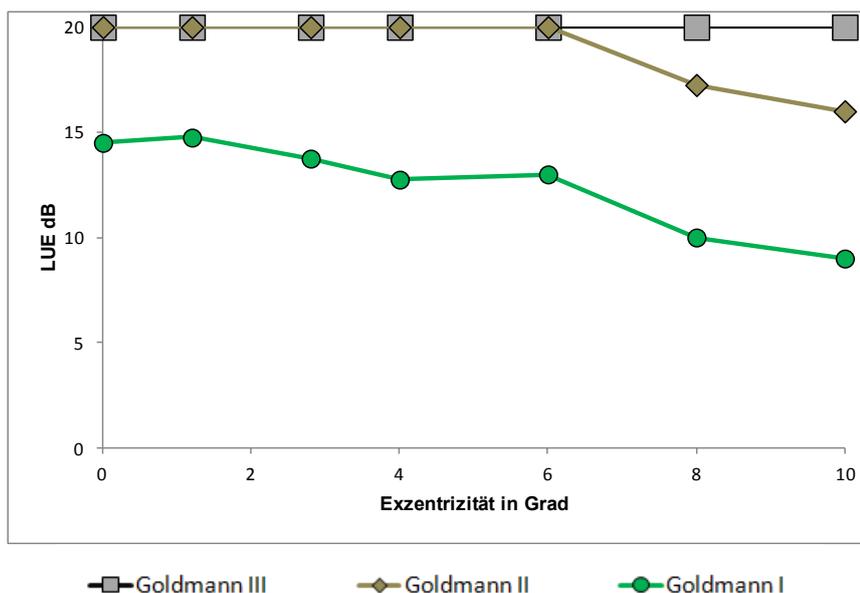


Abb. 33 Abhängigkeit der photopischen retinalen Empfindlichkeit bei verschiedenen Stimulusgrößen

n=22, Darbietungszeit 200 ms, Stimulusfarbe Weiß auf weißem Hintergrund von 1,27 cd/m² (hell-mesopisch). Die Symbole stehen passend in der Größe für Goldmann I (6,5′), Goldmann II (13′) und Goldmann III (26′); bei gleichen LUE-Werten der Einzelkurven überlagern sich die Markierungen der Kurven (nicht alle Markierungen sichtbar).

3.2. Eine universelle Filterhalterung

Um zwischen Gerät und Probanden verschiedene Filter setzen zu können, wurde im Rahmen dieser Dissertation eine Filterhalterung für das Objektiv entwickelt (*Abb. 34 und Abb. 35*). Basis war eine stabile Kunststoff-Sonnenblende für Fotokameras. In die Sonnenblende wurde mittels zweier Bohrungen und Kleinstschrauben (Gewindeschraube, Vertigo-Schraube und Mutter) ein breiter Step-down-Adapter mit einem Durchmesser von 67 mm eingeschraubt. Dieser wurde bewusst größer gewählt als der Durchmesser des MP1-Objektivs von 50 mm, um auch im gekippten Zustand die gesamte Öffnung abzudecken. Der hintere Anteil der Sonnenblende wurde mit schwarzem Filz ausgekleidet, um einen weichen und sicheren Sitz auf dem MP1-Objektiv zu gewährleisten. Die Filterhalterung konnte somit ohne zusätzliches Befestigungsmaterial einfach auf das MP1-Objektiv aufgeschoben oder abgenommen werden.

Auf den Step-down-Adapter konnten nun alle industriell gefertigten gefassten optischen Filterscheiben mit einem Standarddurchmesser von 67 mm aufgeschraubt werden. So konnten sie je nach Bedarf sehr einfach gewechselt werden.

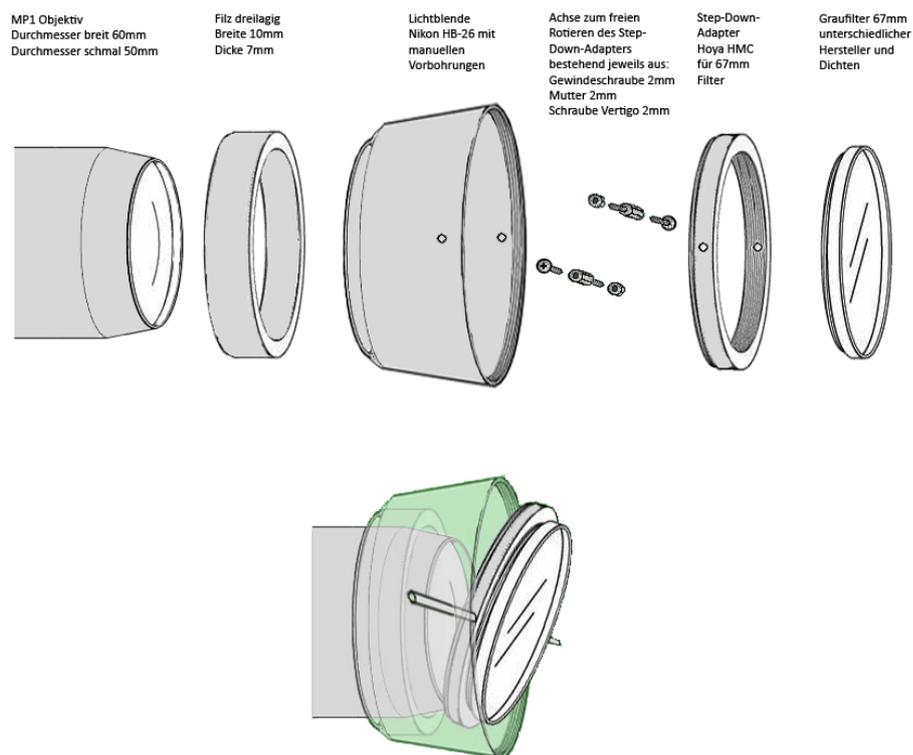


Abb. 34 Konstruktionszeichnung Filterhalterung

Simple Konstruktionsweise und einfache Handhabung. Der Kippwinkel und die Aufsetztiefe der Vorrichtung auf das MP1-Objektiv haben keinen Einfluss auf die Wiederholbarkeit der einzelnen Untersuchungen.



Abb. 35 Filterhalterung auf dem MP1 Objektiv

Foto von der Seite und rechts unten aus einer schrägen Sichtweise des Patienten.

Eine Besonderheit liegt in der Kippmöglichkeit des aufsetzbaren Filters in der Filterhalterung. Alle Oberflächen durchsichtiger Materialien, unabhängig von Art (Glas, Kunststoff) und Bearbeitung (z.B. Güte, Entspiegelung) erzeugen zumindest eine

geringe Reflexion. Nach dem Reflexionsgesetz „Einfallswinkel gleich Ausfallswinkel“ fiel die Reflexion bei genau senkrechter Aufstellung des Filters zum Objektiv zurück in die Untersuchungseinheit des MP1 und würde dort die Qualität der Fundusabbildung und Echtzeit-Beobachtung beeinträchtigen. Der leicht gekippte Filter reflektiert das infrarote Licht schräg, so dass es nicht auf die Kamera trifft und somit das Referenzfeld bzw. die Fixationskontrolle nicht stört (Abb. 36). Das durch den Filter hindurch tretende Licht wird unbedeutend parallel verschoben (planparallele Platte). Dies ist eine in technischen Strahlengängen übliche Maßnahme gegen störende Reflexionen.

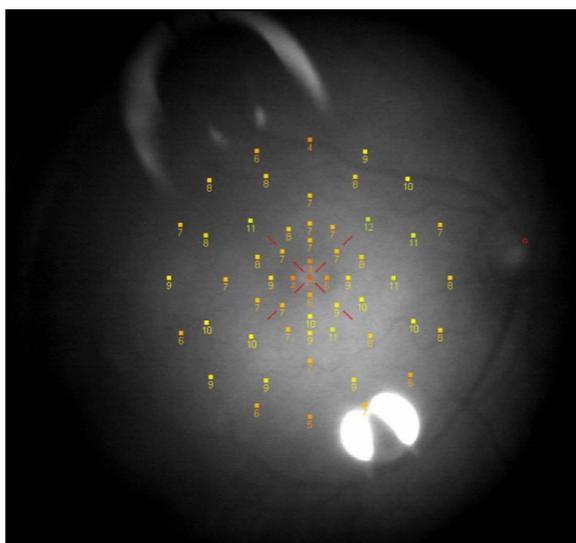


Abb. 36 Reflexion der Beleuchtungsquelle auf der MP1-Aufnahme durch Reflexion am Filter

Das geringe Kippen des Filters verschiebt die Reflexion aus der Referenzzone in nicht relevante Bildteile. Die Reflexion ist nur für den Untersuchenden sichtbar - nicht für den Untersuchten.

3.3. Graufilter

Als solche werden üblicherweise Filter ausgewiesen, die gleichmäßig alle Bereiche des sichtbaren Lichts aber auch des nahen Infrarotlichts abdämpfen. Für den Strahlengang im MP1 wirkt sich der Graufilter doppelt negativ aus: er reduziert nicht nur die infrarote Beleuchtungsstärke, sondern auch die Abbildung des reflektierten Fundusbildes. Dies muss durch eine Steigerung der Beleuchtung kompensiert werden, um das Fundusbild mit der Infrarotkamera noch beobachten zu können.

Gefasste handelsübliche Graufilter der Firma B+W (ND 0,9 und ND 1,8) mit einem passenden Durchmesser von 67 mm wurden in die Filterhalterung eingesetzt. Die Helligkeit des Hintergrundes des MP1 sowie der Testzeichen wurde durch die jeweiligen Filter etwa um den Faktor 10 bzw. 100 herabgesetzt. Die Hintergrundhellig-

keit liegt somit mit vorgeseztem Graufilter zwischen $0,127 \text{ cd/m}^2$ und $0,0127 \text{ cd/m}^2$ und entspricht damit dem mittel-mesopischen bzw. tief-mesopischen Bereich.

Mehrere Tests an augengesunden Probanden ergaben, dass die Empfindlichkeit der Infrarotkamera mit vorgeseztem Graufilter nicht ausreicht, um bei sinnvoller Herabsetzung der Hintergrundhelligkeit für die Untersuchung ausreichende Referenzregionen (Region of interest, ROI) festzulegen bzw. eine Untersuchung durchzuführen.

3.4. Polarisationsfilter

Eine weitere Möglichkeit, den Lichtfluss einstellbar dosiert zu dämpfen, bestünde theoretisch im Einsatz von Polarisationsfiltern. Die Dämpfung entsteht durch Herausfiltern bestimmter Schwingungen des Lichtes und kann durch zwei Filter mit variablem relativem Winkel stufenlos gesteuert werden.

Der richtige Dämpfungswinkel wurde mit einem handelsüblichen, gefassten linearen Polarisationsfilter (Durchmesser 67 mm) vor einem vollweißen Hintergrund des MP1 getestet.

Hier zeigte sich schnell, dass polarisiertes Licht leider aufgrund einer unterschiedlichen Spannung der eingebauten Spiegel und der zur Fokussierung benötigten Linse, abhängig von seiner Orientierung, verschieden reflektiert bzw. gebrochen wird. Dadurch verändern einzelne Lichtwellen ihre Polarisationsrichtung. Zusätzlich erkennt man über den Befestigungsschrauben der äußeren Linse sog. Spannungsbögen, welche die Polarisationsrichtung in unregelmäßiger Weise verändern.

Somit ist die Polarisation leider ungeeignet, um eine gleichmäßige Dämpfung des Hintergrundes zu bewirken.

3.5. Mesopische retinale Empfindlichkeit bei Gesunden

3.5.1. Messung mit SCHOTT RG780, Farbe Weiß

Auf den ersten Blick erscheint der RG780 für die Untersuchungen am MP1 ungeeignet, da er bei den üblichen Herstellerparametern nahezu keine Transmission im visuellen Licht (VIS) besitzt. Seine Filterstärke ist jedoch proportional zur Materialdicke: je dicker das Material, desto niedriger die Transmission und umgekehrt. Normalerweise

wird dieser Filter in einer Dicke von 3 mm hergestellt. Die notwendige Transmission wurde durch gleichmäßiges Herunterschleifen der Dicke auf 0,5 mm realisiert.

Der RG780 (0,5 mm) dämpft das VIS um ca. 86% über das gesamte Spektrum. Ab einer Wellenlänge von 760 nm, also bereits im nahen Infrarotbereich, steigt die Transmission relativ abrupt auf über 90% (bzw. die Absorption sinkt auf 10%). Sie beeinträchtigt somit die Infrarotkamera des MP1 nicht wesentlich.

Die Hintergrundbeleuchtung wird mithilfe des RG780 auf $0,18 \text{ cd/m}^2$ herabgesenkt. Die maximal darstellbare Stimulusleuchtdichte entspricht somit $17,8 \text{ cd/m}^2$ (Tabelle 14). Die Untersuchung mit diesem Filter wird somit unter mittel-mesopischen Bedingungen durchgeführt. Der Kontrast ändert sich nicht.

Tabelle 14 Stimulus-Helligkeiten des MP1 mit RG780 (0,5 mm)

Stimulus Dämpfung (dB)	Differential Helligkeit (cd/m^2)	Differential Helligkeit (asb)	Kontrast
0	17,8	56	100
1	14,1	44,5	79,4
2	11,2	35,3	63,1
3	8,9	28	50,1
4	7,1	22,3	39,8
5	5,6	17,6	31,6
6	4,5	14	25,1
7	3,6	11,2	20,0
8	2,8	8,8	15,8
9	2,2	7	12,6
10	1,8	5,6	10,0
11	1,4	4,5	7,94
12	1,12	3,5	6,31
13	0,89	2,8	5,01
14	0,71	2,2	3,98
15	0,56	1,8	3,16
16	0,45	1,4	2,51
17	0,36	1,1	2,00
18	0,28	0,88	1,58
19	0,22	0,7	1,26
20	0,18	0,56	1,00

Die Messergebnisse mit vorgeseztem optischen Filter SCHOTT RG780 (0,5 mm) mit Testzeichengröße Goldmann III, Testzeichenfarbe Weiß, Stimulusdarbietungszeit 200 ms sind in *Abb. 37, Abb. 38 und Abb. 39* sowie *Tabelle 15* dargestellt.

Im Gegensatz zu den Messergebnissen im photopischen Bereich (*Abb. 26, Abb. 29 und Abb. 32*) ist jetzt eine Senke der medianen LUE im Zentrum zu beobachten. Die

unterschiedlichen Konfidenzintervalle von 0° und $1,2^\circ$ überschneiden sich nicht. Somit ist von einem signifikanten Unterschied der Mediane in diesem Bereich auszugehen. Die Mediane der LUE steigen auf ein Maximum bei 6° und fallen danach wieder zur Peripherie ab.

Dies bestätigt sich auch in der flächigen Kumulativdarstellung (Abb. 38). Im oberen Netzhautabschnitt lässt sich eine geringfügige Reduktion der LUEs im Vergleich zu anderen Bereichen beobachten.

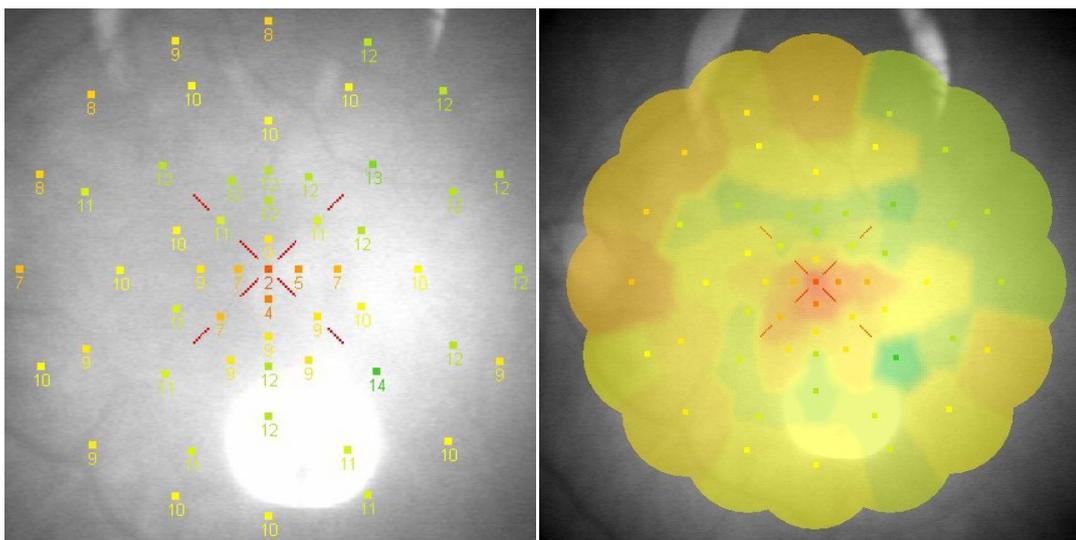


Abb. 37 Einzelmessung und MP1-interne Auswertung für „Mesopisch Weiß“

Einstellungen „Mesopisch Weiß“ mit Filter SCHOTT RG780 (0,5 mm), Darbietungszeit 200 ms, Stimulusfarbe Weiß, Stimulusgröße Goldmann III (26°)

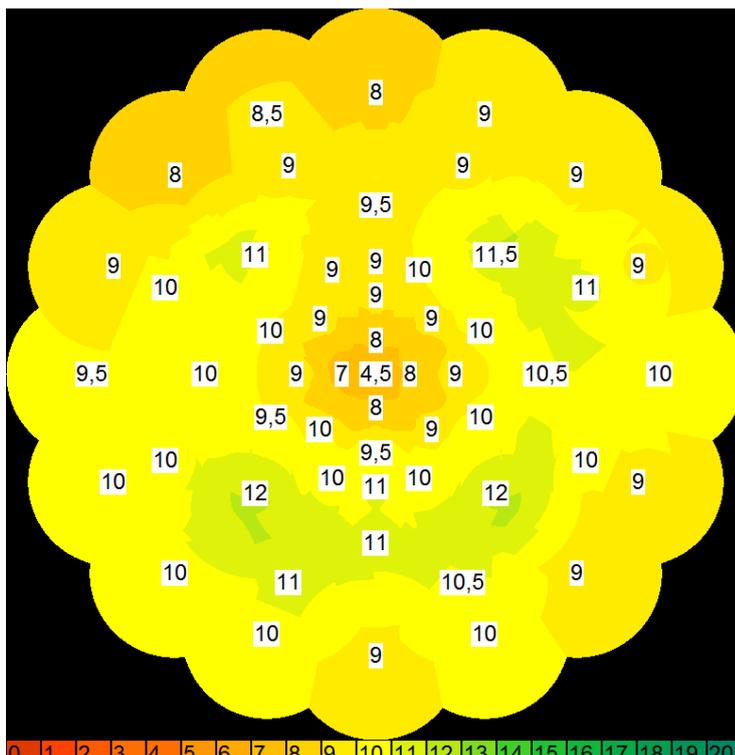


Abb. 38 Ortsaufgelöste mediane LUE für „Mesopisch Weiß“

n=22, Einstellungen „Mesopisch Weiß“ mit Filter SCHOTT RG780 (0,5 mm), Darbietungszeit 200 ms, Stimulusfarbe Weiß, Stimulusgröße Goldmann III (26′). Entsprechend der MP1-internen Auswertung in LUE dB und farblich markiert.

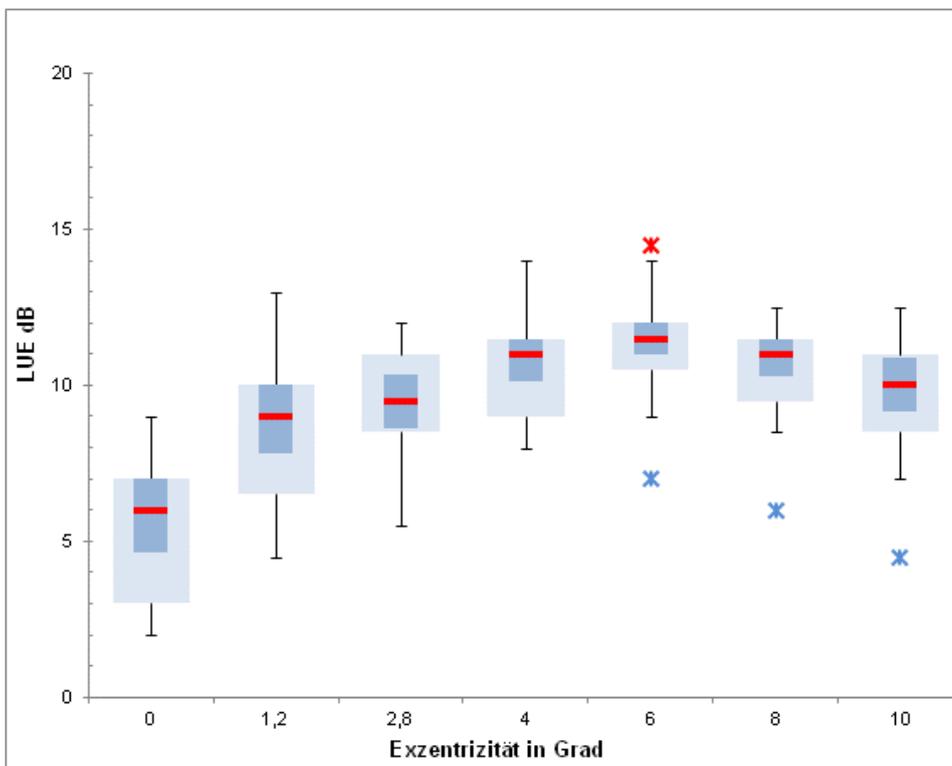


Abb. 39 Mesopische retinale Empfindlichkeit für die Stimulusfarbe Weiß

n=22, Einstellungen „Mesopisch Weiß“ mit Filter SCHOTT RG780 (0,5 mm), Darbietungszeit 200 ms, Stimulusfarbe Weiß, Stimulusgröße Goldmann III (26′).

