

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. (Lon.) Chr.-P. Lohmann)

Die Flimmerverschmelzungsfrequenz bei altersabhängiger Makuladegeneration

Thomas H. Groneberg

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Dr. (Lon.) Chr.-P. Lohmann
2. Priv.- Doz. Dr. A. Wegner

Die Dissertation wurde am 28.12.2009 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 22.09.2010 angenommen.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Herrn Prof. Dr. Dr. Chris Patrick Lohmann danke ich für die Möglichkeit, an der Augenklinik der TUM meine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Mathias Maier danke ich für die anspruchsvolle und interessante Promotions-Thematik, seine stete Hilfsbereitschaft und die kameradschaftliche Atmosphäre in den Doktorandenseminaren.

Prof(FH). Dr. Holger Specht danke ich für die Einweisung und Hilfe bei der technischen Durchführung.

Meiner Tante Dr. med Petra Velho-Groneberg möchte ich für die Hilfe bei den Korrekturarbeiten danken.

Ganz besonders danke ich meiner Lebensgefährtin Tina Eckstein für den uneingeschränkten Rückhalt und meinen Eltern, die mir das Studium ermöglichten und mich jederzeit unterstützten.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
2	Grundlagen	7
2.1	Physiologie	7
2.2	Pathophysiologie	9
2.3	AMD-Diagnostik mit blinkenden Signalen	11
3	Fragestellung	15
4	Material und Methoden	16
4.1	Messverfahren	16
4.1.1	Räumlicher Aufbau	16
4.1.2	Signal und Lichtverhältnisse	16
4.1.3	Messtechnik	18
4.1.4	Verfahrensablauf	21
4.1.5	Datenaufbereitung	21
4.2	Versuchsplanung	22
4.2.1	Vorversuch mit Normalpersonen	22
4.2.2	Überlegungen zur Signalauswahl	25
4.2.3	Vorversuch bei AMD	25
4.3	Hauptversuch	29
4.3.1	Patienten und Probanden	29
4.3.2	Hypothesen	31
4.3.3	Statistische Verfahren	32

5	Ergebnisse	34
5.1	Das Normalkollektiv	34
5.1.1	Deskriptive Darstellung der Ergebnisse	34
5.1.2	Verteilung der Ergebnisse	35
5.1.3	CFF und Alter	37
5.1.4	CFF und Visus	38
5.2	Die Patienten	41
5.2.1	Deskriptive Darstellung der Ergebnisse	41
5.2.2	Verteilung der Ergebnisse	44
5.2.3	CFF und Alter	45
5.2.4	CFF und Visus	48
5.3	Vergleich von AMD Patienten und Normalkollektiv	51
5.3.1	Prüfen von Hypothese H1	52
5.3.2	Prüfen von Hypothese H2	54
5.3.3	Prüfen von Hypothese H3, H4 und H5	56
5.3.4	Prüfen von H6 und H7	59
6	Diskussion	64
6.1	Messverfahren	64
6.2	Auswahl von Patienten und Normalkollektiv	65
6.2.1	Diagnostik	65
6.2.2	Medientrübung	66
6.2.3	Alter	66
6.3	CFF bei den Signalfarben Rot, Grün und Blau	67
6.4	Intraindividuelle CFF Differenzen	68
6.4.1	Ortsabhängige Unterschiede	70
6.4.2	Farbabhängige Unterschiede	70
6.5	Pathophysiologische Überlegungen	71
6.5.1	Photorezeptorenverlust	72
6.5.2	Funktion	72

Inhaltsverzeichnis

6.6	Eingliederung und Relevanz	73
7	Zusammenfassung	75
8	Literaturverzeichnis	77
9	Abkürzungsverzeichnis	82
10	Abbildungsverzeichnis	83
11	Tabellenverzeichnis	85

1 Einleitung

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist in der westlichen Welt durch die gute medizinische Versorgung und dem konsekutiven Älterwerden der Bevölkerung der häufigste Grund für Erblindung im hohen Alter geworden. Von gesunden 70-jährigen werden ca. 20% in den folgenden fünf Jahren eine frühe Form der Makuladegeneration entwickeln [34] [33]. Leider steht keine kurative Therapie zur Verfügung; im Fall der exsudativen AMD kann aber ein Fortschreiten der Erkrankung mittels intravitrealen Injektionen mit Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Inhibitoren verhindert werden. Die Diagnostik der AMD stützt sich klassischerweise zunächst auf die Beobachtung der Sehkraft und regelmäßige funduskopische Kontrollen im höheren Alter. Treten funduskopisch Veränderungen auf, kann eine weitere Abklärung mit bildgebenden Verfahren erfolgen, wie mit der optischen Kohärenztomografie (OCT) oder der Fluoreszenz-Angiographie (FLA). Die Diagnostik durch einen funktionellen Test zu ergänzen hat sich jedoch nicht etabliert. Visus und Bildgebung korrelieren nicht immer in ihrer Schwere miteinander, funktionelle Tests könnten hier weitere diagnostische Abklärungsmöglichkeiten bieten [27]. Die folgende Arbeit wird sich mit der Verwendung der Flimmerverschmelzungsfrequenz¹ (CFF) in der Diagnostik der altersabhängigen Makuladegeneration befassen, einem funktionellen, subjektiven Test für die Funktion der Retina.

¹Die Abkürzung CFF leitet sich von dem englischen Begriff critical flicker fusion frequency ab. Im Deutschen bestehen die weniger gebräuchlichen Synonyme Flickerfusionsfrequenz und kritische Flickerfusionsfrequenz

2 Grundlagen

2.1 Physiologie

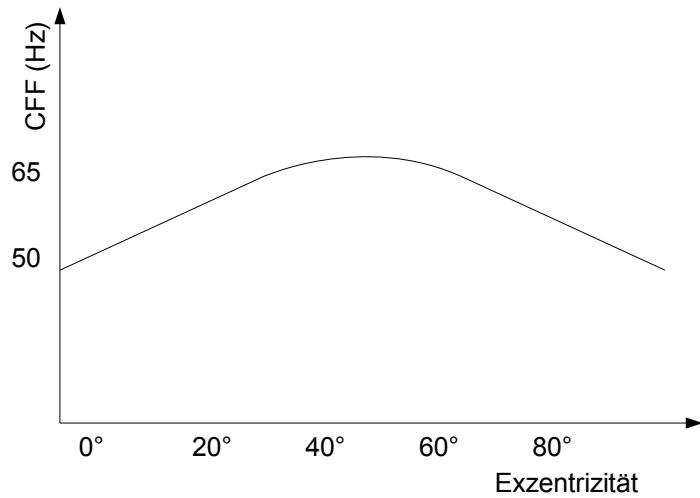
Wird ein Lichtsignal in rascher Abfolge ein- und ausgeschaltet, nehmen wir dies als Blinken wahr, vorausgesetzt, dass die Intervalle von Licht und Pause eine gewisse Zeit überschreiten, denn ab einer bestimmten Frequenz verschmelzen die Signale und werden als durchgehend leuchtend wahrgenommen. Die zeitliche Auflösungsfähigkeit des visuellen Systems ist dann erreicht. Der Scheidepunkt zwischen gerade noch blinkender und bereits kontinuierlicher Wahrnehmung wird als kritische Flimmerverschmelzungsfrequenz bezeichnet [31]. Die Angabe erfolgt üblicherweise in Hertz:

$$\text{CFF(Hz)} = \text{Lichtsignale} / 1 \text{ Sekunde am Verschmelzungspunkt}$$

Die visuelle Wahrnehmung entsteht durch die Interpretation von Lichtreizen auf der Retina. Diese variieren in Ort, Wellenlänge, Zeit und Stärke. Die CFF wird durch all diese Faktoren beeinflusst und kann Werte zwischen 20 und 60 Hertz annehmen.

Je größer ein Signal ist, umso höher ist die CFF; dies gilt für Signale, die zentral präsentiert werden, ebenso wie für die Präsentation in der Peripherie. Der Zusammenhang wird durch das Granit-Harper Gesetz beschrieben: Demnach ist die CFF direkt proportional zu dem Logarithmus der retinalen beleuchteten Fläche [13]. In anderen Experimenten [39] konnte jedoch gezeigt werden, dass die CFF sich nicht verändert, wenn bei einem großen runden Signal die Mitte herausgenommen wird, so dass nur noch ein Ring übrig bleibt. Für große Signale gilt also, dass in der mittleren Peripherie eine höhere CFF als zentral erreicht wird. Das Maximum wird bei ca. 40 Grad Exzentrizität erreicht und fällt ab 60 Grad kontinuierlich ab (siehe Abb. 2.1) [31]. Bei Signalen von weniger als einem Grad Darbietungswinkel und geringer Beleuchtungsstärke dreht sich das Verhältnis um und die zeitliche Auflösungsfähigkeit ist in der Fovea am höchsten [13]. Je stärker die Beleuchtungsstärke desto höhere Frequenzen können aufgelöst werden.

Abbildung 2.1:
 Flimmerverschmelzungsfrequenz
 als Funktion der Exzentrizität im
 temporalen Gesichtsfeld,
 modifiziert nach Romavo und
 Raninen, übernommen aus Adlers
 Physiology [31]



Dieser Zusammenhang wurde 1892 durch Ferry und 1898 durch Porter [43] beschrieben. Das nach ihnen benannte Ferry-Porter Gesetz gilt für den photopischen Bereich. Es besagt, dass die CFF direkt proportional zum Logarithmus der Beleuchtungsstärke ist.

Der Einfluss der Farbe äußert sich dahingehend, dass die Ferry-Porter-Kurve für grüne Signale steiler verläuft als die für rote; d.h. eine Erhöhung der Signalintensität der Farbe Grün führt zu einer stärkeren Erhöhung der CFF als dies bei Rot der Fall ist. Blau erreicht bei gleicher Beleuchtungsstärke die geringste CFF [31]. Ein weiterer Einflussfaktor, der allerdings außerhalb der bis jetzt abgehandelten physikalischen Einflussgrößen steht, ist das Alter. Mit steigendem Alter nimmt die CFF konstant ab (siehe 2.2). In diesem Experiment beträgt ab dem 20. Lebensjahr die Abnahme der CFF 0,3820 dB / Dekade, wobei $CFF(dB) = 20 \times \log CFF (cps / Hz)$ [25]. In diesem Versuch wurden ähnliche Frequenzen erreicht wie in der folgenden Arbeit; umgerechnet auf eigene Daten entspräche dies einer Abnahme von ca. 1 Hz pro Dekade. Die hohe zeitliche Auflösungsfähigkeit des menschlichen Auges von bis zu 60 Hz lässt sich nicht durch die Funktion eines einzelnen Zapfens erklären. Ein Zapfen benötigt nach rascher Hyperpolarisationsdauer von ca. 0,05 Sekunde noch 0,2 Sekunden, bis er sein Ruhemembranpotential wieder erreicht hat [44]. Ein einzelner Zapfen könnte somit lediglich Frequenzen bis zu 4 Hz auflösen. Welche Mechanismen und neuronalen Verschaltungen es dennoch ermöglichen höhere Frequenzen aufzulösen, konnte trotz intensiver Literaturrecherche nicht herausgefunden werden, so dass man darauf schließen muss, dass die experimentelle Physiologie hier an ihre Grenzen stößt.

Age Effects on Flicker and Light-Sense Perimetry

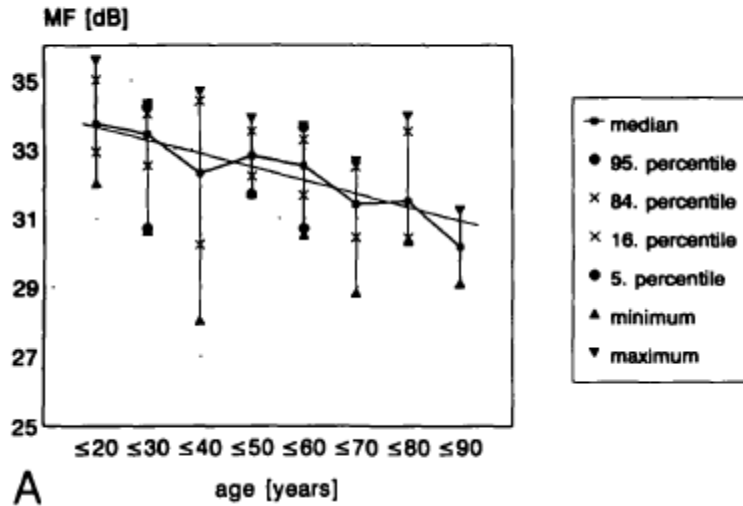


Abbildung 2.2: Abnahme der CFF mit dem Alter

Es ist jedoch bekannt, dass die Stimulation mit blinkendem Licht einen Einfluss auf den retinalen Blutfluss hat. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass unter Flimmer-Bedingungen der Blutfluss um bis zu 30% zunimmt [20]. Bei Menschen konnten Kaliberschwankungen der Arteriolen bei 12 Hz Rot-Grün-Flimmern bis 2,4% und 12 Hz Grün-Blau-Flimmern von bis zu 3,2% nachgewiesen werden [22]. Eine Steigerung des mittleren Blutflusses betrug im Durchschnitt 46% [32]. Es besteht ebenfalls eine Parallele zwischen dem Blutfluss an der temporalen Seite des Discus nervi optici und der im Elektoretinogramm (ERG) gemessenen Amplitude [11]. Ein blinkendes Signal scheint also nicht nur neuronal, sondern auch metabolisch eine komplexe Beanspruchung für die Retina darzustellen.

2.2 Pathophysiologie

Auch wenn der Visusverlust in fortgeschrittenen Stadien der Makuladegeneration durch den Untergang von Photorezeptoren hervorgerufen wird, liegt die primäre Ursache in einer Störung des retinalen Pigmentepithels (RPE) und der Bruch-Membran. Das RPE besitzt eine Reihe von Funktionen, die für die normale Funktion der Photorezeptoren von essentieller Bedeutung sind. Neben der Teilnahme am Vitamin A -Kreislauf (Sehzyklus), der Synthese von Melanin

zur Lichtabsorption und von extrazellulärer Matrix, dem Transport von Molekülen zu und von der Interphotorezeptormatrix, ist die permanente Phagozytose, der Abbau und die Entsorgung von distalen Außensegmentanteilen der Photorezeptoren eine wesentliche Funktion. Kann das RPE diese Funktionen nicht mehr vollständig wahrnehmen kommt es zu sekundären Prozessen, wie choroidealen Neovaskularisationen, Abhebung des RPE oder geographischer Atrophie, die für die starke Sehminderung verantwortlich sind. [16]

Das RPE besteht aus einer einlagigen Zellschicht streng polarisierter hexagonaler postmitotischer Zellen, die nach außen der Bruch-Membran anliegen und nach innen mit ihren Mikrovilli mit den Photorezeptoraußensegmenten in Verbindung stehen. Sie stellen im Körper einzigartige professionelle Phagozyten dar, die in ihren Lysosomen mehrere tausend verbrauchter Membranscheibchen abbauen, die von den Photorezeptoren kontinuierlich abgeschieden werden. [16]

Am Abbau in den Lysosomen sind ca. 40 Enzyme beteiligt. Es bleiben jedoch auch Reste zurück, die nicht mehr abgebaut werden. Im Laufe des Lebens sammelt sich immer mehr Lipofuszin in den Zellen an, im Alter von 40 sind ca. 8% und im Alter von 80 Jahren bis hin zu 19% des zytoplasmatischen Raumes mit diesen Granula ausgefüllt [12]. Es gibt mehrere Faktoren, die eine Beteiligung des Lipofuszins an der Pathogenese der AMD wahrscheinlich machen. Hier sei lediglich die Beobachtung genannt, dass bei Augen mit früher AMD beobachtet wurde, dass im Bereich erhöhter Lipofuszinansammlungen im Verlauf eine Atrophie des RPE auftreten kann [17]. Auf Grund der hohen Stoffwechsellistung und der hohen Exposition zu Licht werden auch oxidative Pathomechanismen für die Entstehung der AMD mit verantwortlich gemacht. RPE-Zellen sind postmitotische Zellen und können sich nicht mehr teilen, bei Zelluntergang übernehmen die benachbarten Zellen die Versorgung der Photorezeptoren. Dies hat zur Folge, dass im Alter immer weniger Zellen die metabolische Belastung übernehmen müssen, was Störungen bei der Bewältigung der normalen Aufgaben begünstigen könnte [16]. Über die Jahre verdickt auch die Bruchmembran zunehmend. Dies geschieht durch Einlagerung von Lipiden, Glykoproteinen und Proteinen, was zu einer erschwerten Diffusion führt und somit die Entstehung von Drusen begünstigt [37].

Es kann zudem ein verringerter retinaler Blutfluss nachgewiesen werden. Im Zusammenhang mit dem physiologischen Anstieg des Blutflusses bei Flimmern (vgl. Kapitel 2.1) wird wiederum die Hypothese gestützt, mit der Messung der CFF die AMD-Diagnostik erweitern zu können.

2.3 AMD-Diagnostik mit blinkenden Signalen

In der Diagnostik der Makuladegeneration spielt die Bildgebung die größte Rolle. Die klassische Funduskopie ist durch hoch technisierte Verfahren ergänzt worden; mit Hilfe von optischer Kohärenztomographie und der Fluoreszenz-Angiographie lassen sich die sekundären Auswirkungen hervorragend beobachten und klassifizieren. Die Indikation für die momentan verfügbaren Therapien wird auf dieser Grundlage gestellt [16]. Diese Diagnostik greift allerdings erst dann, wenn bereits morphologische Veränderungen eingetreten sind. Früherkennung und das Verhindern eines Fortschreitens der Erkrankung sind wichtige Ziele nicht nur im Hinblick auf den einzelnen Patienten, sondern spielen eine wichtige Rolle im Gesundheitswesen. Durch AMD verursachte jährliche Kosten werden in den vier größten Staaten der Europäischen Union jeweils auf Beträge zwischen 51,3 und 101,1 Millionen Euro geschätzt [3].

