

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

Arbeits- und Ergebnisbericht:

Teilprojekt A.1 „Sinnesphysiologische Untersuchungen bei Glaukomen“

I) Kenntnisstand bei der letzten Antragstellung, Ausgangsfragestellung und Vergleiche mit Arbeiten außerhalb des Sonderforschungsbereichs

Von den drei Glaukomkriterien intraokularer Druck, Papillenschaden, Gesichtsfeldschaden ist letzterer als sinnesphysiologisches Phänomen ein Spätschaden, der den Beginn der Erblindung kennzeichnet. Mögliche Ursachen für den perimetrischen Defekt als Spätsymptom könnten die Überlappung rezeptiver Felder retinaler Ganglienzellen sein (hohe Redundanz) (Johnson, J. Glaucoma 3, 1994, 32-44), eine mögliche Neuanordnung synaptischer Verbindungen oder zentrale „fill-in“- Phänomene, die ein frühzeitiges Auftreten perimetrischer Defekte verhindern (Achard, Safran, Duret & Ragama, Amer J Ophthalmol 120, 1995, 322-329; Safran & Landis, Curr Opinion Ophthalmol 7, 1996, 53-64; Safran & Landis, Surv Ophthalmol 42, 1998, 449-452). Daraus wird die Notwendigkeit der Schaffung anderer, empfindlicherer sensorischer Tests als die Perimetrie deutlich. Die Verbesserung der **Frühdiagnose** und die **Verlaufsbeobachtung** waren die Hauptziele des vorliegenden Antrags.

1.) Frühdiagnostische und spätdiagnostische sensorische Methoden

Die konventionelle weiß-auf-weiß- Perimetrie ist zwar immer noch der sinnesphysiologische Goldstandard in der Glaukomdiagnose, hat jedoch einen ausgesprochen spätdiagnostischen Wert und eignet sich nicht für die Frühdiagnose. Daher wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche neue sinnesphysiologische Tests entwickelt, die vor der Perimetrie zu pathologischen Ergebnissen führen. Auch in unserem Labor konnten derartige neue Tests entwickelt werden, die auf anderen sinnesphysiologischen Leistungen basieren als der Lichtunterschiedsempfindlichkeit. Während Untersuchungen zur perimetrischen Verlaufskontrolle gemacht worden sind, fehlen diese hinsichtlich neuer sinnesphysiologischer Tests vollkommen. Das Erlanger Glaukomregister enthält inzwischen eine ausreichende Zahl an Patienten, um Verlaufsuntersuchungen mit Hilfe der neuen sensorischen Tests zu versuchen. Dies war eines der Ziele zu Beginn der vergangenen Förderperiode. Über Ergebnisse dazu wird unter *III* berichtet.

2.) Tests zur Untersuchung von M- und P-Zell- Bahnen

Die Hypothese von Quigley et al. (Quigley, Dunkelberger & Green, Ophthalmology 95, 1988, 357-363) besagt, daß überwiegend große Ganglienzellen (überwiegend M-Zellen) in frühen Glaukomstadien geschädigt werden, während kleine Zellen (P-Zellen) relativ verschont bleiben. Neuere Untersuchungen mit Hilfe von Farbkontrast- und Luminanzkontrast-Muster-ERGs- und VEPs haben jedoch eine stärkere Schädigung bei Farbkontrastreizung aufgedeckt, was nicht für eine selektive Schädigung der M-Zellen spräche (Porciatti, Di Bartolo, Nardi & Fioretntini, Vision Res 37, 1997, 1975-1987). Die Einteilung sensorischer Verfahren in sog. M- Zell- und P-Zell-Tests und die Untersuchung der Frage, welche Tests mit welchem Verfahren (psychophysisch, elektrophysiologisch) und an welchem Ableitort (Auge, Gehirn) eine höhere frühdiagnostische Bedeutung haben, stand daher ebenfalls am Anfang der letzten Förderperiode.

Ein anderer psychophysischer Test, der überwiegend M-Zellen prüfen dürfte und eine hohe Bedeutung als frühdiagnostischer screening test zu haben scheint und inzwischen kommerziell erhältlich ist, ist die sog. „**Frequency-doubling-perimetry**“ (Johnson & Samuels, IOVS 38, 1997, 413-425; Sponsel, Arango, Trigo, Mensah, Amer J Ophthalmol 125, 1998, 830-836; Quigley,

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

Amer J Ophthalmol 125, 1998, 819-829; Chauhan & Johnson, IOVS 40, 1999, 648-656; Maddess, Goldberg, Dobinson, Wine, Welsh & James, Vision Res 39, 1999, 4258-4273). Diesem Verfahren steht unser „**Erlanger Flimmertest**“ mit dem gleichen Anspruch gegenüber. (Die Zukunft wird zeigen müssen, welcher der beiden Tests sich besser für die Frühdiagnose eignet.)

Schließlich werden auch **Überseshärfen** der Funktion von M-Zellen zugeschrieben (Lee, Wehrhahn, Westheimer, Kremers, Vision Res 35, 1995, 2743-2758). Sie sind jedoch bei Glaukomen wenig untersucht (Pilz, Swindale & Drance, J Glaucoma 2, 1993, 87-95) und sollten daher während der vergangenen Förderperiode geprüft werden. Warum diese Untersuchungen zunächst zurückgestellt werden mußten, wird weiter unten erläutert.

Die **Blau-auf-gelb-Perimetrie** (Johnson, Adams, Casson, Brandt, Arch Ophthalmol 111, 1993, 645-650; Wild & Moss, Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 234, 1996, 141-149; Sample, Irak, Martinez, Yamagishi, Amer J Ophthalmol 124, 1997, 46-52; Kwon, Park, Jap, Ugurlu, Caprioli, Amer J Ophthalmol 126, 1998, 29-36) als neuer, noch experimenteller, sensorischer Test scheint eine frühdiagnostische Bedeutung zu haben und in der Lage zu sein, Gesichtsfeldausfälle in der konventionellen Perimetrie bei Verdachtspatienten vorauszusagen. Diesem Verfahren steht der von uns entwickelte **Blau-auf-gelb-VEP**-Test gegenüber, der ebenfalls eine relativ gute frühdiagnostische Bedeutung hat. Ein direkter Vergleich beider Tests war zwar nicht Ziel des letzten Förderantrages, kann aber inzwischen bei uns durchgeführt werden, seitdem die Blau-auf-gelb-Perimetrie bei uns installiert wurde und unsere Klinik sich an der Normwerterstellung beteiligt hat. Das Blau-Zapfen-ERG auf Blitzreize (Gouras, Mackay & Yamamoto, IOVS 34, 1993, 2437-2442) könnte möglicherweise ähnlich wie das Blau-auf-gelb-VEP oder die Blau-auf-gelb-Perimetrie bei Glaukomen verändert sein.

Das **Bewegungssehen** ist eine weitere Funktion, die der M-Bahn zugeordnet wird. Zahlreiche Arbeiten berichten über eine sinnvolle Nutzung von Bewegungsschwellen bei okulärer Hypertension und frühen Glaukomen (Scholl & Zrenner, in: Colour Vision Deficiencies XII [B Drum, ed.], Kluwer, Dordrecht, Holland 1995, 73-85; Joffe, Raymond & Chrichton, Vision Res 37, 1997, 955-964; Bosworth, Sample & Weinreb, Vision Res 37, 1997, 1989-1997; Wall, Jenisch & Munden, Arch Ophthalmol 115, 1997, 26-33; Bosworth, Sample & Gupta, Arch Ophthalmol 116, 1998, 1153-1158; Westcott, Fitzke & Hitchings, Vision Res 38, 1998, 3171-3180; Wu, Coffey, Reidy & Wormald, Br J Ophthalmol 82, 1998, 534-537). Hinsichtlich Bewegungsevozierter VEPs ist bisher nur in einer Publikation über Gipfelfatenzverlängerungen berichtet worden (Kubova, Kuba, Hrochowa & Sverak, Doc Ophthalmol 92, 1996, 211-221). Daher war ein weiteres Ziel der letzten Förderperiode, die Bedeutung von Bewegungs-VEPs für die Glaukomdiagnose weiter zu untersuchen. Darüber wird weiter unten berichtet.

3.) Blitz-ERG bei Glaukomen

Während das Muster-ERG als der am häufigsten durchgeführte elektrophysiologische Test in der Glaukomdiagnose eine große Bedeutung gewonnen hat, ist das Blitz-ERG für diesen Zweck lange Zeit als nutzlos betrachtet worden (Leydhecker, Br J Ophthalmol 34, 1950, 550-554; Francois, Acta Ophthalmol 31, 1953, 205-218). Neuere Untersuchungen mit verbesserter Technik haben jedoch Veränderungen im Blitz-ERG bei Glaukomen beschrieben (z.B. Fazio, Heckenlively & Deidre, Doc Ophthalmol 63, 1986, 45-54; Vaegan, Graham & Goldberg, Exp Eye Res 60, 1995, 697-706; Gur, Zeevy & Bielik, Curr Eye Res 6, 1987, 457-466). Da jedoch auch diese Untersuchungen nicht alle mit einheitlichem ISCEV-Standard durchgeführt worden sind und veraltete Methoden der Amplitudenmessung verwendet wurden, war es ein weiteres Ziel der letzten Förderperiode, Veränderungen sowohl der **a-Welle** (Photorezeptoren) als auch der **b-**

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

Welle (On-Bipolarzellen) des dunkeladaptierten Blitz-ERGs zunächst bei Patienten mit fortgeschrittenen oder asymmetrischen Glaukomen zu untersuchen, wobei durch eine verbesserte Amplitudenmessung Interaktionen verschiedener Potentialkomponenten vermieden werden sollten (s. Hood & Birch, IOVS 31, 1990, 2070-2081, Hood & Birch, Vis Neurosci 1990, 379-387; Hood & Birch, Vis Neurosci 10, 1993, 857-871; Peachey, Alexander & Fishman, Vision Res 29, 1989, 263-270; Hood & Birch, Vis Neurosci 8, 1992, 107-126; Hood & Birch, JOSA 13, 1996, 623-633).