Tabelle 15 Auswertetabelle der LUE für „Mesopisch Weiß“

	0	1,2	2,8	4	6	8	10
Max	9,0	13,0	12,0	14,0	14,5	12,5	12,5
Q3	7,0	10,0	11,0	11,5	12,0	11,5	11,0
Median	6,0	9,0	9,5	11,0	11,5	11,0	10,0
Q1	3,0	6,5	8,5	9,0	10,5	9,5	8,5
Min	2,0	4,5	5,5	8,0	7,0	6,0	4,5
IQR	4,0	3,5	2,5	2,5	1,5	2,0	2,5
Oberer Whisker	9	13	12	14	14	12,5	12,5
Unterer Whisker	2	4,5	5,5	8	9	8,5	7
Konfidenzintervall Median	2,4	2,2	1,8	1,4	1	1,2	1,8
Obergrenze Konfidenzintervall	7,0	10,0	10,4	11,5	12,0	11,5	10,9
Untergrenze Konfidenzintervall	4,6	7,8	8,6	10,1	11,0	10,3	9,1

3.5.2. Messung mit SCHOTT RG780, Farbe Rot

Im Gegensatz zum vorherigen Versuch wurde nun die Stimulusfarbe auf Rot geändert. Dies führt zu einem deutlichen Abfall der medianen LUE in der Peripherie, entsprechend in der Kumulativdarstellung (Abb. 40 und Abb. 41). Die Empfindlichkeit in der Peripherie liegt bei 0 dB (technisch bedingte maximale Stimulushelligkeit) und entspricht damit nicht der wirklichen Schwelle (Abb. 42 und Tabelle 16). Im Zentrum bleibt die gemessene LUE im Vergleich zu „Mesopisch Weiß“ konstant.

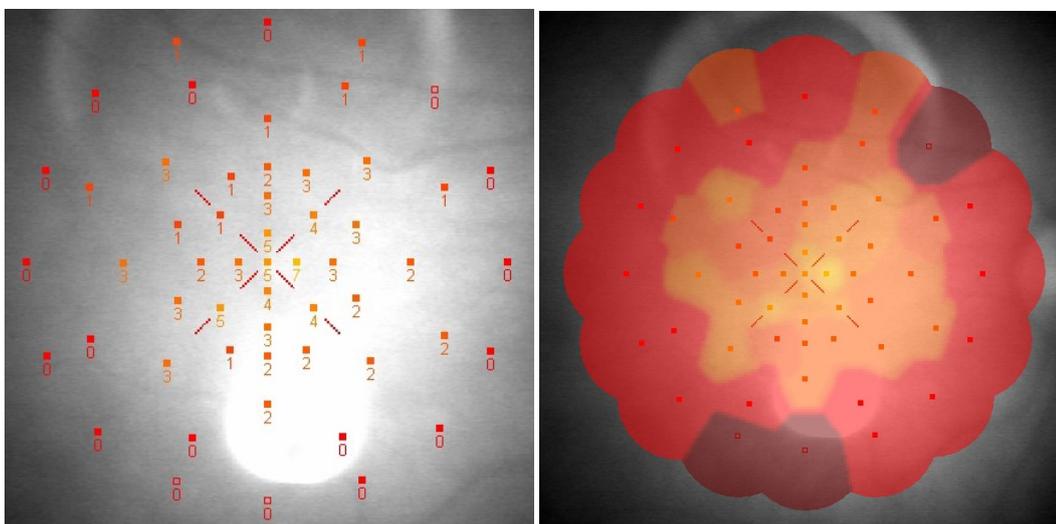


Abb. 40 Einzelmessung und MP1-interne Auswertung für „Mesopisch Rot“

Einstellungen „Mesopisch Rot“ mit Filter SCHOTT RG780 (0,5 mm), Darbietungszeit 200 ms, Stimulusfarbe Rot, Stimulusgröße Goldmann III (26°).

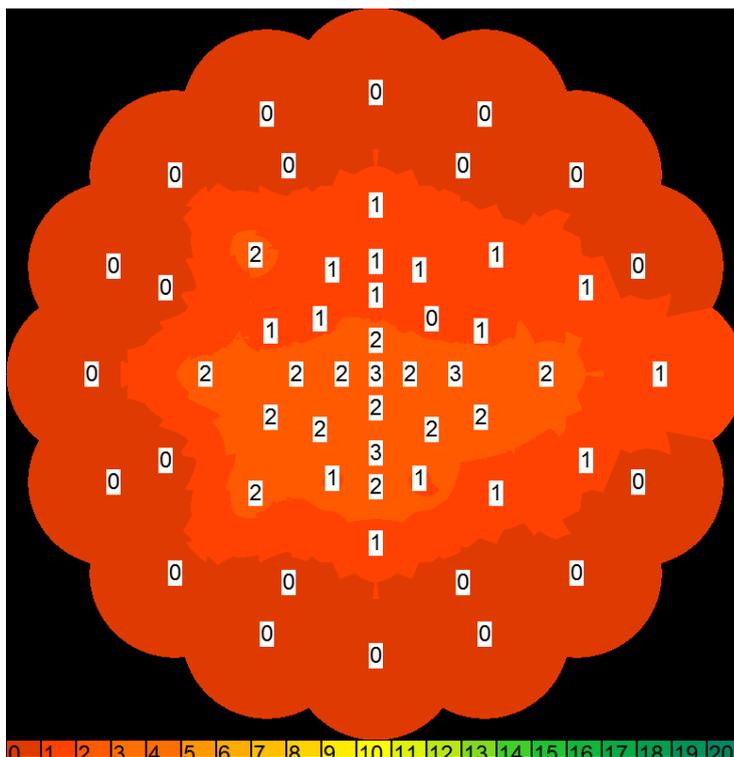


Abb. 41 Ortsaufgelöste mediane LUE für „Mesopisch Rot“

n=22, Einstellungen „Mesopisch Rot“ mit Filter SCHOTT RG780 (0,5 mm), Darbietungszeit 200 ms, Stimulusfarbe Rot, Stimulusgröße Goldmann III (26°). Entsprechend der MPI-internen Auswertung in LUE dB und farblich markiert.

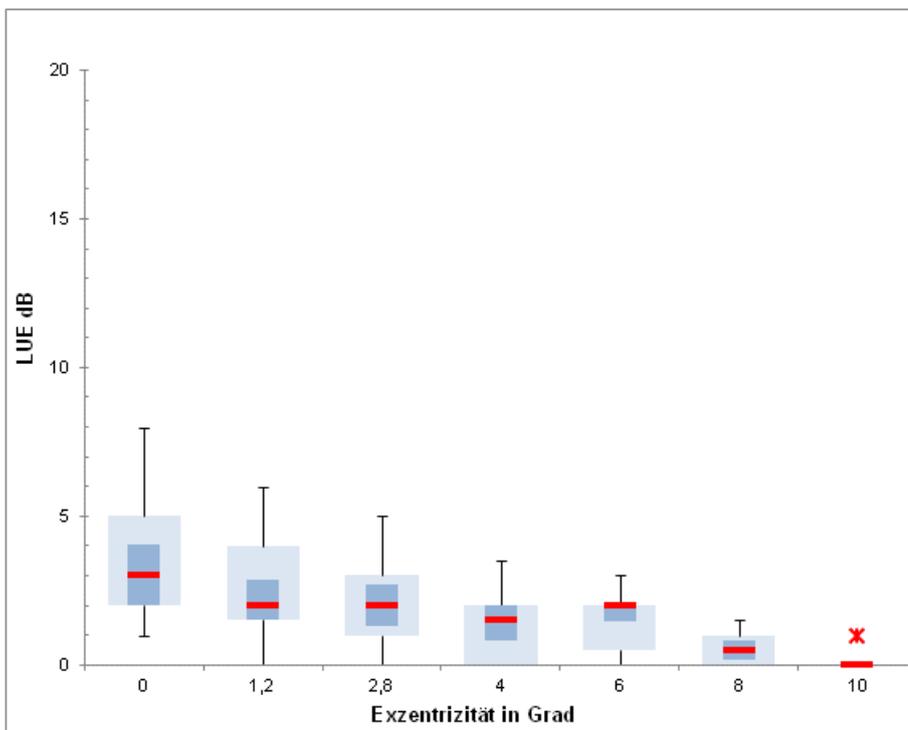


Abb. 42 Mesopische retinale Empfindlichkeit für die Stimulusfarbe Rot

n=22, Einstellungen „Mesopisch Rot“ mit Filter SCHOTT RG780 (0,5 mm), Darbietungszeit 200 ms, Stimulusfarbe Rot, Stimulusgröße Goldmann III (26°).

Tabelle 16 Auswertetabelle der LUE für „Mesopisch Rot“

	0	1,2	2,8	4	6	8	10
Max	8,0	6,0	5,0	3,5	3,0	1,5	1,0
Q3	5,0	4,0	3,0	2,0	2,0	1,0	0,0
Median	3,0	2,0	2,0	1,5	2,0	0,5	0,0
Q1	2,0	1,5	1,0	0,0	0,5	0,0	0,0
Min	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

IQR	3,0	2,5	2,0	2,0	1,5	1,0	0,0
Oberer Whisker	8	6	5	3,5	3	1,5	0
Unterer Whisker	1	0	0	0	0	0	0
Konfidenzintervall Median	2	1,4	1,4	1,2	0,5	0,6	0
Obergrenze Konfidenzintervall	4,0	2,9	2,7	2,0	2,0	0,8	0,0
Untergrenze Konfidenzintervall	2,0	1,5	1,3	0,8	1,5	0,2	0,0

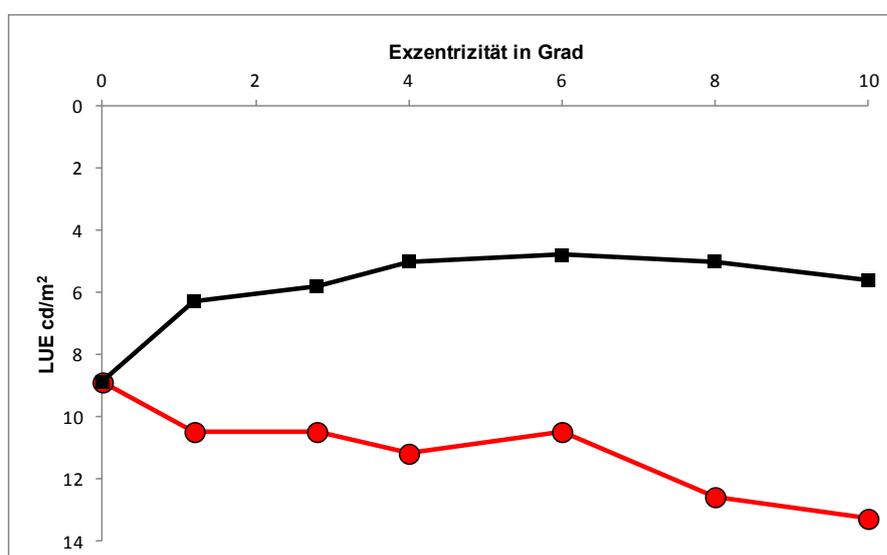


Abb. 43 Mediane LUE für „Mesopisch Weiß“ und „Mesopisch Rot“ im Vergleich

n=22; rote Kurve: mediane LUE für „Mesopisch Rot“; schwarze Kurve: mediane LUE für „Mesopisch Weiß“; jeweils weißer Hintergrund.

3.5.3. Messung mit SCHOTT BG3, Farbe Blau

Wie in *Abschnitt 2.3.4, Seite 34* ausführlich dargestellt, besteht die einzige Möglichkeit, einen blauen Stimulus zu generieren, ohne in Hard- und Software des Geräts einzugreifen darin, einen Blaufilter zwischen Untersuchten und Objektiv einzubringen. Von den ursprünglich drei Farbkomponenten des LC-Displays sieht der Beobachter dann nur noch den blauen Anteil. Dies gilt leider aber auch zwangsläufig für das Hintergrundlicht, das blau und damit auch dunkler wird. Ebenso wird das rote Fixationskreuz fast vollständig absorbiert und muss daher intern gegen ein weißes Kreuz ausgetauscht werden.

Wie der RG780 auch, lässt der BG3-Filter Infrarotlicht nahezu ungehindert durch und ermöglicht somit eine gute Abbildungsqualität der Infrarotkamera. Die Hintergrundhelligkeit beträgt mit vorgeseztem Filter BG3 0,31 cd/m². Der hellste Stimulus liegt bei 31,32 cd/m², der dunkelste bei 0,31 cd/m². Der Kontrast ändert sich nicht (*Tabelle 17*).

Tabelle 17 Stimulus-Helligkeiten des MP1 mit BG3

Stimulus Dämpfung (dB)	Differential Helligkeit (cd/m ²)	Differential Helligkeit (asb)	Kontrast
0	31,32	9,97	100
1	24,91	7,93	79,4
2	19,8	6,3	63,1
3	15,73	5,01	50,1
4	12,48	3,97	39,8
5	9,91	3,15	31,6
6	7,87	2,51	25,1
7	6,26	1,99	20,0
8	4,96	1,58	15,8
9	3,95	1,26	12,6
10	3,13	1	10,0
11	2,49	0,79	7,94
12	1,98	0,63	6,31
13	1,57	0,5	5,01
14	1,25	0,4	3,98
15	0,99	0,32	3,16
16	0,79	0,25	2,51
17	0,63	0,2	2,00
18	0,5	0,16	1,58
19	0,39	0,12	1,26
20	0,31	0,1	1,00

Die zentrale Senke der gemessenen LUE fällt hier deutlicher aus als bei der mesopischen Messung mit weißem Stimulus (RG780), (*Abb. 44 und Abb. 45*); der Unterschied zwischen Zentrum und maximaler Empfindlichkeit (hier 6° exzentrisch) beträgt 14 dB (*Abb. 46 und Tabelle 18*). Da wiederum die technische Untergrenze von 0 dB erreicht wird, könnte die tatsächliche mediane Empfindlichkeit noch niedriger liegen. Anhand der Verteilung im Vergleich zu 1,2° Exzentrizität scheint sie aber gerade noch erreicht zu werden.

Das Kumulativbild zeigt eine deutliche Senke im zentralen Feld. Ab einer Exzentrizität von 2,8° nehmen die Mediane der LUE deutlich höhere Werte an. Die Verteilung des Zentrums ist queroval entsprechend der ortsabhängigen Dichte der Photorezeptoren (Curcio et al. 1990).

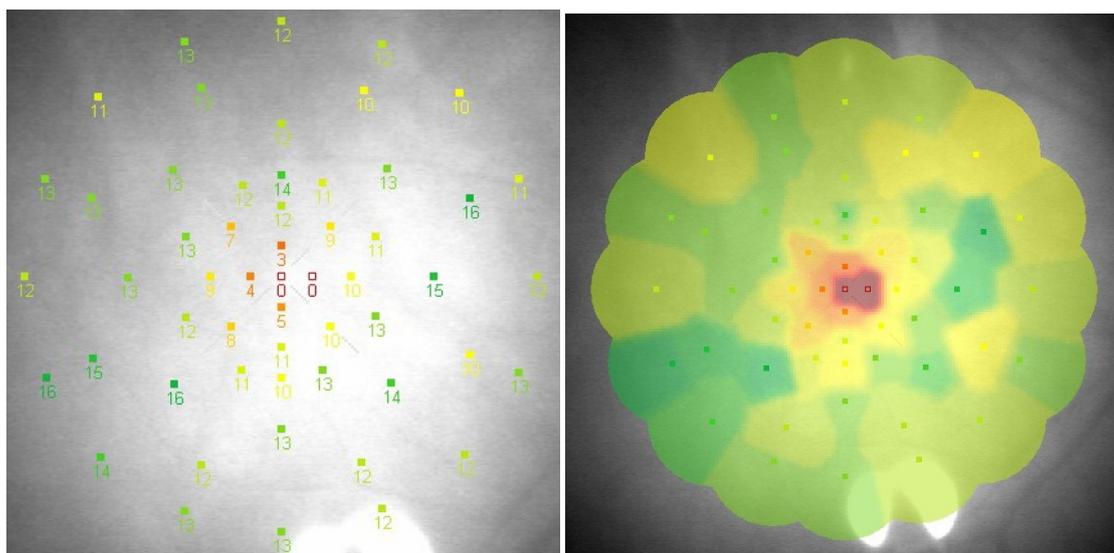


Abb. 44 Einzelmessung und MP1-interne Auswertung für „Mesopisch Blau“

Einstellungen „Mesopisch Blau“ mit Filter SCHOTT RG780 (0,5 mm), Darbietungszeit 200 ms, effektive Stimulusfarbe Blau, Stimulusgröße Goldmann III (26°).

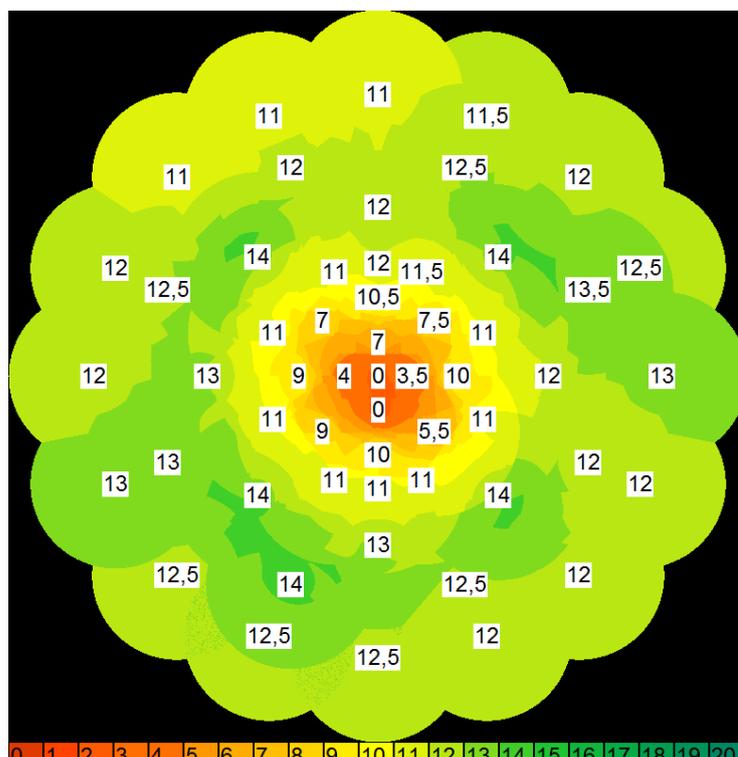


Abb. 45 Ortsaufgelöste mediane LUE für „Mesopisch Blau“

n=22, Einstellungen „Mesopisch Blau“ mit Filter SCHOTT RG780 (0,5 mm), Darbietungszeit 200 ms, effektive Stimulusfarbe Blau, Stimulusgröße Goldmann III (26°). Entsprechend der MP1-internen Auswertung in LUE dB und farblich markiert.

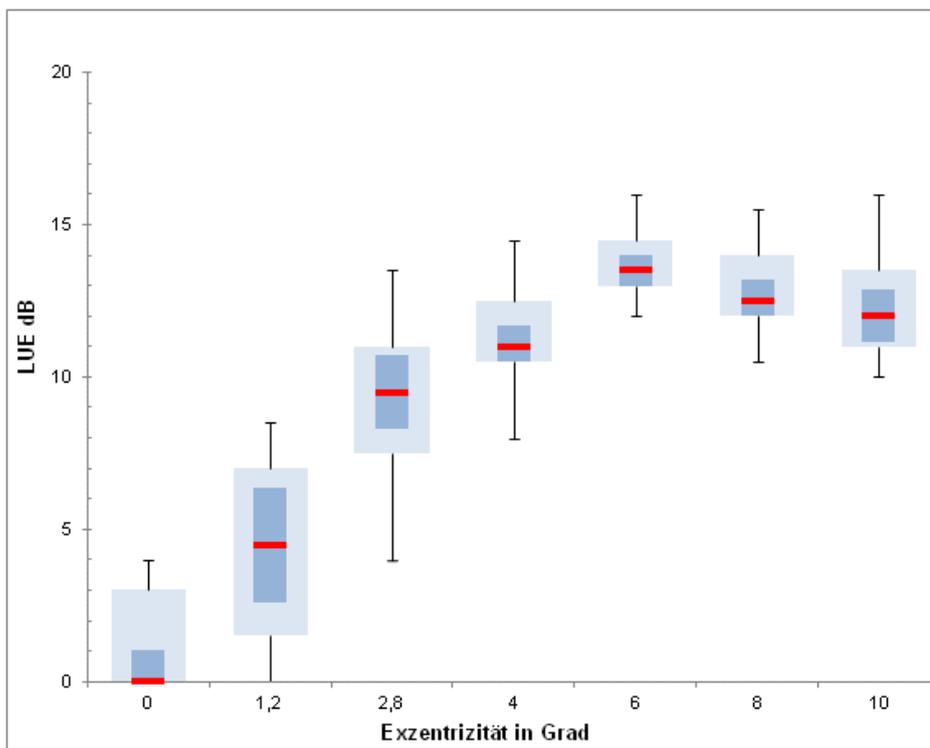


Abb. 46 Mesopische retinale Empfindlichkeit für die Stimulusfarbe Blau

n=22, Einstellungen „Mesopisch Blau“ mit Filter SCHOTT BG3, Darbietungszeit 200 ms, effektive Stimulusfarbe Blau, Stimulusgröße Goldmann III (26‘).

Tabelle 18 Auswertetabelle der LUE für „Mesopisch Blau“

	0	1,2	2,8	4	6	8	10
Max	4,0	8,5	13,5	14,5	16,0	15,5	16,0
Q3	3,0	7,0	11,0	12,5	14,5	14,0	13,5
Median	0,0	4,5	9,5	11,0	13,5	12,5	12,0
Q1	0,0	1,5	7,5	10,5	13,0	12,0	11,0
Min	0,0	0,0	4,0	8,0	12,0	10,5	10,0
IQR	3,0	5,5	3,5	2,0	1,5	2,0	2,5
Oberer Whisker	4	8,5	13,5	14,5	16	15,5	16
Unterer Whisker	0	0	4	8	12	10,5	10
Konfidenzintervall Median	1	3,8	2,4	1,2	1	1,2	1,8
Obergrenze Konfidenzintervall	1,0	6,4	10,7	11,7	14,0	13,2	12,9
Untergrenze Konfidenzintervall	0,0	2,6	8,3	10,5	13,0	12,0	11,1

3.6. Nicht-Relevanz der Lokaladaptation

Angesichts des zentralen Absinkens der Empfindlichkeiten in der Nähe des Fixationskreuzes kam der Verdacht auf, dass es sich hierbei um eine lokale Adaptation handeln könnte. Daher wurde bei einem Probanden an zwei verschiedenen Tagen die Messungen „Mesopisch Rot“ und „Mesopisch Blau“ mit einem modifizierten

Fixationsobjekt wiederholt (Abb. 47 und Abb. 48). Mit dem modifizierten Kreuz mit nur minimalen, peripheren Linien verschlechterte sich die Fixationsgenauigkeit des Probanden von „stabil“ (99% innerhalb 2°) auf relativ instabil (63% innerhalb 2°).