In Hinblick auf funktionelle Untersuchungen, die zur Früherkennung beitragen könnten sind bereits viele Projekte durchgeführt und publiziert worden. Allein im Bereich der subjektiven funktionellen Tests sind folgende Bereiche untersucht worden [27]: colour discrimination, colour matching, contrast sensitivity, visual fields, cone adaptation, foveal sensitivity, flicker sensitivity, short wavelength perimetry, low contrast distance visual acuity, dark adaptation.

Zur CFF liegt bisher keine Publikation vor. Es sollen jedoch aus der oben genannten Auflistung subjektiver Tests diejenigen erläutert werden, die durch ihre Ergebnisse Einfluss auf die Methodik der folgenden Arbeit genommen haben. Überwiegend betrifft dies Untersuchungen, die blinkende Signale verwendeten, aber auch der Aspekt Farbe und Kontrast soll kurz angeschnitten werden.

Der CFF am ähnlichsten ist die zeitliche Kontrastsensitivität (eng. temporal sensitivity oder flicker sensitivity). Im Gegensatz zur CFF wird hier nicht die Frequenz variiert, sondern die Intensität des Blinklichts. Für das Licht gibt es nicht nur entweder „an“ oder „aus“ als Zustand, sondern die Intensität variiert sinusförmig um einen bestimmten Wert. Der Unterschied zwischen hoher Intensität und niedriger Intensität stellt einen Kontrast dar. Messgröße ist der Kontrast, dieser wird dem Patienten in kontinuierlich abnehmender Intensität präsentiert, bis er kein Flimmern mehr wahrnehmen kann [31].

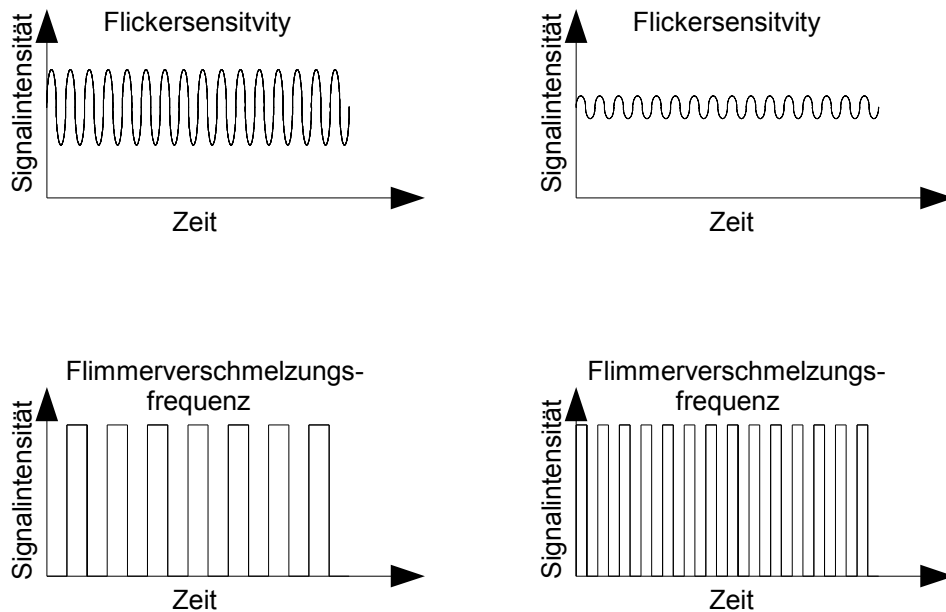


Abbildung 2.3: Unterschied zwischen zeitlicher Kontrastsensitivität und kritischer Flimmerverschmelzungsfrequenz: Oben und unten links wird der Stimulus als blinkend wahrgenommen; rechts wird er als durchgehend leuchtend wahrgenommen, wobei dies bei der zeitlichen Kontrastsensitivität durch verminderten Kontrast und bei der CFF durch Steigerung der Frequenz erreicht wird.

In einem Versuch [28] wurde die zeitliche Kontrastsensitivität für 13 Frequenzen zwischen 1,8 und 50 Hz bei 13 Patienten mit einseitiger exsudativer AMD untersucht. Die jeweils nicht befallenen Augen wurden als Risikogruppe für exsudative AMD zusammengefasst und einer alterskorrelierten Gruppe von 19 gesunden Probanden gegenübergestellt. Es zeigte sich, dass die Risikogruppe für AMD über alle Frequenzen hinweg geringere Werte erreichte. Bei den mittleren Frequenzen von 10 und 14 Hz erreichte das Ergebnis Signifikanzniveau ($p < 0,05$). Die Risikopatienten benötigten die ca. doppelte Kontrastintensität im Vergleich zur gesunden Gruppe, um das Signal noch als blinkend wahrzunehmen.

In einer statistischen Folgearbeit [29] konnte gezeigt werden, dass bei einer Diskriminationsanalyse mit 78% Treffsicherheit die guten Augen bei monookularer AMD gegenüber einer Normalgruppe erkannt werden konnten.

Anschließend wurde in einer Längsschnittstudie ein Vergleich zwischen der zeitlichen Kontrastsensitivität von Augen angestellt, die entweder im Verlauf eine exsudative AMD entwickelten (*Pre-Exsudative ARM* (n=7)) oder einen stabilen Befund aufwiesen (*Non-Coverted ARM*(n=9)). Die alterskorrelierte Kontrollgruppe umfasste 20 Normalpersonen.

Der Vergleich *Non-Coverted ARM* mit der Kontrollgruppe zeigte nun keinen Unterschied, wohingegen der Unterschied zwischen Kontrollgruppe und *Pre-Exsudative ARM* sehr beeindruckend war. Eine auf dieser Basis erstellte Diskriminationsanalyse ergab eine Trefferquote von 92,6% bei der Messung der zeitlichen Kontrastsensitivität bei 5 Hz. [30]

An einem M-700 Perimeter (Medmont Pty Ltd., Cramberwell, Victoria, Australia) wurde ein Vergleich von statischer Perimetrie mit Flimmerperimetrie durchgeführt. Es wurden 25 Patienten mit beginnender AMD (mehr als 5 Drusen $> 63\mu\text{m}$ oder zweites Auge mit fortgeschrittenen choroidealen Neovaskularisationen) und ein 33 Personen starkes Vergleichskollektiv untersucht. Bei der AMD Gruppe lässt sich mit Flimmerperimetrie ein Abfall gegenüber der vom Hersteller ermittelten Norm von durchschnittlich 7 dB Signalintensität nachweisen; bei der statischen Perimetrie betrug der Abfall durchschnittlich 5 dB. Der durch das Alter bedingte Abfall bei der Kontrollgruppe betrug statisch 3,5 dB bei Flimmern 3,9 dB. Beide Verfahren weisen einen signifikanten Unterschied zwischen AMD und Kontrollgruppe auf. Die Gegenüberstellung von statischer Perimetrie und Flimmerperimetrie zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil der Flimmerperimetrie. Die Autoren führen dieses Ergebnis auf die, im Vergleich zur statischen Perimetrie höhere retinale metabolische Beanspruchung durch das blinkende Signal zurück. Bei früher AMD sind die Photorezeptoren nahe an ihrem funktionellen Limit und ein Anstieg der lokalen metabolischen Anforderungen sowie des Blutflusses, wie er bei Flimmern benötigt wird kann durch den an AMD erkrankten Fundus nicht sofort bereitgestellt werden [38](vgl. Kap.2.2).

Auf der Seite der objektiven Untersuchungen hat sich das multifokale ERG als führend und Verfahren wie dem klassischen ERG als überlegen erwiesen. Die Ergebnisse im mf-ERG sind vor allem deshalb so wertvoll, weil sie in der dreidimensionalen Darstellung sehr anschaulich darstellen können, wie hoch bei einem definierten Reiz die neuronale Antwort auf dem entsprechenden Ort der Netzhaut ist. Mit Hilfe der SLO-Technik, bei der ein Bild der Retina aufgenommen wird kann man genau dokumentieren wo auf der Retina die hexagonalen Stimuli

projiziert werden [2]. Nachteile sind der hohe Zeitaufwand und hohe Kosten, so dass dieses Verfahren praktisch kaum zur Anwendung kommt.

Viele Ansätze, die blinkende Signale verwenden, verwenden langwelliges Licht, um den Einfluss der Streuung durch Linsentrübung zu verringern. Dies bringt jedoch mit sich, dass überwiegend die L-Zapfen stimuliert werden, die ihre maximale Sensitivität im roten Spektrum bei 564 nm haben und mit denen Rot wahrgenommen wird. Grün und Blau werden mit den M- und S-Zapfen wahrgenommen und somit nicht separat erfasst. Der Anteil der Blau-Zapfen beträgt zwischen 4,2% [41] und 7% [6], den Rest übernehmen die Rot- und Grünzapfen. Das Verhältnis Rot zu Grün beträgt in der Fovea 3:2 unterliegt allerdings sehr hohen Schwankungen [15]. Da bei dem an der Klinik zur Verfügung stehenden Gerät zur Messung der CFF verschiedene Farben verwendet werden können soll auch zu dem Aspekt der Farbsinnprüfung noch knapp eine Arbeit angeführt werden. In einer longitudinalen Studie hat sich gezeigt, dass bei vier Patienten, die im Verlauf eine exsudative AMD entwickelten, schon 18 Monate zuvor ein Abfall der Kontrastsensitivität für Blau (eng. S-cone mediated sensitivity) um 0,5 log beobachtet werden konnte. Es wurde eine Wellenlänge von 440 nm verwendet. Der Sensitivitätsunterschied bei einem 660 nm Signal fiel geringer aus und eignete sich nicht um die Individuen, die Neovaskularisationen entwickelten, zu erkennen. Der Nutzen der Untersuchung lässt sich allerdings nur auf intraindividuelle Längsschnittuntersuchungen anwenden, da der Wert für die Foveal Sensitivity für Blau im Alter abfällt und stark streut [10].

3 Fragestellung

Die Untersuchung der CFF bei AMD stellt in Anbetracht der vielen teils mit positiven Ergebnissen durchgeführten Arbeiten einen weiteren Beitrag auf dem Gebiet der subjektiven funktionellen Untersuchungen dar. Bei der Vielzahl der variierbaren Faktoren welche die Zielgröße der CFF beeinflussen, kann eine Arbeit allein sicherlich nicht alle Aspekte abdecken. Sie kann jedoch einen neuen Bereich eröffnen und Aussagen über einen möglichen Einsatz in der Diagnostik liefern.

Diese Arbeit soll die Frage beantworten, wie sich die CFF bei AMD verhält.

- Wie aus dem Kapitel 2.1 hervor geht, unterliegt die CFF zahlreichen Einflussfaktoren. Somit muss zunächst der Frage nachgegangen werden, welche Parameter mit den zur Verfügung stehenden Materialien und im Hinblick auf die Diagnostik der AMD herangezogen werden sollen.
- Wie Verhält sich die CFF in Abhängigkeit vom Alter?
- Wie Verhält sich die CFF bei den verschiedenen Stadien der Erkrankung, also bei trockener und exsudativer AMD?
- Ist ein Einsatz der CFF-Messung in der AMD-Diagnostik sinnvoll?

4 Material und Methoden

4.1 Messverfahren

4.1.1 Räumlicher Aufbau

Ein Stuhl steht mit der Rückenlehne 220 cm von der gegenüberliegenden Wand entfernt. Für den Abstand zwischen Auge und Wand ergibt sich somit eine Distanz von ca. 200 cm. An der Wand ist in 80 cm Höhe die zur Messung der CFF verwendete LED montiert (siehe Abb. 4.1). Mit einem CE zertifiziertem Laserpointer der Klasse 1, (Conrad-Electronics model YJ-0405D), kann in 10 Grad-Schritten oberhalb der LED ein exzentrischer Fixierpunkt dargeboten werden. Mit Hilfe des Tangens wurden die entsprechenden Abstände oberhalb der LED errechnet und mit Bleistift leicht angezeichnet. Es ergeben sich bei einer Ankaethete auf Augenhöhe von ca. 115cm folgende Abstände zur LED: 35,2 cm (10°), 70,6 cm (20°), 108,1 cm (30°), 150,8 cm (40°).

Der Laserpointer ist auf einer senkrecht stehenden Platte drehbar befestigt. An der Vorderseite kann er auf 4 Positionen so eingehängt werden, dass er die Markierungen an der Wand genau trifft. Der Untersucher sitzt 1,5 m seitlich neben dem Versuchsaufbau an einem kleinen rollbaren Tisch, auf dem sich ein Computer zur Steuerung und der Frequenzgenerator befinden. Aus dieser Position können die Funktion der LED und der Probanden beobachtet werden. Es ist wichtig, dass dieser mit dem Rücken angelehnt sitzt, um den Abstand konstant zu halten. Bei Darbietungen mit dem exzentrischen Fixierpunkt kann aus dieser Position die Blickrichtung des Probanden beobachtet werden.

4.1.2 Signal und Lichtverhältnisse

Die verwendete LED kann in den Farben Rot (630 nm), Grün (515 nm) und Blau (460 nm) leuchten. Sie hat einen Durchmesser von 0,5 cm, bei der Entfernung von 200 cm ergibt sich ein

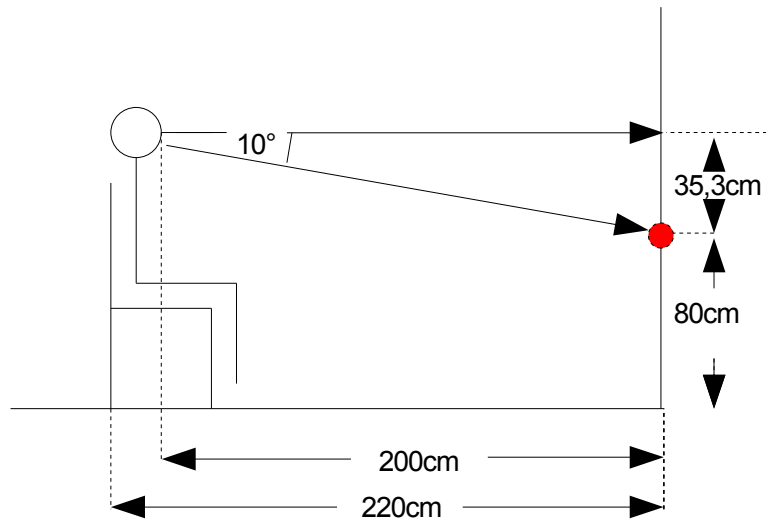


Abbildung 4.1: Räumliche Anordnung

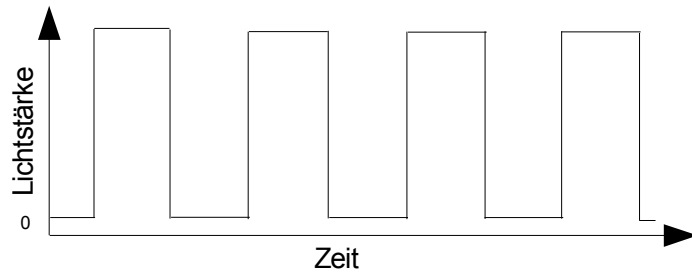


Abbildung 4.2: Flimmermodus

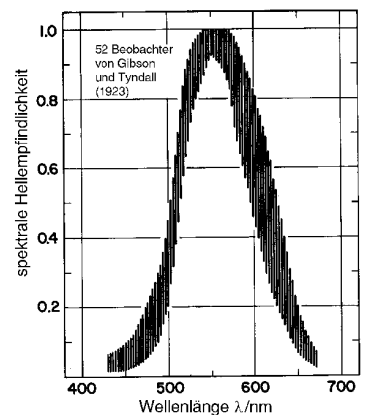
Darbietungswinkel von $0^{\circ}8'35.7''$. ($\text{Tangens-1 } (5 \text{ mm}/2000 \text{ mm})=0,143^{\circ}$). Eine Bogenminute ($=0,0167^{\circ}$) entspricht dem Visus von 1,0. Das Signal entspricht der Spaltbreite eines Landoltringes für den Visus von ca. 0,1 ($0,0167^{\circ}/0,143^{\circ}=0,117$). Die LED wird mit einer Spannung von 5V betrieben. Für die Spannung gilt entweder „an“ oder „aus“. Das resultierende Flimmern stellt somit keinen sinusoidalen, sondern einen Rechteckreiz dar. Die Darbietungszeit und die Ruhezeit werden, hierbei war die des Signals sind immer gleich lang.

Mit dem Luxmeter ist in 10cm Abstand die Beleuchtungsstärke gemessen worden, hierbei war die Spannung durchgehend „an“:

Rot 85 Lux, Grün 67 Lux, Blau 132 Lux.

Es fällt auf, dass Blau eine wesentlich höhere Beleuchtungsstärke aufweist als Grün. Die Beleuchtungsstärke ist jedoch vom Hersteller so eingestellt, dass die subjektiv empfundenen Helligkeiten für alle Farben gleich groß sind. Dies kann auf die spektrale Empfindlichkeit zurückgeführt werden. Diese besagt, dass für verschiedene Farben verschieden hohe Belichtungsstärken

Abbildung 4.3: Relative spektrale Hellempfindlichkeit des menschlichen Auges unter Tageslichtbedingungen. Übernommen aus: Grundlagen der Lichttechnik [21]



vorliegen müssen um die gleiche Helligkeit zu empfinden [21]. Tabellen hierfür sind über die Internetseite der Internationalen Beleuchtungskommission (<http://www.cie.co.at>) frei zugänglich. Die spektrale Empfindlichkeit unterliegt je nach Umfeldleuchtdichte und Signalgröße ebenfalls Schwankungen. Für diesen Versuch hat sich jedoch gezeigt, dass die CFF-Werte für die verschiedenen Farben im Bereich von 1 Herz liegen und somit gut miteinander vergleichbar sind. Dies erklärt zudem, warum bei gleicher Beleuchtungsstärke normalerweise für Blau die niedrigste CFF erreicht wird (vgl. 2.1). Die Beleuchtungsstärke des Raumes lag bei 3 Lux.

