

Arbeits- und Ergebnisbericht:

Teilprojekt A.1 „Sinnesphysiologische Untersuchungen bei Glaukomen“

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

Die drei Außenkriterien für die Diagnose der Glaukome sind intraokularer Druck, Papillenschaden und Gesichtsfeldschaden. Letzterer ist ein sinnesphysiologisches Phänomen und kennzeichnet einen Spätschaden, der den Beginn der Erblindung ankündigt. Mögliche Ursachen für den verspäteten Nachweis perimetrischer Defekte könnten die Überlappung rezeptiver Felder retinaler Ganglienzellen sein (hohe Redundanz) (1), eine mögliche Neuordnung synaptischer Verbindungen oder zentrale „fill-in“-Phänomene, die ein frühzeitiges Auftreten perimetrischer Defekte verhindern (2,3,4). Daraus wird die Notwendigkeit zur Schaffung und Weiterentwicklung anderer, empfindlicherer sensorischer Tests als die Perimetrie deutlich. Daher waren die Verbesserung der **Frühd Diagnose** und der **Verlaufsbeobachtung** die Hauptziele der vergangenen Antragsperiode.

1.) Frühd diagnostische und spätdiagnostische sensorische Methoden

Die konventionelle weiß-auf-weiß-Perimetrie ist zwar immer noch der sinnesphysiologische Goldstandard in der Glaukomdiagnose, jedoch wurden wegen ihres spätdiagnostischen Wertes in den vergangenen Jahren perimetrische Tests weiterentwickelt (blau-auf-gelb, Sita, TOP, FDT) und neue sinnesphysiologische Tests geschaffen, die vor der konventionellen weiß-auf-weiß-Perimetrie zu pathologischen Ergebnissen führen. Auch in unserem Labor konnten neue Tests entwickelt werden, die auf anderen sinnesphysiologischen Leistungen basieren als der Lichtunterschiedsempfindlichkeit. Während Untersuchungen zur perimetrischen Verlaufskontrolle bekannt sind, fehlen diese hinsichtlich neuer sinnesphysiologischer Tests noch weitgehend. Das Erlanger Glaukomregister enthält inzwischen eine ausreichende Zahl an Patienten, um Verlaufsuntersuchungen mit Hilfe der neuen sensorischen Tests zu versuchen. Dies war neben der Schaffung neuer Tests eines der Ziele zu Beginn der vergangenen Förderperiode.

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

Die Hypothese von Quigley et al. (5) besagt, daß überwiegend große Ganglienzellen (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 (6). 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 frühd diagnostische Bedeutung haben, stand daher ebenfalls am Anfang der letzten Förderperiode.

3.) Perimetrie

Ein anderer psychophysischer Test, der überwiegend M-Zellen prüfen dürfte und eine hohe Bedeutung als frühd diagnostischer screening Test hat, ist die kommerziell erhältliche sog. **„Frequency-doubling-Technology“-Perimetrie (FDT)** (7-11). Die Bedeutung dieses Verfahrens als frühd diagnostischer screening Test konnte inzwischen auch in unserem Labor weiter bestätigt werden.

Die **Blau-auf-gelb-Perimetrie** (12-15) als neuer, noch experimenteller perimetrischer Test scheint eine frühdiagnostische Bedeutung zu haben. Bezüglich der Blau-auf-Gelb-Perimetrie bestand bei der letzten Antragstellung der Kenntnisstand darin, daß dieses Verfahren eine frühdiagnostische Bedeutung besitzt und in der Lage ist, Gesichtsfeldausfälle der konventionellen Perimetrie vorauszusagen. Diese Ansicht hat sich in den letzten Jahren weiter verfestigt (16,17). Ferner scheint es so zu sein, daß Verluste in der Blau-auf-Gelb-Perimetrie nicht selektiv aufzutreten scheinen, da die Blauempfindlichkeit in leichten und mäßigen Gesichtsfeldausfällen der Weiß-auf-Weiß-Perimetrie erhalten bleibt (18).

In der **Weiß-auf-Weiß-Perimetrie** wurden zwei neue Algorithmen entwickelt (Swedish Interactive Threshold Algorithm, SITA und Tendency Orientated Perimetry, TOP), der bei sehr guter Sensitivität und Spezifität eine erhebliche Verkürzung der Untersuchungsdauer erlaubt (19-20).

Der Blau-auf-Gelb-Perimetrie steht der von uns entwickelte und seit einigen Jahren erprobte **Blau-auf-gelb-VEP** -Test gegenüber, der ebenfalls eine relativ gute frühdiagnostische Bedeutung hat. Das Blau-Zapfen-ERG auf Blitzreize (21) hat sich inzwischen in unserem Labor bei Glaukomen ebenfalls als verändert gezeigt (s. unten).

4.) Das Bewegungssehen

Als eine weitere Funktion, die der M-Bahn zugeordnet wird, gilt auch das Bewegungssehen. Mehrere Arbeiten haben über eine sinnvolle Nutzung von Bewegungssehschwellen bei okulärer Hypertension und frühen Glaukomen berichtet (22-28). Hinsichtlich Bewegungsevozierter VEPs ist bisher nur in einer Publikation über Gipfellatenzverlängerungen berichtet worden (29). Daher war ein weiteres Ziel der letzten Förderperiode, die Bedeutung von Bewegungs-VEPs für die Glaukomdiagnose zu untersuchen und dieses Verfahren weiter zu entwickeln.

5.) Blitz-ERG bei Glaukomen

Das Muster-ERG hat als der am häufigsten durchgeführte elektrophysiologische Test in der Glaukomdiagnose große Bedeutung gewonnen. Dagegen ist das Blitz-ERG für diesen Zweck lange Zeit als nutzlos betrachtet worden (30,31). Neuere Untersuchungen mit verbesserter Technik haben jedoch Veränderungen im Blitz-ERG bei Glaukomen beschrieben (z.B.32-34). Uneinheitliche und veraltete Methoden der Reizung, Amplitudenmessung und Auswertung haben eine Neubewertung dieser Methoden in der Glaukomforschung notwendig gemacht. Daher war es eines der Ziele der Förderperiode, Veränderungen sowohl der **a-Welle** (Photorezeptoren) als auch der **b-Welle** (On-Bipolarzellen) des dunkeladaptierten Blitz-ERGs bei Glaukomen zu untersuchen, wobei durch eine verbesserte Amplitudenmessung Interaktionen verschiedener Potentialkomponenten vermieden werden sollten (s.35-40).

Kürzlich wurde in der Literatur die Verminderung einer weiteren Blitz-ERG-Komponente, nämlich des negativen **Nachpotentials**, im experimentellen Affenglaukom unter skotopischen Bedingungen (STR) (41,42) und unter photopischen Bedingungen (43) beschrieben. Neuerdings wurde auch in menschlichen Glaukomen (44,45) eine Verminderung des photopischen Nachpotentials beschrieben. Kürzlich ist das photopische negative Nachpotential des Blau-Zapfen-ERGs mit Hilfe der "silent substitution"- Methode auf rotem Hintergrund untersucht worden. Dabei konnten signifikante Amplitudenvermindierungen bei Glaukomen beobachtet werden (46).

6.) Multifokales ERG und VEP bei Glaukomen

Ein relativ neues, noch experimentelles, sinnesphysiologisches Verfahren ist die Ableitung des sog. multifokalen ERGs, das die Erstellung einer Art Elektro-Perimetrie erlaubt (47) 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 seiner typischen Gipfellatenzverlängerung mit zunehmendem Abstand des Reizortes von der Papille zu identifizieren (48), hat diese Technik auch in der Glaukomforschung großes Interesse geweckt. Daher wurde diese Untersuchungstechnik im vergangenen Förderzeitraum auch bei unseren Glaukompatienten erweitert. Diese Technik ist inzwischen auch auf die Ableitung des multifokalen VEPs ausgedehnt worden, das eine bessere Korrelation mit glaukomatösen perimetrischen Ausfällen zu zeigen scheint (49-50).

Der multifokale Reiz, der bisher in Form sog. binärer m-Sequenzen Anwendung gefunden hat, scheint in einer neuen Variante, basierend auf der sog. zyklischen Summation (51-53) noch besser und schneller die Durchführung einer Elektroperimetrie zu erlauben. Dieses Verfahren ist auch bei uns seit kurzem in Erprobung.

7.) Stereo-Sehen bei Glaukomen

Auch das Stereo-Sehen ist eine visuelle Funktion, die häufig der M-Bahn zugeschrieben wird. Während einige Studien mit psychophysischen Methoden über vermindertes Stereo-Sehen bei Glaukomen berichten (54), sind derartige Untersuchungen mit elektrophysiologischen Methoden an Glaukompatienten bisher nicht durchgeführt worden. Daher war die Messung Stereo-evozierter VEPs bei Normalen und Glaukomen ein Projekt in der vergangenen Förderperiode.