Kürzlich wurde in der Literatur eine Verminderung einer weiteren Blitz-ERG-Komponente, nämlich des negativen **Nachpotentials**, im experimentellen Affenglaukom beschrieben (Frishman, Shen, Du, Robson, Harwerth, Smith, Carter-Dawson & Crawford, IOVS 37, 1996, 125-141; Viswanathan, Frishman, Robson, Harwerth & Smith, IOVS 40, 1999, 1124-1136). Die Überprüfung dieses Ergebnisses beim Menschen ist daher ein weiteres Ziel der letzten Förderperiode gewesen. Näheres wird unter *III* berichtet.

4.) Multifokales ERG bei Glaukomen

Ein relativ neues elektroretinographisches Verfahren ist die Ableitung des sog. multifokalen ERGs, das die Erstellung einer Art Elektro-Perimetrie erlaubt (Sutter & Tran, Vision Res, 32, 1992, 433-446) und sich in der Diagnostik von Erkrankungen vor allem der äußeren Netzhautschichten bewährt hat. Seitdem es möglich erscheint, einen als **Sehnervenkopfkomponente** bezeichneten Potentialanteil im multifokalen ERG anhand ihrer typischen Gipfellatenzverlängerung mit zunehmendem Abstand des Reizortes von der Papille zu identifizieren (Sutter & Bearse, Vision Res 39, 1999, 419-436), hat diese Technik auch in der Glaukomforschung großes Interesse geweckt. Daher ist diese Untersuchungstechnik im vergangenen Förderzeitraum auch bei unseren Glaukompatienten angewendet worden.

5.) Stereo-Sehen bei Glaukomen

Psychophysische Messungen des Stereo-Sehens haben neuerdings bei fortgeschrittenen Glaukomen signifikante Veränderungen gezeigt (Bassi & Galanis, Ophthalmology 98, 1991, 1406-1411; Esock, Fechtner, Zimmerman, Krebs & Nussdorf, J Glaucoma 5, 1996, 395-405). Aus diesem Grunde wurde in der vergangenen Förderperiode versucht, Störungen des Stereo-Sehens mit Hilfe von VEPs zu objektivieren.

6.) Der Einfluß von Linsentrübungen auf sensorische Tests bei Glaukomen

Trübungen der Linse und ihre Gelbfärbung treten zwangsläufig mit zunehmendem Alter in nahezu jedem Auge auf und sind auch bei den Patienten des Erlanger Glaukomregisters mit entsprechenden Veränderungen der sensorischen Testergebnisse zu erwarten. Daher bestand ein weiteres Ziel in der Prüfung der Abhängigkeit sensorischer Tests von Linsentrübungen, wobei von vorn herein im „Erlanger Flimmertest“ kein Einfluß erwartet werden durfte, da bei diesem Test weder die Sehschärfe noch das Farbsehen in die Messung mit eingehen.

II) Angewandte Methoden

Die angewandten Methoden gliedern sich grob in Methoden der **visuellen Reizung**, die entweder subjektiv-psychophysisch oder objektiv sein können und in Methoden der **Signalgewinnung**.

Arbeitsbericht

Teilprojekt A.1

A) Visuelle Reize

Diese können eingeteilt werden in ungemusterte und gemusterte Reize

1) Ungemusterte Reize

a) Derartige Reize wurden im „*Erlanger Flimmertest*“ in Form eines sinusförmig modulierten Ganzfeldreizes angeboten. Die Lichtquelle war dabei eine Xenon-Hochdrucklampe, deren Intensität durch Veränderung der Stromstärke der Lampe variiert werden konnte. Dabei traten keine Änderungen der Farbtemperatur des Lichtes auf. Das Licht der Lampe wurde über ein Glasfaserkabel in das Ganzfeld übertragen.

b) Auch bei Messungen des *Blitz-ERGs* wurden ungemusterte Ganzfeldreize von einer Xenon-Entladungslampe benutzt.

c) Ungemusterte Reize wurden auch auf Video-Monitoren angeboten.

2.) Gemusterte Reize

Diese wurden auf dreierlei Weise angeboten:

a) *Maxwell'scher Strahlengang*: Dieses System, das mit einer Xenon-Hochdrucklampe und einem kleinen optischen Scanner arbeitet, kann mit bis zu 4 Kanälen betrieben werden und bot daher die Möglichkeit mit verschiedenen Helligkeits- und Farbkontrasten zu arbeiten und den Reiz nach dem Musterwechsel- oder nach dem Muster-onset-offset-Verfahren anzubieten. Aufgrund der hohen Geschwindigkeit des optischen Scanners, erfolgten Reizänderungen wesentlich schneller als mit Video-Monitoren. Außerdem konnten mit Hilfe von Monochromatoren und schmalbandigen Interferenzfarbfiltren Farbreize hoher spektraler Reinheit angeboten werden.

Dieses System wurde bei folgenden Untersuchungen angewandt:

Musterwechsel-ERG

Blau-auf-gelb-VEP

Bewegungs-VEP

b) *Video-Monitore*: Diese wurden für die Bestimmung der örtlich-zeitlichen Kontrastempfindlichkeit, für die Messung von Helligkeits- und Farbkontrast-VEPs (M- und P- Bahn), von multifokalen ERGs und VEPs nach m-Sequenz-Reizung, von Stereo-VEPs und für die „frequency doubling perimetry“ verwendet.

c) *Scanning-Laser-Ophthalmoskop*: Das Gerät unseres Labors hat einen Infrarot-Laser zur Fundusdarstellung und einen He-Ne-Laser (rot) zur Reizung. Es konnte somit zur direkten Funduskontrollierten Reizung benutzt werden.

B) Methoden der Signalgewinnung

1) Subjektiv

Subjektive Methoden kamen bei den psychophysischen Untersuchungen zum Einsatz. Bei diesen handelte es sich um „*alternative forced choice*“- und „*method of adjustment*“- Verfahren. Diese Methoden wurden bei der Bestimmung der zeitlichen und örtlich-zeitlichen Kontrastempfindlichkeit im Ganzfeld (Erlanger Flimmertest) und bei psychophysischen Belastungstests eingesetzt.

2) Objektiv

Zu den objektiven Methoden zählten in erster Linie elektrophysiologische Verfahren der Ableitung bioelektrischer Potentiale vom Auge in Form des *Elektroretinogramms (ERG)* und vom Gehirn in Form des *visuell evozierten potentials (VEP)*. Zur Messung dieser Signale wurden

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

elektronische Verstärker und Computer-gestützte Standard-Verfahren wie Mittelwertbildung, Fourier-Analyse und digitale Filter benutzt, für die Messung multifokaler ERGs wurden spezielle Methoden zur Auswertung von m-Sequenzen eingesetzt.

III) Ergebnisse und ihre Bedeutung

Die im folgenden Ergebnisbericht in Klammern angegebenen Zahlen beziehen sich auf das Literaturverzeichnis am Ende des Berichtes.

Die in der vergangenen Förderperiode angestrebten Ziele gliedern sich in 2 große Hauptgruppen, die die Verbesserung der Frühdiagnose im Querschnitt und die Verlaufskontrolle im Längsschnitt betrafen:

1. Erprobung neuer psychophysischer und elektrophysiologischer Verfahren zur Verbesserung der Frühdiagnose in Querschnittsanalysen

1.1 Folgende **psychophysische** neue Untersuchungen waren geplant:

1.1.1 *Readaptationszeit nach kurzer sensorischer Belastung (z.B. Blendung):*

Hier war ursprünglich geplant, die schnelle neuronale Readaptation nach kurzer Blendung mit Hilfe des vorhandenen Nyktomat-Gerätes zu prüfen. Erste Vorversuche zeigten jedoch bald, daß das Gerät aufgrund seiner geringen Genauigkeit für die geplanten Untersuchungen doch nicht geeignet war. Aus diesem Grunde wurde ein neuer Belastungstest mit Hilfe des bei uns seit langem etablierten Verfahrens der zeitlichen Kontrastempfindlichkeit im Ganzfeld („Erlanger Flimmertest“) geprüft, bei dem die Patienten für kurze Zeit einem **Flimmerlicht** hohen Kontrastes (50-60%) ausgesetzt wurden und dann die Zeit bis zum Erreichen des zweifachen Wertes der Ausgangsschwelle vor der Flimmerbelastung bestimmt wurde. Die Ergebnisse zeigen, daß nach diesem „Flimmerstreß“ die Erholungszeit bei Glaukompatienten signifikant gegenüber den Normalwerten verlängert ist. Dies könnte auf einen Schaden nicht nur der inneren, sondern auch der äußeren Netzhautschicht hinweisen (17, 61).

1.1.2. *Prüfung von Übersehschärfen:*

Diese Untersuchungen sollten mit einem neuen Video-System gemacht werden, das auch zur Untersuchung von Farb- und Luminanzkontrast- VEPs eingesetzt werden sollte (s.u.). In Zusammenarbeit mit dem Software-Entwickler und mit Hilfe eigener Hardware-Änderungen wurde die Anlage für die genannten Messungen modifiziert. Die Übersehschärfenmessungen wurden zunächst zurückgestellt und zuerst mit den Farb- und Helligkeitskontrast-VEP- Messungen begonnen, die weiter unten dargestellt werden (s. 1.2.3)

1.1.3 *Prüfung von Linsentrübungen:*

Für diese Untersuchungen wurde das **Opacity Lens Meter** (OLM, Interzeag) und das **Stray Light Meter** (SLM) nach Van den Berg eingesetzt. Ersteres mißt objektiv das von der Linse rückwärts gestreute Licht, letzteres bestimmt subjektiv-psychophysisch das vorwärts gestreute Licht mit Hilfe eines Flimmerreizes.

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

Korrelationsanalysen bei Normalen und Patienten mit OHT oder OWG zeigten keine Abnahme der zeitlichen Kontrastempfindlichkeit mit Zunahme der Linsentrübungswerte (OLM). Ebenso ergab eine Untersuchungsreihe an Katarakt-Patienten vor und nach Star-Operation keine signifikante Veränderung im „Erlanger Flimmertest“, während die mit dem OLM gemessenen Werte nach Kataraktoperation signifikant tiefer lagen (16, 38). Dies bedeutet, daß unsere Messungen der zeitlichen Kontrastempfindlichkeit im Ganzfeld unabhängig von Linsentrübungen sind und auch bei alternden Glaukompatienten mit zunehmenden Linsentrübungen ohne entsprechende Korrektur weiter fortgeführt werden können.