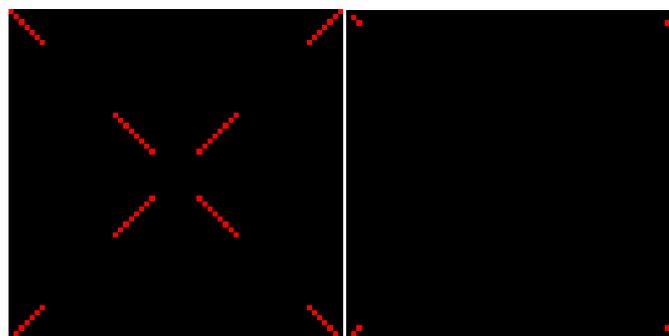


Abb. 47 Fixationsobjekte zum Test lokaler Adaptation im Vergleich

Links: Modifiziertes Fixationskreuz; rechts: kleine Außenmarkierungen bestehend aus jeweils zwei Pixeln

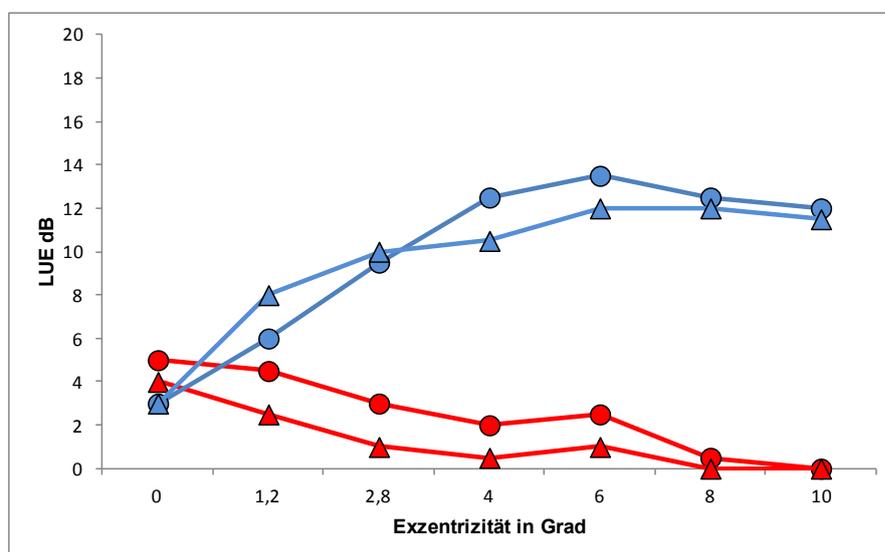


Abb. 48 Mesopische retinale Empfindlichkeit mit verschiedenen Fixationsobjekten für Mesopisch Rot und Mesopisch Blau

Blaue Kurven „Mesopisch Blau“; rote Kurven „Mesopisch Rot“; kreisförmige Markierungen: mediane LUE mit großem Fixationsobjekt; dreieckige Markierungen: mediane LUE mit sehr kleinem Fixationsobjekt

3.7. Einfluss der Stimulusgröße bei mesopischen Messungen

Vergleichend werden in Abb. 49 die Messungen für Mesopisch Rot und Mesopisch Blau dargestellt, jeweils bei Standardbedingungen und mit Stimulusgrößen Goldmann IV und Goldmann V.

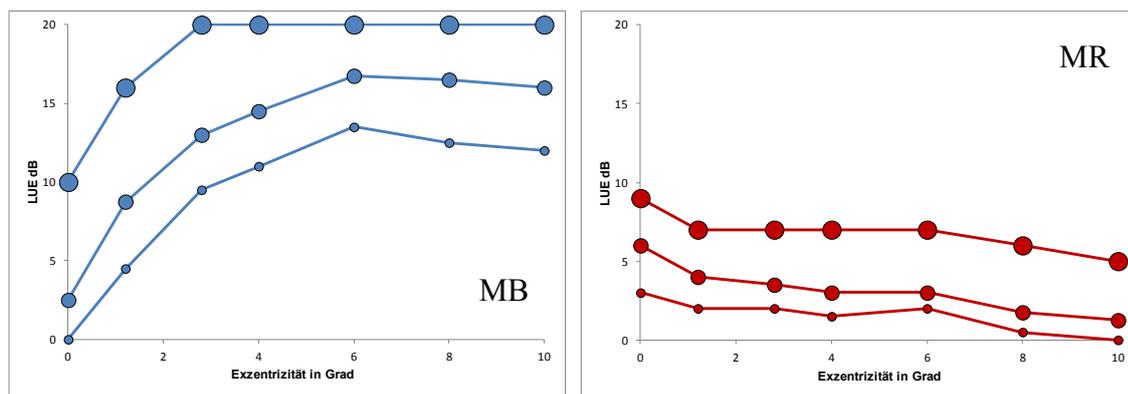


Abb. 49 Mesopische retinale Empfindlichkeit mit verschiedenen Stimulusgrößen und –farben im Vergleich

MB: „Mesopisch Blau“; MR: „Mesopisch Rot“; Stimulusgrößen Goldmann III, IV und V mit entsprechend unterschiedlich großen Punkten dargestellt; n = 3

3.8. Skotopische Messung

Um annähernd skotopische Bedingungen zu schaffen, musste die Hintergrundhelligkeit weiter gesenkt werden. Für die Messungen „Weiß“ und „Rot“ wurde der Filter RG780 mit einer Dicke von 1 mm verwendet. Durch die doppelte Dicke verringerte sich die Transmission des Filters im VIS auf 0,02 und damit die Hintergrundhelligkeit auf $0,027 \text{ cd/m}^2$. Für die Messung „Blau“ wurde eine Kombination aus dem Filter BG3 und einem schwachen Neutraldichtefilter (B+W ND 0,9) verwendet. In dieser Kombination betrug die Gesamttransmission 0,03 und damit die Hintergrundbeleuchtung $0,039 \text{ cd/m}^2$. Da die Absolutschwelle bei vollständig adaptierten Stäbchen im Bereich um 10^{-4} cd/m^2 liegt, ist dieser Hintergrund aber immer noch als nur tief-mesopisch zu bezeichnen. Aus den unten dargestellten Gründen war ein weiteres Absenken aber nicht praktikabel.

Für das zunächst verwendete Standardprotokoll lagen die physiologischen Schwellen jenseits des Messbereichs (*Abb. 50 links*). Da auch bei Stimulusgröße Goldmann IV keine Schwellenmessungen möglich waren, musste die Stimulusgröße entsprechend den unter *Abb. 50 rechts* dargestellten Ergebnissen auf Goldmann V vergrößert werden.

Zudem wurden statt des zentral platzierten Fixationskreuzes (*Abb. 20, Seite 36*) vier exzentrische Kreuze eingesetzt, da bereits zu Beginn der Untersuchung das normalerweise verwendete Kreuz durch den Probanden nicht wahrgenommen wurde.

Entsprechend den Messungen aus *Abschnitt 3.5.1, Seite 55* fiel die LUE bei Stimulusfarbe Weiß ebenfalls zum Zentrum ab und stieg mit fortschreitender Exzentrität (*Abb.*

50). Gleiches gilt für die tief-mesopischen Messungen mit der Stimulusfarbe Blau (*Abb. 52*). Die bei dieser Messung jedoch erfasste instabile Fixation ließ das Fixationszentrum nicht mit Sicherheit schätzen. Aus diesem Grund ließen sich keine sinnvollen Ringmittelwerte bilden.

Durch den für die Stimulusfarbe Blau zusätzlich verwendeten schwachen Graufilter musste das Stimulmuster exzentrisch präsentiert werden, um eine genügende Abbildungsqualität zu gewährleisten (*auch Abschnitt 3.3, Seite 54*). D.h., dass das Fixationsobjekt nicht im Zentrum des Objektivs, sondern dicht am Rand dargestellt wird. Die in *Abb. 52* als unausgefüllte Dreiecke markierten Stimuli konnten aus diesem Grund nicht auf die Netzhaut des Untersuchten projiziert werden.

Für die Stimulusfarbe Rot ließen sich kaum LUE messen (*Abb. 51*), so dass hier keine Einschätzung des Unterschiedes zwischen Zentrum und Peripherie wie in *Abschnitt 3.5.2, Seite 59* vorgenommen werden konnte.

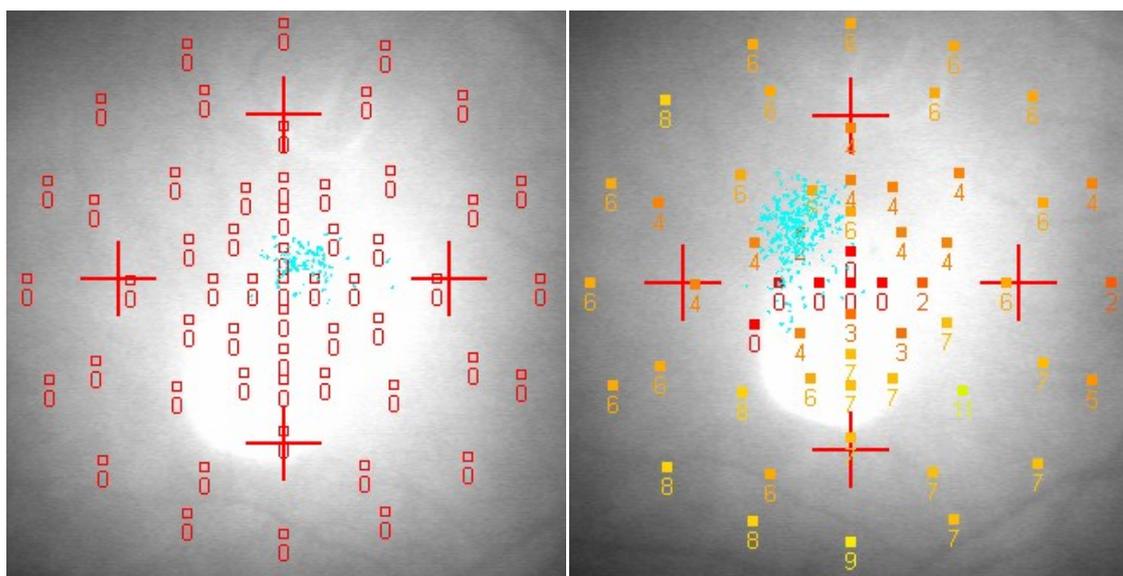


Abb. 50 Tief-mesopische Einzelmessung am MP1 (Stimulusfarbe Weiß) mit Fixationsnachweis
 Messung mit Filter RG780 (Dicke 1 mm), Stimulusfarbe Weiß; Links: Stimulusgröße Goldmann III (26°); Rechts: Goldmann V (104°).

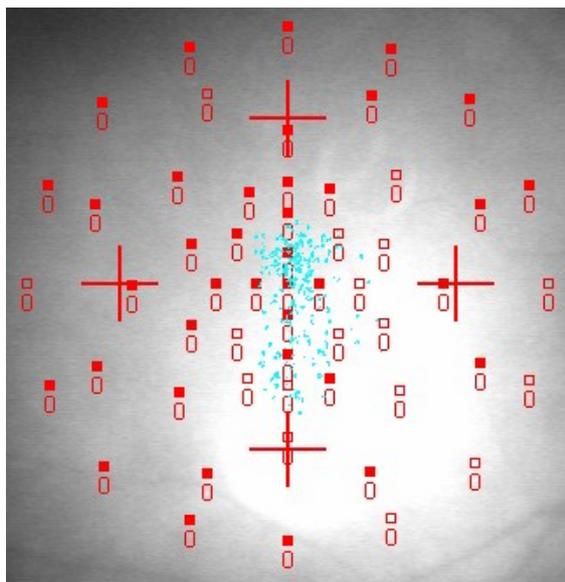


Abb. 51 Tief-mesopische Einzelmessung am MP1 (Stimulusfarbe Rot) mit Fixationsnachweis
 Messung mit Filter RG780 (Dicke 1 mm), Stimulusfarbe Rot, Stimulusgröße Goldmann V (106°).

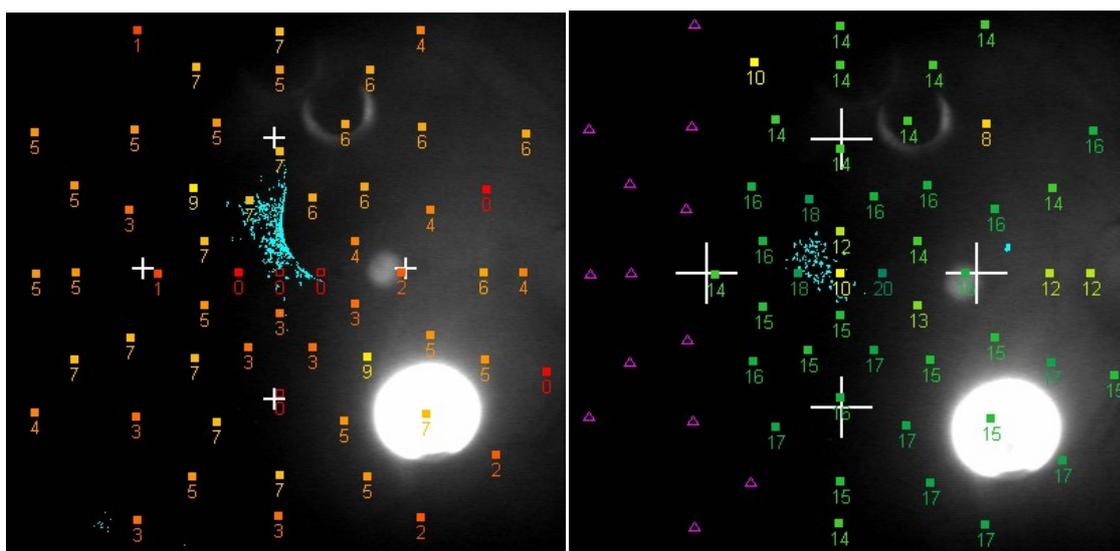


Abb. 52 Tief-mesopische Einzelmessung am MP1 (Stimulusfarbe Blau) mit Fixationsnachweis
 Messung mit BG3 und ND0,9, Stimulusfarbe Weiß (effektiv Blau); links: Stimulusgröße Goldmann III (26°); rechts: Goldmann V (104°).

3.9. Mesopische retinale Empfindlichkeit bei Achromaten

Noch sicherere Informationen über den stäbchenvermittelten Teil der Wahrnehmung erhält man durch Testen von Patienten, die eine molekulargenetisch nachgewiesene, vollständige Fehlfunktion aller Zapfen bzw. Rot- und Grün-Zapfen haben. Daher wurden mit vereinfachter Eingabelungsstrategie 4-2 vier molekulargenetisch gesicherte Patienten mit Achromatopsie und ein Patient mit molekulargenetisch gesicherter

Blauzapfen-Monochromasie gemessen. Es wurde das in *Abschnitt 2.5, Seite 35* dargestellte Stimulusraster verwendet. Gemessen wurde jeweils mit Filter RG780, Stimulusgröße Goldmann III, Stimulusdarbietungszeit 200 ms und Stimulusfarbe Rot sowie mit Filter BG3 bei gleicher Größe und Darbietungszeit und Stimulusfarbe Weiß.

Die mediane LUE der Patienten ist in *Abb. 54* vergleichend zu den einfachen Boxplots der zugehörigen Messungen augengesunder Probanden aus den *Abschnitten 3.5.1 bis 3.5.3* dargestellt. Es fiel deutlich auf, dass „Mesopisch Weiß“ und „Mesopisch Blau“ bis auf wenige Ausnahmen dem Kurvenverlauf der Normprobanden im Rahmen der Ausreißer folgte, „Mesopisch Rot“ aber bei keinem der Patienten zu messbaren Ergebnissen führte. Die medianen LUE der Patienten lagen jedoch bei „Mesopisch Weiß“ und „Mesopisch Blau“ um meist mehr als 2 dB unter der medianen LUE augengesunder Probanden. Die gegenüber Achromatopsie-Patienten erhöhte mediane LUE im Zentrum der Retina des Patienten mit Blauzapfen-Monochromasie deutete bei „Mesopisch Weiß“ auf die noch funktionierenden Blau-Zapfen hin (*Abb. 54*). In „Mesopisch Blau“ und „Mesopisch Rot“ bestand zwischen den Patienten kein Unterschied.

Die Fixationsgenauigkeit war bei allen Patienten reduziert und lag mit „relativ instabil“ bis „instabil“ deutlich unter den Ergebnissen augengesunder Probanden.

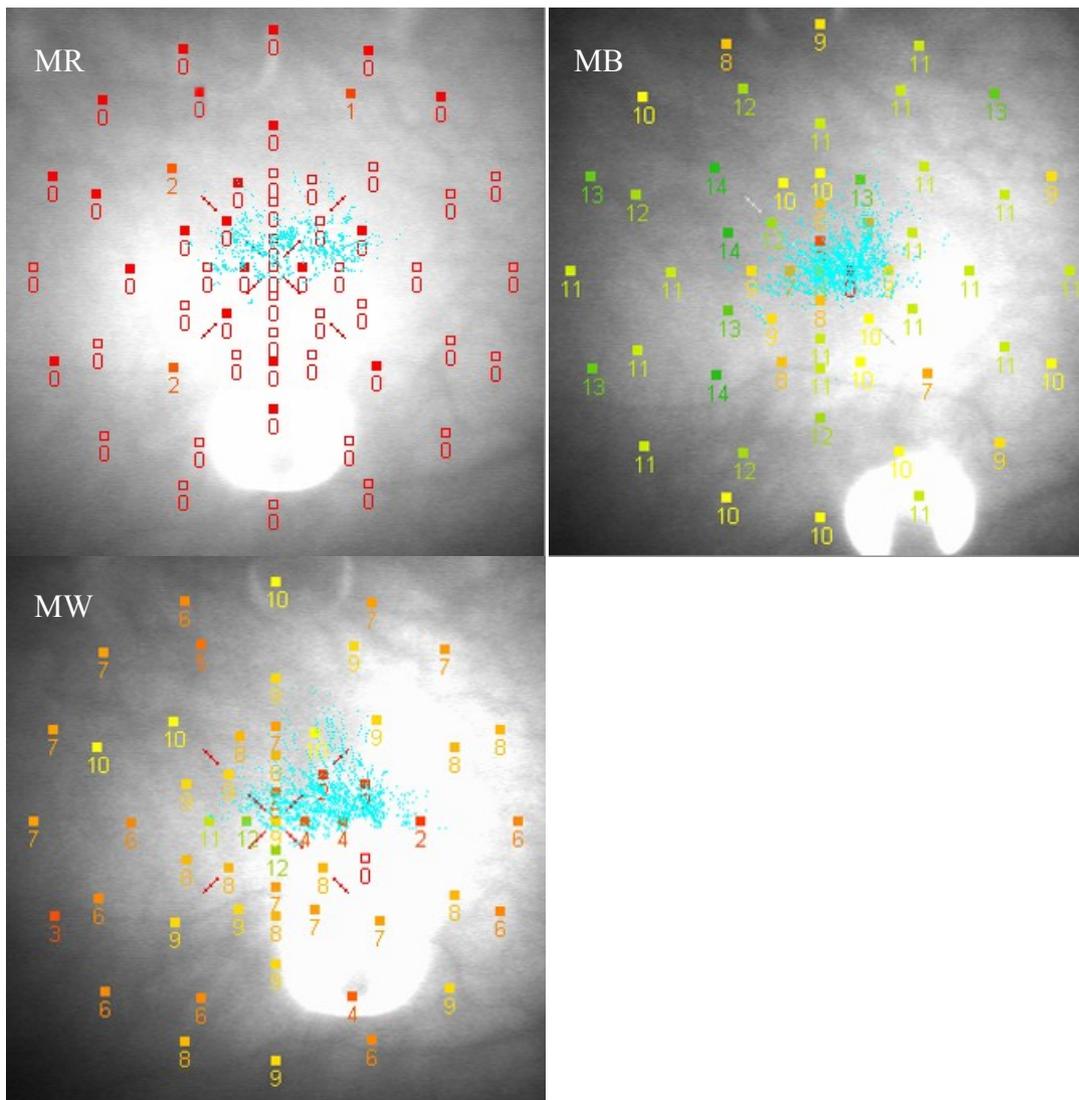


Abb. 53 Mesopische retinale Empfindlichkeiten am Beispiel eines Patienten mit Achromatopsie

Für diesen Patienten sind jeweils unter MR die Messung mit „Mesopisch Rot“, unter MB die dazugehörige Messung mit „Mesopisch Blau“ und unter MW die Messungen mit „Mesopisch Weiß“ dargestellt.