8.) Pupillographie

Pupillenmessungen eignen sich zwar für retinale Funktionsprüfungen, haben jedoch in der Glaukomforschung wenig Beachtung gefunden. Pupillenreaktionen können auch in Form einer Kampimetrie für Gesichtsfelduntersuchungen genutzt werden (55). Vereinzelt ist mit Hilfe der Pupillometrie auch über afferente Pupillenstörungen aufgrund glaukomatöser Optikusatrophien berichtet worden, jedoch hat die Prüfung der Pupillenreaktion mit Hilfe der Pupillographie bisher keinen Platz als Standardmethode in der Glaukomforschung. Neueste Untersuchungen haben gezeigt, daß in der Säuger-Netzhaut ein kleiner Anteil (ca 2.5%) von Ganglienzellen vorkommt, die ein photosensibles Pigment (Melanopsin) enthalten und unter Umgehung der Photorezeptoren eine Belichtung signalisieren können. Diese Zellen, die zum nucleus suprachiasmaticus projizieren, sind möglicherweise für die Tag-Nacht-Rhythmeik und für die Pupillenreaktion verantwortlich. (56-59). Sollte diese Gruppe von Ganglienzellen auch in der menschlichen Netzhaut vorkommen, könnte sie aufgrund ihrer Kleinheit ein System sehr geringer Redundanz darstellen, deren Schädigung sich für die Glaukom-Frühd Diagnose nutzen ließe.

9.) Andere Augenveränderungen

Mit zunehmendem Alter treten **Trübungen und Gelbfärbung der Linse** in nahezu jedem Auge auf begleitet von Veränderungen der sensorischen Testergebnisse. Sie sind auch bei älteren Glaukompatienten zu erwarten und bei Überschreiten eines bestimmten Alters zu berücksichtigen (60,61). Daher bestand ein Ziel des Antrages in der Prüfung der Abhängigkeit sensorischer Tests von Linsentrübungen, wobei von vornherein im „Erlanger Flimmertest“ kein Einfluß erwartet werden durfte, da bei diesem Test weder die Sehschärfe noch das Farbsehen in die Messung mit eingehen.

Eine mögliche Abhängigkeit zwischen dem gemessenen **intraokularen Druck und der Hornhautdicke** ist seit längerem vermutet worden und hat in letzter Zeit erneute Beachtung gefunden (62-66) Dieser Zusammenhang mußte auch bei Probanden des Erlanger Glaukomregisters berücksichtigt werden.

Literatur:

- 1.) JOHNSON CA: Selective versus nonselective losses in glaucoma. *J Glaucoma* 3, (Supl. 1), 1994, 32-44
- 2.) ACHARD OA; SAFRAN AB; DURET FC; RAGAMA E: Role of the completion phenomenon in the evaluation of Amsler grid results. *AJO* 120, 1995, 322-339
- 3.) SAFRAN AB; LANDIS T: Plasticity in the adult visual cortex: implications for the diagnosis of visual defects and visual rehabilitation. *Curr Opin Ophthalmol* 7, 1996, 53-64
- 4.) SAFRAN AB; LANDIS T: The vanishing of the sun: A manifestation of cortical plasticity. *Survey Ophthalmol* 42, 1998, 449-452
- 5.) QUIGLEY HA; DUNKELBERGER GR; GREEN WR: Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers. *Ophthalmology* 95, 1988, 357-363
- 6.) PORCIATTI V; DI BARTOLO E; NARDIM M; FIORENTINI A: Responses to chromatic and luminance contrast in glaucoma: A psychophysical and electrophysiological study. *Vision Res* 37, 1997, 1975-1987
- 7.) JOHNSON, CA, SAMUELS SJ: Screening for glaucomatous visual field loss with frequency-doubling perimetry. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 38 (1997) 413-425
- 8.) SPONSEL WE; ARANGO S; TRIGO Y; MENSAH J: Clinical classification of glaucomatous visual field loss by frequency doubling perimetry. *Amer J Ophthalmol* 125, 1998, 830-836
- 9.) QUIGLEY HA: Identification of glaucoma-related visual field abnormality with the screening protocol of frequency doubling technology. *Amer J Ophthalmol* 125, 1998, 819-829
- 10.) CHAUHAN BC; JOHNSON CA: Test-retest variability of frequency-doubling perimetry and conventional perimetry in glaucoma patients and normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40, 1999, 648- 656
- 11.) MADDESS T; GOLDBERG I; DOBINSON J; WINE S; WELSH AH; JAMES AC: Testing for glaucoma with the spatial frequency doubling illusion. *Vision Res* 39, 1999, 4258-4273
- 12.) JOHNSON CA; ADAMS AJ; CASSON EJ; BRANDT JD: Blue-on-yellow perimetry can predict the development of glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol* 111, 1993, 645-650
- 13.) WILD, J.M., I.D. MOSS: Baseline alterations in blue-on-yellow normal perimetric sensitivity. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 234, 1996, 141-149
- 14.) SAMPLE PA; IRAK I; MARTINEZ GA; YAMAGISHI N: Asymmetries in the normal short-wavelength field: Implications for short-wavelength automated perimetry. *AJO* 124, 1997, 46-52
- 15.) KWON YH; PARK HJ; JAP A; UGURLU S; CAPRIOLI J: Test-retest variability of blue-on-yellow perimetry is greater than white-on-white perimetry in normal subjects. *AJO*, 126, 1998, 29-36
- 16.) POLO V; LAROSSA JM; PINILLA I; PEREZ S; GONZALVO S; HONRUBIA FM: Predictive value of short-wavelength automated perimetry. *Ophthalmology* 109, 2002, 761-765
- 17.) BAYER AU; ERB C: Short wavelength automated perimetry, frequency doubling technology perimetry, and pattern electroretinography for prediction of progressive glaucomatous standard visual field defects. *Ophthalmology* 109, 2002, 1009-1017
- 18.) DEMIREL S; JOHNSON CA: Isolation of short-wavelength sensitive mechanisms in normal and glaucomatous visual field regions. *J Glaucoma* 9, 2000, 63-73
- 19.) BUDENZ DL; RHEE P; FEUER WJ; McSOLEY J; JOHNSON CA; ANDERSON DR: Sensitivity and specificity of the Swedish Interactive Threshold Algorithm for glaucomatous visual field defects. *Ophthalmology* 109, 2002, 1052-1058

- 20.) KING AJW; TAGURI A; WADOOD AC; AZUARA-BLANCO A: Comparison of two fast strategies, SITA fast and TOP, for the assesment of visual fields in glaucoma patients. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 240, 2002, 481-487
- 21.) GOURAS P, MACKAY CJ, YAMAMOTO S: The human S-cone electroretinogram and its variation among subjects with and without L and M cone function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34, 1993, 2437- 2442
- 22.) SCHOLL HPN; ZRENNER E: Motion thresholds of coloured stimuli of different luminance contrasts are increased in ocular hypertension and early primary open-angle glaucoma. In: *Colour vision deficiencies XII*. (Drum B, Ed) Kluwer, Dordrecht 1995, 73-85
- 23.) JOFFE, K.M., RAYMOND, J.E., A. CHRICHTON: Motion coherence perimetry and suspected glaucoma. *Vision Res.* 37 1997 955-964
- 24.) BOSWORTH, C.F., SAMPLE, P.A., R.N. WEINREB: Perimetric motion thresholds are elevated in glaucoma suspects and glaucoma patients. *Vision Res* 37, 1997, 1989-1997
- 25.) WALL, M., JENNISCH, C.S., P.M. MUNDEN: Motion perimetry identifies nerve fiber bundlelike defects in ocular hypertension. *Arch. Ophthalmol.* 115 1997 26-33
- 26.) WESCOTT MC; FITZKE FW; HITCHINGS RA: Abnormal motion displacement thresholds are associated with fine scale luminance sensitivity loss in glaucoma. *Vision Res* 38, 1998, 3171-3180
- 27.) BOSWORTH CF; SAMPLE PA; GUPTA N; BATHIJA R; WEINREB R: Motion automated perimetry identifies early glaucomatous field defects. *Arch Ophthalmol* 116, 1998, 1153-1158
- 28.) WU J; COFFEY M; REIDY A; WORMALD R: Impaired motion sensitivity as a predictor of subsequent field loss in glaucoma suspects: The Roscommon glaucoma study. *Br J Ophthalmol* 82, 1998, 534-537
- 29.) KUBOVA Z; KUBA M; HROCHOVA J; SVERAK J: Motion-onset visual evoked potentials improve the diagnosis of glaucoma. *Doc Ophthalmol* 92, 1996, 211-221
- 30.) LEYDHECKER G: The electroretinogram in glaucomatous eyes. *Brit J Ophthalmol* 34, 1950, 550-554
- 31.) FRANCOIS, J.: L'electroretinographie dans de glaucome. *Acta Ophthalmol* 31, 1953, 205- 218
- 32.) FAZIO DT; HECKENLIVELY JR; MARTIN DA; CHRISTENSEN RE: The electroretinogram in advanced open-angle glaucoma. *Doc Ophthalmol* 63, 1986, 45-54
- 33.) VAEGAN; GRAHAM SL; GOLDBERG I; BUCKLAND L; HOLLOWS FC: Flash and pattern electroretinogram changes with optic atrophy and glaucoma. *Exp Eye Res* 60, 1995, 697-706
- 34.) GUR, M., ZEEVI YY; BIELIK M; NEUMANN E: Changes in the oscillatory potentials of the electroretinogram in glaucoma. *Curr Eye Res* 6, 1987, 457-466
- 35.) HOOD, D. C. & D.G. BIRCH: A quantitative measure of the electrical activity of human rod photoreceptors using electroretinography. *Vis Neurosci* 5, 1990, 379-387
- 36.) HOOD, D. C. & D.G. BIRCH: The a-wave of the human electroretinogram and rod receptor function. *IOVS* 31, 1990, 2070-2081
- 37.) HOOD, D. C. & D.G. BIRCH: Human cone receptor activity: The leading edge of the a-wave and models of receptor activity. *Vis Neurosci* 10, 1993, 857-871
- 38.) PEACHEY NS; ALEXANDER KR; FISHMAN GA: The luminance-response function of the dark-adapted human electroretinogram. *Vision Res* 29, 1989, 263-270
- 39.) HOOD, D. C. & D.G. BIRCH: A computational model of the amplitude and implicit time of the b-wave of the human ERG. *Vis Neurosci* 8, 1992, 107-126
- 40.) HOOD, D. C. & D.G. BIRCH: b wave of the scotopic (rod) electroretinogram as a measure of the activity of human on-bipolar cells. *J Opt Soc Amer* 13, 1996, 623-633