Ein Vergleich zwischen den Geräten OLM und SLM bei Normalen ohne Katarakt zeigte eine gewisse Übereinstimmung zwischen beiden Geräten. Da das SLM Flimmerreize verwendet, Glaukompatienten aber eine verminderte zeitliche Kontrastempfindlichkeit haben, eignet sich das SLM wenig für die Bestimmung von Katarakten bei Glaukomen (66, 90). Für die Beurteilung anderer sinnesphysiologischer Untersuchungen muß jedoch das Ausmaß von Linsentrübungen beurteilt werden. Da die Streubreite der Messungen mit dem OLM bekanntlich sehr hoch ist und mit diesem Gerät überwiegend zentrale Trübungen des Linsenkerns erfaßt werden (SLM erfaßt vor allem subkapuläre Katarakte), müssen neue Wege zur Quantifizierung von Linsentrübungen beschritten werden.

1.2 Folgende elektrophysiologische Untersuchungen waren geplant:

1.2.1 *Konventionelles Blitz-ERG:*

Im Standard-Blitz-ERG wurden die a-Welle, die b-Welle und das auf die b-Welle folgende negative Nachpotential in dunkeladaptierten Augen von Glaukompatienten untersucht und die Ergebnisse sowohl mit normalen Probanden als auch interokulär bei Glaukompatienten mit perimetrischen Defekten miteinander verglichen.

1.2.1.1 Die **b-Welle** zeigt bei bestimmten Intensitäten und in ihrer maximalen Ausprägung eine signifikante Amplitudenminderung und Gipfellatenzverzögerung in schwerer glaukomatös geschädigten Augen von Patienten mit asymmetrischen Glaukomen (56, 63, 92). Dieser Unterschied war signifikant korreliert mit dem Unterschied im perimetrischen Defekt. Dies bedeutet, daß bei Glaukomen nicht nur die Nervenfaserschicht geschädigt wird, sondern möglicherweise auch mittlere Netzhautschichten, die bei der Erzeugung der b-Welle des dunkeladaptierten Auges (z.B. ON-Bipolarzellen) mitbeteiligt sind.

1.2.1.2 Ähnlich wie bei der b-Welle sind auch Verminderungen **a-Welle** des dunkeladaptierten Auges von Glaukompatienten mit größeren perimetrischen Schäden stärker ausgeprägt als in Augen mit geringen perimetrischen Defekten. Dies könnte auf eine Schädigung auch der Photorezeptoren bei fortgeschrittenen Glaukomen hindeuten (36, 40, 48, 50, 83).

1.2.1.3 Eine weitere Komponente, die im Blitz-ERG untersucht wurde, ist das auf die b-Welle folgende **negative Nachpotential**, das unter schwacher Hintergrundbeleuchtung gemessen wird. Dieses wurde in der Literatur beim Affen als ein ERG-Anteil identifiziert, der seinen Ursprung in proximalen Netzhautschichten hat. Entsprechend konnte im experimentellen Glaukom beim Affen eine signifikante Verminderung dieser Antwort gegenüber dem normalen Vergleichsauge beobachtet werden. In unseren Untersuchungen findet sich jedoch unter zwei verschiedenen Hintergrundintensitäten kein signifikanter

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

Unterschied in der Amplitude dieses Potentials zwischen Normalen und Glaukomepatienten (91, 101).

1.2.2. *Multifokales ERG:*

1.2.2.1 Diese Methodik wurde zunächst als **multifokales Musterwechsel-ERG** angewendet und die Ergebnisse bei Patienten mit fortgeschrittenen Glaukomen und normalen Probanden verglichen. Dabei wurde die in der Literatur beschriebene Trennung einer retinalen und einer Sehnervenkomponente im ERG mit Hilfe eines iterativen Algorithmus vorgenommen. Die Ergebnisse zeigen, daß bei den Glaukomepatienten die retinale Komponente relativ wenig verändert ist. Im Gegensatz zur retinalen Komponente zeigt die Sehnervenkomponente bei allen normalen Probanden die typische Gipfellatenzverlängerung mit zunehmender Entfernung des Reizortes von der Papille, während bei den Glaukomen keine signifikante Gipfellatenzveränderung zu beobachten ist. Zudem ist die Sehnervenkomponente bei den Glaukomen vor allem in Nähe des Sehnervenkopfes signifikant in der Amplitude vermindert und in der Gipfellatenz signifikant verzögert (64, 71, 76, 89). Außerdem wurde kürzlich mit der Messung **multifokaler 30Hz Flimmer-ERGs** begonnen. Die ersten Ergebnisse an fortgeschrittenen Glaukomepatienten mit perimetrischen Ausfällen zeigen dabei Beziehungen in der Lokalisation perimetrischer Defekte und reduzierter Antworten (Quotient aus fundamentaler und 2. harmonischer Komponente) (97).

1.2.2.2 Zudem wurden theoretische Vergleiche zwischen langen und kurzen m-Sequenzen angestellt (47) und mit Hilfe von Wavelet-Analysen versucht, den Signal-Rausch-Abstand im multifokalen ERG zu verbessern (70).

1.2.3 *M- und P-Zell- Aktivitäten im VEP:*

Zur Findung geeigneter Stimulationsparameter erfolgten nach Installation und Kalibrierung zunächst ab Februar 1998 Meßserien mit veränderten Farbkontrastverhältnissen bei Normalen. Ab September 1998 wurden auch die perimetrischen Glaukomepatienten mit diesem Verfahren untersucht. Das Ziel dieser Untersuchungen war, eine Trennung von magnozeller (M) und parvozeller (P) Sehbahn zu erreichen. Zur optimalen Reizung der M-Bahn wurden schnell **Phasen-alternierende vertikale farblose Sinus-Streifenmuster niedrigen Kontrasts** angeboten. Der Reiz zur optimalen Stimulierung der P-Bahn bestand in einem **rot-grünen Streifenmuster, das im onset-offset-Verfahren** angeboten wurde. Die okzipitalen Antworten wurden hinsichtlich transienter Amplituden und Gipfellatenzen sowie hinsichtlich harmonischer Komponenten und deren Phasen mit Hilfe von Fourieranalysen ausgewertet. Die Ergebnisse zeigen, daß vor allem Antworten und Gipfellatenzen mit rot-grünen Farbkontrastreizen bei Glaukomepatienten signifikant gegenüber Normalen verändert sind, während das Musterwechsel-VEP wenig zur Trennung von Normalen und Glaukomepatienten beiträgt (84, 94). Dies könnte im Gegensatz zu Erfahrungen mit psychophysischen und Muster-ERG-Untersuchungen (95) darauf hindeuten, daß die Glaukomatöse Optikusatrophie nicht nur mit einer selektiven Schädigung einer Zellpopulation verbunden ist und daß in der zentralen Sehbahn P-Zellen stärker als M-Zellen geschädigt sein könnten.

1.2.4 *VEPs und Bewegungsreize:*

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

Die Bewegungs-Sehbahn wird dem magnozellulären Teil zugerechnet. Ihre Funktion wurde mit Hilfe des VEPs untersucht.

- 1.2.4.1 Dazu wurden zunächst umfangreiche **Grundlagenversuche** angestellt (21, 41), sowie Gruppen von Normalen und Glaukompatienten mit ausgewählten Reizen untersucht. Die grundlegenden Untersuchungen über Bewegungs-evozierte ERGs und parietal abgeleitete VEPs wurden an drei normalen Probanden mit einer Reihe von verschiedenen Geschwindigkeiten, Helligkeits-Kontrasten und Streifenmustern verschiedener Ortsfrequenzen gemacht. Das wesentliche Ergebnisse dieser Meßreihen besteht in der Aussage, daß Bewegung in der Netzhaut über die lokale Flimmerfrequenz kodiert wird, die durch die Bewegung entsteht. D.h. grobe Muster hoher Geschwindigkeit erzeugen gleiche Antworten wie feine Muster niedriger Geschwindigkeit. Die Kodierung ist in der Netzhaut somit abhängig von der Ortsfrequenz des Musters. Im VEP dagegen erfolgt eine Dekodierung in eine Ortsfrequenz-unabhängige Geschwindigkeit, d.h. verschiedene Ortsfrequenzen gleicher Geschwindigkeit führen zu gleichen Antworten (68, 82). Erste orientierende Vorversuche mit bewegten Farbkontrastreizen haben gezeigt, daß unter diesen Bedingungen Bewegungs-Antworten im VEP stark vermindert sein oder ganz fehlen können.
- 1.2.4.2 Die Untersuchung der **Bewegungs-VEPs in der Glaukomdiagnostik** zeigt, daß bei allen verwendeten Reizbedingungen (hoher und niedriger Kontrast, 2 Ortsfrequenzen, Vollfeld- und Annulus-Reizung) die Amplituden der parietalen Bewegungs-VEPs bei perimetrischen Glaukompatienten signifikant vermindert sind (nicht jedoch in okzipitaler Ableitung), während die Verzögerung der Gipfellatenzen weniger aussagekräftig ist (22, 42, 44). Bei einer Spezifität von 90% konnte eine Sensitivität von 76.7% beobachtet werden, was diese Methode zu einem zusätzlichen Untersuchungsverfahren in der Glaukomdiagnostik macht (81).

1.2.5 Pupillographische Verfahren:

Pupillographische Untersuchungen bei Glaukompatienten konnten im vergangenen Antragszeitraum nicht mehr durchgeführt werden, da eine erweiterte und funktionsfähige Version von Hard- und Software des Pupillographen der Fa. Amtech erst im November 1999 geliefert wurde. Diese Untersuchungen sind in der folgenden Förderperiode weiter vorgesehen.