4.1.3 Messtechnik

Zur Erzeugung des oben beschriebenen Signals steht ein Frequenzgenerator bereit (siehe Abb. 4.4), der die gewünschte Rechteckspannung anlegt. Er ist in einem separaten Gehäuse untergebracht und wird mit einer eigens hierfür programmierten von einem Computer aus gesteuert. Von der LED gehen vier Kabel zum Frequenzgenerator -eines pro Signalfarbe und der Nulleiter. Der Frequenzgenerator hat vier farblich kodierte Ausgänge, die separat gesteuert werden können. Es hat sich in der Versuchsanordnung jedoch nicht bewährt, alle zu benutzen. Aus Gründen der Zeitersparnis wurde nur ein Ausgang verwendet, zum Farbwechsel wurde umgesteckt. Der *Schalter Ausgangsspannung* steht bei allen Messungen bei fünf Volt. Die *Kontrollleuchte* zeigt an, ob der Frequenzgenerator einen Dateneingang über die *serielle Schnittstelle* erhalten hat.

Als Computer wurde ein Acer Travelmate 430 Notebook mit dem Betriebssystem Windows XP Professional, Version 2002 verwendet. Die zur Steuerung des Frequenzgenerators benötigte Software beruht auf XMComm, einer Programmiersprache zur Steuerung externer Hardware.



Abbildung 4.4: Frequenzgenerator: 1 Kontrollleuchte, 2 Schalter Ausgangsspannung, 3 Spannungs-Stromausgänge, 4 Serielle Schnittstelle, 5 Eingang Netzteil, 6 Eingang Triggersignal

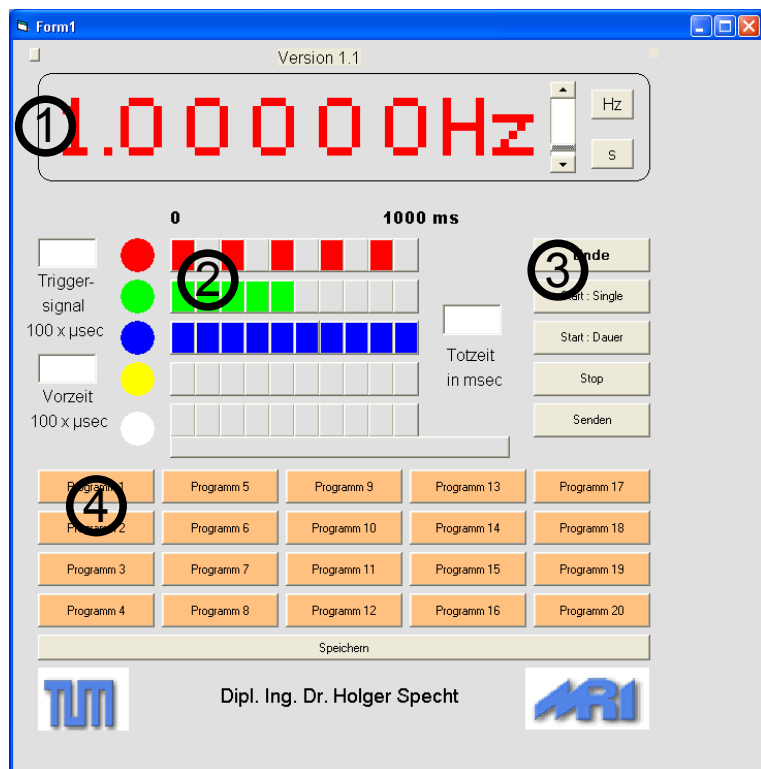


Abbildung 4.5:
Benutzeroberfläche der
Steuerungssoftware:
1: Anzeige der Frequenz für die
Wiederholung des in 2
angegebenen Signals
2: Signaleinstellung für die
gleichfarbig kodierten Ausgänge
3: Steuerung des
Frequenzgenerators
4: Speicherplätze für 20
Signaleinstellungen

4 Material und Methoden

msec/ 5 Signale	500	454	416	384	357	333	312	294	277	263
Hz (Signale/sec)	10	11,01	12,02	13,02	14,01	15,02	16,03	17,01	18,05	19,01
msec/ 5 Signale	250	238	227	217	208	200	192	185	178	172
Hz (Signale/sec)	20	21,01	22,03	23,04	24,04	25	26,04	27,03	28,09	29,07
msec/ 5 Signale	166	161	156	151	147	142	138	135	131	128
Hz (Signale/sec)	30,12	31,06	32,05	33,11	34,01	35,21	36,23	37,04	38,17	39,06

Tabelle 4.1: Tabelle der Testfrequenzen; in der oberen Zeile ist die in der Steuerungssoftware getroffene Einstellung in Millisekunden für 5 Signale angegeben, in der darunter liegenden die resultierende Frequenz in Herz

Erläuterungen zur Benutzeroberfläche in Abb. 4.5 beziehen sich auf Funktionen die in dieser Arbeit zur Anwendung kommen.

Beispielhaft sind drei Signaleinstellungen (vgl. Abb. 4.5; 2) getroffen worden. In der ersten Zeile blinkt das Signal 5-mal. Die gesamte Zeile wird mit einer Frequenz von 1Hz wiederholt. Die resultierende Frequenz beträgt 5 Hz. Für den Ausgang *Grün* resultiert eine Frequenz von einem Herz. Am Ausgang *Blau* liegt eine durchgehende Spannung an.

Für die folgende Arbeit wurde eine Einstellung wie für *Rot* verwendet. Dies ist deshalb notwendig, da die Steuerung des Frequenzmodulators in Millisekunden erfolgt und sich bei der Umrechnung in Herz diskrete Werte ergeben, die nicht ganzzahligen Vielfachen entsprechen und sich diesen bei höheren Frequenzen immer ungenauer annähern lassen. So würde ein Signal pro 48 msec eine Frequenz von 20,83 Hz ergeben und die nächstmögliche Einstellung von 47 msec ergäbe eine Frequenz von 21,28 Hz. Die Größe dieser diskreten Sprünge kann durch eine Einstellung mit fünf Signalen pro Darbietungszeit um den Faktor fünf reduziert werden. Um nicht jedes Mal erneut zu ermitteln, welche Wiederholungszeit in msec den Herzschritten am nächsten kommt wurde hierfür eine Tabelle für den Bereich von 10 Hz bis 39 Hz angelegt (siehe Tab. 4.1). Die Werte zwischen 15 Hz und 35 Hz wurden im Programm gespeichert. Mit den Tasten *Programm 1* bis *Programm 20* können die Werte von 15 Hz bis 34 Hz zeitsparend aufgerufen werden.

4.1.4 Verfahrensablauf

Nachdem der Proband Platz genommen hat wird ihm erklärt, dass ein Lichtsignal dargeboten wird, welches schrittweise immer schneller blinken wird, bis es als durchgehend leuchtend wahrgenommen wird. Der Proband wird angewiesen, nach jedem Schritt zu sagen: „blinkt“ oder „blinkt nicht“. Als nächstes wird bei der Farbe Rot ein Beispiel gegeben, bei dem das Signal zunächst mit einer Frequenz von 15 Hz blinkt, weil dies stets als Blinken wahrgenommen wird. Anschließend wird eine Frequenz von 35 Hz gestartet, weil dies stets als durchgehendes Signal wahrgenommen wird. Erst danach wird dem Proband mit einer lichtdichten Augenklappe ein Auge abgedeckt, und die eigentliche Messung beginnt.

Jede Messung beginnt bei einer Frequenz von 15 Hz. Zur orientierenden Suche nach der CFF wird ein Durchgang in 5 Hz Schritten durchgeführt, bis der Patient das Signal als durchgehend wahrnimmt. Vom letzten Wert ausgehend, der noch als blinkend wahrgenommen wurde, wird anschließend in 1 Hz-Schritten die Frequenz gesteigert, bis erneut das Signal zu einem Leuchten verschmilzt. Dieser Wert wird durch eine zweite Messung in 1 Hz-Schritten bestätigt. Sind die Werte gleich oder unterscheiden sich um maximal ein Herz, werden sie auf einem Datensammelblatt notiert. Falls der Proband bei Frequenzen nahe der CFF nicht sicher entscheiden kann wird die Frequenz gesteigert, bis der Proband sicher bestätigen kann, dass das Signal frei von Flimmern ist und ruhig und durchgehend leuchtet.

Vor den exzentrischen Messungen wird dem Probanden erklärt, dass der Fixierpunkt durchgehend leuchtet und das Signal nun unterhalb von diesem an der Wand erscheinen wird. Zudem wird beobachtet ob der Patient auf den Fixierpunkt fokussiert. Der Ablauf der Messung beginnt wieder bei 15 Hz und wird auf dieselbe Weise durchgeführt wie bei zentraler Darbietung. Nach der Messung werden die erhobenen CFF-Werte in das Tabellenkalkulationsprogramm Calc übertragen und aus je zwei Werten pro Farbe und Darbietungswinkel wird der Mittelwert erhoben, dieser wird in der folgenden Arbeit als CFF angegeben.

4.1.5 Datenaufbereitung

Die Datensammlung erfolgt mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Calc aus dem Open-Office Paket Version 2.0.

4.2 Versuchsplanung

Im Hauptversuch soll zwischen AMD Augen und alterskorrelierten gesunden Augen ein Vergleich angestellt werden. Hierfür müssen in Vorversuchen noch einige Fragen geklärt werden.

4.2.1 Vorversuch mit Normalpersonen

Fragestellung

In welcher Höhe liegen die CFF-Werte, die mit dem vorliegenden Gerät erreicht werden? Lassen sich mit unserem Aufbau erzielte Ergebnisse mit der in 2.1 beschriebenen Physiologie in Einklang bringen? Welche Messungen eignen sich für die Untersuchung bei AMD? Bewährt sich der in 4.1.4 beschriebene Verfahrensablauf?

Versuch

10 Versuchspersonen zwischen 20 und 30 Jahren und einem Visus besser als 0,8 sowie unauffälligen vorderen Augenabschnitten und unauffälliger ophthalmologischer Anamnese erklärten sich bereit, an der folgenden Untersuchung teil zu nehmen.

Es wurde am jeweils rechten Auge die CFF für die Farben Rot, Grün und Blau bei zentraler Darbietung und mit 10° , 20° , 30° , 40° Exzentrizität gemessen. Die Untersuchungsdauer betrug 45 min. Dies umfasst alle Möglichkeiten, die mit dem vorhandenen Versuchsaufbau gemessen werden können. Die Durchführung der Messung folgte entsprechend dem in 4.1.4 beschriebenen Verfahrensablauf. Die in Abschnitt 4.1.2 beschriebene LED stand für diesen Vorversuch noch nicht zur Verfügung, es wurde mit drei einzelnen LED gemessen, die jeweils an der Wand ausgetauscht werden mussten.

Ergebnisse

In Abb. 4.6 sind die CFF-Mittelwerte der Untersuchung an allen 10 Probanden von 0° bis 40° aufgetragen, die Ergebnisse einer Farbe sind jeweils mit Linien verbunden. Die Spannweite der erzielten CFF-Mittelwerte reicht von 32,68 Hz bei roter Signalfarbe und zentraler Darbietung bis 40,73 Hz bei der Signalfarbe Blau und einer Exzentrizität von 40° . Im Überblick fällt auf, dass für die CFF-Blau die höchsten Werte erreicht werden. Für die CFF-Grün sind sie fast

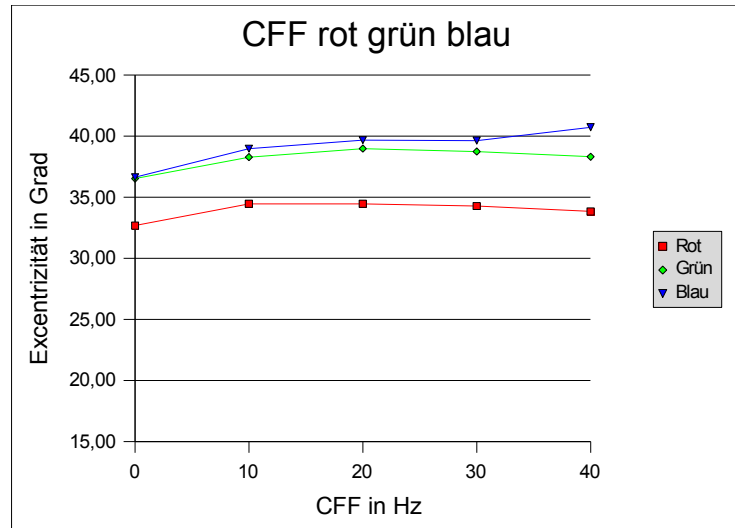


Abbildung 4.6:
Ergebnisse des ersten Vorversuchs

Rot	0	10	20	30	40
MW	32,68	34,33	34,46	34,28	33,84
SD	2,91	3,69	3,62	3,50	4,11

Grün	0	10	20	30	40
MW	36,52	38,28	38,98	38,74	38,31
SD	2,93	5,52	5,28	5,08	4,76

Blau	0	10	20	30	40
MW	36,64	38,73	39,67	39,64	40,73
SD	2,78	3,21	2,85	4,14	5,41

Tabelle 4.2: Mittelwerte und Standardabweichung bei 0° bis 40° Exzentrität

gleich, die CFF-Rot nimmt um ca. 4 Hz geringere Werte an. Eine Steigerung der CFF von zentral nach peripher ist bis 30° für Farben zu beobachten, wobei die größte Steigerung in den ersten 10° erfolgt. Bei 40° erfolgt eine weitere Steigerung für die CFF-Blau, die CFF-Grün bleibt konstant und die CFF-Rot fällt bereits wieder ab. Die Messung der Werte bei einer Exzentrität von 30° und 40° erforderten ein hohes Maß an Konzentration vom Probanden. Der Stimulus wird so weit in der Peripherie kaum noch wahrgenommen.

Bewertung und Schlussfolgerung

Räumlicher Aufbau, Messtechnik und Verfahrensablauf bewährten sich in der Praxis. Das Signal aber erschien für Messungen in der Peripherie ab 30° nur bedingt geeignet: Zwar war eine Messung immer möglich, jedoch erforderte dies ein hohes Maß an Konzentration. Für die

Planung eines Versuchs mit Patienten im hohen Alter und mit AMD kann nicht sicher davon ausgegangen werden, dass diese Untersuchung reibungslos durchführbar ist.

Die Ergebnisse stimmen in der Tendenz den aus der Physiologie bekannten (vgl. Abb. 2.1) überein, also einer Steigerung der CFF in der Peripherie mit Maximum bei 40° bis 60° . In der Arbeit von Rovamo und Raninen [42] werden allerdings Steigerungen von 50 Hz bei 0° erschien für Messungen in der Peripherie auf 70 Hz bei 40° erreicht. Die höheren Werte sowie die große Steigerung der CFF von zentral nach peripher ist auf einen sehr großen Stimulus zurückzuführen, der $88,4^\circ$ beträgt, während unser Stimulus lediglich $0,143^\circ$ hat. Im Grundlagenkapitel 2.1 ist weiterhin beschrieben, dass bei kleinen Stimuli ($<1^\circ$) die CFF nicht mehr in der Peripherie, sondern in der Fovea am höchsten ist. Dies ist hier nicht zu beobachten.

Eine Betrachtung der Standardabweichung ergibt, dass sich die Werte mit 2,91 Hz für Rot, 2,93 Hz für Grün und 2,78 Hz für Blau fast identisch sind. Im Hinblick auf den im Hauptversuch folgenden Gruppenvergleich stellt die Streuung eine wichtige Größe dar. Im Vergleich mit Daten aus der Literatur kann diese als positiv bewertet werden. In der Arbeit „Foveal flicker-fusion frequencies: a simple, new apparatus“ von A. Neetens [35] werden Standardabweichungen von 3,5 Hz für die CFF-Rot und 2,8 Hz für die CFF-Grün erzielt. Es wurde hier ein vollautomatisches Gerät zur Messung der Flimmerverschmelzungsfrequenz vorgestellt bei dem die Patienten lediglich einen Knopf betätigen mussten.

In unserem Versuch wurde eine nahezu gleichgroße Standardabweichung erreicht. Dies spricht dafür, dass unser Verfahren, bei dem der Patient dem Untersucher ständig sagen muss, ob es blinkt oder nicht, zwar umständlicher ist, aber was die Genauigkeit der Messung angeht wohl keinen Nachteil bietet.

In diesem Versuch wurden 15 Messungen an einem Auge durchgeführt. Die Dauer betrug zwischen 40 und 45 min. Für den Hauptversuch werden beide Augen der Patienten untersucht. Die Erfordernisse der klinischen Routine sowie die Belastbarkeit der teils hochbetagten Patienten bedingten, dass die Messung nicht mehr als 20 Minuten dauern sollte. Diese Zeit beinhaltet außerdem, einen Raumwechsel und die Erklärung der Untersuchung. Daraus ergab sich die Notwendigkeit sich im Hauptversuch auf drei bis 4 Messungen pro Auge zu beschränken.

4.2.2 Überlegungen zur Signalauswahl

Die mit einer CFF Messung verbundene komplexe metabolische und neuronale Beanspruchung, die helfen könnte Gesunde und an AMD erkrankte zu unterscheiden, gilt für jegliche Art der Messung. Dennoch sprechen physiologische Gründe dafür, dass der Einsatz verschiedener Signalfarben von Vorteil sein könnte. Für die Erkennung der Farbe Blau sind weniger 10% der Rezeptoren verantwortlich [41] [6]. Der in Kap. 2.3 angeführte Versuch zur Sensitivität für Rot und Blau bei AMD [10] konnte ebenfalls eine stärkere Abnahme der Sensitivität für Blau nachweisen. Die Farbe Rot bietet den theoretischen Vorteil, durch die größere Wellenlänge weniger durch Medientrübung beeinflusst zu werden [36]. Im Hinblick auf weitere Arbeiten zum Thema der CFF-Messung bei AMD erscheint es sinnvoll auch Grün mit einzubeziehen, damit für evtl. Folgearbeiten z.B. zur Variation der Signalgröße der Aspekt Farbe vollständig abgedeckt ist. Zur Frage des Darbietungswinkels bei AMD-Patienten erscheinen eine Messung zentral und eine bei 10° sinnvoll. Die Messung der CFF zentral ist unerlässlich um eine Aussage über die Erkrankung zu treffen. Eine Messung bei 10° Exzentrizität ist so weit von der Makula entfernt, dass sie einen Referenzwert der nicht betroffenen Netzhaut darstellt. Vielleicht kann über einen intraindividuellen Referenzwert ein Vorteil im Vergleich zu den absoluten CFF Werten erreicht werden. Werte mit 20° oder mehr zu ermitteln ist weniger sinnvoll, da zum einen die Wahrnehmung immer schwieriger wird und evtl. im Alter bei der vorliegenden Signalgröße an ihre Grenzen stößt. Zum anderen hat der erste Vorversuch gezeigt, dass die Standardabweichung von zentral nach peripher tendenziell ansteigt (siehe Tab. 4.2). Obwohl nicht angenommen werden kann, dass sich Unterschiede von zentral nach peripher für alle Farben gleich verhalten, konnte in diesem Rahmen die Prüfung der Variable Darbietungswinkel nur in einer Farbe erfolgen. Im Bezug auf das Argument der Wellenlänge [25] fällt für diese Arbeit die Entscheidung auf die Farbe Rot.