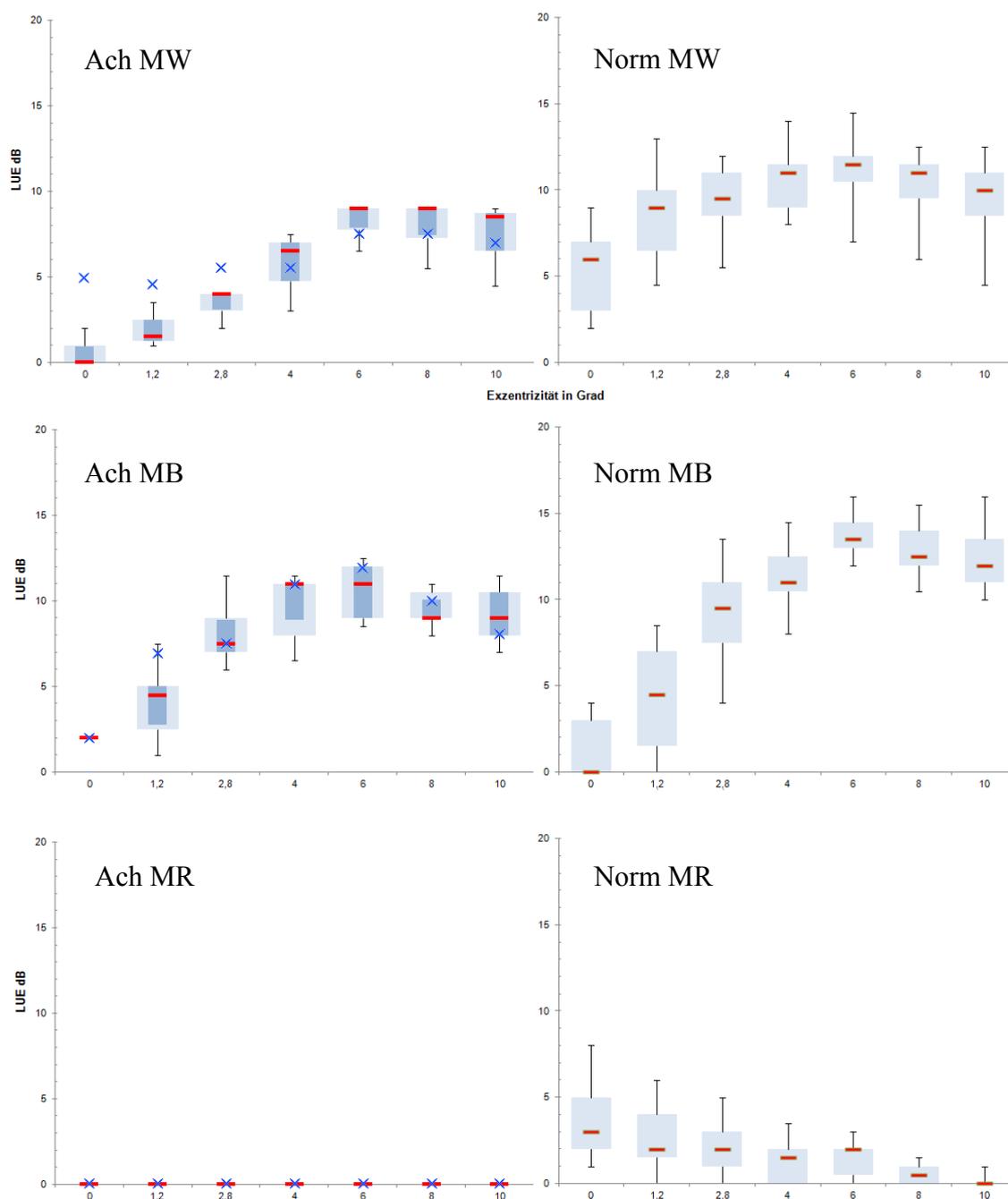


Abb. 54 Mesopische retinale Empfindlichkeit augengesunder Probanden und Patienten mit Achromatopsie im Vergleich

Ach: Erweiterte Boxplots von Patienten mit molekulargenetisch gesicherter Achromatopsie (n=4) und Blauzapfen-Monochromasie (n=1); Norm: Einfache Boxplots augengesunder Probanden; MW: „Mesopisch Weiß“; MB: „Mesopisch Blau“; MR: „Mesopisch Rot“; Patient mit Blauzapfen-Monochromasie gesondert durch Kreuze gekennzeichnet.

Ein weiterer Patient mit genetisch gesicherter Achromatopsie durchlief eine Untersuchung mit gleichem Stimulusraster, jedoch unter photopischen Bedingungen (also ohne Filter). Hierbei wurde die Stimulusfarbe Rot auf rotem Hintergrund verwendet. Alle anderen Einstellungen wurden beibehalten. Die *Abb. 55* zeigt die Gegenüberstellung

der medianen LUE des Patienten mit dem Untersuchungsergebnis eines augengesunden Probanden. Für alle Exzentrizitäten galt, dass der Patient eine niedrigere LUE erzielte, als der augengesunde Proband. Dies ist im Zentrum aufgrund der stäbchenfreien Zone unmittelbar nachvollziehbar. Zur Peripherie nimmt die LUE des Patienten um 3 dB zu, während sie beim augengesunden Probanden um 7 dB sinkt. Zentral beträgt der Unterschied zwischen den getesteten Personen 15 dB, bei einer Exzentrizität von 10° noch 5 dB. Da zur Peripherie die Stäbchenanzahl zunimmt, ist auch der Anstieg der LUE beim Patienten dadurch erklärbar. Der Verlauf der LUE bei augengesunden Probanden entspricht der zapfenvermittelten Physiologie.

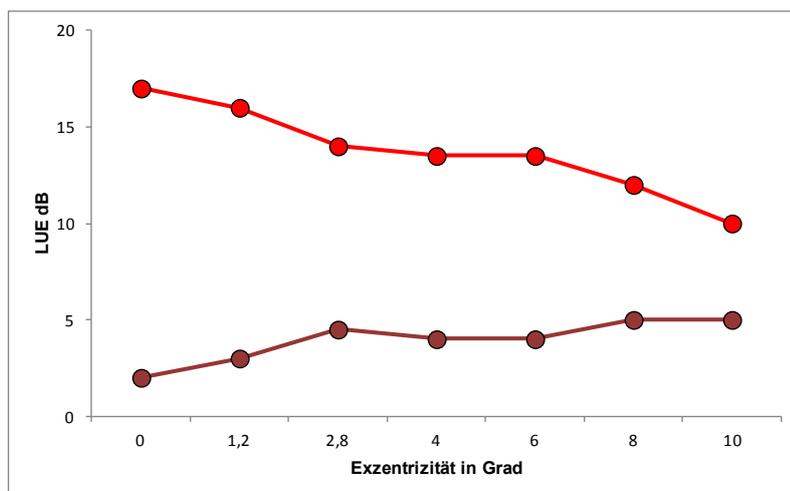


Abb. 55 Photopische retinale Empfindlichkeit für die Stimulusfarbe Rot: augengesunder Proband vs. Patient mit Achromatopsie

Einstellung „Photopisch Rot“. Hellrote Kurve: mediane LUE eines augengesunden Probanden; dunkelrote Kurve: mediane LUE eines Patienten mit genetisch gesicherter Achromatopsie.

3.10. Abhängigkeit vom Alter

Die in dieser Arbeit gemessenen augengesunden Probanden wurden nach Alter in Gruppen von „15 bis 19“ (n = 4), „20 bis 24“ (n = 8), „25 bis 29“ (n = 5) und „30 und älter“ (n = 5) aufgeteilt. Die jeweilige mediane LUE wurde in *Abb. 56* für alle durchgeführten Messungen abgebildet. Die Gruppen unterschieden sich im Mittel um nicht mehr als 1 dB in einzelnen Exzentrizitäten. Die Gruppe „25 bis 29“ fällt durch einen Unterschied bei „Mesopisch Weiß“ von im Mittel nicht mehr als 2,1 dB zu den anderen Gruppen auf.

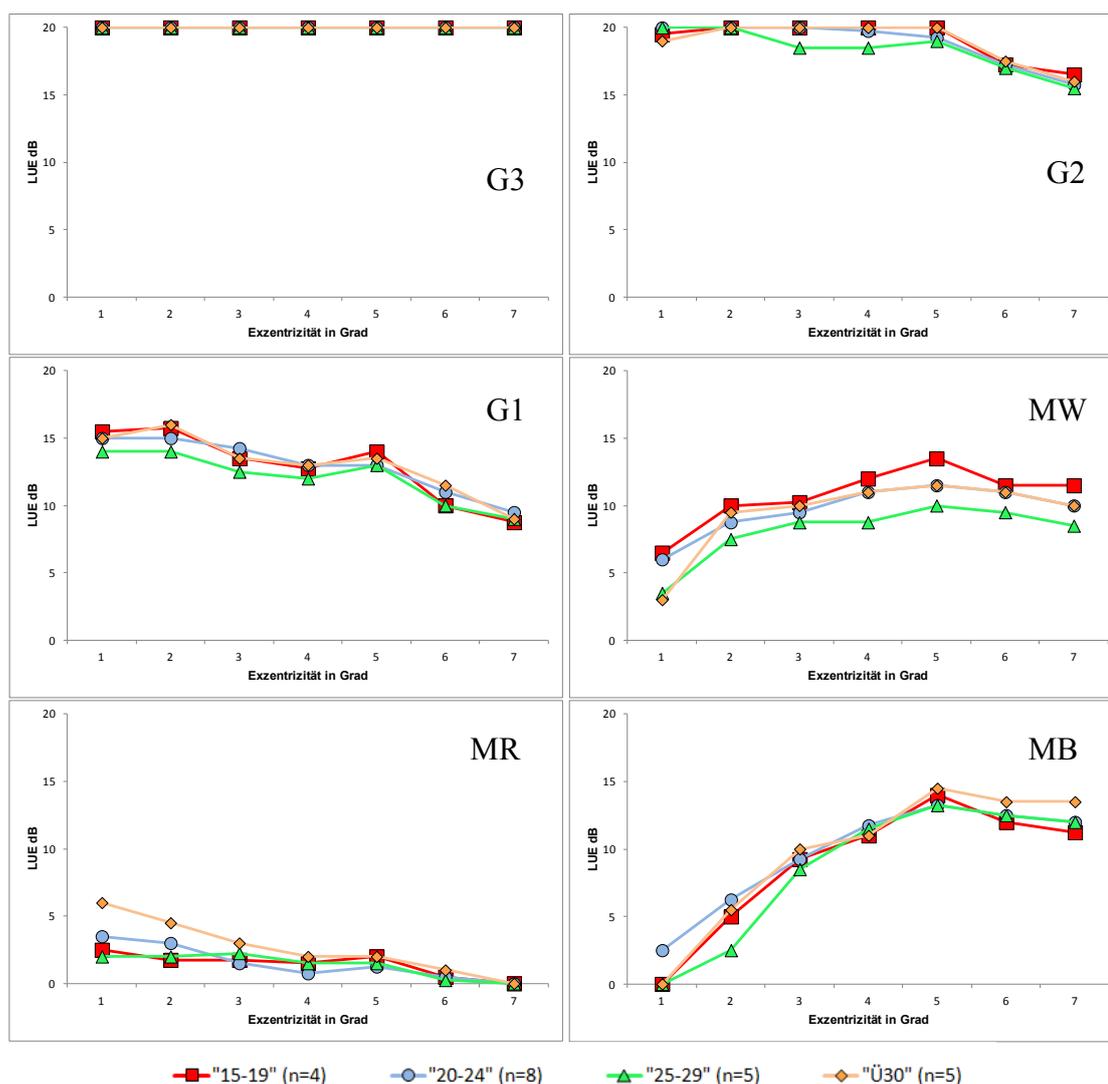


Abb. 56 Vergleich medianer LUE verschiedener Altersgruppen

G3: Messung mit Stimulusgröße Goldmann III; G2: Goldmann II; G1: Goldmann I; MW: Messung „Mesopisch Weiß“; MR: „Mesopisch Rot“; MB: „Mesopisch Blau“; bei gleichen LUE-Werten der Einzelkurven überlagern sich die Markierungen der Kurven (nicht alle Markierungen sichtbar).

3.11. Abhängigkeit vom Geschlecht

Die in dieser Arbeit gemessenen augengesunden Probanden wurden nach Geschlecht in Gruppen von „weiblich“ (n=14) und „männlich“ (n=8) aufgeteilt. Die jeweilige mediane LUE ist in *Abb. 57* für alle durchgeführten Messungen abgebildet. Die Gruppen unterschieden sich im Mittel um nicht mehr als 0,5 dB in einzelnen Exzentrizitäten. Bei den Messungen „Goldmann I“ betrug der Unterschied nicht mehr als 1 dB.

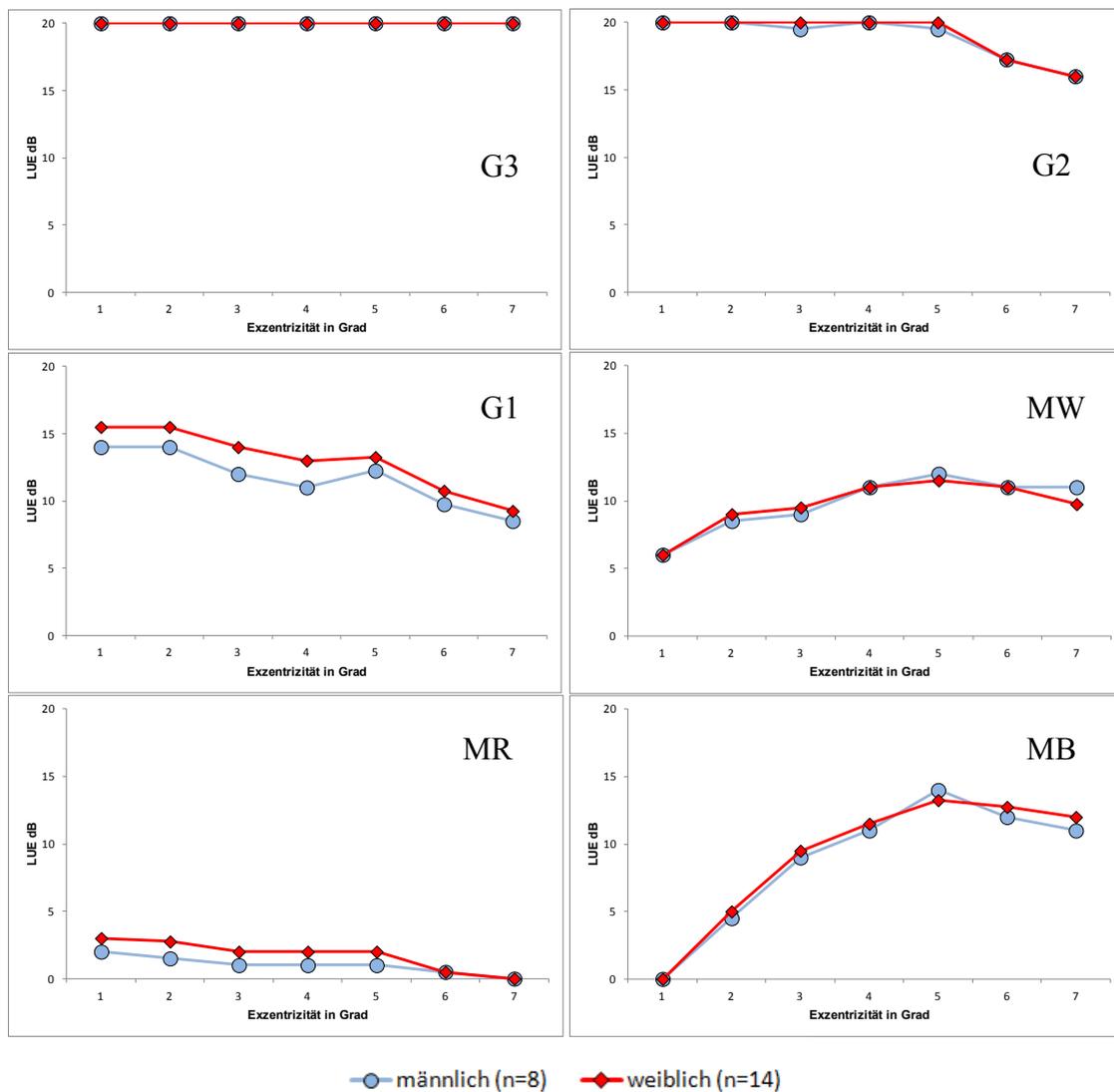


Abb. 57 Vergleich medianer LUE verschiedener Geschlechter

G3: Messung mit Stimulusgröße Goldmann III; G2: Goldmann II; G1: Goldmann I; MW: Messung mit „Mesopisch Weiß“; MR: „Mesopisch Rot“; MB: „Mesopisch Blau“; bei gleichen LUE-Werten der Einzelkurven überlagern sich die Markierungen der Kurven (nicht alle Markierungen sichtbar)

4. Diskussion

4.1. Methodendiskussion

Durch Wahl der richtigen Stimulusparameter bzw. durch die beschriebenen Änderungen war es möglich, mit dem MP1 sowohl photopische, mesopische als auch skotopische Messungen der retinalen LUE sowie den Anteil der zapfen- und stäbchenvermittelten Antworten abzuschätzen. Die hierbei beobachteten Schwierigkeiten und Störfaktoren müssen zur Bewertung möglicher Einsatzgebiete der entwickelten Modifikationen und der optimalen Vorgehensweise im Detail berücksichtigt werden.

4.2. Probanden

4.2.1. Auswahl

Alle 22 Probanden stammen aus dem lokalen Umfeld des Autors und waren im Vergleich zu regulären Patienten hoch motiviert. Alters- und Geschlechterverteilung spielte bei der Probandenrekrutierung nur eine untergeordnete Rolle, da aufgrund vorhergehender Studien von keinem Geschlechterunterschied (Cohn et al. 1994) auszugehen wurde. Die Erkenntnis einiger Studien, dass sich die LUE erst ab einem Alter von 50 J. signifikant ändert (Abschnitt 4.2.3, Seite 78) deckte sich mit den Beobachtungen bei der Verwendung des MP1 aus der klinischen Routine, sodass auch die Altersverteilung ebenfalls nur eine untergeordnete Rolle bei der Probandenrekrutierung spielte. Bei der Rekrutierung wurde jedoch auf ein Höchstalter von 50 Jahren geachtet.

4.2.2. Störfaktoren

Psychophysische Messungen unterliegen einer Summe von Störfaktoren. Einige davon können durch Übung minimiert werden (Einfluss von Training bzw. auch allg. Erfahrung mit psychophysischen Tests), andere sind unvermeidlich (z.B. Fluktuationen der Schwelle). Mehrere Arbeitsgruppen haben die Wiederholbarkeit und somit die Zuverlässigkeit der Messungen mit dem MP1 untersucht (Hwang et al. 2005), (Weingessel et al. 2008), (Chen et al. 2009), (Heijl et al. 1989), (Wild et al. 1999). Eine Übersicht zur verwendeten Literatur findet sich in *Tabelle 19*.

Hwang et. al. testeten 10 augengesunde Probanden zwischen 22 und 34 Jahren in drei unmittelbar aufeinanderfolgenden Untersuchungen. Verwendet wurde dabei ein Muster aus 40 Punkten verteilt über 20° bei Stimulusgröße Goldmann III, Stimuluspräsentationsdauer 200 ms und weißer Stimulusfarbe. Die Autoren fanden eine durchschnittliche Differenz zwischen Untersuchungen von 0,1 dB bis 1,6 dB bei maximaler Einzelpunktdifferenz von 6 dB (Hwang et al. 2005).

Bei der Prüfung der Verlässlichkeit von mehreren Messungen durch den gleichen Untersuchenden bzw. von mehreren Messungen durch unterschiedliche Untersuchende durch Weingessel und Mitarbeiter wurden 15 junge sowie 15 Patienten über 60 Jahren getestet. Verwendet wurde ein Muster aus 41 Punkten verteilt über 10° bei Standardeinstellungen. Dabei stellten die Autoren fest, dass zwischen den Messungen einzelner Untersuchenden kein signifikanter Unterschied bestand. Die mittlere Abweichung des Durchschnitts aller Werte betrug $\pm 1,9$ dB (Weingessel et al. 2008).

In einer anderen Studie wurden 50 Teilnehmer mit unterschiedlichen Makulaerkrankungen von Chen und Mitarbeiter untersucht. Es wurden 68 Punkte verteilt über 20° bei einer Stimulusgröße von Goldmann III, Stimuluspräsentationsdauer 200 ms und weißer Stimulusfarbe getestet. Dabei schlugen die Autoren vor, dass Abweichungen an einem Testort von bis zu 2,31 dB noch zur Toleranzgrenze gehören sollten (Chen et al. 2009).

Heijl und Mitarbeiter und Wild und Mitarbeiter postulierten, dass die gemessene retinale Empfindlichkeit durch Vorerfahrung mit der automatischen Perimetrie bei wiederholten Messungen erhöht werden kann. Bei wiederholter Prüfung wurde eine Verbesserung perimetrischer Ergebnisse erzielt, wobei der Lerneffekt in der Peripherie deutlicher als im Zentrum war (Heijl et al. 1989), (Wild et al. 1999).

Andere Studien beschreiben den Einfluss von patientenbezogenen Parametern wie Alter, Konzentration, Motivation, Pupillenweite, Medientrübungen und Refraktionsfehlern (Flammer und Niesel 1984), (Heijl et al. 1987), (Goldmann 1969) sowie von geräteabhängigen Faktoren wie Größe und Dauer des Stimulus und Teststrategie (Johnson et al. 1978), (Johnson et al. 1981), (Baumgardt und Hillmann 1961), (Bek und Lund-Andersen 1989).

Pupillenweite und Zustand der brechenden Medien beeinflussen den Lichteinfall auf die Netzhaut und somit den Adaptationszustand. Es kann zu einer generellen Empfindlichkeitsreduktion kommen bzw. Streulicht auf die Netzhaut projizieren. Hierdurch kann

die Kontrast-Wahrnehmung abnehmen, mit der möglichen Folge einer Reduktion von Intensitätsmaxima auf der Netzhaut (Lachenmayr und Vivell 1992).