2. Untersuchungen mit etablierten Methoden zur Verlaufskontrolle im Längsschnitt.

- 2.1 Individuelle **Längsschnittuntersuchungen** an den Patienten unseres Erlanger Glaukomregisters wiesen nur geringfügige Progressionen des Glaukomatösen Schadens auf. Eine Analyse von zeitlicher und örtlich-zeitlicher Kontrastempfindlichkeit sowie von Blau-auf-gelb-VEP und Musterwechsel-ERG bei solchen Patienten, die eine Progression des Papillenschadens über einen 6-jährigen Beobachtungszeitraum aufwiesen, legt die Vermutung nahe, daß nur dem Muster-ERG eine gewisse prognostische Aussagekraft zukommt (98).
- 2.2 Aufgrund der geringen Glaukomprogressionen mußten weitere „Verlaufsanalysen“ zunächst ersatzweise **im Querschnitt** an Patienten mit verschiedenen Stadien der glaukomatösen Schädigung gemacht werden. Als „Außen“-Kriterium des Schadens diente

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

dabei das Ausmaß der glaukomatösen Optikusneuropathie (klassifiziert nach Jonas). In die Analyse wurden der mittlere perimetrische Defekt, die zeitliche und die örtlich-zeitliche Kontrastempfindlichkeit, das blau-auf-gelb-VEP und das Musterwechsel-ERG einbezogen. Die mittels logistischer Regression berechneten Ergebnisse zeigen bei einer vorgegebenen Spezifität von 80%, daß die zeitliche Kontrastempfindlichkeit („Erlanger Flimmertest“) eine hohe, der perimetrische Defekt aber eine geringe frühdiagnostische (d.h. bei geringem Papillenschaden) Sensitivität hat. In Spätstadien (d.h. bei fortgeschrittenem Papillenschaden) dagegen waren die Verhältnisse umgekehrt: Der perimetrische Defekt hat eine hohe, die zeitliche Kontrastempfindlichkeit eine geringe Sensitivität. Die örtlich-zeitliche Kontrastempfindlichkeit hat eine etwas geringere frühdiagnostische Sensitivität als die zeitliche Kontrastempfindlichkeit und ist in Spätstadien der Erkrankung vergleichbar mit dem perimetrischen Defekt. Das blau-auf-gelb-VEP hat einen besseren frühdiagnostischen Wert als der perimetrische Verlust und hat in Spätstadien eine geringe Sensitivität. Das Muster-ERG ist in allen Erkrankungsstadien von geringer Sensitivität (55, 72, 80). Somit ist der „Erlanger Flimmertest“ ein wertvoller screening-Test für die Frühdiagnose. Das blau-auf-gelb-VEP könnte ein zusätzlicher frühdiagnostischer Test bei Glaukomverdacht sein (4). Die örtlich-zeitliche Kontrastempfindlichkeit und der perimetrische Defekt sind dagegen nur in Spätstadien von Nutzen.

3. Andere Untersuchungen

Resultate sinnesphysiologischer Auswertungen an Patienten unseres Erlanger Glaukomregisters sind in mehreren eingeladenen Übersichtsartikeln und Referaten publiziert worden (1, 18, 52, 75, 77, 78, 79, 80, 87, 88). Im folgenden soll auf verschiedene spezifische Ergebnisse im Detail eingegangen werden.

3.1 Zeitliche Kontrastempfindlichkeit („Erlanger Flimmertest“)

Weitere Auswertungen dieses Tests anhand des Erlanger Glaukomregisters haben seine Nützlichkeit für die Glaukomfrühdiagnose (2, 18, 45, 88, 96) und seine Validität durch Korrelationsanalysen mit dem papillometrischen Schaden (2) bestätigt. In unserer Klinik wird dieser Test inzwischen bei allen Glaukompatienten, auch solchen, die nicht im Glaukomregister erfaßt sind, als **Standard-Verfahren** angewendet (32). Über die Bedeutung dieses Tests ist auf verschiedenen Symposien berichtet worden (53, 55, 73, 77).

- 3.1.1 Ferner konnte weder bei Normalen noch bei Glaukompatienten eine Abhängigkeit der zeitlichen Kontrastempfindlichkeit vom **intraokularen Druck** im Bereich 8 - 26 mmHg beobachtet werden (9, 39).
- 3.1.2 Außerdem konnten Verluste mit diesem Test bei Patienten mit Niedrigdruck- und Hochdruck-Glaukomen gleicher perimetrischer Schädigung beobachtet werden sowie bei diffusen und lokalisierten frühen perimetrischen Defekten (9, 19, 24), was auch bei lokalisiertem Gesichtsfeldschaden auf eine **generalisierte Verminderung der Flimmerempfindlichkeit** hindeutet.
- 3.1.3 Die getrennte Prüfung eines zentralen 30° Areal und eines peripheren annulären Areal von 30-90° ergab bei Normalen, OHT- und Glaukompatienten eine signifikant höhere Kontrastempfindlichkeit bei peripherer annulärer und Vollfeldreizung als bei zentraler 30°-Reizung (10, 25, 29, 30, 31, 43). OHT und Glaukompatienten können am besten

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

mit peripherer Reizung von Normalen getrennt werden. Dies läßt darauf schließen, daß das Ergebnis der „Erlanger Flimmertests“ von **peripheren Netzhautarealen** bestimmt wird und diese für die Glaukomfrühdiagnose besonders geeignet sind.

- 3.1.4 Die Frage inwieweit der „Erlanger Flimmertest“ spezifisch für glaukomatöse Schäden ist oder ob auch andere Sehnervenerkrankungen zu verminderten zeitlichen Kontrastempfindlichkeiten führen, ist in einer weiteren Studie untersucht worden. Dazu wurden Patienten mit **kompressiver Erkrankung der vorderen Sehbahn** (Hypophysentumoren) aus unserer Neurochirurgischen Univ.-Klinik untersucht. Dabei findet sich bei Patienten mit hemianopischen Ausfällen ohne Optikusatrophie eine verminderte zeitliche Kontrastempfindlichkeit, die bei vorhandener Optikusatrophie noch stärker reduziert ist. Bei Hypophysentumoren ohne Gesichtsfeld- und Papillenschaden sind keine Veränderungen zu beobachten (62, 69). Dies bedeutet, daß der „Erlanger Flimmertest“ nicht spezifisch für glaukomatöse Erkrankungen ist und daß Nervenfasern auch der intakten Gesichtsfeldhälfte durch die tumorbedingte Kompression geschädigt sind.
- 3.1.5 Schließlich wird derzeit an einem **kommerziell erhältlichen Ganzfeld-Flimmertest-Gerät** gearbeitet. Die Fa. *Roland Consult* hat bereits einen ersten Prototypen geliefert, mit dem wir gearbeitet haben. Eine zweite kürzlich fertiggestellte und gelieferte Version wird bei uns erneut überprüft werden.

3.2 Örtlich-zeitliche Kontrastempfindlichkeit

Diese wurde lokalisiert in einem temporal oberen und unteren Netzhautquadranten sowie zentral mit Hilfe des Scanning-Laser-Ophthalmoskops (SLO) unter gleichzeitiger visueller Kontrolle des Reizortes geprüft. Sowohl bei perimetrischen als auch bei präperimetrischen Glaukompatienten werden signifikante Verminderungen der Kontrastempfindlichkeit beobachtet, nicht jedoch bei okulär hypertensiven Patienten. Die Sensitivität dieses Tests ist am höchsten im temporal unteren Netzhautquadranten (95% bei 80% Spezifität) und am niedrigsten bei zentraler Reizung (3). Es besteht ferner eine signifikante Korrelation zwischen der Kontrastempfindlichkeit und dem perimetrischen Defekt im korrespondierenden Netzhautquadranten.

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

3.3 Muster-ERG

3.3.1 Das **Musterwechsel-ERG** wird im Rahmen unserer Glaukomsprechstunde routinemäßig mit Hilfe des Maxwell'schen Strahlenganges untersucht. Eine lokalisierte Untersuchung des Muster-ERGs in vier verschiedenen Netzhautquadranten wurde ebenfalls mit dem **SLO** vorgenommen. Die Muster-ERG-Amplituden sind bei Glaukomen in allen vier Quadranten signifikant vermindert. Die stärkste Reduktion findet sich jedoch im temporal unteren Netzhautquadranten (82% Sensitivität bei 80% Spezifität) (86). Ebenso finden sich signifikante Korrelationen des Muster-ERGs mit perimetrischen Defekten. Dieses Ergebnis kennzeichnet den temporal unteren Netzhautquadranten als den empfindlichsten gegenüber glaukomatöser Schädigung und ist in dieser Hinsicht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der örtlich-zeitlichen Kontrastempfindlichkeit (s.o.) und mit papillometrischen Befunden, die eine initiale glaukomatöse Schädigung häufig im temporal unteren Bereich der Papille erkennen lassen.

3.3.2 Eine neuere Auswertung von Musterwechsel-ERG sowie von onset-offset-Muster-ERG im Helligkeits- und Farbkontrast ergab keine signifikanten Veränderungen bei okulärer Hypertension und präperimetrischen Glaukomen. Mit weiter zunehmendem Papillenschaden lassen sich die Tests hinsichtlich ihrer Sensitivität in einer Rangfolge anordnen derart, daß das Musterwechsel-ERG die höchste Sensitivität hat, gefolgt vom Helligkeitskontrast-onset-ERG, während das Farbkontrast-onset-ERG die geringste Sensitivität hat (96). Dieses Ergebnis könnte zumindest auf retinalem Niveau das Konzept der höheren Empfindlichkeit des magnozellulären Systems gegenüber glaukomatöser Schädigung bestätigen.

3.4 Perimetrie

3.4.1 Korrelationsanalysen zwischen der zeitlichen sowie örtlich-zeitlichen Kontrastempfindlichkeit und den **Nervenfaserbündel-bezogenen Gesichtsfelddefekten** zeigen bei Niedrigdruckglaukomen eine signifikante Beziehung zwischen der lokal geprüften örtlich-zeitlichen Kontrastempfindlichkeit und den dazugehörigen Faserbündeln, während die Korrelation bei diesen Patienten mit der zeitlichen Kontrastempfindlichkeit nur zum Teil signifikant ist. Bei Offenwinkelglaukomen bestehen signifikante Korrelationen zwischen allen Nervenfaserbündel-bezogenen Gesichtsfelddefekten und der zeitlichen sowie der örtlich-zeitlichen Kontrastempfindlichkeit (35).