4.2.3 Vorversuch bei AMD

Fragestellung

Um Daten zur Planung einer alterskorrelierten Kontrollgruppe zu gewinnen und um zu endgültig-

Tabelle 4.3: Häufigkeiten der verschiedenen Diagnosen

		Diagnose			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	ohne Befund	2	5,0	5,0	5,0
	trockene AMD	14	35,0	35,0	40,0
	feuchte AMD okkult	11	27,5	27,5	67,5
	feuchte AMD klassisch	3	7,5	7,5	75,0
	Makulanarbe	2	5,0	5,0	80,0
	Andere	8	20,0	20,0	100,0
	Gesamt	40	100,0	100,0	

tigen Festlegungen für die Messwerte zu kommen, wurde ein weiterer Vorversuch durchgeführt. Mit der Fragestellung, ob sich bei AMD Patienten für die CFF tatsächlich Unterschiede bei verschiedenen Farben einstellen; bzw. ob der Winkel von 10° ausreicht um Unterschiede von zentral zu peripher nachzuweisen.

Zudem wurde eine Änderung am Signal durchgeführt. Zur Zeitersparnis wurde eine LED mit drei Farben angeschafft (vgl. Kap. 4.1.2), so entfiel der Wechsel dem LED an der Wand. Außerdem wurde die Untersuchungszeit protokolliert um entscheiden zu können ob tatsächlich bis zu vier Messungen im Hauptversuch durchgeführt werden können.

Versuch

Wie später detailliert erklärt (vgl. Kap. 4.3.1) wurden Patienten die zur Makulasprechstunde der Augenklinik der TUM kamen während ihrer Wartezeit gefragt, ob sie sich an einem Flimmerversuch zum Zwecke der Forschung beteiligen wollten. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war somit die Diagnose noch nicht bekannt. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Untersuchung eine potentielle Erweiterung der Diagnostik der AMD darstellt und mit keinen Risiken verbunden ist.

Bei 10 Patienten wurde die CFF für Rot und Rot bei einer Exzentrizität von 10° gemessen (GE: Gruppe Exzentrizität). Bei 10 weiteren Patienten wurde die CFF für Rot, Grün und Blau gemessen (GF: Gruppe Farbe). Die persönlichen Daten wurden erfasst, die fluoreszenzangiographisch gestellte Diagnose und der Visus wurden nachträglich der Akte entnommen.

4 Material und Methoden

Nr.	Alt.	Diagnose	Visus	CFF			
				Rot	Rot 10	Grün	Blau
Gruppe Exzentrität							
6	72	Weiche Drusenmakulopathie	0,8	24,04	25,52		
9	75	Trockene AMD	0,8	26,04	31,06		
10	75	Trockene AMD	0,8	27,03	33,11		
11	75	Trockene areoläre AMD	0,5	28,09	28,09		
12	75	Trockene areoläre AMD	0,4	31,06	29,07		
20	63	Trockene AMD	1	28,09	33,11		
		Mittelwert		27,39	29,99		
8	81	Beginnende okkulte CNV	0,4	19,01	28,09		
17	81	Okkulte CNV	0,4	24,04	28,09		
		Mittelwert		21,53	28,09		
Gruppe Farbe							
28	83	Drusenmakulopathie	0,9	29,07		29,94	29,07
35	64	Drusenmakulopathie	1	25		27,03	27,03
38	62	Trockene AMD	1	26,04		30,12	28,09
39	69	Trockene AMD	0,6	20		20	20
40	69	Trockene AMD	0,5	18,05		20	20
		Mittelwert		23,63		25,42	24,84
23	71	CNV , beginnende okkulte	0,5	28,09		28,01	27,93
24	71	CNV , minimal klassische	0,4	21,01		27,03	23,04
29	86	CNV , beginnende okkulte	0,6	26,04		28,09	28,09
36	64	Subfoveale klassische CNV	0,2	13,02		13,02	12,52
37	62	Okkulte CNV	0,5	23,04		27,03	26,04
		Mittelwert		22,24		24,64	23,52

Tabelle 4.4: Ergebnisse aus dem Vorversuch mit einem Visus von mindestens 0,2; In der oberen Hälfte der Tabelle sind die Ergebnisse der Gruppe Exzentrität aufgeführt, in der unteren Hälfte die Ergebnisse der Gruppe Farbe. Jeweils werden zuerst die Augen mit der Diagnose trockene AMD aufgeführt, dann die Diagnosen feuchter AMD. Die resultierenden Mittelwerte sind grau hervorgehoben

Ergebnisse

Das Durchschnittsalter aller untersuchten Patienten ($n = 20$; 12 ♂, 8 ♀) betrug 74,5 Jahre (62-88, SD 8,02).

Die gesamt Untersuchungsdauer mit Erklärung Hin- und Rückweg betrug für GE: 19,8 min und GF: 20,1 min.

Abb. 4.3 gibt einen Überblick über die Verteilung der Diagnosen. Der Anteil der AMD Diagnosen ($n=28$ aus 40 Augen) lag bei 70,0 %. Für Messungen mit Visus 0,1 und schlechter konnten keine zuverlässigen Ergebnisse erzielt werden. Einerseits ließ sich die Messung in drei Fällen mit einem Visus von 0,05 noch problemlos durchführen, andererseits gab es einen Patienten mit Visus = 0,16 der exzentrisch fixierte, diesem war eine Bewerkstelligung der Messung der CFF-Rot10 nicht möglich. In zwei Fällen mit Visus 0,05 war keine Messung möglich. Patienten mit einer Sehschärfe $< 0,2$ wurden daher nicht eingeschlossen. 18 Augen der AMD-Patienten hatten einem Visus von mindestens 0,2, der Anteil der eingeschlossenen Augen liegt bei 45%. Das Durchschnittsalter der Augen mit verwertbaren Ergebnissen beträgt 72 Jahren (SD 7,06; 95% Konfidenzintervall 68,78 - 75,22 Jahre)

Da für diesen Versuch keinen alterskorrelierte Kontrollgruppe besteht wurde von dem MW der CFF-Rot (32,7) aus dem Normalkollektiv entsprechend dem im Grundlagenkapitel (vgl. 2.1) genannten Zusammenhang zwischen Alter und CFF ein Zielwert berechnet, der für Rot 26 Hz beträgt. Da in den Vorversuchen nicht exakt die gleiche LED zum Einsatz kam und in der der Berechnung zugrunde liegenden Arbeit von Lachenmayr [25] nicht die gleichen Bedingungen herrschten konnte dies nur als grober Richtwert gelten.

Für die Gruppe Exzentrizität ergeben sich bei trockener AMD zentral ein MW von 27,4 Hz für die CFF-Rot und 30,0 Hz für die CFF-Rot10. Die Differenz der Messungen zentral und peripher beträgt 2,6 Hz. Bei feuchter AMD vergrößert sich diese Differenz und beträgt 6,6 Hz bei den Werten von 21,5 Hz für die CFF-Rot und 28,1 Hz für die CFF-Rot10. Bei Messung 8 betrug diese Differenz 9,1 Hz. Dieser Unterschied stellt den größten in diesem Versuch dar. Im ersten Vorversuch betrug die höchste Differenz zwischen der CFF-Rot und der CFF-Rot10 6,0 Hz; im MW lag der Unterschied bei lediglich 1,4 Hz.

Die größeren Differenzen zwischen zentraler und peripherer CFF im Vergleich zum Normalkollektiv aus dem Vorversuch deutet erstens an, dass eine Reduktion der zentralen CFF stattfindet

und zweitens, dass der Abstand von 10° ausreichend ist um als intraindividueller Referenzwert herangezogen zu werden.

Bei der GF liegen sehr ausgeglichene Werte vor. Diese betragen im MW bei trockener AMD 23,6 Hz für die CFF-Rot, 25,4 Hz für die CFF-Grün und 24,8 Hz für die CFF-Blau. Bei feuchter AMD liegen die Mittelwerte jeweils in etwa ein Herz darunter (CFF-Rot: 22,2 Hz; CFF-Grün: 24,64; CFF-Blau: 23,52). Diese Reduktion des Mittelwertes wird jedoch durch Messung 36 (subfoveale klassische CNV, Visus 0,2) bedingt bei der die CFF-Werte für Rot, Grün und Blau bei ca. 13 Hz liegen.

Bewertung und Schlussfolgerung

Die Versuchsanordnung hat sich auch bei alten und sehr alten Patienten bewährt. Die exzentrische Messung erscheint erfolgversprechend. Der Abstand von 10° scheint eine gute Referenz für die Peripherie zu geben (siehe Abb. 4.4 Messung 8). Es hat sich zudem gezeigt, dass die Messung in der Peripherie offenbaren kann, ob ein Patient noch in der Lage ist, zentral zu fixieren. Denn fixiert er exzentrisch, wird die Untersuchung mit exzentrischen Fixierpunkt bei 10° zu schwierig, wohingegen ein Patient, der im Laufe seiner Erkrankung trainiert ist parafoveale Reize wahrzunehmen, bei einer Prüfung der zentralen CFF gar nicht auffallen würde.

Betrachtet man die Ergebnisse der verschiedenen Farben im Vergleich, so zeigt sich kaum ein Unterschied. Einen Vorteil, wie z.B. geringere Streumaße lässt sich aus einem Vorversuch wie diesem nicht ableiten.

Betrachtet man den Zeitaufwand, so werden die angestrebten 20 Minuten mit 3 Messungen zentral, bzw. einer zentralen und einer peripheren ausgeschöpft. Um ein günstiges Verhältnis zwischen Belastung des Patienten einerseits und Ergebnisqualität andererseits zu finden wurde festgelegt im Hauptversuch die Messung der CFF in den Farben Rot, Grün und Blau sowie bei 10° Exzentrizität in der Farbe Rot durchzuführen.

4.3 Hauptversuch

4.3.1 Patienten und Probanden

Fallzahlplanung

Zur Fallzahlplanung konnten keine verlässlichen bzw. größere Daten in der Literatur gewon-

nen werden, deshalb können lediglich die Daten aus dem ersten Vorversuch verwendet werden, der mit $n=10$ noch keine gute Planungsgrundlage darstellt. Exemplarisch ist jedoch die Berechnung der Fallzahl entsprechend der Formel zur Fallzahlplanung für den T-Test für unverbundene Stichproben bei einseitiger Fragestellung durchgeführt worden. Es wurde mit einer Standardabweichung von 3 Hz (Standardabweichungen aus dem ersten Vorversuch 2.7 Hz bis 2.9 Hz bei zentraler Darbietung). Es wurde Normalverteilung angenommen. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha=0,05$ und als Power 0,8, d.h. $\beta=0,2$ festgelegt, um eine Abweichung von 2 Hz zwischen 2 gleich großen Gruppen festzustellen. Hierbei ergab sich eine Gruppenstärke von je 29 Personen, die als Orientierung in die Planung einging

Patienten

Für Patienten mit trockener AMD wurde eine Fallzahl von 28 erreicht. Ein Auge pro Patient wurde in die Untersuchung eingeschlossen. Die Patienten wurden während Ihrer Wartezeit befragt, ob sie sich an einer Blinklicht Untersuchung zum Zwecke der Forschung beteiligen wollen. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Untersuchung eine potentielle Erweiterung der Diagnostik der AMD darstellt, und frei von Risiken ist.

Alle Neuzugänge wurden unabhängig von der Diagnose, Visus und Fragestellung des zuweisenden Augenarztes um Teilnahme gebeten. Ausschlusskriterien waren eine bereits begonnene Therapie mit intravitrealer Injektion eines VEGF Inhibitors oder PDT, sowie andere den Visus oder das Gesichtsfeld beeinträchtigende Erkrankungen wie z.B. Glaukom oder akute inflammatorische Prozesse.

Folgenden Auswahlkriterien mussten erfüllt werden:

- Visus ohne Korrektur oder mit eigener Brille von mindestens 0,2
- keine weiteren Erkrankungen, die den Visus oder das Gesichtsfeld beeinträchtigen (z.B. Glaukom oder akute inflammatorische Erkrankung) bis auf incipiente oder prosecte Cataract.
- fluoreszenzangiographisch gestellte Diagnose trockene AMD bzw. feuchte AMD mit okkultem CNV oder klassischem CNV

Die Fallzahl für exsudative AMD wurde nicht festgelegt, sondern es wurden die Ergebnisse herangezogen, die bis zum Erreichen der Fallzahl für trockene AMD gewonnen werden konnte, 12 Patienten bzw. 12 Augen(ein Auge pro Patient) konnten eingeschlossen werden.

Probanden

Es wurden 45 Probanden (Normalkollektiv) untersucht, gestaffelt in 15 Personen pro Dekade, beginnend mit einem Alter von 60 Jahren.

Als Planungsgrundlage für das Alter diente der Wert von 72 Jahren aus dem zweiten Vorversuch. Patienten die folgende Kriterien erfüllten, wurden nach fachärztlicher Untersuchung um eine Teilnahme gebeten:

- Visus 0,6 oder besser
- altersentsprechender zentraler Fundus, frei von Drusen
- Anamnestisch frei von Augenerkrankungen und Operationen bis auf Katarakt-Operation (mindestens vor 3 Monaten), sowie incipiente oder prosecte Cataract
- Der aktuelle Besuchsgrund stellt keine Kontraindikation zur Untersuchung dar, wie z.B. Reizzustand, Mydriasis, inflammatorische Erkrankung

Die potentiellen Probanden wurden nach Ihrer augenärztlichen Untersuchung befragt, ob sie sich an einer Blinklicht Untersuchung zum Zweck der Forschung beteiligen wollten. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Untersuchung eine potentielle Erweiterung der Diagnostik der AMD darstellt und frei von Risiken ist.

4.3.2 Hypothesen

Wie in den Vorversuchen und theoretisch hergeleitet wurde im Hauptversuch die CFF für Rot, Grün und Blau sowie Rot bei einer Exzentrizität von 10° bestimmt.

Folgende Sachhypothesen (H) sollen überprüft werden:

- (H1) Die CFF für Rot, Grün und Blau verschlechtert sich bei AMD im Vergleich zum Normalkollektiv.

- (H2) Die intraindividuell erhobene Differenz zwischen Rot und Rot bei 10° Exzentrizität vergrößert sich bei AMD.
- (H3) Die intraindividuelle Differenz zwischen Rot und Grün vergrößert oder verkleinert sich bei AMD.
- (H4) Die intraindividuelle Differenz zwischen Rot und Blau vergrößert oder verkleinert sich bei AMD.
- (H5) Die intraindividuelle Differenz zwischen Grün und Blau vergrößert oder verkleinert sich bei AMD.

Die Sachhypothesen H1 bis H5 werden jeweils für den Vergleich zwischen trockener AMD und dem Normalkollektiv und feuchter AMD und Normalkollektiv geprüft.

Um festzustellen, ob die CFF einen Eingang in die Diagnostik finden kann muss die Prüfung von H1 erfolgreich verlaufen. Die Messung der CFF in der Diagnostik ist dann sinnvoll, wenn sie gegenüber dem Visus einen Vorteil aufweist. Dieser wird standardmäßig immer erhoben. Es soll deshalb eine Regressionsprüfung zwischen CFF und Visus erfolgen. Zudem stellt sich die Frage, ob die CFF bei gleich hohem Visus einen Unterschied zwischen gesund und an AMD erkrankt, bzw. zwischen trockener und feuchter AMD feststellen kann:

- (H6) Die CFF verschlechtert sich bei Augen mit trockener AMD gegenüber Probanden mit gleichem Visus.
- (H7) Die CFF verschlechtert sich bei Augen mit feuchter AMD gegenüber Patienten mit trockener AMD bei gleichem Visus.

4.3.3 Statistische Verfahren

Die Datenanalyse wurde mit SPSS für Windows (Version 16.0 German) durchgeführt. Zur Prüfung der Sachhypothesen H1 bis H5 wurden aus dem Patientenkollektiv zwei Gruppen gebildet, die gesondert dem Normalkollektiv gegenübergestellt wurden um dem stadienhaften Verlauf der AMD gerecht zu werden. Als Auswahlkriterium für die beiden Gruppen wurde die fluoreszenzangiographisch gewonnene Diagnose verwendet. Bei der Gruppe trockene AMD nur

die Diagnose trockene AMD, bei der Gruppe exsudative AMD Augen mit der Diagnosen okkulte CNV und klassische CNV. Weiteres Einschlusskriterium stellt ein Visus von mindestens 0,2 dar (vgl. 4.3.1).

Es wurde der Mann-Whitney-Test angewandt. Das Testniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Zur Prüfung von H6 war das Auswahlkriterium für die Augen die fluoreszenzangiographisch gestellte Diagnose trockene AMD sowie ein gleich guter Visus wie bei den gesunden Probanden, also mindestens 0,6. Zur Prüfung von H7 wurde als Auswahlkriterium für die erste Gruppe die fluoreszenzangiographisch gestellte Diagnose trockene AMD, für die zweite die fluoreszenzangiographisch gestellte Diagnose okkulte oder klassische CNV verwendet. Der Visus beträgt jeweils 0,2 bis 0,5. Auch für H5 und H6 wird der T-Test für unverbundene Stichproben angewandt. Das Testniveau betrug $\alpha = 0,05$.