Tabelle 19 Publikationen zu möglichen Störfaktoren in der Perimetrie

Autoren	Jahr	Gerät	Testmethode	Probanden	Erkenntnisse
Heijl et al.	1989	Humphrey Perimeter	30-2 Programm (77 Stimuli über 30°); 4-2 Strategie	n=95 (20-80 J.)	Geringer Lerneffekt; in der Peripherie deutlicher als im Zentrum
Wild et al.	1999	Humphrey Field Analyzer	30-2 Programm (77 Stimuli über 30°); SITA und FASTPAC Strategien	n=50 (35-70 J.)	Teststrategie kann den Unterschied der medianen LUE zwischen Probanden verringern
Hwang et al.	2005	MP1 und Humphrey Field Analyzer II	10-2 Programm im HFA II; entsprechend im MP1 (40 Stimuli über 10°)	n=10 (20-34 J.)	Auch bei wechselnder Fixation stabile und wiederholbare Ergebnisse mit dem MP1 möglich;
Weingessel et al.	2008	MP1	41 Stimuli über 10°; 4-2-1 Strategie	n=30 (15 < 40 J.; 15 > 60 J.)	Unterschiedliche Untersucher haben keinen Einfluss auf gemessene Werte
Chen et al.	2009	MP1	68 Stimuli über 20°; 4-2 Strategie	n=50	Bei Wiederholungsmessungen Abweichungen von bis 2,31 dB pro Testpunkt noch tolerabel
Flammer und Niesel	1984	Statische Perimetrie		n=350	Einfluss von Kurz- und Langzeitfluktuationen auf gemessene LUE bei Patienten höher als bei Probanden
Heijl et al.	1987	Humphrey Field Analyzer	30-2 Programm (77 Stimuli über 30°); 4-2 Strategie	n=140 (20-80 J.)	Peripher höhere Unterschiede zwischen Tests; mit dem Alter zunehmend
Johnson et al.	1978	Tübinger Perimeter	Profilperimetrie über 60°; verschiedene Stimulusgrößen	n=18	Verkleinerung des Stimulus bzw. Erweiterung der Exzentrizität führte zur Verkleinerung der Schwelle
Johnson et al.	1981	Tübinger Perimeter	Profilperimetrie über 60°; verschiedene Stimulusgrößen, verschiedene Adaptationen	n=15	In Abhängigkeit des Adaptationszustands veränderte gemessene LUE, besonders im zentralen Gesichtsfeld
Baumgardt und Hillmann	1961	Mono-chromatischer Einzelreiz-generator	Zentraler Einzelreiz (unterschiedliche Durchmesser)	n=4	Schwelle hat eine direkte Beziehung zur Stimulus-Darbietungszeit (bis 100 ms)
Bek und Lund-Andersen	1989	Humphrey Field Analyzer	Muster um Blinden Fleck; Goldmann I bis V	n=4	Skotomerkenung (kleine Skotome) für kleine Stimuli am besten, für größte Stimuli am schlechtesten

Um Ermüdungseffekte zu vermeiden, wurde in der vorliegenden Arbeit den Probanden Erholungszeit während der Untersuchungen zwischen den Einzelmessungen eingeräumt. Auch während einer Einzelmessung konnten auf Anfrage Pausen gemacht werden.

Die Messergebnisse können durch physiologische Unregelmäßigkeiten in der Netzhaut verfälscht werden. So kann z.B. ein Stimulus zufällig auf ein Gefäß treffen. Dies führt dazu, dass dieser Stimulus nicht oder viel schlechter durch den Probanden wahrgenommen wird. Nachträglich können die an diesen Stellen gemessenen LUE-Werte aus der Gesamtbewertung herausgenommen werden.

4.2.3. Alters- und Geschlechterabhängigkeit

Dass die LUE mit dem Alter abnimmt, wurde durch viele Studien, insbesondere im Rahmen der Glaukomforschungen, bestätigt. Strittig ist aber, ob die Abnahme der LUE über das gesamte Lebensalter linear verläuft (Brenton und Phelps 1986), (Haas et al. 1986), (Zulauf 1994) oder erst ab einem bestimmten Alter zunimmt (Iwase et al. 1988), (Heijl et al. 1987). Von der Empfindlichkeitsabnahme besonders betroffen scheint die periphere Netzhaut zu sein (Curcio et al. 1993), (Sturr et al. 1997). Eine Übersicht zur verwendeten Literatur findet sich in *Tabelle 20*.

Bei linearen Modellen postulierten Brenton und Mitarbeiter, Haas und Mitarbeiter und Jaffe und Mitarbeiter einen Empfindlichkeitsverlust von zentral 0,5 dB, peripher (bei 30°) von 0,6 dB pro Lebensdekade (Brenton und Phelps 1986), (Haas et al. 1986), (Jaffe et al. 1986). Lineare Modelle mit Abfall ab einem Schlüsselalter fanden eine konstante LUE bis zur vierten Lebensdekade, danach aber einen deutlichen Abfall der Schwellen. In einer Metaanalyse stellten Johnson et. al. fest, dass sich LUE, Farbsehen, Kontrastempfindlichkeit und Latenzen der visuell evozierten Potentiale (Celesia und Daly 1977), (Sokol et al. 1981) bis zur 5. Lebensdekade nicht wesentlich ändern, dann aber ein signifikant progredienter Verlust eintritt (Johnson und Choy 1987).

Katz et. al. fanden mittels Varianzanalyse einen geringeren Einfluss des Alters auf die LUE-Schwellen im inferioren (225°-315°) Quadranten verglichen zum superioren (45°-135°). Dabei lag die LUE im inferiorem Quadranten 1,9 dB unter der im superioren, während sich die nasalen (315°-45°) und temporalen Quadranten(135°-225°) nur um 0,3 dB unterschieden (Katz und Sommer 1986).

Tabelle 20 Publikationen zur möglichen Altersabhängigkeit in der Perimetrie

Autoren	Jahr	Gerät	Testmethode	Probanden	Erkenntnisse
Brenton und Phelps	1986	Humphrey Field Analyzer	30-2 Programm (77 Stimuli über 30°); 4-2 Strategie	n=102	Gemessene LUE reduzierte sich um 0,6 dB pro Altersdekade
Haas et al.	1986	Automatische Perimetrie		n=153	Linearer Verlauf der LUE-Reduktion ab dem 20 Lj; Peripherie und Zentrum stärker betroffen, als Perizentral
Zulauf	1994	Octopus 201 Perimeter	Programm G1	n=139	Linearer Verlauf der LUE-Reduktion; Peripherie stärker betroffen
Iwase et al.	1988	Humphrey Field Analyzer	30-2 Programm	n=108	Linearer Verlauf der LUE-Reduktion ab dem 37en Lj.
Heijl et al.	1987	Humphrey Field Analyzer	30-2 Programm	n=140	Mit dem Alter beobachtete LUE-Reduktion, besonders ausgeprägt in mittlerer Peripherie
Curcio et al.	1993	Histologische Retina-Analyse		n=27 (27-90 J.)	Zapfenzahl blieb im Alter konstant, Stäbchenzahl nahm um 30% ab
Sturr et al.	1997	Stäbchen-Sensitivitätsmessung	1 deg, 90ms Stimulus	n=40 (26 im Mittel 24 J.; 14 im Mittel 73 J.)	Mit dem Alter zunehmender Verlust der Stäbchen-Sensitivität
Jaffe et al.	1986	Octopus automatischer Perimeter	Programm 32	n=25	Linearer Verlauf der LUE-Reduktion; Stärkere Reduktion in Peripherie
Celesia und Daly	1977	Visuell evozierte Potenziale	VER	n=74 (18-79 J.)	Amplituden unabhängig von Alter oder Geschlecht; Latenzen erhöhen sich mit dem Alter
Sokol et al.	1981	Visuell evozierte Potenziale	VER	n= (10-80 J.)	Latenzen erhöhen sich mit dem Alter
Johnson und Choy	1987		Review-Artikel		Visuelle Funktion ist bis zum 50 Lj. nicht beeinträchtigt; danach schnelle Reduktion
Katz und Sommer	1986	Automatische statische Perimetrie	Rasterperimetrie über 30°	n=81 (20-78 J.)	Deutliche LUE-Reduktion ab Alter von 60 J.; besonders deutlich im oberen Gesichtsfeld

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studien von Celesia und Mitarbeitern und Sokol und Mitarbeitern wurden in dieser Dissertation nur Probanden bis maximal 49

Jahre bzw. bis auf 2 Probanden maximal 39 Jahre untersucht, um evtl. altersbedingte Unterschiede der Schwellen primär zu vermeiden.

Die Auswertung der Daten in dieser Arbeit, sortiert nach Alter (*Abschnitt 3.10, Seite 72*), ergab im gemessenen Probandenkollektiv keinen Trend zur Abnahme der LUE mit höherem Lebensalter. Die Gruppe „30 und älter“ (*Abb. 56, Seite 73*) erreichte mit wenigen Ausnahmen immer die Werte der jüngeren Gruppen bzw. übertraf deren Werte. Die Aussagekraft ist jedoch in Relation zur geringen Fallzahl der einzelnen Gruppen zu betrachten. Die oben beschriebenen Störfaktoren wirken sich auf gemittelte Werte stärker aus, je kleiner die ausgewählte Probandengruppe wird. Hierauf ist wahrscheinlich auch die schlechter ausgefallene mediane LUE der Gruppe „25 bis 29“ in „Mesopisch Weiß“ zurückzuführen (*Abb. 56 MW, Seite 73*).

Die Ergebnisse aus *Abschnitt 3.11, Seite 73* zu möglichen Geschlechterunterschieden weisen entsprechend vorher publizierten Studien (Cohn et al. 1994) eindeutig darauf hin, dass keine Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Probanden messbar sind.

4.3. MP1

4.3.1. Räumliche und zeitliche Summation

Die Darstellung der Stimuli am MP1 erfolgte auf einem LCD, dessen Kontrast um den Faktor 100 geändert werden kann und dessen Pixel eine Größe von 6,5‘ aufweisen – insofern sind die Angaben des Herstellers ungenau. Die für die räumliche Summation relevanten, rezeptiven Felder sind demgegenüber als rund anzunehmen. Ein einzelnes Pixel wird jedoch durch optische Ungenauigkeiten und Streuung real auf der Netzhaut doch eher rundlich abgebildet, so dass ein Rechteck auf dem Display gegenüber einem echten Kreis keinen relevant anderen Messwert ergeben sollte.

Die Wahl der Darbietungszeit mit 200 ms für die Stimuli erfolgte, um die Vergleichbarkeit mit anderen Studien (Gella et al. 2012), (Chen et al. 2011), (Midena et al. 2010) zu gewährleisten. Eine Reduktion der Stimuluszeit auf 100 ms (softwarebedingte minimale Einstellung am MP1) führte zu keiner signifikanten Reduktion der LUE, da das Bloch’sche Gesetz zur zeitlichen Summation erst unter einer Stimulusdarbietungszeit von unter 100 ms greift (Midena 2007), (Springer et al. 2004). Eine Darbietungszeit von 100 ms erhöhte zudem in Vorversuchen die Unsicherheit bei der Entscheidung der

Probanden zwischen „ja, gesehen“ und „nicht gesehen“ und verlangte dadurch mehr Konzentration und erhöhte die Ermüdung. Ob die Entscheidungsfindung für besonders kurze Reize schulbar ist, wurde nicht getestet, da das MP1 im klinischen Alltag möglichst ohne längere Schulung des Patienten eingesetzt werden soll. Die Latenzzeit für bewusste Augenbewegungen, also das bewusste Nachführen eines gesehenen Stimulus, beträgt etwa 250 ms (Norden 1989).

Zusammenfassend ist die Wahl einer Darbietungszeit von 200 ms sinnvoll, da sie unter der Latenzzeit durch den Stimulus induzierter Sakkaden liegt, der Konzentration eher förderlich ist und sich offenbar auch bei vielen anderen Perimetern bewährt hat. Die Stimulusgröße hingegen ist ein probates Mittel, den beschränkten Messbereich des Gerätes an die Anforderungen anzupassen.

4.3.2. Adaptation und skotopische Grenzen des MP1

Die standardmäßige Hintergrundhelligkeit des MP1 von 1,27 cd/m² wird als hellmesopischer Bereich bewertet und entspricht den Standardeinstellungen von weiteren Perimetern, z.B. Octopus 500 und 900, Haag-Streit AG, Schweiz.

Aufgrund der Bauweise eines LC-Displays ist es nicht möglich, die Hintergrundhelligkeit im Gerät auszuschalten – es benötigt immer eine Grundhelligkeit zur Darstellung. Leuchtdichten unter der Standard-Hintergrundhelligkeit sind technisch nicht möglich.

Gerne wird übersehen, dass auch nahes Infrarotlicht vom Menschen bei entsprechender Stärke durchaus noch wahrgenommen wird. Die Infrarotkamera beeinflusst den subjektiv wahrgenommenen Hintergrund, da sie mit Lichtstrahlung im nahen Infrarotbereich arbeitet (ca. bei 800 nm).

Die Verwendung jeglicher optischer Filter außerhalb des Korpus des MP1 beeinflusst zwangsläufig nicht nur den Stimulus, sondern auch den vom LC-Display erzeugten Hintergrund sowie das Infrarotlicht der Kamera. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, dies durch Anheben der Hintergrundhelligkeit zu kompensieren. Wegen der diesbezüglich unflexiblen Software und weil hierdurch der Messbereich trotzdem weiter eingeschränkt würde, war dies jedoch kein gangbarer Weg. Bei der Verwendung von optischen Filtern musste somit die Absenkung der Hintergrundhelligkeit in Kauf genommen werden. Der Messbereich wird zwangsläufig auf eine andere Adaptationsstufe verschoben, wobei sich weder die Messbereichsbreite noch der darstellbare

Kontrast verändern. Dies gilt sowohl für die in dieser Arbeit verwendeten Filter als auch für die Modifikation im Inneren des MP1 von Crossland und Mitarbeitern (2011).

Da die Infrarot-Kamera des Systems weniger effektiv adaptiert als die menschliche Netzhaut, ein ausreichendes Infrarotbild aber Grundvoraussetzung für das Eye-Tracking-System ist, wird das Steigern der Infrarotbeleuchtung bei durch Filter reduzierter Umfeldleuchtdichte als zartroter Hintergrund wahrgenommen. Aus Studien ist bekannt, dass auch ein roter Hintergrund die Stäbchen adaptiert (Hess et al. 1990). Eine Steigerung über das hier vorgestellte Maß bis in den Bereich der absoluten Dunkeladaptation ist mit dem Gerät ohne gleichzeitige Änderung der Infrarotkamera nicht vorstellbar. Daraus resultiert, dass mit dem MP1 jegliche Messungen bis maximal in den tief-mesopischen Bereich durchführbar sind, hierfür jedoch der Kontrast des MP1 nicht ausreicht, um mit mittleren Stimulusgrößen (Goldmann III) noch messen zu können (*Abschnitt 3.8, Seite 66*). Zwangsläufig muss die Stimulusgröße auf mindestens Goldmann IV bzw. V angehoben werden, um vom augengesunden Probanden gesehen werden zu können (Prinzip der räumlichen Summation, *Abschnitt 1.4, Seite 11*). Hierdurch verringert sich jedoch auch die Ortsauflösung, d.h. die Untersuchung wird ungenauer (*Abschnitt 3.8, Seite 66*).

Bei skotopischen noch mehr als bei photopischen Messungen muss ausgeschlossen werden, dass das Fixationsobjekt bzw. die Objekte die Messergebnisse verfälschen. Dies kann über zwei Mechanismen geschehen: durch Überlappung mit den Stimuli oder durch lokale Adaptation (Springer et al. 2004).

Häufig wird bei Standarduntersuchungen ein zentrales Kreuz als Fixationsobjekt verwendet. Schwierig wird es, wenn dieses Kreuz die Stimuli überlagert. Dies führt dazu, dass statt eines Bildpunktes für das Kreuz ein unter Umständen dunklerer Bildpunkt als Teil des Stimulus auftritt. Der Proband erkennt dann nicht den helleren Stimulus, sondern den Helligkeitsabfall des Fixationsobjektes und signalisiert entsprechend „ja, gesehen“. Ein zu helles oder zu breites Kreuz kann jedoch auch die räumlich summierenden Neurone adaptieren, so dass die gemessene LUE hierdurch absinkt.

Die Verlässlichkeit der Untersuchung kann nach Springer und Mitarbeitern (2004) erhöht werden, wenn Fixationsobjekte die Stimulipositionen aussparen. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit ein spezielles Fixationsobjekt entwickelt (*Abb. 20, Seite 36*). Einerseits wurde es über die Diagonalen erweitert, um auch bei unterschiedlichen

Größen eines Zentralskotoms (physiologisch unter skotopischen Bedingungen) ein genügend großes Fixationsobjekt zu haben. Es ermöglicht hierdurch eine sichere Fixation. Andererseits wurde eine Überlagerung mit den dargebotenen Stimuli durch für Stimulusgröße Goldmann III ausreichend große Lücken vermieden. Eine fehlerhafte, lokale Adaptation durch die Fixationsmarke wurde mithilfe des Experimentes aus *Abschnitt 3.6, Seite 64* ausgeschlossen: Die gemessenen Abweichungen der LUE liegen im Rahmen der normalen Variabilität bei Wiederholungsuntersuchungen (Chen et al. 2009). Die deutlich reduzierte Fixationsgenauigkeit des Probanden spricht gegen die Verwendung des kleinen Fixationsobjektes (*Abb. 47, Seite 65*) in weiteren Messreihen.

Lediglich für tief-mesopische Messungen erwies sich das neue Fixationsobjekt als zu klein, da es vom auftretenden physiologischen Zentralskotom nahezu vollständig „geschluckt“ wird – es wurde auf vier exzentrische Kreuze umgestellt, wodurch die Fixationssicherheit im Vergleich zum kleineren Fixationsobjekt jedoch abnahm (*Abb. 50, Seite 67*).

4.3.3. Eye-Tracking

Das MP1 verwendet ein Eye-Tracking-System mit einer Erneuerungsrate von 25 Hz – alle 40 Millisekunden werden Ausschnitte des aktuellen Videobildes mit dem Referenzbild (Region of interest, ROI) verglichen, um den Präsentationsort der Stimuli der aktuellen Netzhautposition anzupassen. Das System erfordert eine hohe Qualität der Videobilder. ROI niedriger Qualität können dazu führen, dass der Eye-Tracker die richtige Position verliert oder fälschlich eine andere Position annimmt und dann Stimuli an einer falschen Netzhautstelle mit entsprechenden Fehlern projiziert werden. Die in dieser Arbeit verwendeten Filter beeinflussen die Infrarot-Kamera kaum, so dass eine hohe Abbildungsqualität erreicht werden konnte. Das Kippen des Filters (*Abschnitt 3.2, Seite 52*) vermied störende Reflexe, welche das Videobild zusätzlich hätten stören können.

Die oben aufgeführten Fehler sind außerdem größtenteils durch den Untersuchenden kontrollierbar, da er die tatsächliche Fundusposition auf dem Untersuchungsbildschirm mit verfolgen kann. Bei einer häufig fehlerhaften Zuordnung der ROI sollte die laufende Untersuchung unterbrochen und notfalls verworfen werden. Dies war bei der vorliegenden Arbeit jedoch bei keinem Probanden oder Patienten der Fall.

Während des Eye-Trackings passt das MP1 die Positionen der einzelnen Stimuli an, falls der Untersuchte die Fixationsposition innerhalb der Darbietungszeit wechselt (*Abschnitt 2.5, Seite 35*). Bei einer relativ instabilen oder instabilen Fixation kann es passieren, dass das Nachführen der Stimuli innerhalb der Darbietungszeit als eine Bewegung des Stimulus durch den Untersuchten wahrgenommen wird. Die Grenzen der einzelnen Stimuli können miteinander verschwimmen, denn innerhalb einer kurzen Latenzzeit können so unterschiedliche Bereiche eines rezeptiven Feldes gereizt werden und damit das Gesamtsignal senken. Die an dieser Position gemessene LUE kann dadurch fälschlicherweise zu niedrig gemessen werden und es entsteht eine ungenaue LUE-Verteilung über der gesamten gemessenen Netzhaut (*Abb. 53, Seite 70*). Dies könnte eine mögliche Erklärung für die zu niedrig gemessenen medianen LUE bei den Patienten mit molekulargenetisch gesicherter Achromatopsie und Blauzapfen-Monochromasie sein (*Abb. 54, Seite 71*), obwohl in parazentralen und peripheren Bereichen keine Änderung zu den augengesunden Probanden zu erwarten war.

4.3.4. Adaptationszeit

Vor Beginn der Untersuchung mit einem Hintergrundlicht von $1,27 \text{ cd/m}^2$ reicht laut Midena und Mitarbeitern eine Adaptationszeit von etwa 2 - 5 Minuten an die gedimmte Raumhelligkeit aus (Midena et al. 2007). Vor der Messung unter mesopischen Bedingungen sollte eine Adaptationszeit von 5 – 10 Minuten nicht unterschritten werden (Midena et al. 2007).

Das Untersuchungsprotokoll sah einen nahtlosen Aufenthalt im Untersuchungsraum vor, so dass eine zusätzliche Adaptationszeit zwischen den Einzeluntersuchungen nicht notwendig war bzw. durch die Erholungszeiten bereits ausreichend abgedeckt wurde.

Für die tief-mesopische Messung wurde der Proband in einer Dunkelkammer für 45 Minuten dunkeladaptiert. Dies entspricht der gängigen Dunkeladaptation für elektrophysiologische Untersuchungen. Auch hier wurden alle Untersuchungen bei einem nahtlosen Aufenthalt im dunklen Untersuchungsraum durchgeführt, so dass zwischen den Einzelmessungen keine zusätzliche Adaptationszeit benötigt wurde.

4.4. Einfluss der Stimulusgröße

Ein Stimulus der Größe Goldmann III ist der Referenzwert bei Gesichtsfelduntersuchungen und wird häufig standardisiert angewendet (Midena 2007), (Rohrschneider et

al. 2008), (Schiefer et al. 2005b). Vermutlich liegen deshalb allen aktuell (Stand 04.2012) über PubMed zugänglichen Studien über das MP1 diese Einstellung, inkl. der von Midena et al. (Midena et al. 2010) erhobenen Normwerte, zugrunde.

Im Abschnitt 2.1, Seite 28 wurde dargestellt, dass die Helligkeit der Stimuli durch die technische Ausrüstung des MP1 nur um den Faktor 100 (20 dB) reduziert werden kann. Daher ist es mit dem MP1 und den oben genannten Stimulusparametern nicht möglich, Schwellen bei augengesunden Probanden zu bestimmen, da sämtliche augengesunde Probanden mühelos die 20 dB Grenze erreichen. Versucht man es trotzdem, entsteht ein Plateau gleicher zentraler LUE, das wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt der Physiologie nicht entspricht. Die von Midena und Mitarbeitern (2010) veröffentlichten Daten konnten weder in der klinischen Routine, noch bei einer systematischen Messung in dieser Arbeit nachvollzogen werden. Die bisher publizierten Normwerte können daher nicht als Anhaltspunkt zur Beurteilung von Pathologien herangezogen werden.

Ausgehend vom ermittelten Unterschied zwischen den Stimulusgrößen Goldmann II und Goldmann I (*Abschnitt 3.1, Seite 45*) kann man die eigentliche mediane LUE bei Stimulusgröße Goldmann III auf 28 dB im Zentrum der Netzhaut und 23 dB bei 10° Exzentrizität schätzen.

Nach den Gesetzen der räumlichen Summation von Ricco und Piper (*Abschnitt 1.4, Seite 11*) lässt sich die empfundene Helligkeit durch eine Änderung der Stimulusfläche beeinflussen. Der Faktor der Schwellenänderung für die Stimulusgröße Goldmann III zu Goldmann II beträgt 2 bis 3 dB und für die Stimulusgröße Goldmann II zu Goldmann I 4dB.