- 41.) FRISHMAN LJ; SHEN FF; DU L; ROBSON JG; HARWERTH RS; SMITH EL; CARTER-DAWSON L; CRAWFORD MLJ: The scotopic electroretinogram of macaque after retinal ganglion cell loss from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37, 1996, 125-141
- 42.) HARWERTH RS; CRAWFORD MLJ; FRISHMAN LJ; VISWANATHAN S; SMITH EL; CARTER-DAWSON L: Visual field defects and neural losses from experimental glaucoma. *Progr Ret Eye Res* 21, 2002, 91-125
- 43.) VISWANATHAN S; FRISHMAN LJ; ROBSON JG; HARWERTH RS; SMITH EL: The photopic negative response of the macaque electroretinogram: Reduction by experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40, 1999, 1124-1136
- 44.) COLOTTO A; FALSINI B; SALGARELLO T; IAROSSIG; GALAN ME; SCULLICA L: Photopic negative response in human ERG: Losses associated with glaucomatous damage. *IOVS* 41, 2000, 2205-2211
- 45.) VISWANATHAN S; FRISHMAN LJ; ROBSON JG; WALTERS JW: The photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open angle glaucoma *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42, 2001, 514-522
- 46.) DRASDO N; ALDEBASI YH; CHITI Z; MORTLOCK KE; MORGAN JE; NORTH RV: The S-cone PhNR and pattern ERG in primary open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42, 2001, 1266-1272
- 47.) SUTTER EE; TRAN D: The field topography of ERG components in man I. The photopic luminance response. *Vision Res* 32, 1992, 433-445
- 48.) SUTTER EE; BEARSE MA: The optic nerve component of the human ERG. *Vision Res* 39, 1999, 419-436
- 49.) HOOD DC; ZHANG X; GREENSTEIN VC; KANGOVI S; ODEL JG; LIEBMANN JM; RITCH R: An interocular comparison of the multifocal VEP: A possible technique for detecting local damage to the optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41, 2000, 1580-1587
- 50.) KLISTORNER AI; GRAHAM SL: Objective perimetry in glaucoma. *Ophthalmol* 107, 2000, 2283-2299
- 51.) BECKER RC; KIRCHNER-PAULI E; GRÄF MH; KAUFMANN H, ARVO abstract Nr. 1796, 2002
- 52.) KUTSCHBACH E. Patent-Nr. 6007/922, http://www.roland-consult.de/Downloads/RETIScan_Flyer.pdf.
- 53.) Mazinani B A E, Amjadi A, Weinberger A W A, Schrage N F, ARVO abstract Nr. 179, 2002
- 54.) ESSOCK EA; FECHTNER RD; ZIMMERMAN TJ; KREBS WK; NUSSDORF JD: Binocular function in early glaucoma. *J Glaucoma* 5, 1996, 395-405
- 55.) SCHMID R; WILHELM B; WILHELM H: Pupillomotor campimetry in normals. *Neuro-Ophthalmol* 23, 2000, 7-13
- 56.) HATTAR S; LIAO HW; TAKAO M; BERSON DM; YAU KW: Melanopsin-containing retinal ganglion cells: Architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science* 295, 2002, 1065-1070
- 57.) BERSON DM; DUNN FA; TAKAO M: Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 295, 2002, 1070-1073
- 58.) BARINAGA M: How the brain's clock gets daily enlightenment. *Science* 295, 2002, 955-957
- 59.) PROVENCIO I; ROLLAG MD; CASTRUCCI AM: Photoreceptive net in the mammalian retina. *Nature* 415, 2002, 493-493
- 60.) SAMPLE PA; EASTERSON FD; WEINREB RN: A practical method for obtaining an index of lens density with an automated perimeter. *IOVS* 30, 1989, 786-787
- 61.) SAMPLE PA; ESTERSON FD; WEINREB RN; BOYNTON RM: The ageing lens: In vivo assessment of light absorption in 84 human eyes. *IOVS* 29, 1988, 1306-1311

- 62.) ARGUS WA: Ocular hypertension and central corneal thickness. *Ophthalmology* 102, 1995, 1810-1812
- 63.) COPT R-P; THOMAS R; MERMOUD A: Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma, and normal tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 117, 1999, 14-16
- 64.) HERNDON LW; CHOUDRI SA: Central corneal thickness in normal, glaucomatous, and ocular hypertensive eyes. *Arch Ophthalmol* 115, 1997, 1137-1141
- 65.) STODTMEISTER R: Applanation tonometry and correction according to corneal thickness. *Acta Ophthalmol Scand* 76, 1998, 319-324
- 66.) WHITACRE MM; STEIN RA; HASSANEIN K: The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol* 115, 1993, 592-596

II) Angewandte Methoden

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

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 oder der integrierten Intensität des Lichtes auf. Das Licht der Lampe wurde über ein Glasfaserkabel in das Ganzfeld übertragen. Eine neuere, noch in der Entwicklung befindliche Anlage verwendete statt der Xenon-Hochdrucklampe weiße Leuchtdioden, die im Ganzfeld montiert sind und deren Stromstärke variiert wurde, um Hintergrundintensität und Reizlicht zu steuern. Die Flimmerreize verschiedener Modulation können dabei über eine manuelle oder automatische Eingabelungsstrategie angeboten werden. Zusätzlich lassen sich „Messungen nach Flimmerstreß“ durchführen.
- b) Auch bei Messungen des *Blitz-ERGs* wurden ungemusterte Ganzfeldreize von einer Xenon-Entladungslampe benutzt. Die gewünschten Wellenlängen des Reiz- und Hintergrundlichtes konnten mit Hilfe von breitbandigen Gelatinefiltern variiert werden.
- c) Nicht näher quantifizierbare diffuse Xenon-Lichtblitze (15°-30°, dem Scanfield des Lasers überlagert) kamen bei der Untersuchung der zeitlichen Änderung der Polarisierungseigenschaften der retinalen Nervenfaserschicht zur Anwendung (sog. funktionelle Polarimetrie der Nervenfaserschicht).
- d) Ungemusterte Reize "weißen" Lichtes wurden für die Pupillographie auch auf einem Video-Monitor, d.h. nicht als Ganzfeldreiz, angeboten.
- e) In der Statischen Computer-gesteuerten automatischen Projektionsperimetrie kamen Weiß-auf-Weiß-Reize und Blau-auf-Gelb-Reize zur Anwendung. Die Abstufung der Reizintensität erfolgte mit einer Eingabelungsstrategie.
- f) Zur Bestimmung von Linsentrübungen mit dem Stray Light Meter (SLM) wurden ungemusterte Flimmerreize kleiner Ausdehnung angewendet.
- g) Lichtblitze kleiner Ausdehnung kamen bei der multifokalen ERG- (Wabenstruktur) und VEP- (Dartboard) Messung am TV-Monitor entweder als Einzelblitze oder als 30Hz-Flimmerreiz zur Anwendung. Bei den Messungen mit Leuchtdioden in einer Ganzfeldkuppel

wurden entweder Einzelreize (m-Sequenzen) oder sinusförmige Flimmerreize (Zyklische Summation) verwendet.