3.4.2 Weitere Korrelationsanalysen zwischen **lokalen perimetrischen Defekten** und der korrespondierenden Fläche des neuroretinalen Randsaums der Papille zeigen eine signifikante Beziehung nur bei Niedrigdruckglaukomen für obere und untere Gesichtsfeldhälften und ihre korrespondierenden perimetrischen Nervenfaserbündel (14, 28).

3.4.3 Schließlich wurde der Konfrontationstest mit Hilfe der **Streifengläser nach Bagolini** auch bei den Patienten unseres Glaukomregisters überprüft. Dabei werden mit Hilfe dieses schnellen Suchtests nicht nur bei perimetrischen Niedrigdruck- und Hochdruckglaukomen, sondern zu einem geringen Prozentsatz auch in präperimetrischen Glaukomen Unterbrechungen in der 45° Diagonalen angegeben (74).

3.4.4 Die **Blau-auf-gelb-Perimetrie** ist eine relativ neue Art der Perimetrie, die für die Glaukomfrühdagnose hilfreich zu sein scheint. Unsere Klinik hat sich im Rahmen einer multizentrischen Studie an der Erstellung von Normwerten mit zahlreichen Normalpro-

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

banden beteiligt. Ferner hat bei uns eine prospektive Studie mit der Blau-auf-gelb-Perimetrie an präperimetrischen Glaukompatienten und an Niedrigdruckglaukompatienten der Erlanger Glaukomregisters begonnen.

3.5 Stereo-Sehen

3.5.1 Die **Stereo-Sehschärfe**, geprüft mit dem Titmus-Test, erwies sich bei perimetrischen Glaukompatienten als signifikant vermindert gegenüber Normalen, nicht jedoch bei Patienten mit Glaukomverdacht (okuläre Hypertension und präperimetrische Glaukome) (67).

3.5.2 Außerdem wurde das **Stereo-VEP** mit Hilfe von Schachbrettmustern, die aus Zufallspunkten bestanden und über geeignete „shutter“-Gläser betrachtet wurden, bei perimetrischen und präperimetrischen Glaukompatienten untersucht. Dabei zeigen sich bei bestimmten Disparitäten signifikante Gipfelatenzverzögerungen und Amplitudenvermindierungen im VEP (93, 99).

3.6 Farbsehen

3.6.1 Zu dieser Thematik wurden auch **Grundlagen-Untersuchungen** gemacht. Dabei interessierte vor allem der blau-empfindliche Mechanismus unter **selektiver Gelbadaptation**. Die Untersuchung des Einflusses der Reizfeldgröße auf das **Farb-evozierte VEP** zeigt, daß mit einem blauen (460nm) Reizmuster die Amplitude mit zunehmender Reizfeldgröße schon bei 7° Radius in eine Sättigung übergeht, während mit einem grünen Reiz (550nm) keine Sättigung zu beobachten ist (bis 32.2° Reizfeldgröße). Die Gipfelatenz verzögert sich dabei mit dem blauen Reiz mit zunehmender Reizfeldgröße, während sie mit dem grünen Reiz konstant bleibt (6). Diese Ergebnisse spiegeln vor allem die unterschiedliche retinale Verteilung der blau- und rot/grün-empfindlichen Zapfen wider.

3.6.2 In unserer Glaukomsprechstunde ist das okzipitale **Blau-auf-gelb-VEP** fester Bestandteil unserer sinnesphysiologischen Testbatterie geworden und wird routinemäßig bei fast allen Patienten angewendet. Es ist zwar bei okulärer Hypertension noch nicht signifikant verändert, wohl aber bei präperimetrischen Patienten mit Papillenschaden ohne Gesichtsfelddefekt (4), was den frühdiagnostischen Wert dieses Verfahrens bei Patienten mit Glaukomverdacht anzeigt.

3.6.3 In einem anderen Experiment wurde versucht, analog zum „Erlanger Ganzfeldflimmer-test“ die zeitliche **Kontrastempfindlichkeit des blau-empfindlichen Mechanismus** mit Hilfe eines ungemusterten blauen Flimmerlichtes auf einem großen gelben adaptiven Hintergrund zu untersuchen. Die erhaltenen zeitlichen Kontrastempfindlichkeitskurven zeigen unter den gewählten Bedingungen einen Hauptgipfel bei 4 Hz sowie bei einigen erfahrenen Probanden eine akzeptable Kurzzeitreliabilität (5). Wegen der großen Unsicherheit naiver Probanden und Patienten in der Bestimmung der Modulationsschwelle wird dieser Test in der Glaukomdiagnose jedoch nicht weiter verfolgt.

3.6.4 Eine **farbachtengewichtete (protan, deutan, tritan) Auswertung des Farnsworth 100 hue- Tests** (85) zeigt, daß in allen Achsen die Fehler-scores bei Glaukomen höher sind als bei Normalen. Die farbachtengewichtete Auswertung ergibt keine stärkeren Korrelationen mit dem perimetrischen Defekt und keine Unterschiede im Schädigungsmuster

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

zwischen Niedrigdruck- und Hochdruckglaukomen. Die Fehler-scores erhöhen sich zwar mit zunehmender glaukomatöser Schädigung, doch trennen sie nicht sinnvoll zwischen glaukomatösen und gesunden Augen und eine farbachsenspezifische Auswertung erhöht nicht die diagnostische Wertigkeit.

- 3.6.5 Untersuchungen des Blau-Sehens mit Hilfe der **Moreland-Gleichung im Anomaloskop** (Color Vision Meter 712) wurden mit zwei verschiedenen Untersuchungsstrategien durchgeführt, wobei den Patienten zwei verschiedenen Fragen hinsichtlich der Farbgleichung gestellt und der Gleichungsmittelpunkt und die Einstellbreite ausgewertet wurden (26). Dabei ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Methoden für Normale und Glaukompatienten. Außerdem ist das Ergebnis mit einer der beiden Strategien signifikant sensitiver hinsichtlich der Glaukomdetektion als mit der anderen.

Dennoch erwiesen sich im Vergleich mit anderen Methoden Farbttests insgesamt als wenig hilfreich für die Glaukomfrühdiagnose, mit Ausnahme des blau-auf-gelb-VEPs (4), das weiterhin zu unserem Standard-repertoire sinnesphysiologischer Tests zählt.

3.7 Glaukom und Schwangerschaft

Eine 35jährige Patientin unseres Glaukomregisters, die eine okuläre Hypertension bei bekannter Glaukom-Familienanamnese hatte, zeigte während einer Schwangerschaft und 2 Monate postpartal eine Verminderung des intraokularen Drucks um ca 7 mmHg. Sinnesphysiologische Untersuchungen (zeitliche Kontrastempfindlichkeit, Blau-auf-gelb-VEP, Musterwechsel-ERG) zeigten während dieser Zeit keine Verschlechterung (7). Auf eine drucksenkende Therapie konnte während der Schwangerschaft verzichtet werden, mußte jedoch 1 Jahr postpartal wieder aufgenommen werden. Eine Schwangerschaft scheint demnach kein Risikofaktor für das Fortschreiten einer glaukomatösen Erkrankung zu sein.

3.8 Glaukom und Kopfschmerz

Patienten des Erlanger Glaukomregisters mit okulärer Hypertension und Patienten mit Hochdruck- und Niedrigdruckglaukomen mit und ohne Gesichtsfeldschaden sowie normale Kontrollprobanden wurden mit Hilfe eines von der International Headache Society standardisierten Fragebogens hinsichtlich Migräne- und Spannungskopfschmerz befragt. Das Ergebnis zeigt ein statisch signifikant höheres Auftreten von Migräne-Kopfschmerz bei Niedrigdruck-Glaukomen als bei Normalen und Hochdruckglaukomen. Es besteht kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Spannungskopfschmerz zwischen beiden Glaukomgruppen und Normalen. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, daß eine Verbindung zwischen Migräne-Kopfschmerz und Niedrigdruckglaukomen besteht und stützen die Ansicht einer gemeinsamen vaskulären Ätiologie (15, 58).

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

4. Kooperationen mit anderen Projektbereichen (A.2, BII.1, C.1)

Auswertungen sinnesphysiologischer Untersuchungen wurden auch in Zusammenarbeit mit anderen Teilprojekten des SFB gemacht, in denen dieselben Patienten mit anderen Verfahren untersucht wurden. Dazu zählen vor allem das Projekt „Biomorphometrie des nervus opticus“ (A.2), das Projekt „Mikrozirkulation von Retina und Papille“ (BII.1) und das Projekt „Biometrische Planung und Modellbildung“ (C.1).

4.1 Kooperation mit Teilprojekt A.2 „Biomorphometrie des nervus opticus“:

4.1.1 Vergleichende Untersuchungen zwischen dem Ausmaß der glaukomatösen Sehnervenschädigung und der Art des sinnesphysiologischen Verlustes wurden mit dem neuen polarimetrischen Verfahren zur Bestimmung der retinalen Nervenfaserschichtdicke (**GDx- Gerät**) durchgeführt. Nachdem der diagnostische Wert dieses Verfahrens in Vorversuchen gesichert worden war (11, 54, 59), wurden Korrelationsanalysen mit dem mittleren perimetrischen Defekt, der zeitlichen Kontrastempfindlichkeit und dem Blau-auf-gelb-VEP durchgeführt. Dabei zeigen sich bei Glaukopatienten signifikante Beziehungen zwischen der Abnahme der Nervenfaserdicken-Modulation und sensorischen Defekten in den genannten sinnesphysiologischen Untersuchungen (37, 51).

4.1.2 Korrelationsanalysen wurden auch mit dem **Heidelberg-Retina-Tomographen (HRT)** durchgeführt. Auch mit dieser Methode zeigen sich bei Glaukomen signifikante Beziehungen zwischen verschiedenen HRT-Parametern (Fläche und Volumen der neuroretinalen Randzone, drittes Moment, Nervenfaserdicke) und sensorischen Tests (Gesichtsfelddefekt, zeitliche und örtlich-zeitliche Kontrastempfindlichkeit, Blau-auf-gelb-VEP), die bei Normalen nicht vorhanden sind (20, 27).

Da der morphologische Schaden Teil der Glaukomdiagnose ist, spielt seine Quantifizierung bei vielen Auswertungen sinnesphysiologischer Ergebnisse eine große Rolle. Dadurch ergibt sich natürlicherweise eine enge Zusammenarbeit mit dem Projekt A.2, die sich auch in vielen anderen Publikationen niederschlägt (2, 8, 12, 13, 14, 18, 55, 57, 65, 72, 88).