Eine Verkleinerung der Stimuli auf Goldmann II ergab nur noch in den zentralen 6° ein LUE-Plateau. Die mediane LUE nimmt zur Peripherie hin jedoch kontinuierlich ab und kann ab einer Exzentrizität von 8° beurteilt werden. Für die klinische Routine bedeutet dies, dass milde parafoveale Ausfälle (Zone am Rand des verwendeten Messbereichs) so sensitiv erfasst werden können.

Mit der Stimulusgröße Goldmann I fand sich kein zentrales Plateau der medianen LUE mehr (*Abschnitt 3.1.3, Seite 49*). Vielmehr fiel diese zur Peripherie hin kontinuierlich ab, wie dies aus Veröffentlichungen von (Aulhorn und Harms 1972) und (Johnson et al. 1978) bekannt ist. Dadurch bestätigte sich, dass Messungen, die mit größeren Stimuli Plateaus im Bereich des oberen Messbereichs angeben, mit an Sicherheit grenzender

Wahrscheinlichkeit rein technisch begründet und für eine Normwertbasis unbrauchbar sind.

Für die klinische Routine wäre ein verändertes Untersuchungsprotokoll interessant, welches die Stimulusgrößen dynamisch variiert. Sobald die niedrigste Helligkeitsstufe bei einer Stimulusgröße (also 20 dB) vom Untersuchten erreicht wird, sollte die Stimulusgröße verringert werden, bis ein endgültiger Wert (also die Schwelle) erreicht ist. Ohne Modifikation des Untersuchungsprotokolls ist derzeit ein „Suchtest“ mit Stimulusgröße Goldmann I denkbar, welcher geringe Absenkungen der Empfindlichkeit der Netzhautmitte detektieren kann. Bei bereits bekannt erkrankten Patienten ist es möglich auf Goldmann II oder Goldmann III umzustellen, damit ein genügend großer Spielraum im Bezug auf die hellen Stimuli (also Richtung 0 dB) für Verlaufsuntersuchungen zur Verfügung steht.

4.5. Vorteil / Nachteil der externen Filterhalterung

Die Filterhalterung, die in der vorliegenden Arbeit entwickelt wurde, ermöglicht es, das MP1 schnell und kostengünstig nachzurüsten. Für die Modifikation sind keine besonderen Vorkenntnisse notwendig, Montage und Demontage sind einfach und können innerhalb einer Untersuchungssitzung (z.B. zwischen Einzelmessungen eines Patienten) erfolgen.

Die in der vorliegenden Arbeit ausgewählten Filter oder Filterkombinationen erweitern die Einsatzmöglichkeiten des MP1: Durch ihren Einsatz wird ein Testen im mesopischen und tief-mesopischen Bereich möglich bzw. durch Änderung der spektralen Emission (blaue Stimuli) sinnvoll erweitert. Die Funduskontrolle, der Hauptvorteil des MP1, wird bei der geschilderten Wahl der Filter nicht relevant beeinträchtigt. Trotzdem lässt es sich nicht vermeiden, dass der Filter den Lichtweg für die Infrarotkontrolle zweimal beeinträchtigt: im Beleuchtungsstrahlengang und im Beobachtungsstrahlengang. Insofern würde der Einbau von Filtern vor dem LC-Display, wie dies von Crossland und Mitarbeitern (2011) realisiert wurde, technische Vorteile bieten. Ein viel wichtigerer Verbesserungsvorschlag wurde bereits mündlich an den Service des Herstellers herangetragen: die Möglichkeit, blaue Stimuli direkt mit dem Display zu erzeugen. Es bleibt unverständlich, warum primär rote, aber nicht blaue Stimuli zur Verfügung stehen und warum dies auch nicht durch ein Update der Software nachträglich möglich war.

Durch die geringe Transmission des visuellen Lichts (VIS) ist bei aufgesetztem Filter keine Fundusfotografie mehr möglich. Für eine Überlagerung der Untersuchungsergebnisse mit einem Farbfoto der Netzhaut muss das Foto entweder vor der Untersuchung aufgenommen oder nach der Untersuchung die Filterhalterung vom MP1 abgenommen werden. Dies beeinträchtigt jedoch nur den Bedienkomfort und in keinster Weise die Genauigkeit der Untersuchung, da die Überlagerung von den Untersuchungsergebnissen mit dem Farbfoto immer erst im Anschluss an die eigentliche funduskontrollierte Untersuchung erfolgt.

4.6. Mesopische Messung

4.6.1. Bedeutung des mesopischen Adaptationszustands für den Alltag

Die Definition des mesopischen Bereichs variiert. Die CIE geht davon aus, dass der rein photopische Bereich erst bei einer Leuchtdichte $>10^2$ cd/m² beginnt, der rein skotopische Bereich dagegen bei Leuchtdichten $<10^{-3}$ cd/m² (CIE (Commission Internationale de l'Éclairage) 1978), (CIE (Commission Internationale de l'Éclairage) 1983). Der mesopische Bereich fungiert dabei als ein „Lückenfüller“ zwischen den Grenzen des photopischen und skotopischen Helligkeitsbereichs.

Im Alltag ist mesopisches Sehen von großer Bedeutung, besonders Verkehrsteilnehmer, Autofahrer wie Fußgänger, sind bei Dämmerung und Nacht einem sehr großen Dynamikbereich an Leuchtdichten ausgesetzt und stoßen an ihre physiologischen Grenzen. Die Vermessung realer Verhältnisse im Verkehr zeigt, dass unter photopischen Verhältnissen Leuchtdichten zwischen 100 cd/m² (z.B. Tunneleinfahrt) und 13.000 cd/m² (weißes Gebäude bei Sonnenlicht) auftreten können (Lachenmayr et al. 1994). In der Dämmerung und bei Nacht, welche für den Straßenverkehr als mesopische Verhältnisse gelten (Lachenmayr 2003), treten noch extremere Leuchtdichteunterschiede auf. So hat eine unbeleuchtete Fahrbahn eine Leuchtdichte von 0,01 cd/m², entgegenkommendes Scheinwerferlicht kann jedoch bis zu 11.000 cd/m² aufweisen (Lachenmayr und Lund 1989).

Im Unterschied zu reinem skotopischen und reinem photopischen Sehen, bei denen jeweils die Detektion nur über ein Photorezeptorsystem wirksam läuft, überlappen sich die Arbeitsgebiete beider Systeme im mesopischen Bereich. Im skotopischen Bereich basiert die Lichtwahrnehmung ausschließlich auf dem Stäbchensystem, das nur auf die

Anzahl der Photonen reagiert. Die Wellenlänge des Lichts beeinflusst nur die Wahrscheinlichkeit der Photonenabsorption. Da das Stäbchensystem „farbenblind“ ist, ist eine Änderung der Wellenlänge zur Intensitätsänderung kongruent (*Abb. 14, Seite 22*).

Im photopischen Bereich wird die Lichtwahrnehmung ausschließlich durch das Zapfensystem vermittelt. Drei unterschiedliche Sehpigmente definieren die Blau-, Grün- und Rotzapfen (*Abschnitt 1.2, Seite 2*). Nur unter bestimmten Voraussetzungen lässt sich auch für diesen Adaptationszustand eine Spektralkurve $V(\lambda)$ messen. Verschiedene chromatische Adaptationszustände verändern jedoch diese Kurve (de Vries 1948), (Eisner und MacLeod 1981), (Stockman et al. 1993).

Aus den oben genannten Erläuterungen folgt, dass im photopischen und somit auch im mesopischen Adaptationsbereich für jede Messbedingung eine eigene Lichtempfindlichkeitsfunktion entsteht und dies bei einem Vergleich von Messbedingungen unbedingt beachtet werden muss. Die skotopische Funktion verändert sich hingegen nicht.

Mesopisches Sehen und Messungen im mesopischen Bereich sind komplex, weil sich nicht nur Zapfen und Stäbchen in ihren direkten Antworten auf Lichtreize unterscheiden (Baylor 1987), sondern auch die nachgeschaltete Verarbeitung (Sharpe und Stockman 1999). Mesopische Lichtsensitivität kann nicht als eine einfache Summe der Antworten beider Photorezeptorsysteme betrachtet werden.

Dies erschwert die Interpretation der gemessenen Daten „Mesopisch Weiß“, „Mesopisch Rot“ und „Mesopisch Blau“. Bei der Beurteilung der Anteile der Zapfen- und Stäbchenantworten kann immer nur von einer relativen Annäherung an die einzelnen Photorezeptorsysteme ausgegangen werden.

4.6.2. Unsicherheit über den wahren Einfluss des Hintergrundes

Bei der Verwendung unterschiedlicher Filter (SCHOTT RG780 und BG3) wird neben den Stimuli auch der Hintergrund in der für den Filter charakteristischen Art verändert. Während RG780 über alle Bereiche des visuellen Lichts (VIS) eine gleichmäßige Reduktion der Leuchtdichte gewährleistet, der Hintergrund also weiß bleibt, beschneidet der BG3 den langwelligen Bereich des Spektrums. Die Messungen „Mesopisch Rot“ gegen „Mesopisch Blau“ sind somit nur bedingt miteinander vergleichbar, da sie vor unterschiedlichen Hintergründen aufgenommen wurden.

Unterschiedliche Hintergründe bedingen aber, wie oben erwähnt, auch unterschiedliche Adaptationszustände der Netzhaut und somit auch unterschiedliche Voraussetzungen für die gemessenen LUE.

Crossland und Mitarbeiter und Birch und Mitarbeiter diskutieren die Hintergrundproblematik bei ihren Messungen nicht (Crossland et al. 2011), (Birch et al. 2011), obwohl auch sie zwei verschiedene Filter in den Messungen „Rot“ und „Blau“ verwenden. Dieses Problem bleibt so lange bestehen, wie der Hersteller keine getrennte Ansteuerung der blauen Bildpunkte ermöglicht.

Ein leider von diesen wie auch in der gesamten bisherigen Literatur vernachlässigter wichtiger Einflussfaktor bei Messungen unter reduzierter Umgebungshelligkeit ist die Infrarotbeleuchtung. Für mesopische wie für tief-mesopische Messungen muss die Infrarotkamera ungehindert messen können, da ansonsten der interne Eye-Tracker des MP1 versagt. Die hierbei auftretende und von den Probanden wahrgenommene Infrarotbeleuchtung wird stärker wahrgenommen, je dunkler der eigentliche Hintergrund durch den Filter gemacht wird. Diese Infrarotbeleuchtung hat einen bisher noch nicht quantifizierbaren Einfluss auf die LUE.

4.6.3. Weiße Stimuli

Die unter mesopischen Bedingungen eingesetzten „weißen“ Stimuli entstehen aus blauen, grünen und roten Bildpunkten und bewirken eine Mischantwort von Zapfen (und ggf. Stäbchen), die in der Summe als „Weiß“ empfunden werden. Im Rahmen der Adaptation an dunklere Umgebung tritt eine Verschiebung des Maximums der Lichtempfindlichkeit von 555 nm in Richtung des Empfindlichkeitsmaximums der Stäbchen bei 507 nm und damit in den blauen Bereich auf (*Abschnitt 1.7, Seite 19*). Dies wird im Rahmen von Helligkeitsmessungen durch einen Wechsel auf die $V'(\lambda)$ -Kurve berücksichtigt. Der Übergang ist jedoch fließend und eine definitive Angabe der subjektiven Helligkeit für mesopische Helligkeiten entsprechend kompliziert (Stockman und Sharpe 2006).

Kompliziert wird dies durch zusätzliche Änderung der relativen Rezeptordichte. In der Summe führen diese Unterschiede zu einer im Photopischen messbare LUE-Spitze (*Abb. 33, Seite 52*), die sich im Skotopischen zu einer deutlichen zentralen Senke verändert (*Abb. 50, Seite 67*). Die mesopische Messung (*Abb. 39, Seite 58*) zeigt den fließenden Übergangsbereich zwischen den beiden Adaptationszuständen.

Die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse stimmen erfreulich gut mit Messungen von Aulhorn & Harms und Johnson und Mitarbeitern (Aulhorn und Harms 1972), (Johnson et al. 1981) überein (*Abb. 8 und Abb. 9, Seite 15*). Die zur Parafovea wieder ansteigende Sensitivität ist wahrscheinlich durch eine erhöhte Empfindlichkeit der Stäbchen vermittelt und entspricht physiologischen Verhältnissen. Die feinere Ortsauflösung des MP1, besonders im Bereich der Fovea, führt wahrscheinlich dazu, dass die foveale Einsenkung bereits bei höheren Hintergrundhelligkeiten registriert werden kann, als dies mit konventionellen Perimetern möglich war.

4.6.4. Differenzierung der Empfindlichkeit von Zapfen und Stäbchen

Mit roten noch deutlicher als mit weißen Stimuli (Kombination aus Rot, Grün und Blau) misst man ein deutliches Empfindlichkeitsmaximum in der Fovea mit zur Peripherie hin rasch abfallender Sensitivität (*Abschnitt 3.5, Seite 55*).

Unter der Annahme der bevorzugten Wahrnehmung durch Zapfen ist dies unmittelbar mit der physiologischen Dichte der Zapfen (und der von ihnen mit Signalen versorgten Bipolarzellen) begründbar.

Parazentral zwischen 4° und 10° unterscheidet sich die Schwelle für „Mesopisch Weiß“ und „Mesopisch Rot“ im Mittel um 9,6 dB, während die Konfidenzintervalle der Mediane der jeweiligen Zentren deckungsgleich sind (*Abb. 43, Seite 61*). Dieser Unterschied kann bei sonst identischen Messbedingungen nur durch das zusätzliche grüne und blaue Licht im weißen Stimulus erklärt werden. Dieses Licht wird von Stäbchen relativ besser gesehen als von Zapfen (vgl. $V(\lambda)$ und $V'(\lambda)$). Die zusätzlich getesteten molekulargenetisch gesicherten Patienten mit Achromatopsie zeigen im parazentralen Bereich ebenfalls nahezu gleich hoch gemessene LUE und belegen somit die in diesem Bereich stattfindende Stäbchendetektion. Wie in *Abschnitt 3.9, Seite 68* bereits beschrieben, ist die mediane LUE bei den Patienten niedriger, als bei augengesunden Probanden. Dies kann jedoch nicht durch ein empfindlicheres Zapfensystem erklärt werden, da es auf rote Stimuli empfindlicher reagiert. „Mesopisch Rot“ zeigt aber einen deutlichen Abfall der LUE zur Peripherie hin, welche auch noch deutlich unter der gemessenen Empfindlichkeitsgrenze bei „Mesopisch Weiß“ liegt.

Die Verteilung entspricht der physiologischen Zellverteilung (*Abb. 3, Seite 6*) der Zapfen und steht im deutlichen Gegensatz zu der Messung mit weißen Stimuli. Weiße und rote Stimuli wurden mit dem gleichen Filter (RG780) gemessen, so dass sich die unterschiedlichen Empfindlichkeiten auch direkt miteinander vergleichen lassen.

Für „Mesopisch Blau“ ist die zentrale Empfindlichkeit erheblich geringer. Die LUE steigt zur Peripherie deutlich an und erreicht den höchsten Wert bei 6°. Die Konfidenzintervalle weiter peripher folgender Mediane überschneiden sich, so dass hier von etwa gleichen Werten auszugehen ist (*Abb. 46, Seite 64*).

Die hohe Empfindlichkeit der Stäbchen für kurzweilige Stimuli manifestiert sich im deutlichen Abfall zu den zentralen 2°, die laut Anatomie stäbchenfrei sind. Durch die hohen LUE-Werte in der Peripherie ist dieser Test auch für Patienten mit Stäbchenbeteiligung gut einsetzbar.

Die Mediane in „Mesopisch Rot“ liegen sehr nah an der Grenze darstellbarer Helligkeiten, so dass kein vollständiges Bild des LUE-Verlaufs möglich ist. Die Tendenz der gemessenen Ergebnisse ist jedoch bis 8° gut zu erkennen. Bereits milde Ausfälle in diesem Bereich könnten jedoch nicht mehr erkannt werden.

Um diesem Problem zu begegnen, kann räumliche Summation ausgenutzt und der Stimulus entsprechend *Abschnitt 1.4, Seite 11* vergrößert werden. Kurze Versuchsreihen mit 5 Probanden ergaben die in *Abb. 49, Seite 66* dargestellten Verteilungen der medianen LUE.

Eine Verdopplung der Stimulusfläche von Goldmann III auf IV wirkt sich als Steigerung der gemessenen LUE um 2 dB für rote Stimuli bzw. 3-4 dB für blaue Stimuli aus. Da 3 dB einer effektiven Halbierung der Intensität gleichkommen, entspricht der Unterschied für blaue Stimuli einer vollständigen Summation, d.h. das visuelle System nutzt den vollständigen Lichtstrom auf die Netzhaut aus. Eine deutlichere Steigerung der medianen LUE ist bei Verdopplung der Stimulusfläche von Goldmann IV auf V zu vermerken, nämlich 4 dB für rote Stimuli und 7 dB für blaue Stimuli. Dies hängt vermutlich von einer höheren Ratewahrscheinlichkeit bzw. größeren Bereitschaft der Probanden ab große Stimuli mit „ja, gesehen“ zu quittieren.

Für „Mesopisch Rot“ bietet Stimulusgröße Goldmann V im Vergleich zu Goldmann IV und III den größten Spielraum für die verwendeten Untersuchungsbedingungen, um Störungen der retinalen Empfindlichkeit messen zu können. Hierbei geht jedoch die genaue Ortsauflösung verloren, da der Stimulus Goldmann V einen Durchmesser von 103' hat (*Tabelle 7, Seite 31*). Auch für Messungen mit blauen Stimuli im mesopischen Bereich kann ein größerer Stimulus (Goldmann IV) ohne Erreichen eines LUE-Plateaus genutzt werden. Auch hierbei ist die schlechtere Auflösung aufgrund der größeren Stimulusfläche zu beachten.

Eine Messung im tief-mesopischen Bereich (*Abschnitt 3.8, Seite 66*) ergab im Vergleich zur mittel-mesopischen Messung keinen Vorteil. Die Durchführung der Untersuchung ist wegen der notwendigen, längeren Dunkeladaptation des Patienten und Dunkelvorbereitung des MP1 (Restlichtabschottung) wesentlich komplizierter und daher zeitintensiver. Da sich die Dynamik des Messbereichs des MP1 durch das Absenken des Hintergrundes nicht erweitert, reichen die dargebotenen Stimulushelligkeiten von Goldmann III im tief-mesopischen Bereich nicht aus, um vom Probanden gesehen zu werden. Es ist notwendig, auf größere Stimuli (z.B. Goldmann V), siehe *Abschnitt 3.8, Seite 66*, auszuweichen, was eine schlechtere Ortsauflösung der gemessenen LUE nach sich zieht. Wegen des noch immer mesopischen Hintergrundes misst man hier lediglich eine weitere, jedoch verschobene, Lichtempfindlichkeitskurve gemischter Zapfen- und Stäbchenantworten. Der von Crossland et al. (2011) verwendete Filter (2.0 log Neutraldichtefilter) senkt die Hintergrundhelligkeit des MP1 auf $0,0127 \text{ cd/m}^2$ (Crossland et al. 2011), also in einen tief-mesopischen Bereich, da der rein skotopische Bereich erst unter $0,001 \text{ cd/m}^2$ beginnt. Durch diese Einstellungen mussten die Autoren auf Stimulusgröße Goldmann V ausweichen (Crossland et al. 2011). Die in der vorliegenden Arbeit angewandte Lösung, nämlich externe optische Filter mit höherer Transmission, bietet bei gleicher Aussagekraft in Bezug auf Detektion des jeweiligen Stimulus durch Zapfen oder Stäbchen eine bessere Ortsauflösung, da kleinere und damit lokalisatorisch genauere Stimuli (Goldmann III) verwendet werden können.

4.7. Asymmetrie des Gesichtsfeldes

In vorhergehenden Studien (ältere Messungen sind immer auf das Gesichtsfeld bezogen) (Benda et al. 1997), (Brenton und Phelps 1986), (Casson et al. 1993), (Dietrich et al. 1999), (Heijl et al. 1987), (Katz und Sommer 1986), (Heijl et al. 1987), (Rutishauser et al. 1989) wurde berichtet, dass das untere Gesichtsfeld (obere Netzhauthälfte) eine höhere LUE aufweist als das obere Gesichtsfeld (untere Netzhauthälfte). Curcio und Mitarbeiter fanden eine höhere Ganglienzelldichte in der oberen Netzhauthälfte als in den unteren Anteilen (Curcio und Allen 1990). Eine Übersicht zur Literatur findet sich in *Tabelle 21*.

Benda und Mitarbeiter, Schwabe und Mitarbeiter und Dietrich und Mitarbeiter geben Unterschiede zwischen den nasalen und temporalen LUE der Netzhaut an (Benda et al. 1997), (Schwabe et al. 2001). Sie beschrieben, dass bis zu einer Exzentrizität von 20°

die nasale LUE höher als die temporale ist. Diese Empfindlichkeiten sind konkordant zu der von Curcio und Mitarbeitern beschriebenen höheren Ganglienzelldichte in den nasalen Anteilen der Retina (Curcio und Allen 1990).