2.) Gemusterte Reize

Diese wurden auf zweierlei Weise erzeugt:

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 dem Video-Monitor. 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
- Pupillographie

b) *Video-Monitore*: Für die Messung von Helligkeits- und Farbkontrast-VEPs sowie für die „frequency doubling perimetry“ wurden Streifenmuster erzeugt. Für die Messung von Stereo-VEPs wurden Schachbrettmuster bestehend aus Zufallspunkten, die bei Betrachtung durch sog. "shutter"-Gläser einen dreidimensionalen Eindruck vermittelten. Multifokale ERGs unter m-Sequenz-Stimulation wurden auch mit Musterwechsel-Reizen gemessen.

B) Methoden der Signalgewinnung

1) Subjektiv

Subjektive Methoden kamen bei den psychophysischen Untersuchungen zum Einsatz. Bei der Bestimmung der zeitlichen Kontrastempfindlichkeit im Ganzfeld ("Erlanger Flimmertest") und bei der Farbsinnprüfung mit dem CVM-Anomaloskop wurde das "*method of adjustment*"-Verfahren angewendet. Für das in der Entwicklung befindliche Verfahren zur Bestimmung der zeitlichen Kontrastempfindlichkeit kam eine bei der automatischen Perimetrie übliche Eingabelungsstrategie mit Fangfragen zur Anwendung. Das FDT Perimeter wurde im Rahmen der bisherigen Studien in Screeningmode betrieben, d.h. ausgehend von einem Startwert den 95% der altersentsprechenden Normalbevölkerung wahrnehmen kann, werden bei ‚Nicht-Erkennen‘ weitere Reize präsentiert. Bei der konventionellen statischen Projektionsperimetrie wurde die Method of adjustment kombiniert mit einer Eingabelungsstrategie angewendet.

2) Objektiv

a) 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)* (monokular oder stereoskopisch). Zur Messung dieser Signale wurden elektronische Verstärker und Computer-gestützte Standard-Verfahren wie Mittelwertbildung, Fourier-Analyse und digitale Filter benutzt. Die Messung und Auswertung der mfERGs geschah mit m-Sequenz-Technik und - als neuer Methode - mit zyklischer Summation. Als Messergebnisse dienten dann die Amplituden- und Gipfellatenzwerte transienter Signale oder die Amplituden und Phasen der Fourier-Komponenten von steady-state-Signalen.

- b) Eine weitere objektive Methode ist die Pupillographie, die mit Hilfe einer Infrarotkamera durchgeführt wurde. Für die Analyse schneller Pupillenreaktionen steht hierfür eine selbstnachführende Zeilenkamera zur Verfügung. Im Verlauf des gegenwärtigen Förderabschnitts wurde eine weitere Apparatur mit Videokamera entwickelt, die sich in oben beschriebenem Maxwellschen Strahlengang einsetzen läßt. Ein spezieller Algorithmus mit Nachführung ist dabei in der Lage, die Pupille als Kreis oder Ellipse zu erkennen, am TV-Monitor anzuzeigen und die Fläche des Kreises als Analogsignal auszugeben. Dieses wurde über einen AD-Wandler einem Rechner zugeleitet, der die Pupillenantworten wie im Falle des ERGs oder VEPs durch elektronische Mittelwertbildung oder Fourier-Analyse weiter verarbeitete.
- c) Schließlich gehört zu den verwendeten objektiven Methoden die Bildverarbeitung von Polarisationsbildern der retinalen Nervenfaserschicht zur Bestimmung der zeitlichen Veränderung ihrer Polarisierungseigenschaften als Antwort auf einen Lichtblitz.
- d) Bei der Bestimmung von Linsentrübungen mit Hilfe des Opacity Lens Meters erfolgt die Messung von der Linse reflektierten Streulichts.
- e) Die Hornhautdicke wurde durch Ultraschall-Pachymetrie bestimmt.
- f) Der intraokularer Druck wurde durch Applanationstonometrie gemessen.

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 betreffen:

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

1.1 Neben den bereits etablierten Verfahren (6) wurden folgende psychophysische neue Untersuchungen durchgeführt:

1.1.1 *Zeitliche Kontrastempfindlichkeit („Erlanger Flimmertest“)*

Weitere Auswertungen dieses Tests anhand des Erlanger Glaukomregisters haben seine Nützlichkeit für die Glaukomfrühdiagnose (6) und seine Validität durch Korrelationsanalysen mit dem papillometrischen Schaden bestätigt. In unserer Klinik wird dieser Test inzwischen bei allen Glaukompatienten, auch solchen, die nicht im Glaukomregister erfaßt sind, als Standard-Verfahren angewendet.

1.1.1.1 Es 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 (1). Messungen der Erholungszeit des zeitlichen Verlaufs der Kontrastempfindlichkeit unmittelbar nach „Flimmerstreß“ wurden auch mit

einem neuen Flimmergerät gemacht, das aufgrund der Verwendung von "weißen" Leuchtdioden Kontraste bis 100% ermöglicht. Die Ergebnisse zeigen auch mit diesem Gerät signifikant reduzierte Kontrastempfindlichkeit nach Flimmerbelastung bei Glaukompatienten und eine hohe Assoziation mit glaukomatösen Schäden. Dies ermöglicht die Kombination zweier Messprinzipien in einem Gerät.

1.1.1.2 Schließlich wurde eine weitere Version des Ganzfeld-Flimmertest-Gerätes in das Untersuchungsprogramm mit eingeschlossen. Im Gegensatz zum ‚alten‘ Flimmergerät mit Xenonlicht arbeitet dieses Gerät mit weißen LEDs, enthält eine Videokamera zur Darstellung der Pupillenweite und ermöglicht eine Programmierung der Testprozedur für die Kontrastempfindlichkeitsmessung und die Untersuchung nach Flimmerstreß. In dieser Konfiguration wäre eine Realisierung als kommerzielles Gerät denkbar. Im Verlauf dieses Förderabschnitts sind in Zusammenarbeit mit der Fa. *Roland Consult* eine Anzahl Eingabelungsstrategien entwickelt worden, die zahlreiche Einstellungen erlauben wie: manuelle oder automatische (dynamische) Eingabelungsstrategie, Berücksichtigung von Pupillenweite und Übungseffekten, Messungen nach ‚Flimmerstreß‘. Zur Prüfung der Wertigkeit des Gerätes im praktischen Einsatz wurde ein baugleicher zweiter Prototypen hergestellt, der zu Messungen an einer anderen Patientengruppe dienen soll.

1.1.2 ***FDT-Perimeter:***

Der Screeningtest mit dem frequency-doubling-technology (FDT)-Perimeter stellt eine spezielle Variante örtlich-zeitlicher Kontrastempfindlichkeitsmessung dar. Für die Analyse von Validität und Assoziation mit etablierteren Verfahren wurde ein Screening-score entwickelt. Die schon bei frühen Glaukomformen herabgesetzte Empfindlichkeit, diesen speziellen Reiz zu erkennen, unterstützt die These eines M-Zellschadens bei vielen Patienten. Die Reliabilität und Validität des Screening-scores wurde in verschiedenen Patientengruppen untersucht. Es zeigte sich, daß bereits Patienten mit frühen Anzeichen von glaukomatösen Erkrankungen Schwierigkeiten hatten, das dargebotene Streifenmuster zu erkennen (21).

In der Gruppe der OHT-Patienten konnte jedoch kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Weiterhin wurde die diagnostische Wertigkeit des Gerätes im Screening – Mode und mit den Ergebnissen anderer moderner Screening-Verfahren verglichen. In der Gruppe der „perimetrischen“ OWG liegt die diagnostische Wertigkeit des „FDT-score“ signifikant über der Polarimetrie der Nervenfaserschicht (GDx). In der Gruppe der „präperimetrischen“ Patienten hingegen verläuft die ROC-Kurve des GDx zum größten Teil oberhalb derjenigen des FDT. Eine Kombination beider Verfahren mit einer einfachen Formel liefert in beiden Patientengruppen die größte Fläche unter der ROC-Kurve (20).

1.2 Zusätzlich zu bereits etablierten Methoden (6) wurden folgende **elektrophysiologische** Untersuchungen durchgeführt:

1.2.1 ***Konventionelles Blitz-ERG:***

Was das Standard-Blitz-ERG betrifft, konnten 3 Arbeiten über die a-Welle, die b-Welle und über das auf die b-Welle folgende negative Nachpotential in dunkeladaptierten Augen von Glaukompatienten publiziert werden.