4.2 Kooperation mit Teilprojekt BII.1 „Mikrozirkulation von Retina und Papille“

4.2.1 Auch in dieser Zusammenarbeit wurden Korrelationsanalysen zwischen sensorischen Tests und verschiedenen **Parametern der Mikrozirkulation** durchgeführt. Dabei zeigen sich bei Glaukopatienten zahlreiche signifikante Abhängigkeiten zwischen sensorischen Tests einerseits (zeitliche und örtlich-zeitliche Kontrastempfindlichkeit, Musterwechsel-ERG, Blau-auf-gelb-VEP) und der Blutflußgeschwindigkeit sowie Pulsatilität der arteria centralis retinae und dem Blutfluß in retinalen und Sehnerven-Kapillaren andererseits (23, 33, 34). Diese Ergebnisse bestätigen somit einen engen Zusammenhang zwischen verminderter visueller Funktion und verminderter Blutversorgung von Retina und Sehnerv bei Glaukomen.

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

4.3 Kooperationen mit Teilprojekt C.1 „Biometrische Planung und Modellbildung“

Besondere Auswertungen sinnesphysiologischer Messungen mit Hilfe spezieller statistischer Methoden wurden in Zusammenarbeit mit dem Projekt C.1 ausgeführt.

4.3.1 Um den Wert der kombinierten Auswertung verschiedener Tests für die Glaukomfrühd Diagnose zu untersuchen, wurden Sensitivitäten einzelner Verfahren nicht nur univariat, sondern mit Hilfe logistischer Regressionen auch **multivariat** („leaving-one-out“- Methode) analysiert. Dabei zeigen die univariaten Analysen von zeitlicher und örtlich-zeitlicher Kontrastempfindlichkeit, Musterwechsel-ERG und Blau-auf-gelb- VEP bei 80% Spezifität Sensitivitäten zwischen 64% und 85%. Bei multivariater Analyse jedoch erhöht sich die Sensitivität auf 94% bei einer Spezifität von 89%.

4.3.2 In einer weiteren Studie wurde der Wert einer **konfirmatorischen Faktorenanalyse** hinsichtlich der Validierung morphometrischer und sinnesphysiologischer Messungen ohne Bezug auf einen Goldstandard geprüft. Dabei kann der globale glaukomatöse Schaden am besten durch den mittleren perimetrischen Defekt quantifiziert werden, gefolgt von der Fläche des neuroretinalen Randsaums der Papille, der zeitlichen Kontrastempfindlichkeit, dem Musterwechsel-ERG und dem Blau-auf-gelb-VEP (13, 57). Psychophysische Tests und die Morphometrie der Papille quantifizieren den Glaukomschaden besser als elektrophysiologische Tests (60). Bezüglich ihrer Fähigkeit, Glaukome von Normalen zu trennen, zeigt die zeitliche Kontrastempfindlichkeit das beste Ergebnis, gefolgt von der örtlich-zeitlichen Kontrastempfindlichkeit, dem Blau-auf-gelb-VEP und dem Musterwechsel-ERG. Der mittlere perimetrische Defekt zeigt die beste Korrelation mit dem morphometrischen Schaden (65).

Die Zusammenarbeit mit dem Projekt C.1 hat sich als außerordentlich fruchtbar erwiesen. Bei vielen sinnesphysiologischen Auswertungen hat dieses Projekt wertvolle Hilfestellungen geleistet (4, 8, 12, 13, 14, 28, 35, 49, 54, 55, 57, 58, 60, 65, 72, 81, 86).

IV) Offene Fragen

A) Verbesserung der Frühd Diagnose durch neue sensorische Untersuchungen

1.) Bei der Auswahl der Methoden spielen Theorien des **selektiven Verlustes** bestimmter Ganglienzell-Typen und der **verminderten Redundanz (undersampling)** eine wichtige Rolle. Entsprechend ist vor allem dann ein frühdiagnostischer Wert zu erwarten, wenn ein bestimmter Test selektiv ist für eine durch den Glaukomschaden besonders gefährdete Klasse von Ganglienzellen (z.B. M-Typ oder Blau-empfindliche Sehbahn), oder wenn geschädigte Gruppen von Ganglienzellen besonders klein sind (z.B: Blau-empfindliche), deren Verluste frühzeitig auffallen müssten. Da auch Übersehschärfen, Stereo-Sehschärfen, Stereo-VEPs und Bewegungs-VEPs möglicherweise durch M-Zell- Funktionen vermittelt werden, sollen diese geprüft werden. Ferner soll das Blau-empfindliche Blitz-ERG untersucht werden. Außer der Blau-empfindlichen Sehbahn, die Teil des großen retino-geniculo-striären Systems ist, bildet das akzessorische optische System ebenfalls nur einen kleinen Anteil, das u.a. Pupillen- und Augenbewegungen steuert. Wenn diese Funktionen von eigenen kleinen Ganglienzellgruppen vermittelt werden, könnten sich Defekte dieser Zellen in einer Störung der Feinmotorik von Pupillenbewegungen manifestieren.

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

2.) Defizite im sensorischen System können sich möglicherweise im präsymptomatischen Stadium dann äußern, wenn es durch Provokationstests einer **Belastung** ausgesetzt wird. Darauf deuten eigene Untersuchungen mit einer sog. Flimmerbelastung hin. Daher sind weitere psychophysische und elektrophysiologische Untersuchungen mit verschiedenen sensorischen Belastungen geplant.

3.) Elektrophysiologische Untersuchungen sind im allgemeinen mit einer hohen Variabilität behaftet, die sich auf die diagnostische Trennschärfe negativ auswirkt. Zur **Reduzierung der Variabilität**, und damit Verbesserung der frühdiagnostischen Trennschärfe, sind weitere ERG- und VEP- Untersuchungen geplant, bei denen evtl. Muster- und Luminanz-Komponenten, M- und P-Zellpotentiale oder Antworten verschiedener Ableitorte getrennt untersucht und dann Quotienten dieser Antworten gebildet werden sollen.

4.) Der Wert der **multifokalen ERG- und VEP-** Messung für die Frühdiagnose ist noch nicht abgeklärt. Daher ist noch weitere Forschungsarbeit nötig.

B) Verlauf mit etablierten Methoden in der Glaukomsprechstunde

Zu diesen Methoden gehören die zeitliche und die örtlich-zeitliche Kontrastempfindlichkeit, die Untersuchung auf kongenitale Farbsinnstörungen, das Muster-ERG und das Blau-auf-gelb-VEP. Diese Untersuchungen werden in einem bestimmten Rhythmus im Rahmen von jährlichen Wiedervorstellungen an allen Patienten durchgeführt, die in unserem Erlanger Glaukomregister erfaßt sind oder neu aufgenommen werden.

Dabei stehen weiterhin folgende Fragestellungen im Vordergrund:

1. Wie verläuft die Krankheit in den verschiedenen sinnesphysiologischen Untersuchungen, und welche Unterschiede bestehen zwischen den Verfahren?
2. Bestehen Verlaufsunterschiede im Vergleich mit den morphometrischen (Teilprojekt A.2) und den mikrozirkulatorischen Methoden (Teilprojekt BII.1)?
3. Lassen sich Querschnitts-Ergebnisse auch im Längsschnitt bestätigen?
4. Bessere Abschätzung von Prognose und Therapie-Indikationen aus dem Längsschnitt?
5. Methoden-basierte Stadien-Einteilung aus dem Verlauf?
6. Im Projekt C.1 „Biometrische Planung und Modellbildung in allen Teilbereichen“ wurde ein hierarchisches Diagnose-Modell entwickelt, das eine optimierte Ausnutzung personeller und technischer Ressourcen im diagnostischen Prozeß gewährleistet. Bei diesem sequentiellen Verfahren soll während eines Vorstellungstermins eines Patienten anhand des Ergebnisses eines bestimmten Tests entschieden werden, ob alle Untersuchungen durchgeführt werden müssen, oder ob bestimmte Verfahren übersprungen werden können. Dadurch kann Zeit gewonnen werden, die für neue noch nicht erprobte Untersuchungen genutzt werden soll (Details in Projekt C.1).

C) Prüfung eines kommerziell erhältlichen „Erlanger Flimmertest“- Gerätes

Der an unserer Klinik benutzte Test zur zeitlichen Kontrastempfindlichkeit im Ganzfeld bei 37 Hz („Erlanger Flimmertest“), der zur Glaukomfrühdiagnose erfolgreich eingesetzt wird, ist z.Zt. als kommerziell erhältliches Gerät im Bau. Nach seiner Fertigstellung wird sein Nutzen für die Glaukomfrühdiagnose validiert werden müssen.

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

D) Vergleich des „Erlanger Flimmertests“ mit der „frequency doubling perimetry“

Der „Erlanger Flimmertest“ sollte hinsichtlich seines frühdiagnostischen Wertes mit der frequency-doubling-perimetry verglichen werden, einem anderen kommerziell erhältlichen Glaukom-screening Test.

E) Abgrenzung glaukomatöser gegenüber Optikusschäden anderer Genese im „Erlanger Flimmer Test“

Die Frage, inwieweit der „Erlanger Flimmertest“ für einen glaukomatösen Schaden spezifisch ist, ist noch nicht völlig abgeklärt. Erste Untersuchungen an Patienten mit einfachen Optikusatrophien bei Patienten mit Hypophysentumoren aus dem Erlanger Hypophysenregister unserer neurochirurgischen Klinik sind angelaufen. Weitere Untersuchungen an Patienten mit Optikuserkrankungen anderer Ursache sollen noch folgen.

F) Messungen mit dem „Funktionellen GDx-Gerät“

Hiermit sollen funktionelle Änderungen der polarimetrischen Eigenschaften der Nervenfaserschicht auf einen visuellen Reiz hin gemessen werden.

G) Blau-auf-gelb-Perimetrie

Messungen an Normalen sind im Rahmen einer multizentrischen Studie gemacht worden, angefangene Untersuchungen bei präperimetrischen Glaukomen sollen fortgesetzt werden.