5 Ergebnisse

5.1 Das Normalkollektiv

5.1.1 Deskriptive Darstellung der Ergebnisse

n = 45 (21♂, 24♀), Durchschnittsalter 73,69 Jahre (60-90; SD 7,99)

Kataraktstatus: 10 klar, 8 Cataracta incipiens, 4 Cataracta provecta, 23 Pseudophakie, Anteil der Patienten mit klaren Medien 73%

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Rot	45	21,01	30,12	25,5640	2,31306
Rot10	45	19,51	35,46	25,7013	3,04174
Grün	45	22,03	31,55	26,5224	2,49329
Blau	45	20,00	31,06	25,9993	2,58749
Rot_Rot10	45	-9,42	4,02	-,1369	2,14825
Rot_Grün	45	-4,08	1,05	-,9584	1,49018
Rot_Blau	45	-5,53	3,99	-,4353	1,64229
Grün_Blau	45	-4,07	4,11	,5229	1,46490
Gültige Werte (Listenweise)	45				

Tabelle 5.1: Deskriptive Statistik zu den erhobenen CFF-Werten im Normalkollektiv

Die Mittelwerte für die CFF-Rot 25,6 Hz, CFF-Grün 26,5 Hz und CFF-Blau 26,0 Hz liegen eng beieinander, was als Folge der gut auf die subjektive Helligkeit abgestimmten LED betrachtet werden kann. Die SD nimmt für die zentral gemessene CFF bei verschiedenen Farben stets annähernd gleich große Werte an und reicht von 2,3 Hz für CFF-Rot bis 2,6 Hz für die CFF-Blau.

Auch der Wertebereich ist bei allen Farben nahezu gleich groß und liegt zwischen 20,0 Hz für CFF-Blau und 31,6 Hz CFF-Grün.

Der MW für die CFF-Rot10 beträgt 25,7 Hz. Der Wertebereich ist sehr groß und reicht von 19,5 Hz bis 35,5 Hz. Dementsprechend nimmt die SD der CFF-Rot10 mit 3,0 Hz den höchsten Wert an.

Die CFF-Rot-Rot10 beträgt im MW 0,1 Hz. Somit ist eine Steigerung der CFF nach peripher, wie sie im ersten Vorversuch vorgelegen hatte, mit diesem Signal nicht mehr zu beobachten. Mit 2,1 Hz SD zeigt dieser intraindividuell gewonnene Wert eine größere Streuung als die intraindividuellen Farbunterschiede, liegt aber immer noch deutlich unterhalb der SD der CFF-Rot10. Das Minimum beträgt -9,4 Hz (d.h. in der Peripherie ist die CFF des Probanden um 9,4 Hz schneller als zentral), das Maximum liegt bei 4,0 Hz.

Die Werte für die intraindividuellen Farbunterschiede liegen zwischen -0,4 Hz für die Differenz der CFF-Rot und der CFF-Blau und -1,0 Hz für die Differenz der CFF-Rot und der CFF-Grün. Sie haben allein stehend keine Bedeutung, da die LED so gewählt wurde, dass die absoluten Werte für Rot, Grün und Blau möglichst gleich hoch sind und die intraindividuellen Farbunterschiede möglichst nahe bei Null liegen. Sie sollen herangezogen werden um zu überprüfen ob eine Farbe im Vergleich zur anderen stärker durch AMD beeinflusst wird. Wie in Kap. 2 theoretisch hergeleitet erwarten wir z.B. eine Vergrößerung der Differenz zwischen der CFF-Rot und der CFF-Blau bei AMD, da für die Wahrnehmung der Farbe Blau weniger Rezeptoren zur Verfügung stehen [6] [20].

Wichtig für die folgende Prüfung der Hypothesen H6 und H7 ist deshalb, dass die SD geringe Werte annimmt. Die SD für die intraindividuellen Farbunterschiede ist mit 1,5 Hz für CFF-Rot-Grün, 1,6 Hz für CFF-Rot-Blau und 1,5 Hz Grün-Blau kleiner als die der absoluten CFF für Rot, Grün und Blau. Dies bedeutet, dass ein Proband der eine hohe CFF-Rot aufweist, auch eher eine hohe CFF-Grün bzw. eine hohe CFF-Blau aufweist als ein anderer Proband.

5.1.2 Verteilung der Ergebnisse

Die Frage der Verteilung der Ergebnisse spielt vor allem eine Rolle für die Wahl eines adäquaten statistischen Tests. Alle Ergebnisse, die in dieser Arbeit erzielt wurden, konnten mit dem

5 Ergebnisse

Mann-Whitney-Test bestätigt werden. Dieser ist ein Rangsummentest und unabhängig von der Verteilung. Die hier abgebildeten Diagramme legen die Verteilung der erzielten Ergebnisse offen. Sie zeigen eine gleichmäßige Verteilung die grob mit der Normalverteilungskurve übereinstimmt.

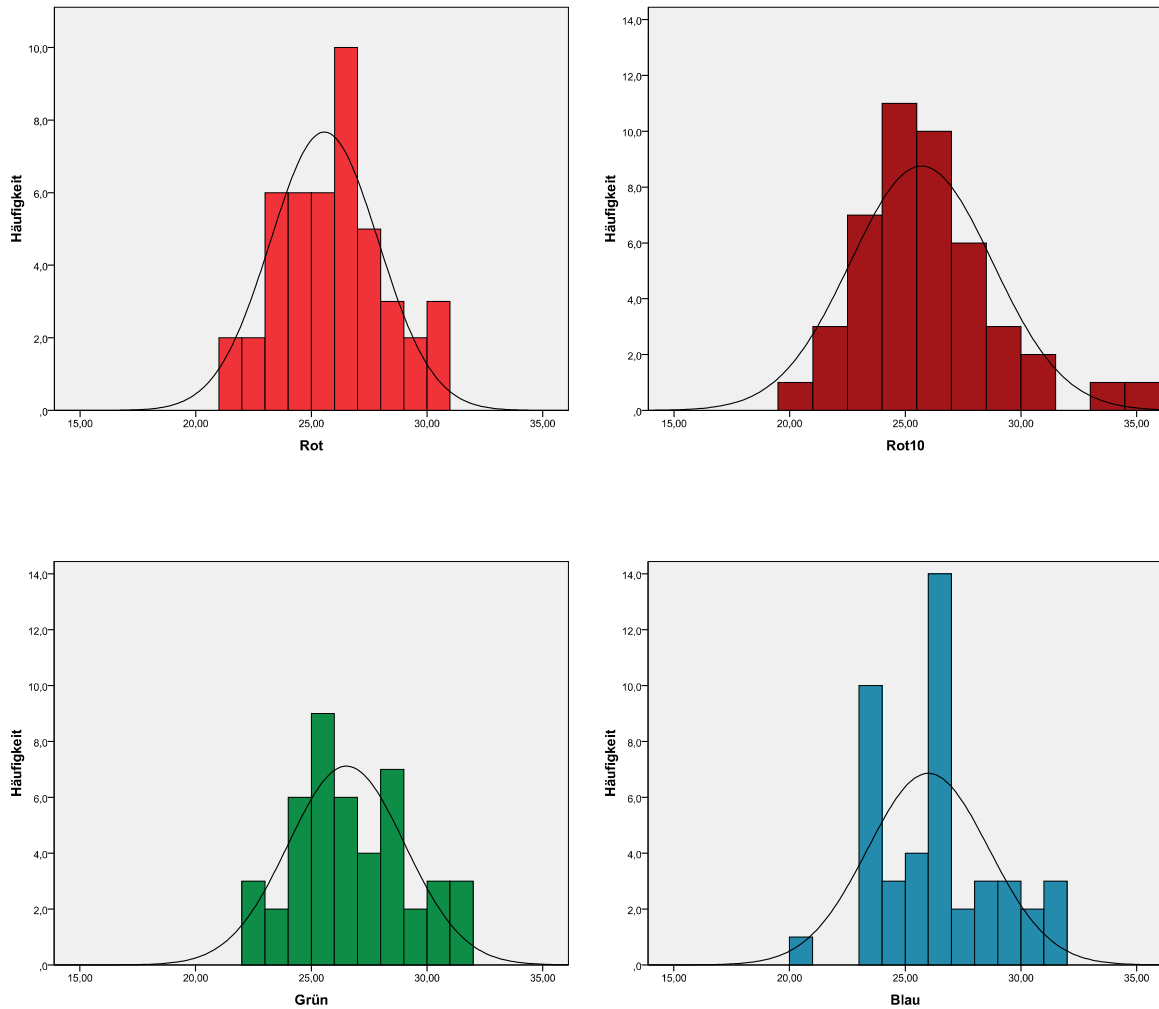


Abbildung 5.1: Histogramme mit Normalverteilungskurve für die CFF-Rot, Rot10, -Grün und Blau im Normalkollektiv

5.1.3 CFF und Alter

Es soll zudem der Einfluss des Alters auf die CFF betrachtet werden. Nacheinander werden hierzu die Ergebnisse für die Altersabhängigkeit der CFF-Rot, -Rot10, -Grün und -Blau aufgeführt. Hierzu wurden die Daten in einem Streudiagramm mit linearer Regressionsgerade verarbeitet, zudem wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt.

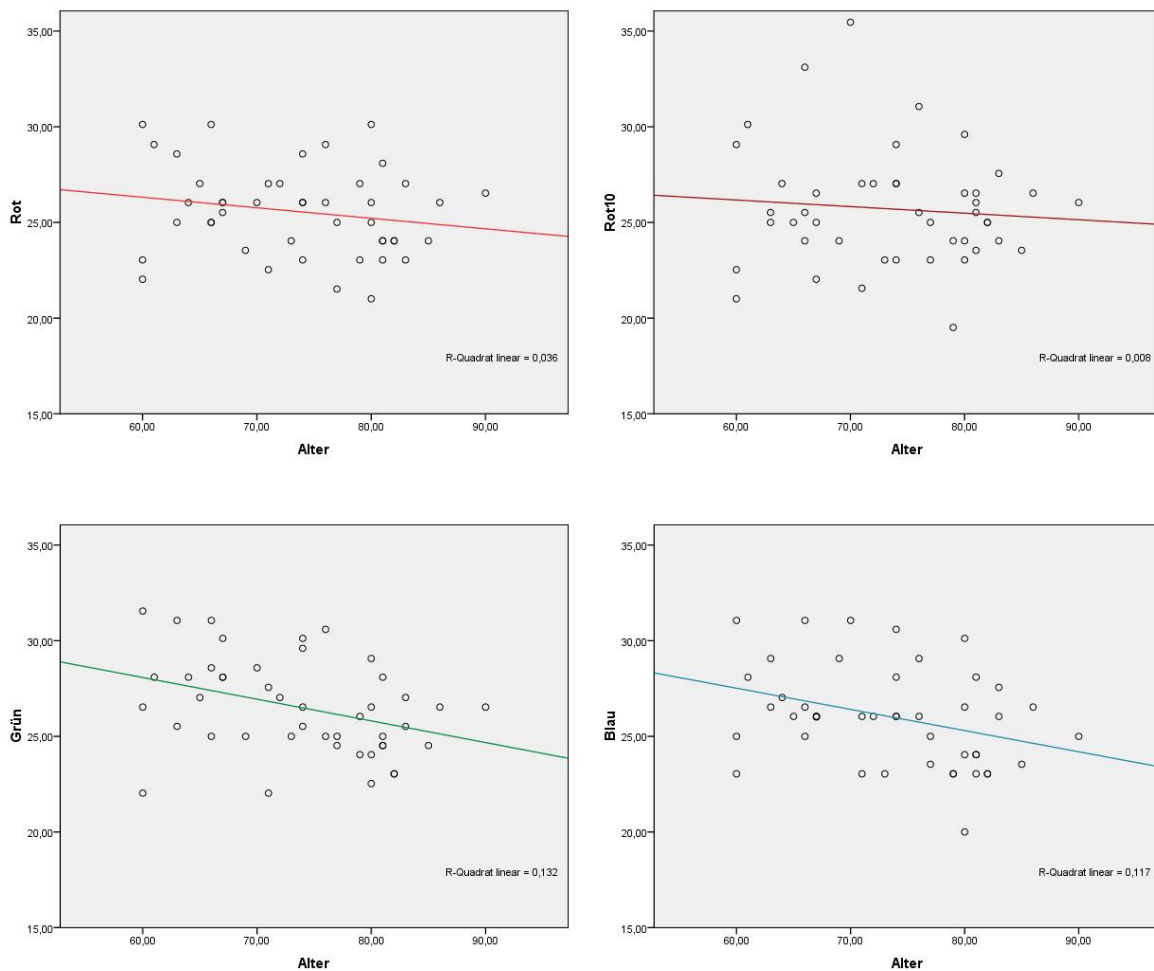


Abbildung 5.2: Streudiagramme für die CFF-Rot, CFF-Rot10, -Grün und -Blau mit Regressionsgerade zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen CFF und Alter im Normalkollektiv

Ein linearer Zusammenhang zwischen Alter und CFF ist, wie bereits im Grundlagenkapitel

(vgl. Kap. 2.1, Abb. 2.2) aufgeführt, für die CFF-Rot bei Augengesunden bereits bekannt. Für die CFF-Rot ergibt sich eine Regressionsgerade mit $B = -0,055$. D.h., dass die CFF mit steigendem Alter jedes Jahr um 0,055 Hz abnimmt, was einer Abnahme der CFF von 0,55 Hz pro Dekade entspricht. Da die Abnahme pro Dekade ihrer Größe nach anschaulicher ist, werden anstatt der B-Werte die altersabhängigen Veränderungen in Herz pro Dekade aufgeführt. Für R ergibt sich ein Wert von 0,190 und für das Bestimmtheitsmaß ein Wert von $R^2 = 0,036$. Dies bedeutet, dass die CFF-Rot nur in geringem Ausmaß durch das Alter beeinflusst wird. Mit $p = 0,212$ erreichen die Ergebnisse für die Regression der CFF-Rot keine Signifikanz. Die CFF-Grün nimmt mit 1,13 Hz pro Dekade ($R^2 = 0,132$, $p = 0,014$) signifikant ab. Die CFF-Blau sinkt in gleichem Maße, wie dies bei der CFF-Grün der Fall ist. Die Abnahme beträgt 1,11 Hz pro Dekade ($R^2 = 0,117$, $p = 0,021$) und erreicht Signifikanzniveau. Die Abnahme der CFF-Rot10 beträgt 0,34 Hz pro Dekade ($R^2 = 0,008$, $p = 0,55$). Demnach wird die CFF-Rot und die CFF-Rot10 durch das Alter nicht so stark herabgesetzt wie die CFF-Grün und CFF-Blau, und es wurde für sie kein signifikantes Ergebnis erzielt. Für die exzentrisch erhobenen Werte gilt das gleiche. Die (geringe, nicht signifikante) beobachtete Abnahme der CFF-Rot steht allerdings im Einklang mit den Ergebnissen von Lachenmayer [25](vgl. Abbildung 2.2).

5.1.4 CFF und Visus

Im Folgenden werden CFF und Visus in einem Streudiagramm mit Ausgleichsgerade dargestellt. Die Suche nach einem Zusammenhang zwischen Visus und CFF wird hier für das Normalkollektiv durchgeführt, ist aber im weiteren Verlauf der Arbeit vor allem wichtig um festzustellen, ob die CFF bei Prüfung der Patienten abfällt, bevor sich die Erkrankung an AMD auf den Visus auswirkt. Obwohl im Normalkollektiv der Visus bei 0,6 oder besser ist werden zur optischen Vergleichbarkeit von Normalkollektiv und Patienten mit trockener AMD die Streudiagramme ab einem Visus von 0,2 skaliert und somit in den Abbildungen die gleiche Skalierung zu erreichen wie sie später bei den Patienten verwendet wird (s.u. Abb. 5.8).

Es zeigt sich eine Reduktion von 0,41 Hz je Zeile¹ ($R^2 = 0,077$, $p = 0,065$) für die CFF-Rot,

¹Visusreduktion um 0,1 im dezimalen Visus

5 Ergebnisse

die CFF-Rot10 zeigt die geringste Abnahme mit 0,08 Hz je Zeile ($R^2 = 0,002$, $p = 0,78$). Für die CFF Grün erreicht der Abfall 0,56 Hz je Zeile ($R^2=0,126$, $p = 0,017$). Die CFF Blau nimmt im Normalkollektiv um 0,47 Hz je Zeile ($R^2=0,067$, $p = 0,086$) ab. Die CFF-Rot-Rot10, die theoretisch die größte Unabhängigkeit von Einflüssen der optischen Medien aufweist, zeigt einen CFF-Abfall von 0,33 Hz je Zeile ($R^2 = 0,058$, $p = 0,112$).