1.2.1.1 Die **b-Welle** zeigt bei bestimmten Intensitäten und in ihrer maximalen Ausprägung eine signifikante Amplitudenminderung und Gipfelatenzverzögerung in den

schwerer geschädigten Augen von Patienten mit asymmetrischen Glaukomen (17). 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 der **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 hinweisen (18).

1.2.1.3. Eine weitere Komponente, die im Blitz-ERG untersucht wurde, ist das auf die b-Welle folgende **negative Nachpotential**. Unter skotopischen und photopischen Hintergrundintensitäten fand sich in unseren Untersuchungen jedoch kein signifikanter Unterschied in der Amplitude dieses Potentials zwischen Normalen und Glaukompatienten (13). Während in den bisher publizierten Untersuchungen anderer Autoren Leuchtdioden verschiedener Wellenlängen verwendet wurden, haben wir eine Xenon-Blitzlampe benutzt, um die in der Klinik gegebenen Möglichkeiten auszunutzen. Es wurden dabei weiße Blitze auf weißem Hintergrund und orangefarbene Blitze auf blauem Hintergrund verwendet. Kürzlich konnten jedoch auch in unserem Labor mit weißen Xenon-Blitzen auf weißem photopischen Hintergrund Verminderungen des Nachpotentials bei Glaukomen beobachtet werden (30).

1.2.1.4 Zur Zeit wird in unserem Labor auch das **Blau-Zapfen-ERG** mit Hilfe blauer Ganzfeld-Blitze auf orangefarbenem Hintergrund untersucht. Die bisherigen Ergebnisse zeigen bei Glaukomen eine signifikante Gipfellatenzverzögerung der Blau-empfindlichen b-Welle und eine noch signifikantere Verminderung des negativen Nachpotentials.

1.2.2. **Multifokales (mf) ERG und VEP:**

1.2.2.1 Die ersten Messungen multifokaler **30Hz Flimmer-ERGs** an fortgeschrittenen Glaukompatienten mit perimetrischen Ausfällen zeigten eine Beziehungen in der Lokalisation perimetrischer Defekte und reduzierter Antworten (Quotient aus fundamentaler und 2. harmonischer Komponente) (24).

1.2.2.2 mfERG mit **17,5Hz-Musterwechsel** bei Normalen und Glaukomen. Die Ergebnisse lieferten keine signifikante Korrelation zwischen ERG-Amplituden und lokalisierten Gesichtsfelddefekten. Jedoch war die zentrale Reizantwort bei Glaukompatienten signifikant vermindert gegenüber der Reizantwort bei Normalen - unabhängig von der Lokalisation des Defekts (25).

1.2.2.3 mfERG mit **Kernen zweiter Ordnung** bei Normalen und Glaukomen. Hier wurden 30 Patienten und 20 Normale untersucht. Die Auswertung wird in Kooperation mit Teilprojekt C.1 „Biometrische Planung und Modellbildung“ erfolgen.

1.2.2.4 mfVEP bei Normalen und Glaukomen. Eine erste statistische Auswertung mit "Klassifikationsbäumen" durch Teilprojekt C.1 ergab keine deutlichen Unterschiede

zwischen Normalen und Glaukompatienten. Die Ursache ist wahrscheinlich in den enormen interindividuellen Variabilitäten innerhalb jeder der beiden Gruppen zu finden. Die Auswertung ist noch nicht abgeschlossen. Es wird zum Einen eine Normierung zur Reduktion der Variabilitäten angestrebt, zum anderen eine intraokulare Untersuchung auf Korrelation mit Gesichtsfelddefekten in der statischen Perimetrie.

1.2.2.5. **Vergleich CRT-Monitor mit 52°LED-Stimulator** ("weiße" LEDs) in Ganzfeldkugel. Bei letzterem Verfahren wird der Reiz nicht zeilenweise aufgebaut wie beim CRT-Monitor. Ein möglicher Nachteil des hier verwendeten LED-Stimulators könnte die punktförmige Reizung (im Gegensatz zur flächigen Reizung beim Monitor) sein. Ferner war die Positionierung des Auges in den "Brennpunkt" der LEDs schwieriger als vor dem Monitor. Die Ergebnisse, die nur bei Normalen mit m-Sequenz-Stimulation erhalten wurden, zeigten bei Auswertung der Kerne 1. Ordnung größere Amplituden mit der Monitor-Stimulation, was für ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis und eine kürzere Meßzeit mit diesem Verfahren sprechen würde.

1.2.2.6 **Vergleich m-Sequenz mit zyklischer Summation** mit LED-Stimulation. Die Untersuchung erfolgte hier ausschließlich an Normalen. Die Auswertung ergab, daß das Signal-Rausch-Verhältnis unter zyklischer Summation mit hoher Signifikanz über dem mit m-Sequenz-Technik gemessenen Signal-Rausch-Verhältnis liegt. Der mit zyklischer Summation erreichbare Zeitgewinn beträgt 50% bis 80% (26).

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

Das Ziel dieser Untersuchungen war, eine Trennung von magnozellularer (M) und parvozellularer (P) Sehbahn zu erreichen. Zur optimalen Reizung der M-Bahn wurden 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 Glaukompatienten signifikant gegenüber Normalen verändert sind, während das Musterwechsel-VEP wenig zur Trennung von Normalen und Glaukompatienten beiträgt (3). Dies könnte im Gegensatz zu Erfahrungen mit psychophysischen und Muster-ERG-Untersuchungen 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:***

1.2.4.1 Was die Untersuchung der **Bewegungs-VEPs in der Glaukomdiagnostik** betrifft, konnten seit dem Beginn der letzten Förderperiode zwei weitere Publikationen abgeschlossen werden. Ausführliche Grundlagenversuche an drei normalen Probanden mit einer Reihe von verschiedenen Geschwindigkeiten, Helligkeits-Kontrasten und Streifenmustern verschiedener Ortsfrequenzen zeigen, 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 (7).

1.2.4.2 Mit diesem Verfahren wurden auch Gruppen von Normalen und Glaukompatienten mit ausgewählten Reizen untersucht. Das wesentliche Ergebnisse dieser Meßreihen besteht in der Aussage, 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. Bei einer Spezifität von 90% konnte eine Sensitivität von 76.7% beobachtet werden, was diese Methode zu einem zusätzlichen Untersuchungsverfahren in der Glaukomdiagnostik macht (8).

1.2.4.3 Inzwischen sind weiterführende Untersuchungen gemacht worden, die das Ziel haben, das Bewegungs-VEP mit Blau-auf-Gelb-Reizen zu messen und es gleichzeitig mit Blau-auf-Gelb-Muster-onset-Reizen zu kombinieren. Dabei würde der Beginn der Bewegung (motion onset) die typische Bewegungs-Antwort auslösen und das Ende der Bewegung die Muster-onset-Antwort erzeugen. Dazu sind bereits umfangreiche Vorversuche gemacht worden.

1.2.5 **Muster-ERG**

Es wurden drei verschiedene Formen des Muster-ERGs (Musterwechsel im Luminanzkontrast (MW), Onset-offset im Luminanzkontrast (LC), Onset-offset im Farbkontrast (FC)) bei Normalen, Okulären Hypertensionen, Präperimetrischen Glaukomen und Perimetrischen Glaukomen verschiedener Schweregrade untersucht. Signifikante Veränderungen aller ERGs fanden sich erst bei perimetrischen Glaukomen, Stadium 2. Die Sensitivität nahm mit allen drei Untersuchungen kontinuierlich von OHT bis Glaukomstadium 4 zu. Die Beobachtung, daß die Sensitivität des MW-ERGs > LC-ERG > FC-ERG war, stützen die Ansicht eines früheren Verlustes von Ganglienzellen mit dicken Axonen.

2. **Untersuchungen mit etablierten Methoden zur Verlaufskontrolle im Längsschnitt.**

2.1 Individuelle Längsschnittuntersuchungen wurden an den Patienten unseres Erlanger Glaukomregisters mit Hilfe des BG-VEPs durchgeführt. Hierzu dienten zwei Gruppen "präperimetrischer" Glaukompatienten die in einem zeitlichen Abstand von 2 Jahren jeweils 3 mal Papillen-morphologisch und mit dem Blau-auf-gelb VEP untersucht wurden. Beide Patientengruppen wiesen bereits zu Beginn der Studie eine glaukomatöse Papillenschädigung auf, hatten mehrfach erhöhte Augeninnendruckwerte jedoch regelrechte Ergebnisse in der statischen Projektionsperimetrie. Am Ende des Beobachtungszeitraums von 4 Jahren waren auf den Papillenfotos der ersten Gruppe keine Veränderungen festzustellen, während die Verkleinerung der Randsaumflächen in der zweiten Patientengruppe auf eine Progression des Sehnervenschadens hindeutete. Die Gipfellatenzenzeiten aller Patientengruppen unterscheiden sich signifikant von denen der Kontrollgruppe. Ein

paariger t-test bei wiederholten Messungen zeigt eine signifikante Zunahme der Gipfellatenzzeiten in der Gruppe der Patienten mit progressivem „präperimetrischen“ Glaukom, während die Patienten mit stationärem Sehnervenschaden keine Verlängerung der Gipfellatenzzeiten aufweisen.