Tabelle 21 Publikationen zur möglichen Asymmetrien im gemessenen Gesichtsfeld

Autoren	Jahr	Gerät	Testmethode	Probanden	Erkenntnisse
Dietrich et al.	1999	Kampimeter	30° mit 74 Testpunkten	n=72 (12-70 J.)	Inferiores Gesichtsfeld empfindlicher als superiores; nasales Gesichtsfeld empfindlicher als temporales
Benda et al.	1997	Statische Perimetrie			Gemessene nasale LUE ist höher als die temporale
Casson et al.	1993	Temporal modulation perimetry	Flicker-Sensitivität	n=43 (20-75 J.)	Reduktion der Sensitivität im Alter; inferiore retinale gegenüber superioren Sensitivität höher
Katz und Sommer	1986	Automatische statische Perimetrie	Rasterperimetrie über 30°	n=81 (20-78 J.)	Deutliche LUE-Reduktion ab Alter von 60 J.; besonders deutlich im oberen Gesichtsfeld
Curcio und Allen	1990	Histologische Analyse	Räumliche Verteilung der Ganglienzellen		Nasale Anzahl der Ganglienzellen um 300% höher als temporale Anzahl; superior mehr als inferior um 60%
Springer et al.	2006	MP1	21°x12° (40 Stimuli)	n=31	Gemessene obere retinale LUE niedriger als die untere
Rutishauser et al.	1989	Octopus automatischer Perimeter	Programm J0	n=137	Stärkere Abnahme der LUE in der unteren mittleren Peripherie als der oberen
Heijl et al.	1987	Humphrey Field Analyzer	30-2 Programm	n=140 (20-80 J.)	Milde Abnahme der LUE der unteren Netzhaut

Aus den Kumulativbildern der MP1-Messungen (*Abb. 25, Abb. 28, Abb. 31, ab Seite 46*) ist ersichtlich, dass die LUE in den oberen Anteilen der Retina abnimmt (unteres Gesichtsfeld). Dies wurde bereits in anderen Studien mit dem MP1 beschrieben (Springer et al. 2006), stimmt jedoch mit den oben benannten Studien nicht überein. Eine mögliche Erklärung ist eine gering inhomogene Ausleuchtung des LC-Displays des MP1 (Springer et al. 2006), was jedoch innerhalb dieser Arbeit nicht geprüft werden konnte.

4.8. Anteil der Zapfen- und Stäbchendetektion

Im Alltag wird der Wechsel zwischen zapfen- und stäbchenvermitteltem Sehen subjektiv selten bemerkt. Am auffälligsten ist noch das physiologische Zentralskotom für lichtschwache Sterne am Nachthimmel. Aber auch das reduzierte Farbsehen in der Dämmerung ist hierdurch bedingt – nur Rot-Töne werden als solche wahrgenommen.

Die Untersuchung der 4 Patienten mit molekulargenetisch gesicherter Achromatopsie und des Patienten mit molekulargenetisch gesicherter Blauzapfen-Monochromasie demonstrieren den großen Unterschied beider Systeme. Bei der Messung mit „Mesopisch Rot“ und „Mesopisch Weiß“ zeigt sich eine deutliche Minderung der zentralen LUE im Vergleich zu augengesunden Probanden (*Abb. 54 Ach MW und Ach MR, Seite 71*). Für diese Messbedingungen wird bei Normalpersonen von einer gemischten Detektion durch Zapfen und Stäbchen ausgegangen. Bei Achromaten besteht jedoch allenfalls eine minimale Restfunktion der Zapfen. Dies korreliert mit der relativ deutlich reduzierten Empfindlichkeit. Im Gegensatz dazu steht die Messung mit „Mesopisch Blau“ (*Abb. 54 Ach MB, Seite 71*). Hier entsprechen die gemessenen Empfindlichkeiten denen der augengesunden Probanden, was sich wiederum durch die unbeeinträchtigten Stäbchen bei Achromatopsie erklären lässt.

Die Messungen mit den Achromaten verdeutlichen eindrücklich, wie groß der Vorteil bei zusätzlich funktionierenden Grün- und Rotzapfen ist: Er bedeutet einen Detektionsvorteil von mindestens 3 dB, der Differenz der augengesunden Probanden zur Messgrenze des MP1 in „Mesopisch Rot“. Aus den Daten der *Abb. 55, Seite 72* kann der tatsächliche relative Unterschied auf 15 dB geschätzt werden. Insofern kann mit roten Stimuli unter photopischen Bedingungen ein Empfindlichkeitsverlust der Zapfen bis zu diesem Betrag erkannt und gemessen werden.

Messungen an dem oben dargestellten Patientenkollektiv demonstrieren, dass auch unter mesopischen Adaptationsbedingungen durchgeführte Messungen mit kurzwelligen und langwelligen Stimuli sensitiv die Photorezeptortypen der Netzhaut differenziert untersuchen können.

4.9. Zusammenfassende Beurteilung

Eine skotopische Zweifarben-Perimetrie bzw. eine eindeutige Identifikation von Zapfen- und Stäbchenanteil ist mit dem vorhandenen MP1 trotz Modifikation nicht

möglich – wohl aber eine solche unter mesopischen Bedingungen. Diese entsprechen ohnehin eher Alltagssituationen von Patienten. In Bezug auf unterschiedliche Netzhautstörungen, welche einzelne Photorezeptorsysteme unterschiedlich stark betreffen, können so realistische Einschätzungen bezüglich der Konsequenzen getroffen werden. Eine zuverlässige Einschätzung der Zapfenfunktion gelingt z.B. mit der Messung „Photopisch Rot auf Rot“ bzw. „Mesopisch Rot“. Die Stäbchenfunktion kann mithilfe der Messung „Mesopisch Blau“ erfasst werden. Die vorgeschlagenen Untersuchungen verlängern die normale Untersuchung am MP1 um etwa 20 Minuten pro Auge, bieten jedoch einen erheblichen Zugewinn an diagnostischen Informationen.

Patienten mit diskreten fovealen oder parazentralen Skotomen profitieren von der Modifikation des MP1, da nun auch Frühstadien orts aufgelöst erfasst werden können. Tatsächliche Schwellenmessungen sind nun für unterschiedliche Stadien der Erkrankungen möglich. Besonders interessant könnte die objektive Funktionserfassung der Netzhaut für Patienten mit Frühstadien altersbedingter Makuladegeneration (AMD) sein. Es lohnt sich bei vermuteten milden Funktionseinbußen zunächst mit dem kleinsten Stimulus zu beginnen (Goldmann I) und den Messbereich mithilfe größerer Stimuli (Goldmann II und III) erst bei fortgeschrittenen Störungen zu erweitern. Die Messung mit einem kleineren Stimulus hat keine Auswirkung auf die Gesamtdauer der Messung.

Das MP1 ist weiterhin sehr gut zur Ermittlung von Verlaufsparemtern geeignet, da die Stimuluspräsentation an gleicher Netzhautstelle wiederholbar ist. Die Modifikationen mit Filtern bzw. Ausnutzung sämtlicher Einstellungen der Stimulusgrößen beeinflusst nur in einem sehr geringen Maße die Fixationskontrolle bzw. das Eye-Tracking. Somit wurde der Messbereich unter Standardbedingungen und unter mesopischer Adaptation erweitert, ohne die diagnostischen Vorteile des MP1 zu beeinträchtigen.

5. Zusammenfassung

Einleitung: Das MP1 (Nidek Technologies, Padua, Italien) ermöglicht eine Perimetrie unter Funduskontrolle mittels eines Infrarot-Fundusbildes und eines Eye-Tracking Systems. Erstes Ziel der Arbeit war, eine Modifikation zur Rezeptorsystem-Differenzierung nach dem Zweifarben-Perimetrie-Prinzip unter Wahrung des CE-Zeichens zu entwickeln. Beim Ansatz von Crossland und Mitarbeitern (2011) mit Eingriff in den Strahlengang wird die Schwelle unter dunkeladaptierten Bedingungen nur mit Stimulusgröße Goldmann V erreicht (räumliche Summation). Zweites Ziel war, für den weißen Stimulus eine echte Schwellenbestimmung zu entwickeln. Die in bisherigen Arbeiten (z.B. Midená et al. 2010) erhobenen Normwerte für Standardbedingungen Goldmann III, 200 ms stellen bei Werten um 20 dB keine Schwellenbestimmung dar, wie das unphysiologische Plateau der zentral gemessenen Werte zeigt.

Methoden: Die Filterung des Lichtes konnte ohne Eingriff in das Gerät und damit ohne Verlust der CE-0123 mithilfe einer neu entworfenen Filterhalterung erfolgen. Stimulus- und Hintergrundhelligkeit sowie Stimulusfarbe wurden durch einen Neutralschichtfilter bzw. Kurzpassfilter auf mesopisches Niveau von $0,18 \text{ cd/m}^2$ reduziert. Bei 22 augengesunden Probanden im Alter von 16 bis 49 J. wurde mit einem Punkteraster der hintere Pol an 55 Netzhautorten untersucht. Die Lichtunterschiedsempfindlichkeit (LUE) wurde mit 200 ms Goldmann III großen weißen, roten oder blauen Stimuli in einem abgedunkelten Raum gemessen. Zur besseren Unterscheidung des Einflusses des Zapfen- und Stäbchensystems auf die gemessenen Werte durchliefen zusätzlich 4 Patienten mit molekulargenetisch gesicherter Achromatopsie und 1 Patient mit Blauzapfen-Monochromasie das gleiche Programm. In Nebentests wurde der Einfluss von Stimulusgrößen Goldmann IV und V sowie eines kleineren Fixationsobjektes (Ausschluss einer Lokaladaptation) mit wenigen Probanden durchgeführt. Für die Unterscheidung des Einflusses der Stimulusgröße unter Standardbedingungen wurde die LUE bei normalem Hintergrund bei 22 Probanden mit jeweils Goldmann III, II und I (200 ms) gemessen.

Ergebnisse: Für rote Stimuli war für augengesunde Probanden die mediane LUE zentral am höchsten und sank nach peripher hin ab, bei Patienten mit Achromatopsie hingegen waren keine LUE mehr messbar. Die mediane LUE für blaue Stimuli war zentral signifikant niedriger als in der Peripherie, ebenso wie bei den Achromatopsie-Patienten. Die Messung mit weißen Stimuli ergab ein Mischbild der blauen und roten Messung,

bei Achromatopsie-Patienten war die zentrale Senke deutlicher erkennbar. Bei normalem Hintergrund und weißem Stimulus Goldmann III ergab sich an allen Messpunkten für augengesunde Probanden im Median ein LUE-Plateau von 20 dB. Mit Stimulusgröße Goldmann II betrug der Median in den zentralen 6° weiterhin 20 dB, bei 10° Exzentrizität sank er auf 16 dB. Mit Stimulusgröße Goldmann I war die maximale LUE zentral 14,5 dB, nach peripher sanken die Werte bis auf 9 dB. Die Ergebnisse stimmen gut mit Berichten von Aulhorn und Harms (1972) bzw. Johnson und Mitarbeitern (1981) zur Profilperimetrie ohne Funduskontrolle überein.

Diskussion: In Dunkelheit sind Stäbchen im blauen Spektrum ca. 100-fach empfindlicher als Zapfen (entspräche 20 dB). Da in den zentralen 2° der Netzhaut keine Stäbchen vorliegen, belegt das relative Zentralskotom für blaue (aber nicht rote Stimuli), dass bevorzugt Stäbchen stimuliert werden. Mit roten Stimuli spricht der Zentralgipfel für eine Detektion durch Zapfen. Zusätzliche Messungen mit Achromatopsie-Patienten bestätigen das unterschiedliche Antwortverhalten der beiden Photorezeptorsysteme auf die dargebotenen kurz- und langwelligen Reize. Durch geeignete Filterwahl ist es somit möglich, das Zapfen- und Stäbchensystem relativ selektiv zu untersuchen. Mit einer Modifikation durch Filter sind nur mesopische Messungen am vorhandenen Gerät realisierbar. Für skotopische Messungen reicht der Kontrast des internen LC-Displays nicht aus.

Unter photopisch-mesopischen Bedingungen weist die Netzhautempfindlichkeit einen Zentralgipfel auf. Dieser war in früheren Arbeiten zum MP1 nicht nachweisbar, da die physiologische Schwelle mit Standard-Parametern Goldmann III und 200 ms vom MP1 nicht erreicht wird - es entsteht ein Plateau, das dem dunkelsten noch präsentierbaren Stimulus entspricht. Da unter den gegebenen Bedingungen die räumliche Summation der Netzhautsignale wirksam ist, ist die physiologische Empfindlichkeit für kleinere Goldmann-Marken niedriger. Pathologien der Netzhautmitte werden früher detektiert, wenn primär mit diesen Marken gemessen wird. Für die klinische Routine wäre ein verändertes Untersuchungsprotokoll sinnvoll, welches die Stimulusgrößen dynamisch variiert. Ohne Modifikation des Untersuchungsprotokolls ist derzeit ein „Suchtest“ mit Stimulusgröße Goldmann I denkbar.

6. Summary

Introduction: The MP1 (Nidek Technologies, Padova, Italy) is a commercially available device for fundus-controlled measurement of the central visual field using an eye-tracking system. The first objective of this work was to expand the use of the MP1 to separate cone and rod function without modifying the CE marked device itself. The modification described by Crossland et al. (2011) to use the MP1 under darker conditions interferes with the light paths within the instrument. The second objective of this work was to develop a protocol that allows true threshold determinations for the central stimuli. The published standard values for retinal sensitivity under standard conditions (Goldmann III, 200 ms) (Midená et al. 2010) appear inadequate as a plateau is reached and no darker stimuli can be presented with the MP1. In this work standard conditions were expanded by using smaller stimuli to enable threshold determinations.

Methods: The modification was realised without interfering with the CE-0123 sign by using a newly developed filter holder. In brief, the light output of the MP1 was filtered in front of the objective lens. Stimuli and background-illumination were dimmed with a neutral density filter respectively short-pass filter to mesopic conditions of $\sim 0.18 \text{ cd/m}^2$. Twenty-two healthy subjects aged 16y to 49 y were investigated with a pattern covering 55 positions on the posterior pole of the retina. Thresholds were determined by presenting 26' (Goldmann III) white, red or blue stimuli in a dimmed room for 200 ms. In order to distinguish the rod- and cone-derived contribution on the sensitivity thresholds, 4 patients with achromatopsia and one patient with blue-cone-monochromacy were investigated using the same protocols. Additionally, in order to distinguish effects of stimulus size, sensitivity was measured in 22 healthy subjects with Goldmann III, II and I stimuli under standard conditions.

Results: For red stimuli, healthy subjects were most sensitive at the fovea with inverse proportional sensitivity towards eccentricity. No thresholds could be measured in patients with achromatopsia. For blue stimuli, sensitivity in the macular area of healthy subjects as well as patients with achromatopsia was significantly lower than in the periphery. Sensitivity to white stimuli led to mixed results of the red and blue measurements; in patients with achromatopsia the central dip was more obvious. Under standard stimulus conditions a plateau of 20 dB occurred with Goldmann III stimuli. Goldmann II stimuli did not change the plateau up to 6°, at 10° eccentricity the value dropped to 16 dB. With Goldmann I the maximum retinal sensitivity was measured to

14.5 dB in the centre of the retina dropping to 9 dB at 10°. This compares well with previous profile perimetry reported by Aulhorn and Harms (1972) and Johnson et al. (1981) both of which lacked positional control.

Discussion: In darkness and blue spectral range, rods are 100 times more sensitive than cones (corresponding to 20 dB). Confirmed by the changing profile of sensitivity to blue versus red stimuli, the central scotoma is caused by increasing dependence on the rod pathway and the decreased rod density in the macula. The central peak measured with red stimuli results from cone detection and their higher sensitivity in the centre. Selecting the appropriate filter, the contribution of rods vs. cones can be examined. However, the modification only enables measurements under mesopic conditions - for usage under scotopic conditions the contrast of the LC-Display is too low.

Under photopic-mesopic conditions, retinal sensitivity tends to have a central peak. In recent work with the MP1 this peak could not be demonstrated, because results from experiments with standard parameters (Goldmann III, 200 ms) showed a plateau of 20 dB. Because of spatial summation retinal sensitivity is lower for smaller stimuli (Goldmann II and I). With smaller stimuli pathologies of the central retina will be detected much earlier. For use in clinical routine, a modified protocol with variable stimulus sizes is recommended. To disclose mild loss in retinal sensitivity, Goldmann I stimuli should be used without other modifications.

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Schematischer Aufbau des Augapfels.....	3
Abb. 2	Schematischer Aufbau der Netzhaut.....	4
Abb. 3	Dichte und Verteilung von Zapfen und Stäbchen in der menschlichen Netzhaut.....	6
Abb. 4	Empfindlichkeitsmaxima für Photorezeptoren.....	7
Abb. 5	Schema für Konvergenz und Divergenz	8
Abb. 6	Funktionelle Organisation rezeptiver Felder der Ganglienzellen der Säugetiernetzhaut.....	9
Abb. 7	Schema des psychophysischen Grundprinzips.....	12
Abb. 8	Abhängigkeit der Unterschiedsschwelle von der Exzentrizität längs des horizontalen Meridians für verschiedene Adaptationszustände.....	15
Abb. 9	Unterschiedsschwelle in Abhängigkeit von der Exzentrizität bei verschiedenen Adaptationszuständen.....	16
Abb. 10	Methoden der konventionellen Perimetrie	17
Abb. 11	Eingabelungsstrategie 4-2-1 und 4-2	18
Abb. 12	Veranschaulichung der dB-Skalierung	19
Abb. 13	Tag- und Nachtwertkurven $V(\lambda)$ und $V'(\lambda)$ nach DIN 5031.....	21
Abb. 14	Normale spektrale Empfindlichkeitskurven.....	22
Abb. 15	Blick in das Innere der MP1-Untersuchungseinheit	24
Abb. 16	Verteilung von 95% der erhobenen Normwerte beim MP1 nach Midena et. al. (2011).....	26
Abb. 17	MP1 Untersuchungseinheit.....	28
Abb. 18	Diagramm der optischen Komponenten des MP1.....	29
Abb. 19	Interne Fixationsauswertung im MP1 – eigene Beispielaufnahmen	30
Abb. 20	Verwendetes Stimulusverteilungsmuster	36
Abb. 21	Fixationsobjekt.....	36
Abb. 22	Altersverteilung der Probanden	38
Abb. 23	Einfacher und erweiterter Boxplot im Vergleich	43
Abb. 24	Einzelmessung und MP1-interne Auswertung für die Stimulusgröße Goldmann III.....	45
Abb. 25	Ortsaufgelöste mediane LUE für die Stimulusgröße Goldmann III.....	46

Abb. 26	Photopische retinale Empfindlichkeit für die Stimulusgröße Goldmann III.....	46
Abb. 27	Einzelmessung und MP1-interne Auswertung für die Stimulusgröße Goldmann II.....	48
Abb. 28	Ortsaufgelöste mediane LUE für die Stimulusgröße Goldmann II.....	48
Abb. 29	Photopische retinale Empfindlichkeit für die Stimulusgröße Goldmann II.....	49
Abb. 30	Einzelmessung und MP1-interne Auswertung für die Stimulusgröße Goldmann I.....	50
Abb. 31	Ortsaufgelöste mediane LUE für die Stimulusgröße Goldmann I.....	50
Abb. 32	Photopische retinale Empfindlichkeit für die Stimulusgröße Goldmann I.....	51
Abb. 33	Abhängigkeit der photopischen retinalen Empfindlichkeit bei verschiedenen Stimulusgrößen.....	52
Abb. 34	Konstruktionszeichnung Filterhalterung.....	53
Abb. 35	Filterhalterung auf dem MP1 Objektiv.....	53
Abb. 36	Reflexion der Beleuchtungsquelle auf der MP1-Aufnahme durch Reflexion am Filter.....	54
Abb. 37	Einzelmessung und MP1-interne Auswertung für „Mesopisch Weiß“.....	57
Abb. 38	Ortsaufgelöste mediane LUE für „Mesopisch Weiß“.....	58
Abb. 39	Mesopische retinale Empfindlichkeit für die Stimulusfarbe Weiß.....	58
Abb. 40	Einzelmessung und MP1-interne Auswertung für „Mesopisch Rot“.....	59
Abb. 41	Ortsaufgelöste mediane LUE für „Mesopisch Rot“.....	60
Abb. 42	Mesopische retinale Empfindlichkeit für die Stimulusfarbe Rot.....	60
Abb. 43	Mediane LUE für „Mesopisch Weiß“ und „Mesopisch Rot“ im Vergleich.....	61
Abb. 44	Einzelmessung und MP1-interne Auswertung für „Mesopisch Blau“.....	63
Abb. 45	Ortsaufgelöste mediane LUE für „Mesopisch Blau“.....	63
Abb. 46	Mesopische retinale Empfindlichkeit für die Stimulusfarbe Blau.....	64
Abb. 47	Fixationsobjekte zum Test lokaler Adaptation im Vergleich.....	65
Abb. 48	Mesopische retinale Empfindlichkeit mit verschiedenen Fixationsobjekten für Mesopisch Rot und Mesopisch Blau.....	65
Abb. 49	Mesopische retinale Empfindlichkeit mit verschiedenen Stimulusgrößen und -farben im Vergleich.....	66
Abb. 50	Tief-mesopische Einzelmessung am MP1 (Stimulusfarbe Weiß) mit Fixationsnachweis.....	67

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 51	Tief-mesopische Einzelmessung am MP1 (Stimulusfarbe Rot) mit Fixationsnachweis.....	68
Abb. 52	Tief-mesopische Einzelmessung am MP1 (Stimulusfarbe Blau) mit Fixationsnachweis.....	68
Abb. 53	Mesopische retinale Empfindlichkeiten am Beispiel eines Patienten mit Achromatopsie.....	70
Abb. 54	Mesopische retinale Empfindlichkeit augengesunder Probanden und Patienten mit Achromatopsie im Vergleich.....	71
Abb. 55	Photopische retinale Empfindlichkeit für die Stimulusfarbe Rot: augengesunder Proband vs. Patient mit Achromatopsie.....	72
Abb. 56	Vergleich medianer LUE verschiedener Altersgruppen.....	73
Abb. 57	Vergleich medianer LUE verschiedener Geschlechter.....	74

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Unterteilung der Netzhaut; modifiziert nach Wyszecki und Stiles (2000)	5
Tabelle 2	Die drei Spektraltypen der Zapfen; modifiziert nach Dohlus (2010).....	7
Tabelle 3	Den verschiedenen Farben entsprechende ungefähre Frequenzbereiche und Vakuumwellenlängen; modifiziert nach Hecht (2009).....	10
Tabelle 4	Testzeichengröße am Beispiel der Goldmann-Definition; modifiziert nach Schiefer und Mitarbeitern (2005a).....	18
Tabelle 5	Beleuchtungsstärke und Leuchtdichte für verschiedene Bereiche; modifiziert nach Freiding (2007).....	21
Tabelle 6	Normwerte (Mittelwerte) beim MP1 nach Midena et. al. (2011)	26
Tabelle 7	Goldmann-Stimuli im MP1	31
Tabelle 8	Stimulus-Helligkeiten des MP1	32
Tabelle 9	Beispiele für die Eingabelungsstrategie: oben 4-2-1; unten 4-2; Hypothese: effektive Empfindlichkeit 9 dB, Startwert der Eingabelung 16 dB (beliebig einstellbar); modifiziert nach Nidek Technologies S.R.L. (2005)	37
Tabelle 10	Auswertetabelle (Farben entsprechen denen des Boxplots).....	44
Tabelle 11	Auswertetabelle der LUE für die Stimulusgröße Goldmann III	47
Tabelle 12	Auswertetabelle der LUE für die Stimulusgröße Goldmann II	49
Tabelle 13	Auswertetabelle der LUE für die Stimulusgröße Goldmann I.....	51
Tabelle 14	Stimulus-Helligkeiten des MP1 mit RG780 (0,5 mm)	56
Tabelle 15	Auswertetabelle der LUE für „Mesopisch Weiß“	59
Tabelle 16	Auswertetabelle der LUE für „Mesopisch Rot“	61
Tabelle 17	Stimulus-Helligkeiten des MP1 mit BG3	62
Tabelle 18	Auswertetabelle der LUE für „Mesopisch Blau“	64
Tabelle 19	Publikationen zu möglichen Störfaktoren in der Perimetrie	77
Tabelle 20	Publikationen zur möglichen Altersabhängigkeit in der Perimetrie	79
Tabelle 21	Publikationen zur möglichen Asymmetrien im gemessenen Gesichtsfeld	93