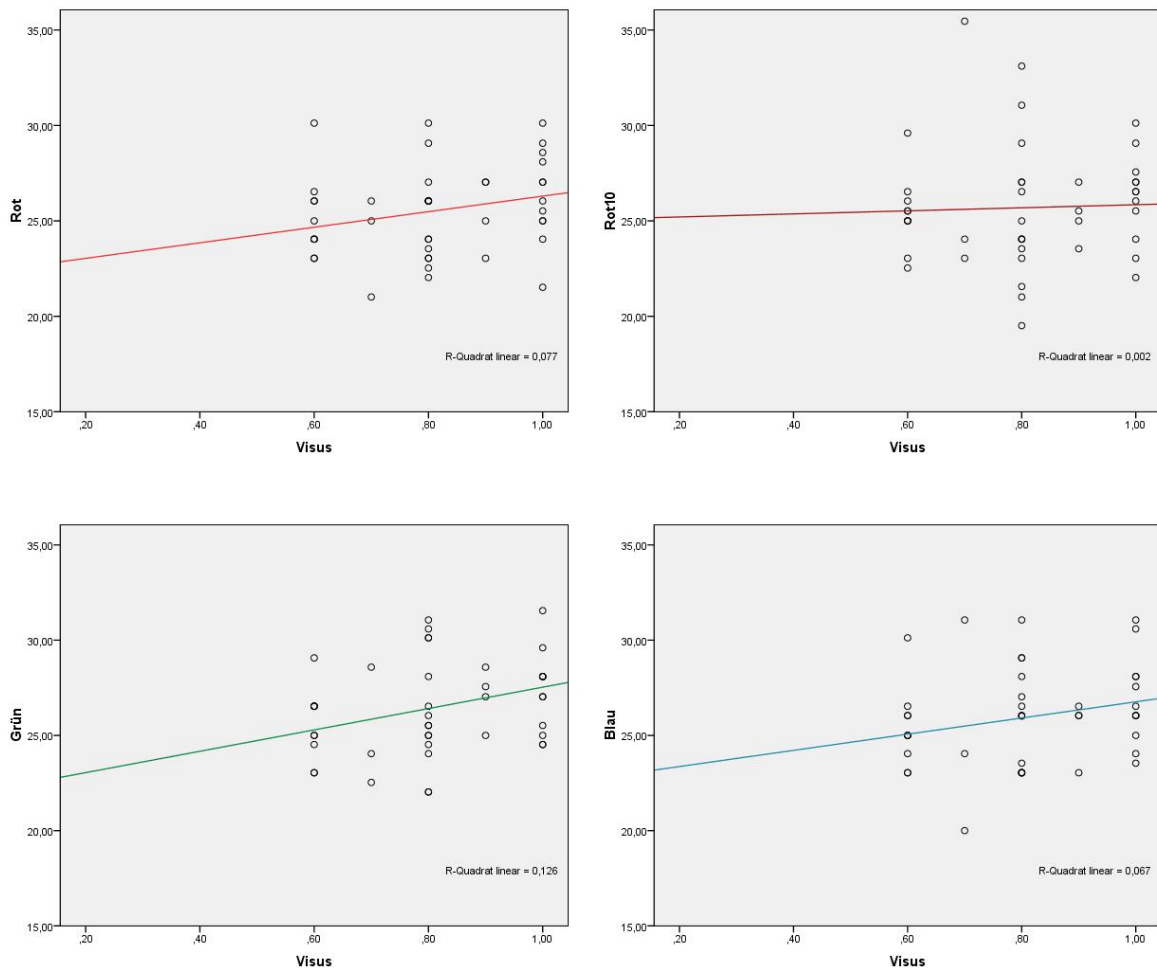


Abbildung 5.3: Streudiagramme für die CFF-Rot, -Rot10, Grün und Blau mit Regressionsgerade zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen CFF und Visus im Normalkollektiv

Die Abnahme der CFF mit dem Visus konnte für alle zentralen Werte beobachtet werden. Sie ist gering und erreicht nur bei der Signalfarbe Grün Signifikanzniveau.

Patienten mit einem Visus von 0,6 waren in der Untergruppe des Normalkollektivs über 80 Jahren häufiger vertreten als in der Gruppe von 60 bis 70 Jahren. Eine Abnahme der CFF mit dem Alter wurde im vorigen Kapitel nachgewiesen. Der Zusammenhang zwischen Visus und CFF im Normalkollektiv lässt sich auf den geringeren Visus der Patienten im höheren Alter im Normalkollektiv zurückführen.

5.2 Die Patienten

5.2.1 Deskriptive Darstellung der Ergebnisse

Trockene AMD

Für die Gruppe „trockene AMD“ wurden Augen eingeschlossen (ein Auge pro Patient), die einen Visus von mindestens 0,2 sowie die fluoreszenzangiographisch bestätigte Diagnose trockene AMD hatten (vgl. Einschlusskriterien Kap. 4.3.1):

$n = 28$ (10♂, 18♀), Durchschnittsalter 76,7 Jahre (59-95; SD 7,9)

Kataraktstatus: 2 klar, 10 Cataracta incipiens, 8 Cataracta provecta, 8 Pseudophakie

Bei 10 Augen (2 klar, 8 pseudophak) lagen ungetrübbte optische Medien vor. Dies entspricht einem Anteil von 34%.

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Rot	28	17,01	32,05	24,2871	3,22610
Rot10	28	19,01	29,60	24,9889	2,93666
Grün	28	17,01	33,11	25,1079	3,30298
Blau	28	16,03	32,05	23,9036	3,66735
Rot_Rot10	28	-3,03	2,46	-,7914	1,36261
Rot_Grün	28	-5,06	4,03	-,9111	1,83905
Rot_Blau	28	-4,04	4,03	,2932	1,85925
Grün_Blau	28	-2,04	5,03	1,2054	1,57837
Gültige Werte (Listenweise)	28				

Tabelle 5.2: CFF-Werte bei Patienten mit trockener AMD

Mit Mittelwerten von 24,3 Hz für die CFF-Rot, 25,1 Hz für die CFF-Grün und 23,9 Hz für die CFF-Blau liegen die CFF-Werte für die verschiedenen Farben eng beisammen und ca. 2 Hz unter den Werten des Normalkollektivs. Es zeigt sich, dass die Maxima mit 32,1 bis 33,1 Hz eben so hoch liegen wie im Normalkollektiv, die Minima jedoch mit 16,0 Hz bis 17,0 Hz eine deutliche Abnahme gegenüber dem Normalkollektiv (20,0 Hz bis 22,0 Hz) zeigen. Dies spiegelt

sich in einer gegenüber dem Normalkollektiv gesteigerten SD wieder. Hier reicht sie von 3,2 Hz bei der CFF-Rot bis 3,7 Hz bei der CFF-Blau.

Im Gegensatz zum Normalkollektiv ist hier eine höhere CFF in der Peripherie als zentral zu beobachten. Dies ist -wie sich später zeigen wird- durch einen Abfall der CFF im Zentrum bedingt und nicht durch einen Anstieg in der Peripherie. Bei 10° Exzentrizität wird ein MW von 25,0 Hz erreicht, 1,1 Hz mehr als der MW zentral beträgt. Die SD für die CFF-Rot10 ist mit 2,9 Hz etwas geringer als die der zentralen CFF-Werte.

Der MW der CFF-Rot-Rot10 beträgt 0,8 Hz. Mit einem Wertebereich von -3,0 Hz bis 2,5 Hz und einer geringen SD von 1,4 Hz stellt die CFF-Rot-Rot10 als intraindividuell erhobener Wert eine gute Grundlage für den Vergleich mit dem Normalkollektiv dar.

Die intraindividuellen CFF-Differenzen bei verschiedenen Farben zeigen kaum Veränderungen zum Normalkollektiv.

Feuchte AMD

Für die Gruppe „feuchte AMD“ wurden die Augen (ein Auge pro Patient) eingeschlossen, die einen Visus von mindestens 0,2 sowie die fluoreszenzangiographisch gestellten Diagnosen okkulte CNV und klassische CNV hatten (vgl. Einschlusskriterien 4.3.1):

$n = 12$ (5♂, 7♀), Durchschnittsalter 76,75 Jahre (60-91; SD 7,84)

Kataraktstatus: 1 klar, 2 Cataracta incipiens, 4 Cataracta provecta, 5 Pseudophakie

Das Verhältnis von trüben zu ungetrübten optischen Medien beträgt in dieser Gruppe 50%.

Mit Mittelwerten 23,3 Hz für die CFF-Rot, 23,9 Hz für die CFF-Grün und 23,1 Hz für die CFF-Blau liegen die CFF-Werte für die verschiedenen Farben auch hier wieder eng beieinander. Gegenüber dem Normalkollektiv zeigen sie einen Abfall von 2-3 Hz. Die SD bei den verschiedenen Signalfarben ist mit 3,4 Hz für die CFF-Blau am höchsten. Das Minimum nimmt Werte von 16,0 Hz für die CFF-Blau, 17,0 Hz für die CFF-Rot und CFF-Grün an und weist somit annähernd gleiche Minima wie bei trockener AMD auf. Die Maxima hingegen, die in der Gruppe der trockenen AMD nahezu gleich mit denen im Normalkollektiv sind, liegen für die CFF-Rot und die CFF-Blau bei 28,0 und 28,1 Hz, für die CFF-Grün bei 29,6 und sind somit deutlich gegenüber dem Normalkollektiv herabgesetzt.

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Rot	12	17,01	28,01	23,3183	3,07372
Rot10	10	21,01	32,58	25,1080	3,50832
Grün	12	17,01	29,60	23,2308	3,33507
Blau	12	16,03	28,09	23,0758	3,39726
Rot_Rot10	10	-9,04	2,01	-1,4800	3,41789
Rot_Grün	12	-3,06	2,00	,0892	1,27961
Rot_Blau	12	-1,56	2,01	,2442	1,10241
Grün_Blau	12	-1,50	2,03	,1558	1,09259
Gültige Werte (Listenweise)	10				

Tabelle 5.3: CFF-Werte bei Patienten mit feuchter AMD

Die CFF-Rot10 ist im MW in allen Kollektiven fast gleich und beträgt hier 25,1 Hz. Mit 3,5 Hz lässt sich bei feuchter AMD jedoch die höchste SD für die CFF-Rot10 beobachten.

Die CFF-Rot-Rot10 beträgt 1,4 Hz und ist somit nahezu gleich hoch wie bei trockener AMD. Das Minimum von -9,04 Hz ist hier jedoch nicht wie im Normalkollektiv durch eine extrem hohe periphere CFF bedingt, sondern durch eine starke Reduktion der zentralen CFF.

Der größte intraindividuelle Unterschied zwischen den CFF-Werten der verschiedenen Farben bei feuchter AMD beträgt 0,24 Hz und ist zwischen CFF-Rot und CFF-Blau zu beobachten. Der Unterschied zwischen der CFF-Rot und der CFF Grün beträgt lediglich 0,1 Hz. Im Normalkollektiv liegt er bei -1,0 Hz. Die CFF-Grün wird in diesem Versuch stärker durch die Erkrankung an feuchter AMD beeinflusst als die CFF-Rot. Dies stellt den stärksten Unterschied dar. Eine ausführliche Analyse hierzu folgt in Kapitel 5.3.3.

Bei 10° Exzentrizität wird ein MW von 25,1 Hz erreicht, das sind 1,5 Hz mehr als der MW zentral beträgt. Bei zwei Augen konnte ein Wert in der Peripherie nicht ermittelt werden.

5.2.2 Verteilung der Ergebnisse

Die folgenden Histogramme dienen mehr der Darstellung der Verteilung der Ergebnisse als der Prüfung auf Normalverteilung. In der Abbildung (5.5) für feuchte AMD ist auf die Normalverteilungskurve wegen der geringen Fallzahl verzichtet worden. Die Histogramme waren jedoch stets ein gewisses Maß an Symmetrie mit Häufung von CFF-Werten bei 25 Hz.

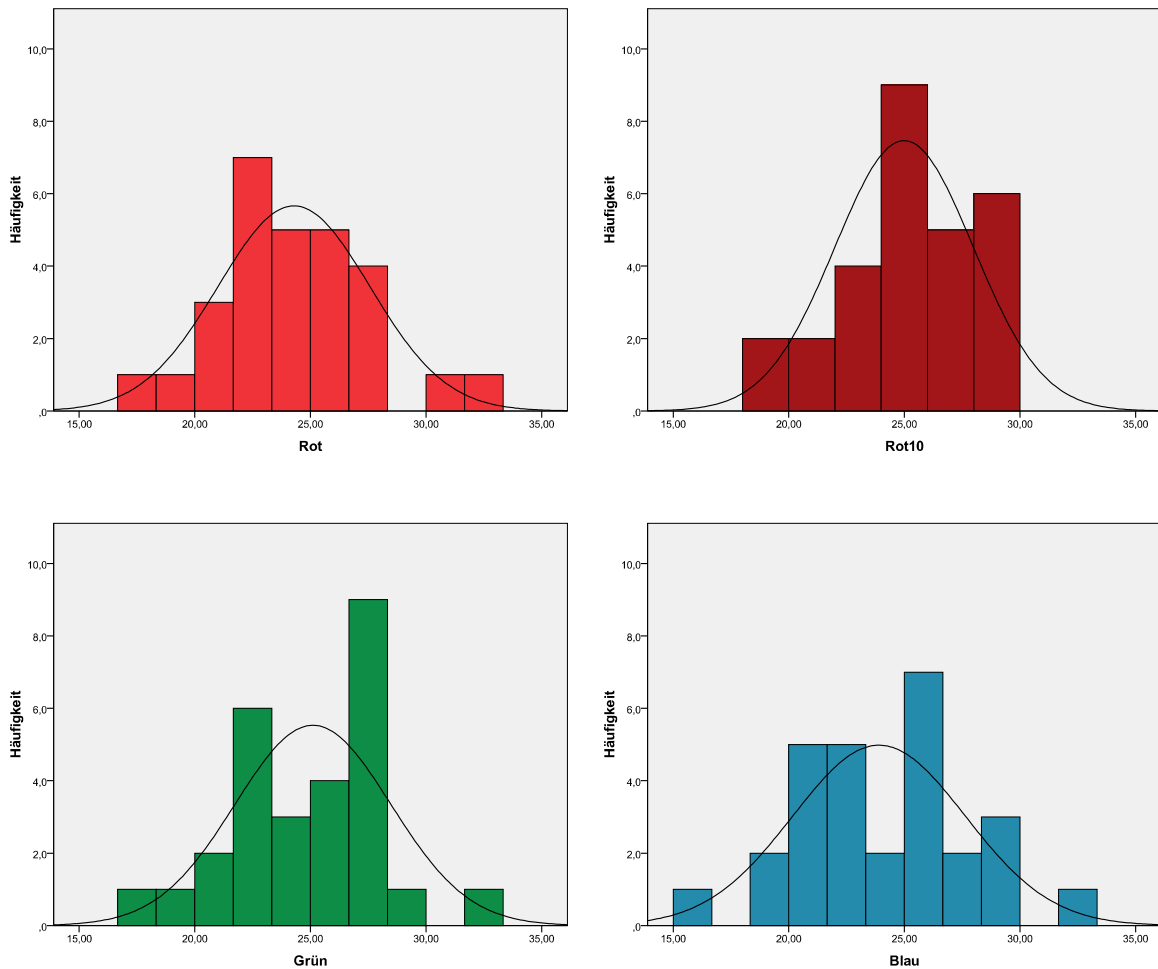


Abbildung 5.4: Histogramme für die CFF-Rot, -Rot10, -Grün und -Blau mit Normalverteilungskurve zur Darstellung der Verteilung der CFF-Werte bei Patienten mit trockener AMD

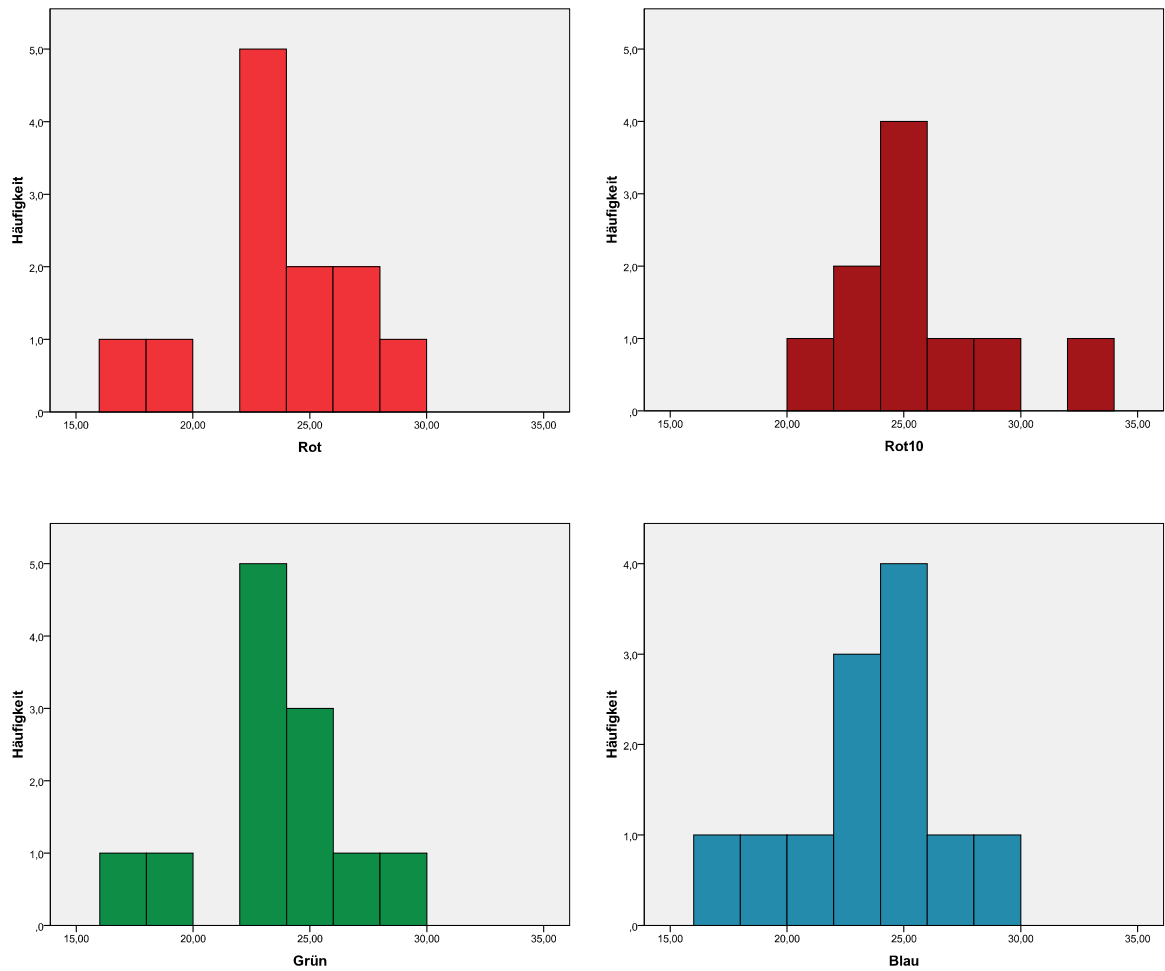


Abbildung 5.5: Histogramme für die CFF-Rot, Rot10, -Grün und -Blau zur Darstellung der Verteilung der CFF-Werte bei Patienten mit AMD, auf die Normalverteilungskurve wurde auf Grund der Fallzahl ($n = 12$) verzichtet

5.2.3 CFF und Alter

Ein linearer Zusammenhang zwischen Alter und CFF ist, wie bereits im Grundlagenkapitel (vgl. Kap. 2.1, Abb. 2.2) aufgeführt, für die CFF-Rot bei Augengesunden bereits bekannt und konnte im Normalkollektiv dieser Arbeit für die CFF-Grün und die CFF-Blau ebenfalls bestätigt werden.