In ähnlicher Weise wurde der prognostische Wert anderer sinnesphysiologischer Tests (zeitl. Kontrastempfindlichkeit, örtl.-zeitl. Kontrastempfindlichkeit, Muster-ERG) bei fortschreitender glaukomatöser Optikusatrophie untersucht, wobei dem Muster-ERG ein gewisser prognostischer Wert zukommt. Große Bedeutung hat dabei die Differenzierung zwischen Lerneffekten und tatsächlicher Progression der Schädigung zu. In unserer Studie sind Längsschnittveränderungen am besten in Relation zu Längsschnittveränderungen an der Papillometrie zu betrachten. Als objektive Verfahren bieten sich die Polarimetrie der Nervenfaserschicht und die Quantifizierung der Papille mit dem HRT an. Dies hat eine enge Zusammenarbeit mit Themen des Teilprojekts 2 zur Folge (9,23)

- 2.2 Aufgrund der geringen Glaukomprogressionen mußten weitere „Verlaufsanalysen“ zunächst ersatzweise im Querschnitt an Patienten mit verschiedenen Stadien der glaukomatösen Schädigung gemacht werden (zur Publikation eingereicht). Als „Außen“-Kriterium des Schadens diente 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. 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. Die Analyse der örtlich-zeitlichen Kontrastempfindlichkeit und des perimetrischen Defekts ist dagegen nur in Spätstadien von Nutzen.

3. **Andere Untersuchungen**

3.1 **Perimetrie**

- 3.3.1 Eine Analyse früher Gesichtsfeldausfälle mit der Weiß-auf-Weiß-Perimetrie wurde an Patienten mit einseitigem präperimetrischen OWG bei perimetrischen Ausfällen des kontralateralen Auges durchgeführt und mit den Ergebnissen von beidseitigen präperimetrischen Glaukomen verglichen, unter der Annahme, daß die einseitig präperimetrischen Glaukome frühere Ausfälle aufweisen sollten als die beidseitigen. Die Ergebnisse bestätigen diese Ansicht und zeigen, daß frühe Ausfälle im Bjerrum-Areal beginnen und daß die Nervenfaserbündel-bezogene Analyse dabei hilfreich ist.

- 3.1.2 Eine ältere Analyse der Beziehung zwischen perimetrischen und Daten der neuroretinalen Randsaumfläche der Papille konnte eine signifikante Beziehung nur bei Hoch- und Niedrigdruckglaukomen, nicht aber bei präperimetrischen Glaukomen, OHTs und Normalen gefunden werden. Bei fortgeschrittenen Glaukomen erlaubt die Nervenfaserbündel-bezogene Analyse die topographische Bestimmung und Quantifizierung glaukomatöser Schäden (5).
- 3.1.3 Ferner wurde für perimetrische Quer- und Längsschnitt-Untersuchungen eine neue Computer-software entwickelt, die eine Definition verschiedener cluster von perimetrischen Ausfällen erlaubt. Der Einsatz dieses Verfahrens bei den Patienten des Erlanger Glaukomregisters zeigt, daß die cluster im Bjerrum-Areal zu finden sind und ein weiteres Fortschreiten vorhandener Gesichtsfeldausfälle bei 10-30% der Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren auftreten.
- 3.1.4 Eigene Untersuchungen der Blau-auf-Gelb-Perimetrie bestätigen den Wert dieses Verfahrens im Vergleich mit der Weiß-auf-Weiß-Perimetrie für die Frühdiagnose perimetrischer Ausfälle. Das Verfahren zeigt eine höhere interindividuelle Variabilität bei guter Reproduzierbarkeit.

3.2 Stereo-Sehen

- 3.2.1 Die mit psychophysischen Methoden belegte Beobachtung, daß Glaukompatienten ein verändertes Stereosehen zeigen können, sollte in dieser Förderperiode auch elektrophysiologisch bestätigt werden. Bei bestimmten Disparitäten konnten im Stereo-VEP signifikante Amplitudenvermindierungen und Gipfellatenzverlängerungen bei Glaukompatienten beobachtet werden.

3.3 Pupillographische Verfahren:

- 3.3.1 In der vergangenen Förderperiode wurden zunächst Pupillenreaktionen auf ungemusterte Luminanzreize weißer "Farbe" und verschiedener Intensitäten geprüft, die auf einem TV-Monitor angeboten wurden. Die Ergebnisse zeigen eine ausreichende Reliabilität der Pupillographie bei wiederholten Messungen. Ferner war die Kontraktionsamplitude und Kontraktionsgeschwindigkeit bei primären und sekundären Offenwinkelglaukomen signifikant vermindert und die Gipfellatenz der Kontraktion verzögert. Da bei PEX-Syndromen ohne Glaukom ebenfalls verminderte Kontraktionen beobachtet wurden (PEX-Iridopathie), kann beim PEX-Syndrom ein sekundäres OWG nicht mit Hilfe der Pupillographie abgegrenzt werden.
- 3.3.2 Die bisherigen Untersuchungen wurden mit einem kommerziell erhältlichen Augenbewegungs- und Pupillenmeßgerät gemacht (Amtech ET4). Seit dem Beginn der letzten Förderperiode konnte von Atech in Zusammenarbeit mit uns ein automatischer Infrarot-Video-Pupillograph mit Nachführ-System entwickelt werden, der für unsere geplanten Messungen mit gemusterten Reizen am Maxwell'schen Strahlengang ausgelegt wurde.

3.4 "Funktionelle Polarimetrie" mit einem modifizierten GDx-Gerät

Mit den bisher zur Verfügung stehenden Geräten gelang kein reproduzierbarer Nachweis einer in-vivo messbaren Polarisationsänderung nach Stimulation.

Schwerpunkt der Arbeiten in diesem Förderabschnitt war daher die Entwicklung geeigneter Bildverarbeitungssoftware zur Analyse der sequentiell registrierten Bildpaare und Modifikation der Optik. Durch den Einsatz einer drehbaren Polarisationsachse sollen zukünftige Messungen mit individueller Anpassung an die anatomischen Verhältnisse ermöglicht werden (realisiert seit Juli 2002).

3.5 Der Einfluß anderer Augenerkrankungen auf die zeitliche Kontrastempfindlichkeit

Für die Untersuchung von Linsentrübungen 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.

3.5.1 Normale und Patienten mit OHT oder OWG zeigten keine Abnahme der zeitlichen Kontrastempfindlichkeit mit Zunahme der Linsentrübungswerte (OLM). Ebenso ergaben Untersuchungen an Katarakt-Patienten vor und nach Katarakt-Operation keine signifikante Veränderung im „Erlanger Flimmertest“, während die mit dem OLM gemessenen Werte nach Kataraktoperation signifikant tiefer lagen. Dies bedeutet, daß unsere Messungen der zeitlichen Kontrastempfindlichkeit unabhängig von Linsentrübungen sind und auch bei alten Glaukompatienten mit zunehmenden Linsentrübungen ohne Korrektur weiter fortgeführt werden können (4).

3.5.2 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 weniger für die Bestimmung von Katarakten bei Glaukomen (14).

3.5.3 Erkrankungen der Hornhaut ohne Glaukome (Keratokonus, Fuchs'sche Hornhautdystrophie, stromale Hornhautdystrophien) wurden ebenfalls mit dem Erlanger Flimmertest untersucht, um den Einfluß von perforierenden Keratoplastiken auf die zeitliche Kontrastempfindlichkeit zu analysieren. Es zeigte sich dabei kein signifikanter Unterschied nach Keratoplastik gegenüber den Normalen. Ferner bestanden keine signifikanten Korrelationen mit dem Visus, dem Astigmatismus, dem sphärischen Äquivalent, der zentralen Hornhautdicke und dem Zeitintervall nach der Operation (22).

3.6 Hornhautdicke und intraokularer Druck

3.6.1 Ein Vergleich verschiedener Probandengruppen zeigte, daß nur in der Gruppe der okulär Hypertensiven die Hornhautdicke signifikant höher lag als bei Normalen, Patienten mit Niedrigdruckglaukom und Offenwinkelglaukom. Daraus wurde gefolgert, daß nur in der Gruppe der okulär Hypertensiven bei der Erstdiagnostik eine Pachymetrie durchgeführt werden sollte, um eine Überschätzung des Augendrucks aufgrund stark erhöhter zentraler Hornhautdicke zu vermeiden. Bei den meisten Glaukompatienten dürfte die Hornhautdicke allein ohne Berücksichtigung anderer Parameter von untergeordneter Bedeutung für die Feststellung erhöhter Druckwerte sein (12). Die Verwendung eines generellen Korrekturfaktors könnte zu falschen Korrekturen führen.