Liste der Veröffentlichungen:

A) Begutachtete Publikationen

1997

- 1) Korth M: The value of electrophysiological testing in glaucoma diseases. J Glaucoma 6, 1997, 331-343
- 2) Horn F, Jonas JB, Korth M, Jünemann A, Gründler A: The full-field flicker test in early diagnosis of chronic open-angle glaucoma. Amer J Ophthalmol 123, 1997, 313-319
- 3) Horn F, Budde W, Korth M: Contrast-sensitivity testing with scanning-laser ophthalmoscope stimulation in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous patients. German J Ophthalmol 5, 1997, 428-434
- 4) Martus P, Korth M, Nguyen XN: Wertigkeit des blau-auf-gelb-VEP für die Frühdiagnose bei Glaukomverdacht. Ophthalmologie 94, 1997, 277-281
- 5) Budde W, Korth M, Mardin CY: Large-field S-cone flicker test. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 235, 1997, 415-425
- 6) Korth M, Nguyen XN: The effect of stimulus size on human cortical potentials evoked by chromatic patterns. Vision Res 37, 1997, 649-657

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

1998

7) Cursiefen C, Jünemann A, Korth M: Glaukom und Schwangerschaft - Literaturübersicht mit Kasuistik. *Klin Monatsbl Augenheilk* 213, 1998, 126-131

8) Martus P, Korth M, Horn F, Jünemann A, Wisse M, Jonas JB: A multivariate sensory model in glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39, 1998, 1567-1574

1999

9) Horn FK, Velten IM, Jünemann A, Korth M: The full-field flicker test in glaucomas: Influence of intraocular pressure and pattern of visual field loss. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 237, 1999, 621-628

10) Velten IM, Korth M, Horn FK, Budde WM: Temporal contrast sensitivity with peripheral and central stimulation in glaucoma diagnosis. *Br J Ophthalmol* 83, 1999, 199-205

11) Velten IM, Budde WM, Jünemann A: Gibt es eine korneale okuläre „Pseudo-Hypertension“?. *Klin Monatsbl Augenheilk* 215, 1999, 56-58.

2000

12) Horn FK, Jonas JB, Martus P, Mardin YM, Budde WM: Polarimetric measurement of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma diagnosis. *J Glaucoma* 2000, im Druck

13) Martus P, Jünemann A, Wisse M, Budde WM, Horn F, Korth M, Jonas JB: A multivariate approach for quantification of morphologic and functional glaucomatous damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40, 2000, im Druck

14) Jünemann A, Martus P, Wisse M, Jonas J: Quantitative analysis of visual field and optic disk in glaucoma: Retinal nerve fiber bundle-associated analysis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2000 im Druck

15) Cursiefen C, Wisse M, Cursiefen S, Jünemann A, Martus P, Korth M: Migraine and tension-headache in high-pressure and normal-pressure glaucoma. *Amer J Ophthalmol* 178, 2000, im Druck

16) Jünemann A, Horn FK, Martus P, Korth M: The full-field temporal contrast-sensitivity test for glaucoma - Influence of cataract. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, im Druck

17) Cursiefen C, Horn F, Korth M: Reduced recovery of temporal contrast sensitivity after flicker stress in patients with glaucoma. *J. Glaucoma*, im Druck

18) Korth M, Jünemann A, Horn FK, Bergua A, Cursiefen C, Velten I, Budde WM, Wisse M, Martus P: Synopsis verschiedener sinnesphysiologischer Untersuchungen in der Glaukomfrühd Diagnose. *Klin Monatsbl Augenheilk.* im Druck

B) Kongreßbeiträge

1997

19) Horn FK, Korth M, Jünemann A, Prenzel S: Full-field flicker sensitivity in glaucoma patients with diffuse and localized perimetric defects. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 38 (Suppl.) 1997, S568

20) Mardin CY, Horn F, Jünemann A, Korth M: Heidelberg retina tomograph (HRT) and sensory tests in normals and glaucoma. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 38 (Suppl.) 1997, S571

21) Korth M, Rix R, Sembritzki O: VEP and ERG responses evoked by moving patterns. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 38 (Suppl.) 1997, S992

22) Kohl S, Korth M: Motion VEPs in normals and glaucoma patients. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 38 (Suppl.) 1997, S996

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

- 23) Michelson G, Harazny J, Schlereth A, Horn F: Retinal and optic nerve head perfusion and visual function in glaucoma. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 38 (Suppl.) 1997, S2270
- 24) Horn F, Jünemann A, Wisse M, Korth M: Zeitliche Kontrastempfindlichkeit im Ganzfeld („Erlanger Flimmertest“) bei Glaukompatienten mit diffusen und lokalisierten Gesichtsfeldverlusten. *Der Ophthalmologe* 94 (Suppl. 1) 1997, S137
- 25) Velten I, Horn F, Prenzel S, Korth M: Zeitliche Kontrastempfindlichkeit bei Reizung im Ganzfeld, peripherer und zentraler Reizung in der Glaukomdiagnostik. *Der Ophthalmologe* 94 (Suppl. 1) 1997, S137
- 26) Budde WM, Horn F, Velten I, Korth M: Das Color Vision Meter in der Glaukomdiagnostik: Einfluß verschiedener Untersuchungsstrategien. *Der Ophthalmologe* 94 (Suppl. 1) 1997, S137
- 27) Mardin CY, Horn F, Jünemann A, Korth M: Morphometrische - sinnesphysiologische Korrelation bei Normalen und Glaukomen mit dem HRT. *Der Ophthalmologe* 94 (Suppl. 1) 1997, S135
- 28) Jünemann A, Martus P, Wisse M: Nervenfaserbündel-bezogene Gesichtsfeldauswertung in der Glaukomdiagnostik. *Der Ophthalmologe* 94 (Suppl. 1) 1997, S137
- 29) Velten I, Horn F, Korth M: Central and peripheral flicker sensitivity in glaucoma diagnosis. *Ophthalm Res* 97 (Suppl.) 1997, 1317
- 30) Velten I, Horn F, Korth M: Zeitliche Kontrastempfindlichkeit bei peripherer und zentraler Reizung in der Glaukomfrühdagnostik. Jahrestagung der Vereinigung Bayerischer Augenärzte, Regensburg 1997
- 31) Velten I, Horn F, Korth M: Central and peripheral flicker sensitivity in glaucoma diagnosis, JERMOV 1997
- 32) Horn F: Der „Erlanger Flimmertest“ in der klinischen Routine. 95. Erlanger Augenärztliche Fortbildung, Januar 1997
- 33) Michelson G, Harazny J, Schlereth A, Horn F: Perfusion of the retina and pattern ERG in low tension glaucoma. 5th workshop on the quantification of blood flow in glaucoma, Florence, Italy, October 1997
- 34) Michelson G, Harazny J, Schlereth A, Horn F: Retinal and optic nerve head perfusion and visual function in glaucoma. 6th International meeting on scanning laser ophthalmoscopy, tomography, and microscopy. Paris, Frankreich, Februar 1997
- 1998**
- 35) Jünemann A, Martus P, Horn F, Wisse M, Korth M: Nerve-fiber bundle related visual field analysis and spatio-temporal and temporal contrast sensitivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 (Suppl.), 1998, S495
- 36) Velten I, Korth M: The a-wave of the dark-adapted electroretinogram in glaucomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 (Suppl.), 1998, S495
- 37) Horn F, Mardin CY, Jonas JB, Korth M: Association between sensory tests and nerve fiber layer analyses with the GDx. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 (Suppl.), 1998, S702
- 38) Jünemann A, Horn F, Korth M: Der Einfluß von Linsentrübungen auf den Ganzfeldflimmertest für Glaukome. *Der Ophthalmologe* 95 (Suppl. 1), 1998, S28
- 39) Horn, F, Jünemann J, Velten I, Korth M: Der Einfluß des Augeninnendrucks auf die zeitliche Kontrastempfindlichkeit im Ganzfeld. *Der Ophthalmologe* 95 (Suppl. 1), 1998, S28
- 40) Velten I, Korth M, Horn F: Die a-Welle im Blitz-Elektroretinogramm bei Glaukomen. *Der Ophthalmologe* 95 (Suppl. 1), 1998, S28
- 41) Korth M, Kohl S, Sembritzki O, Martus P: Bewegungs-evozierte VEPs bei Normalen und beim Glaukom. *Der Ophthalmologe* 95 (Suppl. 1), 1998, S28