5 Ergebnisse

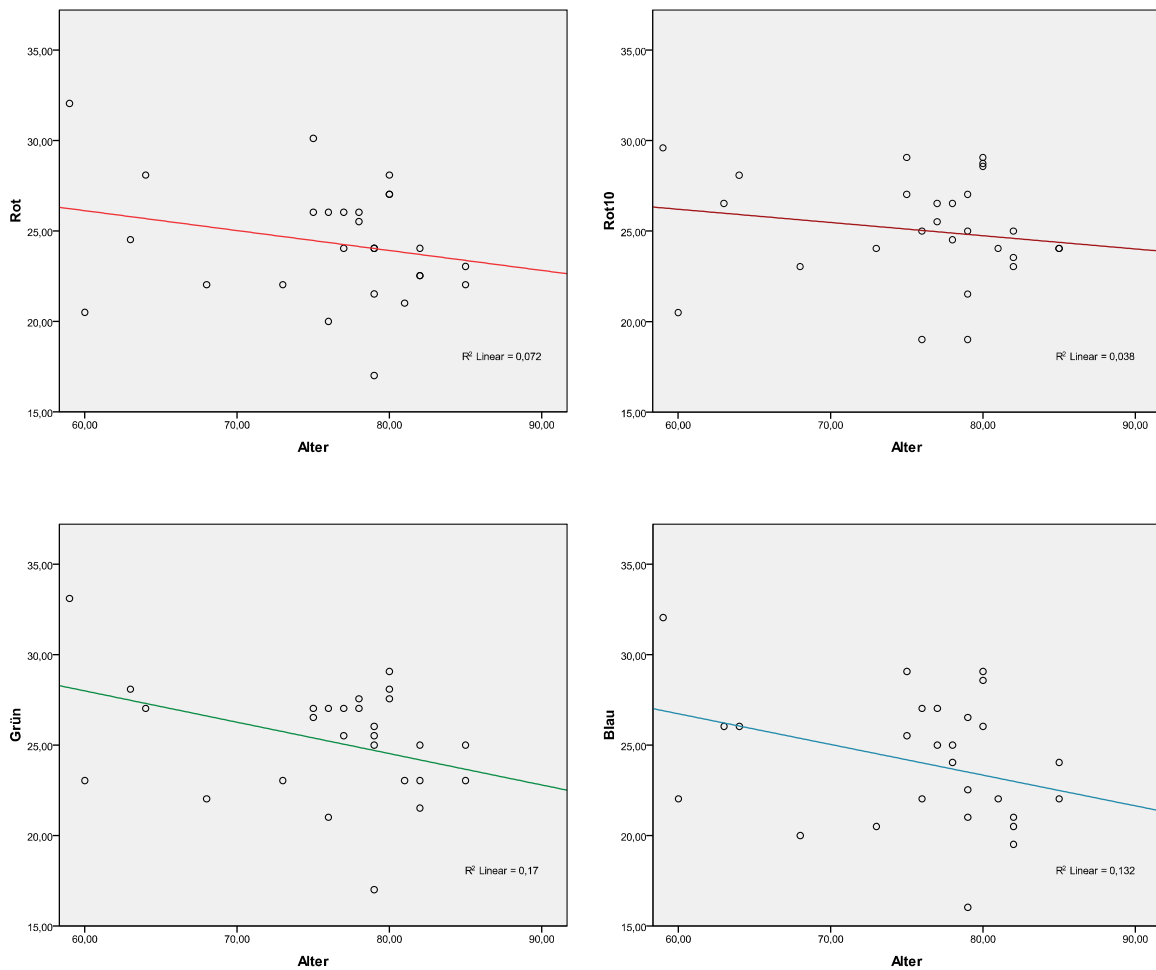


Abbildung 5.6: Streudiagramme für die CFF-Rot, -Grün und -Blau mit Regressionsgerade zur Darstellung der Abhängigkeit der CFF vom Alter bei trockener AMD

In den Streudiagrammen für die Patienten mit trockener AMD zeigt sich ebenfalls stets eine negative Steigung der Regressionsgeraden. Der Abfall der CFF mit dem Alter wirkt im optischen Vergleich mit den gleich skalierten Ergebnissen des Normalkollektivs (vgl. Abb. 5.2) etwas stärker ausgeprägt, die Regressionsgerade verläuft auf niedrigerem Niveau bei den Patienten mit trockener AMD etwas stärker ausgeprägt als im Normalkollektiv.

Für die CFF-Rot beträgt die Reduktion pro Dekade 1,10 Hz ($R^2 = 0,072$, $p = 0,167$), für die CFF Grün 1,73 Hz pro Dekade ($R^2 = 0,170$, $p = 0,029$) und für die CFF Blau 1,70 Hz ($R^2 = 0,132$, $p = 0,057$). Die CFF-Rot10 zeigt wie die CFF-Rot keine signifikante Veränderung

5 Ergebnisse

nahm aber im gleichen Maße ab und verringerte sich um 0,73 Hz pro Dekade ($R^2=0,038$, $p = 0,318$). Ein Abfall der CFF mit dem Alter lässt sich in allen Streudiagrammen beobachten. Für die CFF-Grün erreicht er Signifikanzniveau.

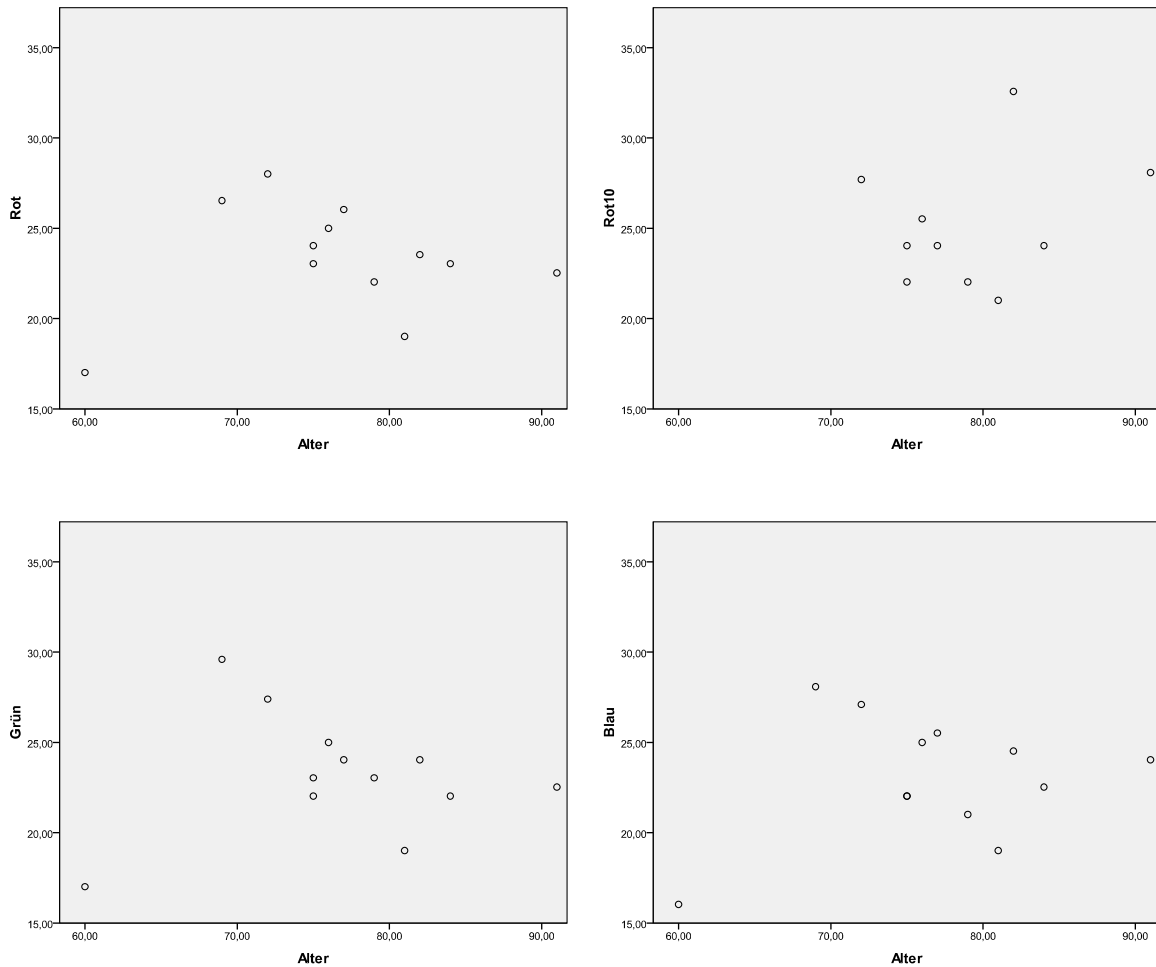


Abbildung 5.7: Streudiagramme für die CFF-Rot, -Grün und -Blau zur Darstellung der Abhängigkeit der CFF vom Alter bei feuchter AMD, auf eine Regressionsgerade wird aufgrund der Fallzahl ($n = 12$) verzichtet

Die Streudiagramme zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen CFF und Alter bei feuchter AMD beruhen auf einer geringen Fallzahl ($n = 12$). Ein Patient im Alter von 60 Jahren erreicht nur eine sehr geringe CFF bei allen Signalfarben, die exzentrische Fixation war nicht möglich. Eine Aussage über den Zusammenhang mit dem Alter lässt sich aus diesen Daten

nicht ableiten.

5.2.4 CFF und Visus

Im Folgenden werden CFF und Visus auf einen Zusammenhang hin untersucht. Wie die Regressionsgeraden verdeutlichen ist bei trockener AMD in allen Streudiagrammen eine höhere CFF bei Patienten mit gutem Visus zu beobachten, bzw. ein gleichsinniger Abfall der CFF mit dem Visus.

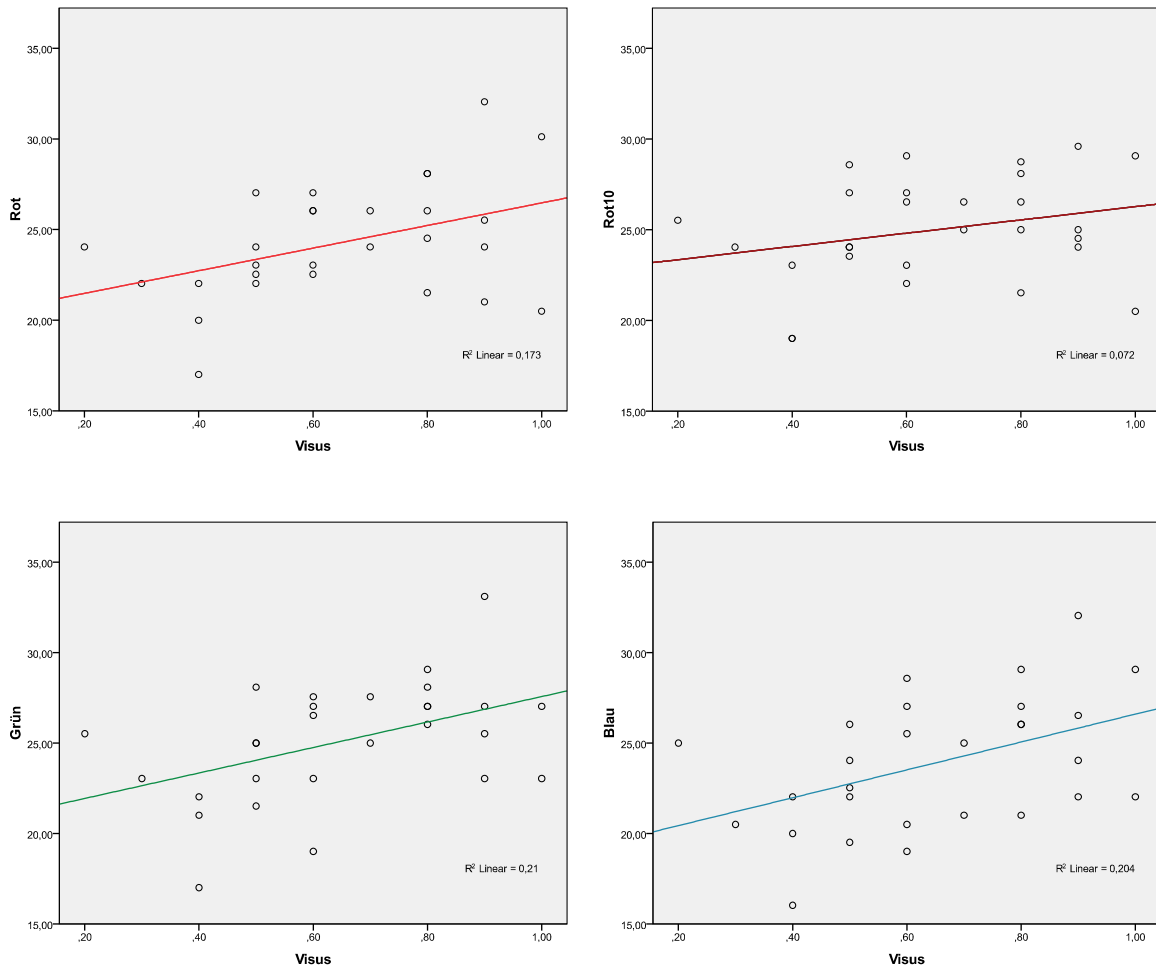


Abbildung 5.8: Streudiagramme für die CFF-Rot, -Rot10, Grün und Blau mit Regressionsgerade zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen CFF und Visus bei trockener AMD

Die Abnahmen der CFF in Hz mit dem Visus beziehen sich auf jeweils einen Visusabfall von 0,1 also einer Zeile bei der Visuserhebung. Für die CFF-Rot besteht eine Abnahme von 0,62 Hz je Zeile ($R^2=0,173$, $p = 0,028$) für die CFF-Rot 10 zeigt sich wie im Normalkollektiv eine geringe Steigung der Regressionssgerade im Streudiagramm. Der Abfall beträgt 0,36 Hz je Zeile ($R^2=0,072$, $p = 0,169$). Für die CFF Grün beträgt der Abfall 0,70 Hz je Zeile ($R^2=0,21$, $p = 0,014$) und für die CFF-Blau 0,77 Hz ($R^2=0,204$, $p = 0,016$).

Wie im Normalkollektiv ist die Abnahme der CFF-Rot10 mit dem Visus am geringsten ausgeprägt, eine Abnahme konnte nicht signifikant nachgewiesen werden. Alle weiteren Ergebnisse erreichen Signifikanzniveau. Eine geringere Beeinflussung der Peripheren CFF-Werte gegenüber den zentralen stellt die Voraussetzung zum Nachweis der Hypothese H2 dar. Hier soll verglichen werden ob sich der Unterschied zwischen zentraler CFF und Peripherer CFF bei AMD-Patienten vergrößert.

5 Ergebnisse

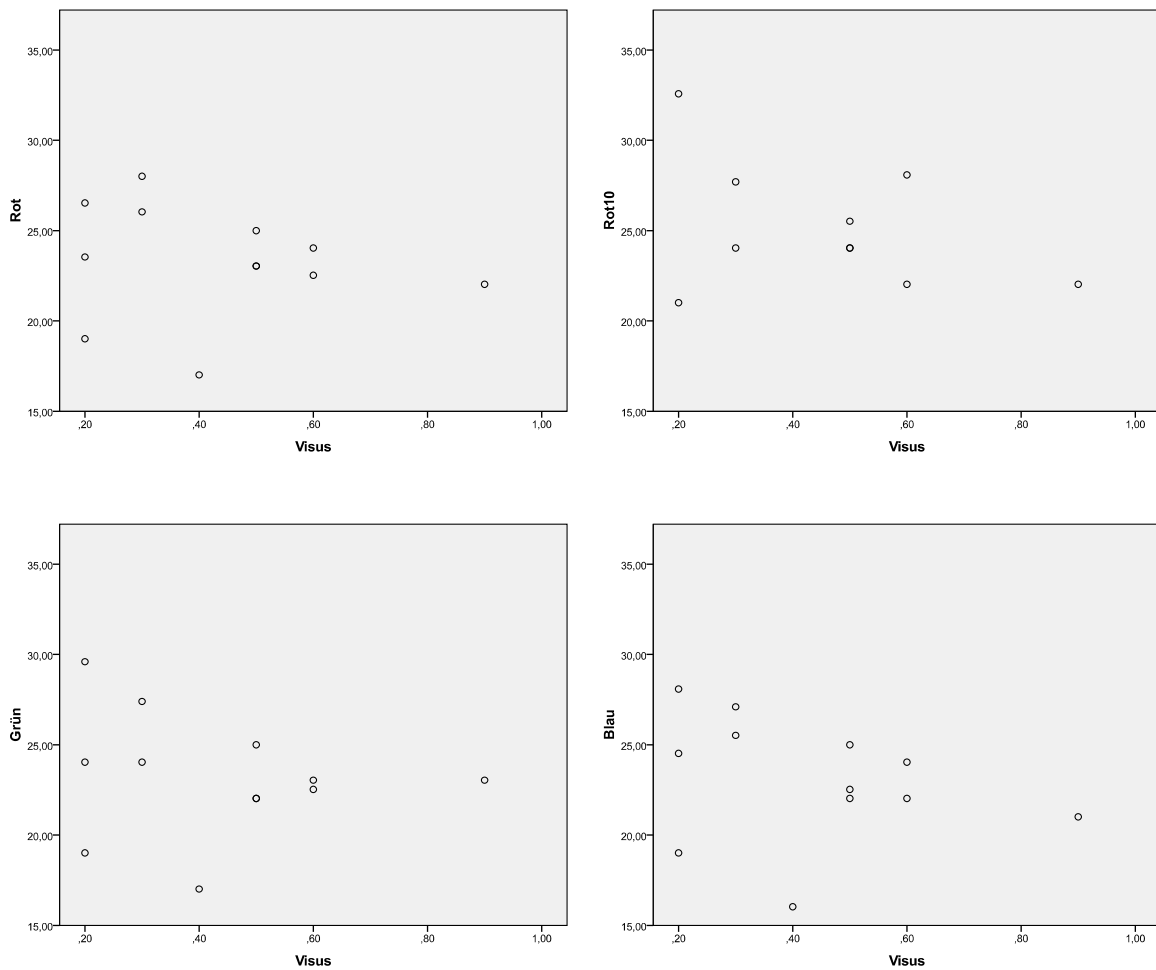


Abbildung 5.9: Streudiagramme für die CFF-Rot, -Rot10, Grün und Blau mit zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen CFF und Visus bei feuchter AMD, auf Regressionsgeraden wurde in Anbetracht der Fallzahl ($n = 12$) verzichtet

Die Streudiagramme zur Abbildung von CFF und Visus (Abb. 5.9) bei feuchter AMD zeigen diffus über die Spanne des Visus verteilte Werte mit einer Häufung im unteren Bereich des Visus. Nur 3 Patienten erreichen einen Visus von 0,6 oder besser. Ein Zusammenhang zwischen CFF und Visus lässt sich bei feuchter AMD aufgrund der Fallzahl nicht ableiten.