3.7 **Risikoexposition**

Ferner wurde retrospektiv die Risikoexposition passagerer intraokularer Drucksteigerungen bei Niedrigdruckglaukom-Patienten mit anamnestisch häufigen Tätigkeiten und / oder Erkrankungen untersucht, die mit transitorischer intrathorakaler / intraabdominaler Drucksteigerung einhergehen (Gewichtheben, Spielen von Blasinstrumenten, Asthma / Husten, chronische Harnwegsobstruktion oder Obstipation). Dabei ließen sich bei 45% der Niedrigdruckglaukom-Patienten gegenüber 11% der POWG-Patienten entsprechende Tätigkeiten / Erkrankungen eruieren, die mit transitorischen intrathorakalen / intraabdominalen Druckerhöhungen einhergingen. Dies könnte auf einen additiven Pathomechanismus in der Genese der Niedrigdruckglaukome hindeuten (15).

3.8 **Glaukome 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 (2).

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“:**

Eine Zusammenarbeit mit Teilprojekt A.2 ergab sich immer dort, wo zur Einteilung der Glaukomstadien die Schwere des Papillenschadens als Goldstandard der Glaukomdiagnose in Betracht gezogen werden mußte oder Korrelationsanalysen zwischen morphometrischen Daten (Planimetrie, HRT, GDx) und funktionellen psychophysischen und elektrophysiologischen Ergebnissen gemacht wurden. Da der morphologische Schaden Teil der Glaukomdiagnose ist, spielt seine Quantifizierung bei vielen Auswertungen sinnesphysiologischer Ergebnisse eine große Rolle. Dies gilt in besonderem Maße für die morphometrisch erfassbaren Veränderungen im Längsschnitt (neue planimetrische Techniken, GDx, HRT). Dadurch ergibt sich natürlicherweise eine enge Zusammenarbeit mit dem Projekt A.2, die sich auch in vielen anderen Publikationen niederschlägt (6,10,19,20,23).

Für die Frühdiagnose und das Screening scheint die Kombination verschiedener sinnesphysiologischer und morphometrischer Verfahren sinnvoll zu sein. Hier waren bisher verbesserte Validitäten der Kombination im Vergleich zu Messungen mit den Einzelgeräten mit dem FDT Perimeter und dem GDx nachweisbar (20).

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

Der Eiswassertest (cold pressor test) hat vor allem bei Niedrigdruckglaukomen einen signifikanten Effekt auf die Mikrozirkulation des Auges gemessen mit dem Scanning Laser Doppler Flowmeter (SLDF). Z.Zt. sind im A.1- Projekt Untersuchungen im Gange, die prüfen sollen, ob der Eiswassertest auch eine Wirkung auf funktionelle Meßergebnisse (Blau-auf-Gelb-VEP) hat. Bei Normalprobanden ließ sich bisher kein Effekt nachweisen.

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

Methodisch anspruchsvolle Auswertungen sinnesphysiologischer Messungen mit Hilfe spezieller statistischer Verfahren wurden in Zusammenarbeit mit dem Projekt C.1 ausgeführt. Die Zusammenarbeit mit dem Projekt C.1 hat sich als außerordentlich fruchtbar erwiesen (2,4,5,6,8,10,11,22).

4.3.1. Zur Zeit sind statistische Auswertungen multifokaler ERGs und VEPs zusammen mit dem C.1- Projekt in Bearbeitung. Dabei werden die Daten, die mit Kernen zweiter Ordnung und dem mf VEP erhoben wurden, Klassifikatoren ("bagged classification trees") unterworfen, mit deren Hilfe eine signifikante Unterscheidung zwischen Patienten- und Normalprobanden-Daten ermöglicht werden soll. Diese Methode wurde in der einschlägigen Literatur bisher noch nicht beschrieben. Die Problematik der interindividuellen Variabilitäten, insbesondere beim mf VEP, muß jedoch noch verstärkt angegangen werden.

4.3.2. Die langjährige enge Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Martus (bis 30.9.2000 Leiter Projekt C.1) und seinen Mitarbeitern führte auch nach seiner Berufung nach Berlin zu einer Anzahl von Veröffentlichungen. Eine Studie über den Wert der konfirmatorischen Faktorenanalyse hinsichtlich der Validierung morphometrischer und sinnesphysiologischer Messungen ohne Bezug auf einen Goldstandard konnte publiziert werden (10). 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. Psychophysische Tests und die Morphometrie der Papille quantifizieren den Glaukomschaden besser als elektrophysiologische Tests. 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.

4.3.3. In einer weiteren Studie wurde an normalen Probanden des Erlanger Glaukomregisters die Altersabhängigkeit der verschiedenen sinnesphysiologischen Untersuchungsmethoden untersucht (zur Publikation eingereicht). Die 90% - 99% Referenz-Intervalle wurden dabei nach der Methode von Altman bestimmt. Für alle Verfahren konnte eine signifikante Altersabhängigkeit teils nichtlinearer Art

gefunden werden. Die Breite des Referenzintervalls konnte altersabhängig variieren. Die nach dem genannten Verfahren bestimmten Referenzbereiche unterschieden sich dabei deutlich von denen mit gewöhnlicher linearer Regression gewonnenen.

- 4.3.4. Eine andere Untersuchung beschäftigte sich mit der Langzeit-Variabilität psychophysischer und elektrophysiologischer Untersuchungsmethoden an Probanden und Patienten des Erlanger Glaukomregisters (zur Publikation eingereicht). Dabei zeigten die Verfahren eine Langzeit-Variabilität von 50% - 80% der biologischen Variabilität. Die Mittelung von Vielfachuntersuchungen im Langzeitverlauf verminderte die Variabilität der Verfahren und könnte die diagnostische Genauigkeit erhöhen.
- 4.3.5. Eine andere Untersuchung betraf die Entwicklung einer sequentiellen Diagnosestrategie. Mittels dieser Strategie können vorhandene Ressourcen optimal für den Prozeß der Glaukomdiagnose genutzt werden. Aufwendige Verfahren werden nur für diejenigen Patienten verwendet, bei denen Schnelltests unklare Ergebnisse erbrachten.
- 4.3.6. In einer weiteren Arbeit (11) wurden statistische Methoden für paarige Daten weiterentwickelt. Für den Vergleich diskriminanzanalytischer Verfahren mit dem Rosnermodell wurde eine graphische Darstellungsart entwickelt. Das Rosnermodell zeichnet sich bei normalverteilten Daten durch spezielle Zusammenhänge zwischen einerseits der Korrelationsstruktur von beidäugigen Messungen und andererseits der Lage der Mittelwerte bei Kontrollen, von einseitig und beidseitig Erkrankten aus. Die graphische Darstellung erlaubt es, die „Nähe“ eines an die Daten angepaßten Diskriminanzanalytischen Modells zum Rosnermodell zu visualisieren und die Richtung einer möglichen Abweichung darzustellen.
- 4.3.7. Arbeiten von Martus et al. (zur Publikation eingereicht) und von Stroux et al (zur Publikation eingereicht) beschäftigten sich mit der Anwendung des Leisenring-Modells auf Daten des Erlanger Glaukomregisters (zur Publikation eingereicht). Das Modell erlaubt zum einen die Adjustierung des Schweregrades der Erkrankung zur Modellierung der Sensitivität in einem logistischen Regressionsmodell. Als Schweregradmaß wurde die Fläche des neuroretinalen Randsaums verwendet. Zum anderen erlaubt es durch Verwendung „verallgemeinerter Schätzgleichungen“ die Adjustierung der Abhängigkeitsstruktur identischer oder verschiedener Messverfahren an beiden Augen der untersuchten Probanden.

4.4 Kooperationen mit anderen Arbeitsgruppen

- 4.4.1 Hornhautgruppe: Flimmertest und FDT vor und nach Keratoplastik (s.o.).
- 4.4.2 Prof. Petersik, Hamburg. Darstellung von Stereobildern über das Internet.

IV) Offene Fragen

Mit folgenden geplanten Untersuchungen soll den noch offenen Fragen nachgegangen werden.

A) Verbesserung der Frühdiagnose durch neue sensorische Untersuchungen

1.) 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 unter verschiedenen sensorischen Belastungen notwendig, um die Frage nach der frühdiagnostischen Bedeutung solcher Verfahren abzuklären. Messungen des Blau-auf-Gelb-VEPs während eines Kaltwasser-Tests sind bereits im Gange. Weitere Belastungsmöglichkeiten bestehen in der Okulopression und in der CO₂-Atmung.

2.) Bei der Auswahl neuer 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 oder besonders kleine Klasse von Ganglienzellen (z.B. M-Typ, Blau-empfindliche Sehbahn, Pupillenbahn), deren Verluste frühzeitig auffallen müßten.