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

- 42) Korth M, Kohl S, Rix R, Sembritzki O: Motion-evoked VEPs in glaucoma diagnosis. 36. Symposium of the *International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV)*, Hradec Kralove, Tschechien, 1998
- 43) Velten I, Horn F, Korth M: The value of peripheral retinal areas for the determination of temporal contrast sensitivity in glaucoma diagnosis. 2. International Glaucoma Symposium, Jerusalem, Israel, 1998
- 44) Korth M, Kohl S: Cortical potentials evoked by moving stimuli in glaucoma diagnosis. 2. International Glaucoma Symposium, Jerusalem, Israel, 1998
- 45) Horn F, Velten I, Jünemann A, Korth M: Full-field flicker sensitivity in low-tension and open-angle glaucomas. *Ophthal Res* 30 (Suppl. 1) 1998, 94
- 46) Jünemann A, Horn F, Korth M: Ocular hypertension (OHT); the influence of open-angle glaucoma in the contralateral eye. EVER 1998
- 47) Harrer M, Horn F, Langenbacher A, Korth M: A theoretical consideration about corrected short and conventional long m-sequences in multifocal ERG. EVER 1998
- 48) Velten I, Korth M: Die a-Welle im Blitz-Elektroretinogramm bei Glaukomen. Jahrestagung der Vereinigung Bayerischer Augenärzte, München 1998
- 49) Korth M, Kohl S, Martus P: Der Nutzen Bewegungs-evozierter VEPs für die Glaukomdiagnostik. 101. Erlanger Augenärztliche Fortbildung, Erlangen, Januar 1998
- 50) Velten I, Korth M: Die a-Welle im Blitz-ERG bei Glaukomen. 101. Erlanger Augenärztliche Fortbildung, Erlangen, Januar 1998
- 51) Horn F, Mardin C, Jonas J, Korth M: Beziehungen zwischen sensorischen Tests und der Nervenfaserschichtdicken-Messung mit dem GDx. 101. Erlanger Augenärztliche Fortbildung, Erlangen, Januar 1998.
- 52) Korth M: Sinnesphysiologische Untersuchungen bei Glaukomen. „SFB Aktuell“, Erlangen, 14.10.1998
- 53) Korth M: Erlanger Flimmertest zur Frühdiagnostik glaukomatöser Funktionsschäden. Seminar „Farbensehen, Dämmerungssehen, Kontrastsehen, Akkommodieren, Fixieren, Lesen“. Heidelberg, Juni 1998
- 1999**
- 54) Horn F, Martus P, Jonas JB, Mardin CY: The nerve fiber analyzer GDx for detection of glaucomatous optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 (Suppl.) 1999, S659
- 55) Korth M, Jünemann A, Stroux, Martus P, Wisse M, Jonas JB: The sensitivity of sensory tests dependent on different stages of glaucomatous optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 (Suppl.) 1999, S81
- 56) Velten I, Korth M, Horn F, Cursiefen C: The b-wave of the dark-adapted electroretinogram in asymmetric glaucomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 (Suppl.) 1999, S279
- 57) Martus P, Korth M, Jünemann A, Wisse M, Horn F, Jonas JB: Factor analysis is a useful tool in the evaluation of diagnostic procedures in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 (Suppl.) 1999, S81
- 58) Wisse M, Cursiefen C, Freund E, Jünemann A, Martus P, Korth M: Prevalence of migraine and tension headache in high-pressure glaucoma and normal-pressure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 (Suppl.) 1999, S64
- 59) Horn F, Jonas JB, Martus P, Budde WM: Polarimetrische Messungen der Nervenfaserschichtdicke in der Glaukomdiagnose. *Der Ophthalmologe* 96 (Suppl. 1) 1999, S90
- 60) Martus P, Jünemann A, Horn F, Korth M: Zur Bestimmung des glaukomatösen Schadens mit Hilfe sensorischer und morphometrischer Meßverfahren. *Der Ophthalmologe* 96 (Suppl. 1) 1999, S93
- 61) Cursiefen C, Horn F, Korth M: Verminderte Erholung der zeitlichen Kontrastempfindlichkeit nach Flickerstreß bei Patienten mit Glaukomen. *Der Ophthalmologe* 96 (Suppl. 1) 1999, S90

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

- 62) Jünemann A, Budde WM, Korth M: Zeitliche Kontrastempfindlichkeit bei kompressiver Erkrankung der vorderen Sehbahn. *Der Ophthalmologe* 96 (Suppl. 1) 1999, S162
- 63) Velten I, Korth M, Horn F, Velten K, Cursiefen C: Die b-Welle des Blitz-Elektroretinogramms bei asymmetrischen Glaukomen. *Der Ophthalmologe* 96 (Suppl. 1) 1999, S140
- 64) Harrer M, Horn F, Wisse M, Korth M: Die Sehnervenkopfkomponekte im multifokalen Musterwechsel-ERG bei Normalen und Glaukompatienten. *Der Ophthalmologe* 96 (Suppl. 1) 1999, S140
- 65) Martus P, Wisse M, Stroux A, Korth M, Budde WM, Horn F, Jonas JB: The statistical evaluation of sensory tests in glaucoma. *Ophthal Res* 31 (Suppl. 1) 1999, 86
- 66) Horn F, Jünemann A, Prenzel S, Wisse M, Korth M: Two measurements of lens opacity measurements in glaucomas. *Ophthal Res* 31 (Suppl. 1) 1999, 50
- 67) Bergua A, Horn FK, Jünemann A, Korth M: Reduced stereo acuity in open-angle glaucomas. *Ophthal Res* 31 (Suppl. 1) 1999, 18
- 68) Korth M, Rix R, Sembritzki O: Relation between coding and decoding of motion vision in the human eye and brain. *Ophthal Res* 31 (Suppl. 1) 1999, 17
- 69) Jünemann AGM, Bergua A, Horn F, Korth M: Temporal contrast sensitivity in compressive anterior visual pathway disease. *Ophthal Res* 31 (Suppl. 1) 1999, 12
- 70) Harrer M, Horn F, Wisse M, Korth M: De-noising and artefact removal in multifocal ERG signals using wavelets. *Ophthal Res* 31 (Suppl. 1) 1999, 16
- 71) Harrer M: Multifokales ERG bei Normalen und Glaukomen. 107. Erlanger Augenärztliche Fortbildung, („Erlanger Glaukomtag“) Erlangen, Januar 1999
- 72) Korth M, Jünemann A, Martus P, Stroux A, Jonas JB: Empfindlichkeit sensorischer Tests in Abhängigkeit von der glaukomatösen Optikus-Neuropathie. 107. Erlanger Augenärztliche Fortbildung, („Erlanger Glaukomtag“) Erlangen, Januar 1999
- 73) Korth M: Sinnesphysiologische Diagnostik der Grünen Stare. „Tage der Forschung“, Erlangen, 16.6.1999
- 74) Jünemann A, Wisse W: Die Streifengläser nach Bagolini zum Erkennen von Gesichtsfelddefekten bei Glaukomen. *Der Ophthalmologe* 96 (Suppl. 1) 1999, S162
- 75) Jünemann A: Selective tests for detection of functional glaucomatous damage. Workshop „Neuroprotection in the eye: Implications for glaucoma“. Erlangen, Dec. 10-12, 1999.

2000

- 76) Korth M: Das multifokale Musterwechsel-ERG in der Glaukomdiagnostik. 111. Erlanger Augenärztliche Fortbildung („Erlanger Glaukomtag“) Erlangen, Januar 2000

C) Eingeladene Vorträge

- 77) Korth M: Sinnesphysiologische Untersuchungen in der Frühdiagnose der Glaukome. Symposium „Glaukom - Mythen und Fakten“ Berlin, März 1998
- 78) Korth M: The value of electrophysiological tests in glaucoma. 28. International Congress of Ophthalmology, Amsterdam, Holland, 1998
- 79) Korth M: Elektrophysiologische Untersuchungen in der Praxis. Fortbildungsveranstaltung für Augenärzte, Ulm, Juli 1998

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

80) Korth M, Jünemann A, Stroux A, Martus P, Wisse M, Jonas JB: Sensory tests depend differently on the degree of glaucomatous optic disc damage. Würzburg Glaucoma Symposium, Würzburg, September 1999

D) Eingereichte Publikationen

81) Korth M, Kohl S, Martus P, Sembritzki O: Motion-evoked pattern VEPs in glaucoma. J. Glaucoma

82) Korth M, Rix R, Sembritzki O: The sequential processing of visual motion in the human electroretinogram and visual evoked potential: Vis Neurosci

83) Velten I, Korth M, Horn FK, Velten K: The a-wave of the dark-adapted electroretinogram in glaucomas - are photoreceptors affected? Brit J Ophthalmol

84) Horn F, Bergua A, Jünemann A, Korth M: Visual evoked potentials under luminance contrast and color contrast stimulation in glaucoma diagnosis. J Glaucoma

E) „Graue Literatur“

85) Budde WM, Jünemann A, Korth M: Farbachsengewichtete Auswertung des Farnsworth-Munsell-100-hue-tests beim primären Offenwinkelglaukom und Normaldruckglaukom. Search on Glaucoma 5, 1997, 91

86) Horn F, Mardin C, Korth M, Martus P: Musterelektroretinogramme der Netzhautquadranten mit Stimulation durch das Laser-Ophthalmoskop bei Normalprobanden und Glaukompatienten. Search on Glaucoma 5, 1997, 69-72

87) Korth M: Der Wert elektrophysiologischer Tests in der Glaukomdiagnose. Search on Glaucoma 5, 1998, 1-8

88) Horn F, Jonas JB, Korth M: Full-field flicker test in glaucoma. Ophthalmology Digest 6, 1998, 8-10

F) In Vorbereitung befindliche Literatur

89) Harrer M, Horn F, Wisse M, Bergua A, Cursiefen C, Korth M: The optic nerve head component in multifocal pattern-ERG and its changes in glaucoma.

90) Horn F et al.: Methoden der Cataract- Quantifizierung bei Glaukomen

91) Cursiefen et al.: The photopic negative response of the flash electroretinogram in glaucoma patients.

92) Velten et al.: Die b-Welle bei Glaukomen

G) Eingereichte Abstracts

93) Bergua A, Horn FK, Jünemann A, Dzialach M, Korth M: Stereoscopic visual evoked potentials (VEP) in normals and glaucomas: ARVO 2000

94) Horn F, Bergua A, Jünemann A, Wisse M, Korth M: Visual evoked potentials (VEP) of M and P pathway in glaucoma diagnosis. ARVO 2000

95) Jünemann A, Horn F, Bergua A, Martus P, Wisse M, Jonas J, Korth M: Three different pattern ERGs in glaucoma suspects and glaucomas - Implication for large-fiber loss in glaucoma. ARVO 2000

96) Jünemann AGM, Horn FK, Bergua A, Martus P, Wisse M, Jonas J, Korth M: Three different contrast sensitivities in glaucoma suspects and glaucomas - implication for large-fiber loss in glaucoma. 6. Congress of the European Glaucoma Society, London, Juni 2000

97) Velten IM, Horn F, Korth M: Multifokales 30Hz-Flimmer-ERG bei Normalen und Patienten mit Offenwinkelglaukomen. DOG 2000.

98) Horn FK, Jonas JB, Budde W, Martus P, Jünemann A, Bergua A, Korth M: Prognostischer Wert sinnesphysiologischer Tests bei fortschreitender glaukomatöser Optikusatrophie. DOG 2000.

Arbeitsbericht Teilprojekt A.1

99) Bergua A, Horn F, Jünemann A, Dzialach M, Korth M: Stereo-VEPs bei Normalen und Glaukompatienten. DOG 2000.

100) Velten IM, Bergua A, Horn F, Seitz B: Zentrale Hornhautdicke bei Normalen, Patienten mit okulärer Hypertension, Normaldruck- und Offenwinkelglaukomen. DOG 2000.

101) Cursiefen C, Horn F, Korth M: Das negative Nachpotential im Blitz-ERG bei Glaukompatienten. DOG 2000