9. Literaturverzeichnis

- Alexandridis, E. & Koeppe, E. (1969): Die spektrale Empfindlichkeit der für den Pupillenreflex verantwortlichen Photoreceptoren beim Menschen. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie, 177, 136–151.
- Alpern, M. (1971): Rhodopsin kinetics in the human eye. *Journal of physiology* 217, 2, 447–471.
- Augustin, A.J. (2007): *Augenheilkunde. Mit 144 Tabellen. 3., komplett überarb. und erw.* Berlin ; Heidelberg, New York, NY: Springer.
- Aulhorn, E. & Harms, H. (1972): Visual Perimetry. In: Jameson, D. & Hurvich, L. (Hrsg.): *Handbook of Sensory Physiology Vol VII/4 (102–145)*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag.
- Bailes, H.J. & Lucas, R.J. (2010): Melanopsin and inner retinal photoreception. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 67, 1, 99–111.
- Barlow, H. & Mollon, J. (1982): *The Senses: Cambridge University Press*. 174
- Barlow, H. (1958): Temporal and spatial summation in human vision at different background intensities. *The Journal of physiology* 141, 2, 337–350.
- Baumgardt, E. & Hillmann, B. (1961): Duration and size as determinants of peripheral retinal response. *Journal of the Optical Society of America* 51, 340–344.
- Baylor, D.A. (1987): Photoreceptor signals and vision. Proctor lecture. *Investigative ophthalmology & visual science* 28, 1, 34–49.
- Bebie, H., Frankhauser, F. & Spahr, J. (1976): Static perimetry: strategies. *Acta ophthalmologica*, 54, 325–338.
- Bek, T. & Lund-Andersen, H. (1989): The influence of stimulus size on perimetric detection of small scotomata. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie 227, 6, 531–534.
- Benda, N., Dietrich, T.J. & Schiefer, U. (1997): Gibt es nasal-temporale bzw. superior-inferiore Differenzen der Lichtunterschiedsempfindlichkeit? *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 94 (Suppl. 1), 176.
- Berson, D.M. (2003): Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends in neurosciences* 26, 6, 314–320.
- Birch, D., Herman, W., deFaller J.M., Disbrow, D. & Birck, E. (1987): The relationship between rod perimetric thresholds and full-field rod ERGs in retinitis pigmentosa. *Investigative ophthalmology & visual science*, 28, 954–965.
- Birch, D.G., Wen, Y., Locke, K. & Hood, D.C. (2011): Rod sensitivity, cone sensitivity, and photoreceptor layer thickness in retinal degenerative diseases. *Investigative ophthalmology & visual science* 52, 10, 7141–7147.
- Bloch, A. (1885): Expériences sur la vision. *CR Seances Society of Biology Paris* 37, 493–495.
- Brenton, R. & Phelps, C. (1986): The normal visual field on the Humphrey field analyzer. *Ophthalmologica*, 193, 56–74.
- Bumsted, Keely, Hendrickson & Anita (1999): Distribution and development of short-wavelength cones differ between Macaca Monkey and human fovea. *The Journal of Comparative Neurology*, 403, 502–516.
- Casson, E.J., Johnson, C.A. & Nelson-Quigg, J.M. (1993): Temporal modulation perimetry: the effects of aging and eccentricity on sensitivity in normals. *Investigative ophthalmology & visual science* 34, 11, 3096–3102.
- Celesia, G. & Daly, R. (1977): Effects of aging on visual evoked responses. *Arch. Neurol*, 34, 403–407.
- Chen, F.K., Patel, P.J., Xing, W., Bunce, C., Egan, C., Tufail, A.T., Coffey, P.J., Rubin, G.S. & Da Cruz, L. (2009): Test-retest variability of microperimetry using the Nidek MP1 in patients with macular disease. *Investigative ophthalmology & visual science* 50, 7, 3464–3472.

- Chen, F.K., Patel, P.J., Xing, W., Crossland, M.D., Bunce, C., Rubin, G.S. & Da Cruz, L. (2011): Intrasection repeatability of fixation stability assessment with the Nidek MP-1. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 88, 6, 742–750.
- CIE (Commission Internationale de l'Éclairage) (1951): CIE Proceedings 1951. Vol. 1, Sec. 4, Vol. 3. Bureau Central de la CIE, Paris.
- CIE (Commission Internationale de l'Éclairage) (1978): Light as a true visual quantity: Principles of Measurement. Publ. CIE, No. 41.
- CIE (Commission Internationale de l'Éclairage) (1983): The basis of physical photometry. CIE No. 18.2.
- Cohn, H., DeAgostini, M., Aron-Rosa, D., Laloum, L. & Bollner, F. (1994): Sex differences in the left and right hemifields of normal subjects with computerised static perimetry. *The British journal of ophthalmology* 78, 11, 837-841.
- Crossland, M.D., Luong, V.A., Rubin, G.S. & Fitzke, F.W. (2011): Retinal specific measurement of dark-adapted visual function: validation of a modified microperimeter. *BMC Ophthalmology* 11:5.
- Curcio, C.A. & Allen, K. (1990): Topography of ganglion cells in human retina. *The Journal of comparative neurology*, 300, 5–25.
- Curcio, C.A., Millican, C., Allen, K. & Kalina, R.E. (1993): Aging of the human photoreceptor mosaic: evidence for selective vulnerability of rods in central retina. *Investigative ophthalmology & visual science*, 34, 3278–3296.
- Curcio, C.A., Sloan, K.R., Kalina, R.E. & Hendrickson, A.E. (1990): Human photoreceptor topography. *The Journal of comparative neurology* 292, 4, 497–523.
- Dietrich, T.J., Ata, N., Sanger, A., Selig, B., Schiefer, U. & Benda, N.: Age influences asymmetry in differential luminance sensitivity. In: *Perimetry Update*.
- Dohlus, R. (2010): *Photonik. Physikalisch-technische Grundlagen der Lichtquellen, der Optik und des Lasers*. München: Oldenbourg.
- Drance, S.M., Berry, V. & Hughes, A. (1967): Studies of the effects of age on the central and peripheral isopters of the visual field in normal subjects. *American journal of ophthalmology*, 63, 1667–1672.
- Dudel, J., Menzel, R. & Schmidt, R. (2001): *Neurowissenschaft. Vom Molekul zur Kognition. 2., komplett überarb. u. aktualisierte Aufl.* Berlin: Springer.
- Eisner, A. & MacLeod, D. (1981): Flicker photometric study of chromatic adaptation: selective suppression of cone inputs by colored backgrounds. *Journal of the Optical Society of America* 71, 6, 705–718.
- Enoch, J. (1978): Quantitative layer-by-layer perimetry. Proctor lecture. *Investigative ophthalmology & visual science*, 17, 208–257.
- Europäisches Parlament und Rat (2007): Richtlinie 93/42/EWG des Rates über Medizinprodukte vom 14. Juni 1993. Richtlinie 93/42/EWG.
- Fechner, G.T. (1966/1860): *Elements of psychophysics*. New York: Holt Rinehart & Winston.
- Flammer, J. & Niesel, P. (1984): Die Reproduzierbarkeit perimetrischer Untersuchungsergebnisse. *Klin Monatsbl Augenheilkd.*, 184, 374–376.
- Freiding, A., Eloholma, M., Ketomaki, J., Halonen, L., Walkey, H., Goodman, T., Alferdinck, J., Varady, G. & Bodrogi, P. (2007): Mesopic visual efficiency I: Detection threshold measurements. *Lighting Research and Technology* 39, 4, 319–334.
- Fujii, G., de Juan E.Jr. & Sunnes, J. (2002): Patient selection for macular translocation surgery using the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 109, 1737–1744.
- Gardner, J., Michaelides, M., Holder, G., Kanuga, N., Webb, T., Mollon, J., Moore, A. & Hardcastle, A. (2009): Blue cone monochromacy: causative mutations and associated phenotypes. *Molecular vision* 15, 876–884.
- Gella, L., Raman, R., Pal, S.S., Nittala, M.G. & Sharma, T. (2012): Morphological and functional changes in spectral domain optical coherence tomography and microperimetry in macular microhole variants: spectral domain optical coherence tomography and microperimetry correlation. *Indian journal of ophthalmology* 60, 1, 53–56.

- Genead, M.A., Fishman, G.A., Rha, J., Dubis, A.M., Bonci, D.M.O., Dubra, A., Stone, E.M., Neitz, M. & Carroll, J. (2011): Photoreceptor structure and function in patients with congenital achromatopsia. *Investigative ophthalmology & visual science* 52, 10, 7298–7308.
- Goldmann, H. (1945): Grundlagen exakter Perimetrie. *Ophthalmologica* 109, 2-3, 57–70.
- Goldmann, H. (1969): Lichtsinn mit besonderer Berücksichtigung der Perimetrie. *Ophthalmologica*, 158, 362–386.
- Goodman, T., Forbes, A., Walkey, H., Eloholma, M., Halonen, L., Alferdinck, J., Freiding, A., Varady, G., Szalmas, A. & Bodrogi, P. (2007): Mesopic visual efficiency IV: A model with relevance to night-time driving and other applications. *Lighting Research and Technology* 39, 4, 365–392.
- Graefe, A. (1856): Über die Untersuchung des Gesichtsfeldes bei amblyopischen Affektionen. *Archives of ophthalmology*, 2.2, 258–298.
- Grehn, F. (2008): *Augenheilkunde*. Mit 20 Tabellen. 30., überarb. und aktualisierte Aufl. Heidelberg: Springer.
- Haas, A., Flammer, J. & Schneider, U. (1986): Influence of age on the visual fields of normal subjects. *American journal of ophthalmology*, 101, 199–203.
- Harms, H. (1940): Objektive Perimetrie. *Ber Dtsch Ophthalmol Ges* 53, 63.
- Hattar, S., Liao, H.W., Takao, M., Berson, D.M. & Yau, K.W. (2002): Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science (New York, N.Y.)* 295, 5557, 1065–1070.
- Hecht, E. (2009): *Optik*. 5. Aufl., verb. München: Oldenbourg. 17f, 63f, 133-139, 529-533.
- Heijl, A., Lindgren, G. & Olsson, J. (1987): Normal variability of static perimetric threshold values across the central visual field. *Archives of ophthalmology* 105, 11, 1544–1549.
- Heijl, A., Lindgren, G. & Olsson, J. (1989): The effect of perimetric experience in normal subjects. *Archives of ophthalmology* 107, 1, 81–86.
- Hess, R., Sharpe, L. & Nordby, K. (1990): *Night vision. Basic, clinical and applied aspects*: Cambridge University Press.
- Hwang, J., Tari, S., Seiple, W. & Greenstein, V. (2005): Reproducibility of Eye Movement Compensated Fundus Perimetry. *Investigative ophthalmology & visual science*, 46, E-Abstract 1561.
- Iwase, A., Kitawaza, Y. & Ohno, Y. (1988): On age-related norms of the visual field. *Japanese journal of ophthalmology*, 32, 429–437.
- Jacobson, S., Voigt, W., Parel, J., Apathy, P. & Rausch, H. (1986): Automated light- and dark-adapted perimetry for evaluating retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*, 93, 1604–1611.
- Jaffe, G., Alvarado, J. & Juster, R. (1986): Age-related changes of the normal visual field. *Archives of ophthalmology*, 104, 1021–1025.
- Johnson, C.A., Keltner, J.L. & Balestrery, F. (1978): Effects of target size and eccentricity on visual detection and resolution. *Vision research* 18, 9, 1217–1222.
- Johnson, C.A., Keltner, J.L. & Balestrery, F.G. (1981): Static and acuity profile perimetry at various adaptation levels. *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology* 50, 2, 371–388.
- Johnson, M. & Choy, D. (1987): On the definition of age-related norms of visual function testing. *Applied Optics*, 26, 1449–1454.
- Kani, K. & Ogita, Y. (1978): Fundus controlled perimetry. *Doc. Ophthalmol. Proc. Ser.*, 19, 341–350.
- Katz, J. & Sommer, A. (1986): Asymmetry: an variation in the normal hill of vision. *Archives of ophthalmology*, 104, 65–68.
- Kefalov, V., Crouch, R. & Cornwall, M. (2001): Role of noncovalent binding of 11-cis-retinal to opsin in dark adaptation of rod and cone photoreceptors. *Neuron* 29, 3, 749–755.
- Kellner, U. & Kellner, S. (2009): Klinik und Diagnostik der Zapfendystrophien. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 106, 2, 99–108.
- Kohl, S. (2009): Genetische Ursachen erblicher Erkrankungen der Zapfen-Photorezeptoren. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 106, 2, 109–115.
-

-
- Lachenmayr, B.J. (2003): Anforderungen an das Sehvermögen des Kraftfahrers. Deutsches Ärzteblatt 100, 10, 624–634.
- Lachenmayr, B.J. & Lund, O. (1989): Sehvermögen und Straßenverkehr: Die speziellen Probleme des älteren Kraftfahrers. MMW Fortschr Med, 131, 648–651.
- Lachenmayr, B.J. & Vivell, P.M. (1992): Perimetrie. Stuttgart: Thieme. 2-58.
- Lachenmayr, B.J., Buser, A. & Müller, S. (1994): Welche visuelle Information benötigt der Kraftfahrer für die sichere Teilnahme am Straßenverkehr? Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, 91, 383–394.
- Matin, L. (1975): Ricco's law: response as a power function of stimulus luminance and distance from target center. Vision research 15, 12, 1381–1384.
- Midena, E. (2007): Perimetry and the fundus. An introduction to microperimetry. Thorofare, NJ: SLACK Inc.
- Midena, E., Vujosevic, S. & Cavarzeran, F. (2010): Normal values for fundus perimetry with the microperimeter MP1. Ophthalmology 117, 8, 1571-6, 1576.e1.
- Munk, K. (2002): Grundstudium Biologie. Zoologie. Heidelberg: Spektrum, Akademischer Verlag.
- Nidek Technologies S.R.L. (2005): MP1-Benutzerhandbuch.
- Norden, L. (1989): Reliability of perimetry. J Am Optom Assoc (Journal of the American Optometric Association), 60, 880–890.
- Osterberg, G. (1935): Topography of the layer of rods and cones in the human retina. Acta Ophthalmologica, 6, 1–103.
- Piper, H. (1903): Über das Helligkeitsverhältnis monokular u. binokular ausgelöster Lichtempfindungen. (Fortsetzung der Untersuchungen über Dunkeladaptation des Sehorgans). Zeitschrift für Psychologie und Physiologie der Sinnesorgane 32, 161–176.
- Rodieck, R. (1998): First steps in seeing: Sinauer Associates Inc. 38-193,
- Rohen, J. (1985): Funktionelle Anatomie des Nervensystems. ein kurzgefaßtes Lehrbuch nach funktionellen Gesichtspunkten für Studierende und Ärzte. 4. Auflage: Schattauer.
- Rohrschneider, K., Bültmann, S. & Springer, C. (2008): Use of fundus perimetry (microperimetry) to quantify macular sensitivity. Progress in Retinal and Eye Research 27, 5, 536–548.
- Rosenbach, O. (1903): Über monoculare Vorherrschaft beim binocularen Sehen. Med. Wochenschr., 50, 1290–1292.
- Rutishauser, C., Flammer, J. & Haas, A. (1989): The distribution of normal values in automated perimetry. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie 227, 6, 513–517.
- Schiefer, U., Pätzold, J. & Dannheim, F. (2005a): Konventionelle Perimetrie Teil 2: Konfrontationsperimetrie -- Kinetische Perimetrie. Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 102, 8, 821-7; quiz 828-9.
- Schiefer, U., Pätzold, J. & Dannheim, F. (2005b): Konventionelle Perimetrie. Teil I: Einführung-- Grundbegriffe. Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 102, 6, 627-44; quiz 645-6.
- Schiefer, U., Pätzold, J., Wabbels, B. & Dannheim, F. (2006): Konventionelle Perimetrie. Teil 3: Statische Perimetrie: Raster--Strategien--Befunddarstellung. Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 103, 2, 149-63; quiz 164-5.
- Schmidt, R.F., Lang, F. & Heckmann, M. (2010): Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie. 31., überarbeitete und aktualisierte Aufl. / Heidelberg: Springer.
- Schmidt-Clausen, H.-J. (1996): Grundlagen der Lichttechnik. Skriptum zur Vorlesung. Fachgebiet Lichttechnik der Technischen Universität Darmstadt.
- Schwabe, R., Vonthein, R., Ata, N., Pätzold, J., Dietrich, T.J. & Schiefer, U. (2001): Modelling the hill of vision. In: Wall, M. & Mills, R. (Hrsg.): Perimetry Update 2000/2001 (71–79). The Hague/The Netherlands: Kugler Publications.
-

- Sharpe, L. & Stockman, A. (1999): Two rod pathways: the importance of seeing nothing. *Trends in Neuroscience*, 22, 497–504.
- Sloan, L. (1939): Instruments and technics for the clinical testing of light sense. III. An apparatus for studying regional differences in light sense. *Archives of ophthalmology* 22, 233–251.
- Sokol, S., Moskowitz, A. & Towle, V. (1981): Age-related changes in the latency of the visual evoked potential : influence of check size. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 51, 559–562.
- Springer, C., Bültmann, S., Rohrschneider, K. & Völcker, H.E. (2004): Influence of different parameter settings in microperimetry. *Investigative ophthalmology & visual science*, 45, E-Abstract 3026.
- Springer, C., Völcker, H.E. & Rohrschneider, K. (2006): Statische Fundusperimetrie bei Probanden. Microperimeter 1 versus SLO. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 103, 3, 214–220.
- Stockman, A. & Sharpe, L.T. (2006): Into the twilight zone: the complexities of mesopic vision and luminous efficiency. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)* 26, 3, 225–239.
- Stockman, A., MacLeod, D.I. & Vivien, J.A. (1993): Isolation of the middle- and long-wavelength-sensitive cones in normal trichromats. *Journal of the Optical Society of America. A, Optics, image science, and vision* 10, 12, 2471–2490.
- Sturr, J., Zhang, L., Taub, H., Hannon, D. & Jackowski, M. (1997): Psychophysical evidence for losses in rod sensitivity in the aging visual system. *Vision research*, 37, 475–481.
- Timberlake, G., Mainster, M., Webb, R., Hughes, G. & Trempe, C. (1982): Retinal localization of scotomata by scanning laser ophthalmoscopy. *Investigative ophthalmology & visual science*, 22, 91–97.
- Tukey, J.W. (1977): *Exploratory data analysis*. Reading, Mass: Addison-Wesley Pub. Co.
- Uchikawa, K. & Sato, M. (1995): Saccadic suppression of achromatic and chromatic responses measured by increment threshold spectral sensitivity. *Journal of the Optical Society of America. A, Optics and image science* 12, 4, 661–666.
- Vries, H. de (1948): The luminosity curve of the eye as determined by measurements with the flicker photometer. *Physica* 14, 5, 319–348.
- Wald, G. (1945): Human Vision and the Spectrum. *Science*, 101:2635, 653–658.
- Webb, R. & Hughes, G. (1981): Scanning laser ophthalmoscope. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, BME 28, 488–492.
- Weingessel, B., Sacu, S., Vécsei-Marlovits, P.V., Weingessel, A., Richter-Mueksch, S. & Schmidt-Erfurth, U. (2008): Interexaminer and intraexaminer reliability of the microperimeter MP-1. *Eye* 23, 5, 1052–1058.
- Wild, J.M., Pacey, I.E., Hancock, S.A. & Cunliffe, I.A. (1999): Between-algorithm, between-individual differences in normal perimetric sensitivity: full threshold, FASTPAC, and SITA. Swedish Interactive Threshold algorithm. *Investigative ophthalmology & visual science* 40, 6, 1152–1161.
- Wyszecki, G. & Stiles, W.S. (2000): *Color science. Concepts and methods, quantitative data, and formulae*. Wiley classics library. New York: John Wiley & Sons.
- Zeavin, B.H. & Wald, G. (1956): Rod and cone vision in retinitis pigmentosa. *American journal of ophthalmology*, 42, 253–269.
- Zulauf, M. (1994): Normal visual fields measured with Octopus Program G1. I. Differential light sensitivity at individual test locations. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 232, 509–515.

10. Publikationsverzeichnis

Bowl W, Lorenz B, Jäger M, Friedburg C. (2013): Improving detection of mild loss of retinal light Increment sensitivity at the posterior pole with the Microperimeter MP1. Invest Ophthalmol Vis Sci; 54(7):4666-74.

11. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

12. Danksagung

Frau Prof. Dr. med. Birgit Lorenz danke ich ganz herzlich für die Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung an der Universitätsaugenklinik in Gießen. Vor allem für ihre stets freundliche Unterstützung und ihre kritischen Ratschläge gilt mein besonderer Dank.

Bei Herrn Dr. med. Christoph Friedburg bedanke ich mich herzlich für seine unermüdliche Hilfe und stets konstruktiven Ideen. Seine Kompetenz und große Geduld ermöglichte mir die Umsetzung der komplexen Fragestellungen.

Ein großes Dankeschön gilt allen Probanden und Patienten für ihr zeitaufwändiges Engagement bei der Erstellung der Messungen.

Ein großer Dank gilt meinen Eltern und meiner Frau. Ohne ihre liebevolle und uneingeschränkte Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.