Da auch das Bewegungs-VEP durch M-Zell- Funktionen vermittelt wird, solle dieses als Blau-auf-Gelb Bewegungs-VEP geprüft werden. Dadurch könnten zwei visuelle Funktionen in einer Messung untersucht und somit evtl. Zeit eingespart werden.

Ferner soll die Untersuchung des Blau-empfindlichen Blitz-ERGs weitergeführt und die Frage der frühdiagnostischen Bedeutung geklärt werden.

Das photopische Nachpotential, das sich bei experimentellen Affenglaukomen bewährt hat, ist an menschlichen Glaukompatienten wenig untersucht worden.. Daher muß auch dieser Frage weiter nachgegangen 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 von Pupillenbewegungen manifestieren. Die Bedeutung der Pupillographie für die Frühdiagnose ist dabei noch völlig offen.

3.) Der Wert der **multifokalen ERG- und VEP-** Messung für die Frühdiagnose ist noch nicht abgeklärt. Der Einsatz der m-Sequenztechnik ist bisher für die Glaukomdiagnose nicht von überzeugendem Erfolg gewesen. Daher ist mit diesem Verfahren noch weitere Forschungsarbeit nötig., vor allem was die Sehnervenkopf-Komponente des multifokalen ERGs betrifft.

Ein neues Verfahren, dessen Leistung für die Glaukomdiagnostik noch völlig ungeklärt ist, besteht in der Methode der zyklischen Summation. Diese Technik verlangt den Einsatz von Leuchtdioden zur visuellen Reizung. Daher wird ein Schwerpunkt in der Forschung mit multifokaler Reizung in der Untersuchung dieser neuen Methoden für die Glaukomdiagnose bestehen. Die Zusammenarbeit unseres Labors mit der Fa. Roland Consult hat sich in dieser Hinsicht als sehr fruchtbar erwiesen.

4.) Die Frage, ob die Bedeutung der FDT-Perimetrie tatsächlich auf einem Frequenzverdopplungseffekt beruht, ist unklar. Möglicherweise könnten auch ungemusterte Flimmerreize zu einer gleichen oder besseren Trennung von Normalen und Glaukompatienten führen.

B) Verlaufsuntersuchungen mit etablierten Methoden in der Glaukomsprechstunde

Zu diesen Methoden gehört vor allem das Blau-auf-gelb-VEP, das sich für die Prädiktion glaukomatöser Papillenschäden zu eignen scheint; ferner der Erlanger Flimmertest, die Frequenzverdopplungs-Perimetrie (FDT), die Blau-auf-Gelb-Perimetrie und das Muster-ERG. Diese Untersuchungen werden in einem festen 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. Ergibt sich eine bessere Abschätzung von Prognose und Therapie-Indikationen aus dem Längsschnitt?

C) Messungen mit dem „Funktionellen Polarimetrie-Gerät“

Hiermit sollen funktionelle Änderungen der polarimetrischen Eigenschaften der Nervenfaserschicht auf einen visuellen Reiz hin gemessen werden. Nachdem in der vergangenen Förderperiode die nötige Software für die Auswertung der Bilder geschaffen und das vorhandene Gerät (basierend auf einem GDx-Gerät der Firma LDT) umgebaut und verbessert wurde, können die bisher an Normalen gemachten Messungen ausgewertet und weitere Untersuchungen gemacht werden. Die Frage, ob eine zeitliche Änderung der Polarisierungseigenschaften der retinalen Nervenfaserschicht nach einem Lichtreiz nachgewiesen werden kann, ist bisher nicht eindeutig beantwortet. Ebenso ist ihre Bedeutung für die Glaukomdiagnose ungewiß.

Liste der Veröffentlichungen:

A) Begutachtete Publikationen

2000

- 1) Cursiefen C, Horn F, Korth M: Reduced recovery of temporal contrast sensitivity after flicker stress in patients with glaucoma. *J. Glaucoma* 9, 2000, 296-302
- 2) 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* 129, 2000, 102-104
- 3) Horn F, Bergua A, Jünemann A, Korth M: Visual evoked potentials under luminance contrast and color contrast stimulation in glaucoma diagnosis. *J Glaucoma* 9, 2000, 428-437
- 4) 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* 238, 2000, 427-432
- 5) 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* 238, 2000, 306-314
- 6) Korth M, Jünemann A, Horn FK, Bergua A, Cursiefen C, Velten I, Budde WM, Wisse M, Martus P: Synopsis verschiedener sinnesphysiologischer Untersuchungen in der Glaukomfrühdiagnose. *Klin Monatsbl Augenheilk* 216, 2000, 360-368

7) Korth M, Rix R, Sembritzki O: The sequential processing of visual motion in the human electroretinogram and visual evoked potential: *Vis Neurosci* 17, 2000, 631-646

8) Korth M, Kohl S, Martus P, Sembritzki O: Motion-evoked pattern VEPs in glaucoma. *J. Glaucoma* 9, 2000, 376-387

9) Mardin CY, Horn F, Budde WM, Jonas JB.. Morphometrische Querschnittsverlaufsbeobachtung der Papille mit dem HRT in Augen mit morphologischer Progression der glaukomatösen Atrophie der Papille des Nervus opticus. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 217, 2000, 82-87

10) 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* 41, 2000, 1229-1238

11) Martus P, Korth M, Wisse M. Discrimination in paired organs. In Decker R, Gaul W (ed.): *Classification and Information Processing at the turn of the millenium*. Springer, Berlin 2000; S. 404-413.

12) Velten IM, Bergua A, Horn FK, Jünemann A, Korth M: Zentrale Hornhautdicke bei Normalen, Patienten mit okulärer Hypertension, Normaldruck- und Offenwinkelglaukomen - eine klinische Studie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 217, 2000, 219-224

2001

13) Cusiefen C, Korth, M, Horn F: The negative response of the flash electroretinogram in glaucoma. *Doc Ophthalmol* 103, 2001, 1-12

14) Horn F, Jünemann AGM, Korth M. Two methods of lens opacity measurements in glaucomas. *Doc Ophthalmol* 103, 2001, 105-117

15) Krist D, Cursiefen C, Jünemann A: Transitorische intrathorakale und -abdominale Druckerhöhung in der Anamnese von 64 Patienten mit Normaldruckglaukomen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 218, 2001, 209-213

16) Nguyen NX, Horn FK, Langenbacher Achim, Mardin C. Konventionelle Fundusfotografie versus digitale Bildverarbeitung zur Planimetrie der Papille: eine klinische Vergleichsstudie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 218, 2001, 727-732

17) Velten, IM, Horn FK, Korth M: The b-wave of the dark adapted flash electroretinogram in patients with advanced asymmetrical glaucoma and normal subjects. *Brit J Ophthalmol* 85, 2001, 403-409

18) Velten I, Korth M, Horn FK, Velten K: The a-wave of the dark-adapted electroretinogram in glaucomas - are photoreceptors affected? *Brit J Ophthalmol* 85, 2000, 397-402

2002

- 19) Horn FK, Jonas JB, Budde WM, Jünemann AGM, Mardin CY, Korth M: Monitoring glaucoma progression with visual evoked potentials of blue-sensitive pathway. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 43, 2002, 1828-1834
- 20) Horn F, Nguyen NX, Mardin C, Jünemann A. Combined use of frequency doubling perimetry and polarimetric measurements of retinal nerve fiber layer in glaucoma detection. *Amer J Ophthalmol* 2002, im Druck
- 21) Horn FK, Wakili N, Jünemann A, and Korth M. Testing for glaucoma with frequency doubling perimetry in normals, OHT, and glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmology*. 240, 2002, 658-665
- 22) Nguyen NX, Horn FK, Seitz B, Cursiefen C, P. Martus, Langenbucher A, Kuchle M. Temporal contrast sensitivity using full-field flicker test (Erlangen Flicker Test) in patients after penetrating keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240, 2002, 443-447
- 23) Nguyen NX, Horn FK, Hayler J, Wakili N, Jünemann A, Mardin C. Retinal nerve fiber layer measurements using laser scanning polarimetry in different stages of glaucomatous optic nerve damage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 240, 2002, 608-614
- 24) Velten IM, Horn FK, Korth M: Multifokales ERG mit 30-Hz-Flimmerstimulation bei Glaukopatienten und Normalprobanden. *Ophthalmologie* 99, 2002, 432-437
- 25) Lindenberg T, Horn F, Korth M: Multifokales steady-state Musterwechsel-ERG bei Patienten mit glaukomatösen Gesichtsfeldausfällen. *Ophthalmologie*, im Druck
- 26) Lindenberg T, Horn F, Korth M: Cyclic Summation versus m-Sequence-Technique in the Multifocal ERG (mf ERG). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, im Druck