5.3 Vergleich von AMD Patienten und Normalkollektiv

Eine inhaltliche Bewertung der Ergebnisse von Normalkollektiv und Patienten ergibt sich erst mit der Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Kapitel 5.1 und 5.2. In Abb. 5.10 sind zur Visualisierung die Ergebnisse in einem Boxplot zusammengestellt worden.

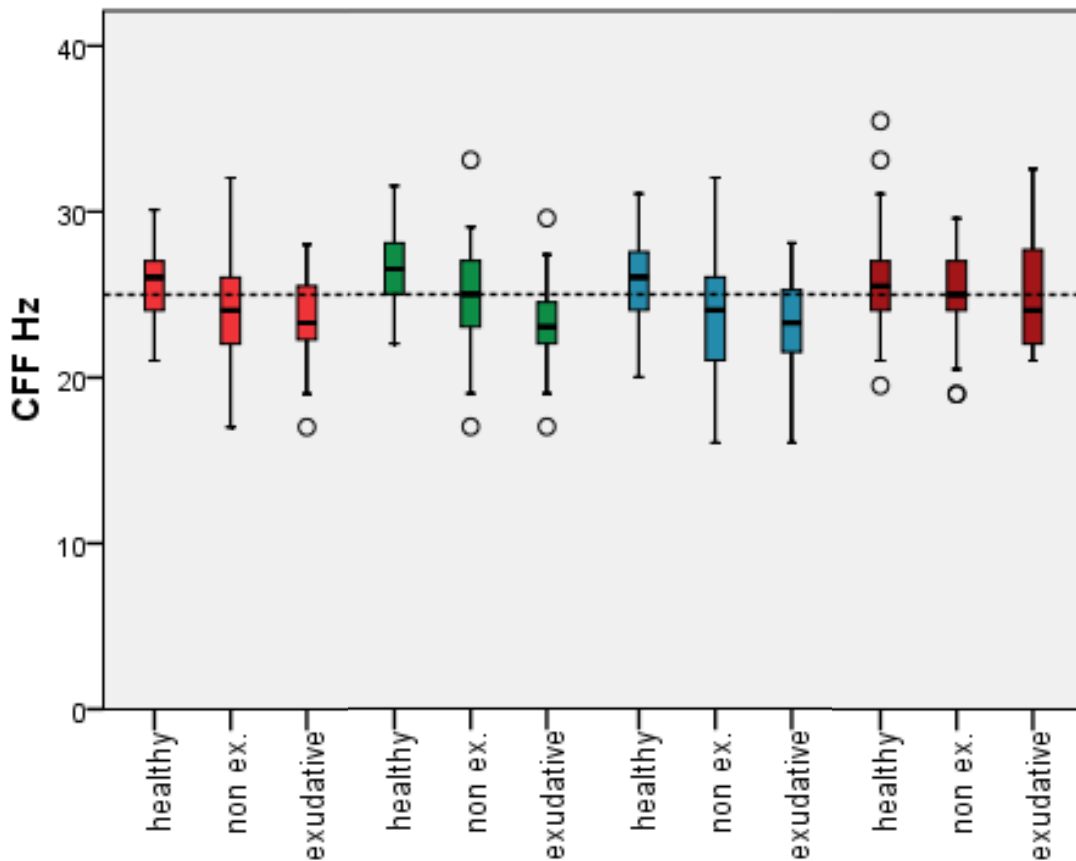


Abbildung 5.10: Es sind die Ergebnisse aus den Tabellen 5.1, 5.2 und 5.3 zusammengefasst. Auf der Abszisse ist die Diagnose angeschrieben, die Boxen nehmen jeweils die Farbe der zum Test verwendeten Signalfarbe an; hellrot: CFF-Rot, grün: CFF-Grün, blau: CFF-Blau, dunkelrot: CFF-Rot bei 10° Exzentrizität

Betrachtet man Abb. 5.10 im Überblick so fasst sie auf einen Blick die wichtigsten Ergebnisse, bzw. die Hauptfrage -wie verhält sich die CFF bei AMD- zusammen. Es ist gut zu erkennen, dass die CFF bei trockener AMD gegenüber dem Normalkollektiv abfällt, eine weitere Reduk-

tion der CFF findet bei feuchter AMD statt. Dies ist bei allen zentralen Werten zu beobachten. Die Abbildung stützt die Hypothese H1, die einen Abfall der CFF bei AMD postuliert. In Abb. 5.10 sind rechts in dunkelroter Farbe die Ergebnisse der peripheren Messung abgebildet. Diese bleiben nahezu unbeeinträchtigt, was heißt, dass sich die Differenz zwischen zentral und peripher erhobenen Werten bei AMD vergrößert (vgl. H2). Eine genaue Analyse folgt mit der Prüfung der Hypothesen in den folgenden Kapiteln.

Betrachtet man die Gegenüberstellung der Boxplots genauer fällt auf, dass das obere Quartil bei trockener AMD mit dem Median des Normalkollektivs noch überlappt, während das obere Quartil bei feuchter AMD entweder zwischen dem Median und dem unteren Quartil des Normalkollektivs liegt, oder mit diesem nicht mehr überlappt, wie dies bei der CFF-Grün der Fall ist. Für die dunkelrot abgebildeten CFF-Werte bei 10° Exzentrizität ist kaum ein Abfall zu beobachten. Der Median fällt hier leicht ab, wohingegen für die 50% Box fast kein Abfall zu beobachten ist.

Es fällt auf, dass im Boxplot die unteren und oberen Whisker (Arme des Boxplot: 90% der Werte liegen innerhalb dieser Grenzen) bei zentraler Darbietung bei Patienten mit trockener AMD einen größeren Bereich einnehmen, als dies für das Normalkollektiv der Fall ist. Während für den unteren Whisker der Schluss nahe liegt, dass die Erkrankung den Abfall der CFF bedingt, bleibt die Frage offen, was den hohen oberen Whisker bedingt. Für den Boxplot der CFF-Grün bei trockener AMD ist zu sehen, dass hier ein milder Ausreißer einzeln aufgeführt ist, und folglich der obere Whisker eine geringere Breite einnimmt. Dieser CFF-Wert stammt von einem Patienten mit vollem Visus von 0,9, der durch seine beginnende trockene AMD noch keine Einschränkungen hat. Er erreicht eine sehr hohe CFF von 32 Hz für Rot und Blau, sowie von 33 Hz für Grün und bedingt somit im Boxplot für Rot und Blau bei trockener AMD den hohen oberen Whisker. Das zweite Auge dieses Patienten hat bei fortgeschrittener trockener AMD lediglich einen Visus von 0,1 erreicht und ist nicht in die Analyse eingegangen.

5.3.1 Prüfen von Hypothese H1

Folgend soll H1 -Die CFF für Rot, Grün und Blau verschlechtert sich bei AMD im Vergleich zum Normalkollektiv- untersucht werden. Zuerst wird diese Hypothese für trockene, dann für

5 Ergebnisse

feuchte AMD geprüft:

Hierfür wird der Mann-Whitney-Test für unabhängige Merkmale bei einseitiger Fragestellung verwendet, das Signifikanzniveau beträgt $\alpha=0,05$.

	CFF Normalkollektiv (n=45)		CFF Patienten (n=28)		Mittlere Differenz	Signifikanz Mann-Whitney-Test
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung		
Rot	25,56	2,31	24,28	3,23	1,28	0.025
Grün	26,52	2,49	25,11	3,30	1,41	0.053
Blau	26,00	2,59	23,90	3,66	2,10	0.012

Tabelle 5.4: Ergebnisdarstellung für den Vergleich von Normalkollektiv und Patienten mit trockener AMD

	CFF Normalkollektiv (n=45)		CFF Patienten (n=12)		Mittlere Differenz	Signifikanz Mann-Whitney-Test
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung		
Rot	25,56	2,31	23,32	3,07	2,25	0.012
Grün	26,52	2,49	23,23	3,34	3,29	0.001
Blau	26,00	2,59	23,08	3,40	2,92	0.004

Tabelle 5.5: Ergebnisdarstellung für den Vergleich von Normalkollektiv und Patienten mit feuchter AMD

In der Gruppe mit trockener AMD ergeben sich im Vergleich zur Kontrollgruppe Differenzen der Mittelwerte von 1,3 Hz für die CFF-Rot ($p = 0,025$), 1,4 Hz für die CFF-Grün ($p = 0,053$) und 2,1 Hz für die CFF-Blau ($p = 0,006$). Die Ergebnisse erreichen somit für die CFF-Rot und CFF-Blau Signifikanzniveau. Die mittleren Differenzen nehmen geringere Werte als die einfache SD der CFF-Mittelwerte der Patienten an.

Bei Patienten mit feuchter AMD ergeben sich im Vergleich zur Kontrollgruppe Differenzen der Mittelwerte von 2,3 Hz für die CFF-Rot, 3,3 Hz für die CFF-Grün und 2,9 Hz für die CFF-Blau. Trotz der geringen Fallzahl ($n = 12$) kann auch hier wegen der großen Differenzen ein signifikanter Abfall der CFF gegenüber der Kontrollgruppe mit $p = 0,024$ für die CFF-Rot, $p = 0,001$ für die CFF Grün und $p = 0,007$ für die CFF Blau nachgewiesen werden. Die Differenzen der Mittelwerte nehmen auch hier kleinere Werte als die SD der CFF-Mittelwerte der Patienten an. Lediglich die Differenz der Mittelwerte der CFF-Grün erreicht mit 3,3 Hz einen Betrag, der der einfachen SD der Patienten entspricht.

Die Sachhypothese H1 ist somit betätigt. Die CFF bei zentraler Darbietung nimmt bei Erkrankung an AMD ab. Dies gilt bei trockener AMD mit Ausnahme der CFF-Grün und auch bei exsudativer AMD. Die Ausprägung des CFF-Abfalls ist in der Gruppe mit feuchter AMD etwas höher als bei Patienten mit trockener AMD.

Der Betrag der Differenzen der Mittelwerte übersteigt jedoch die einfache SD nicht, was für eine Anwendung der CFF in der AMD Diagnostik nötig wäre.

5.3.2 Prüfen von Hypothese H2

Es soll die Sachhypothese H2 überprüft werden -Die intraindividuell erhobene Differenz zwischen der CFF-Rot und der CFF-Rot bei 10° Exzentrizität vergrößert sich bei AMD.

Es wird der Mann-Whitney-Test mit einseitiger Fragestellung verwendet, das Signifikanzniveau beträgt $\alpha=0,05$. Im folgenden Boxplot (vgl. Abb. 5.11) ist der Abfall der CFF-Rot-Rot10 zwischen Normalkollektiv und der Gruppe mit AMD gut zu erkennen.

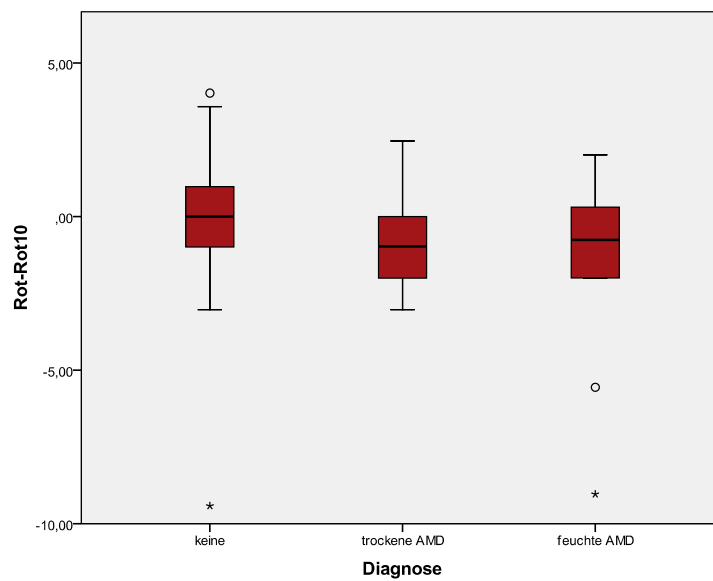


Abbildung 5.11: Boxplot zur Gegenüberstellung der intraindividuellen Differenz der CFF-Rot und der CFF-Rot10

Im Boxplot scheint es als wäre dieser Abfall für trockene AMD stärker ausgeprägt als bei

5 Ergebnisse

feuchter AMD. Die Mittelwerte spiegeln dies jedoch nicht wieder. Im Mittel sehen Patienten mit trockener AMD im Zentrum um 0,8 Hz langsamer als in der Peripherie bei 10° Exzentrizität, bei feuchter AMD sind es 1,5 Hz während im Normalkollektiv nur 0,1 Hz sind.

	CFF Normalkoll. (n=45)		CFF Patienten (n=28)		Mittlere Differenz	Signifikanz Mann-Whitney-Test
	Mittelwert	Standardabw.	Mittelwert	Standardabw.		
Rot-Rot10	-0,14	2,15	-0,79	1,36	1,02	0,024

Tabelle 5.6: Ergebnisdarstellung für den Vergleich des Unterschieds von zentraler und peripherer CFF zwischen Normalkollektiv und Patienten mit trockener AMD

	CFF Normalkoll. (n=45)		CFF Patienten (n=10)		Mittlere Differenz	Signifikanz Mann-Whitney-Test
	Mittelwert	Standardabw.	Mittelwert	Standardabw.		
Rot-Rot10	-0,14	2,15	-1,48	3,41	1,34	0,128

Tabelle 5.7: Ergebnisdarstellung für den Vergleich des Unterschieds von zentraler und peripherer CFF zwischen Normalkollektiv und Patienten mit feuchter AMD

Vergleicht man die Mittelwerte der CFF-Rot-Rot10 zwischen Normalkollektiv und der Gruppe mit trockener AMD so ergibt sich eine mittlere Differenz von 0,65 Hz. Mit $p = 0,024$ besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit trockener AMD und dem Normalkollektiv. Bei feuchter AMD beträgt die CFF-Rot-Rot10 1,5 Hz. Es resultiert eine Differenz der Mittelwerte zwischen Normalkollektiv und Patienten mit feuchter AMD von 1,3 Hz. Im Mann-Whitney-Test unterscheiden sich mit $p = 0,128$ die Gruppen nicht signifikant.

Mit der vorliegenden Fallzahl kann kein Unterschied nachgewiesen werden, obwohl bei Patienten mit feuchter AMD eine größere Differenz beobachtet werden konnte. Die Fallzahl beträgt jedoch lediglich 10, denn bei zwei Patienten aus dieser Gruppe konnte die Messung der CFF-ROT-10 nicht erfolgreich durchgeführt werden.

Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit trockener AMD eine höhere Differenz zwischen zentraler und bei 10° Exzentrizität gemessener CFF vorliegt. Im Zusammenhang mit dem Ergebnis aus H1 ist dies auf einen Abfall der zentralen CFF gegenüber der Peripherie zurückzuführen.

Die intraindividuelle Maßzahl CFF-Rot-Rot10 wurde mit der Absicht eingeführt, durch eine Maßzahl innerhalb der Retina eine Alternative zu der Messung der absoluten Höhe der CFF einzuführen. In der Vorliegenden Untersuchung hat sich jedoch gezeigt, dass mit der Messung der CFF für die Farben Rot, Grün und Blau signifikante Ergebnisse für die Gruppe mit feuchter AMD erzielt werden konnten, während für die CFF-Rot-Rot10 keine Signifikanz vorliegt. Es hat sich um eine Unterscheidung der Gruppen zu treffen kein Vorteil gegenüber der Messung der absoluten Werte gezeigt.

Der Unterschied, der für die Gruppe mit trockener AMD nachgewiesen werden konnte ist nicht groß genug um für eine Diagnostik mit ausreichender Sensitivität und Spezifität herangezogen zu werden.

5.3.3 Prüfen von Hypothese H3, H4 und H5

- (H3)Die intraindividuelle Differenz zwischen CFF-Rot und CFF-Grün vergrößert oder verkleinert sich bei AMD.
- (H4)Die intraindividuelle Differenz zwischen CFF-Rot und CFF-Blau vergrößert oder verkleinert sich bei AMD.
- (H5)Die intraindividuelle Differenz zwischen CFF-Grün und CFF-Blau vergrößert oder verkleinert sich bei AMD.

Die intraindividuellen Differenzen werden im Folgenden als CFF-Rot-Grün, als CFF-Rot-Blau und als CFF-Grün-Blau bezeichnet. Da sich gezeigt hat, dass für die CFF-Rot der geringste Abfall zwischen augengesunden und den Gruppen bei AMD erreicht wurde, wird bei der Darstellung der Ergebnisse die CFF-Rot als Referenz dienen, die intraindividuelle Differenz zwischen der CFF-Grün und der CFF-Blau ergibt sich hieraus und wird abschließend angeführt.

Die CFF-Rot-Grün beträgt im Normalkollektiv -1,0 Hz d.h., dass im Durchschnitt bei einem gesunden Probanden die CFF-Grün um 1,0 Hz höhere Werte erreicht als die CFF-Rot.

Die CFF-Rot-Blau beträgt -0,5 Hz, die CFF-Blau nimmt also um 0,5 Hz höhere Werte an.

In Abb. 5.12 sind die intraindividuellen Differenzen CFF-Rot-Grün und CFF-Rot-Blau dargestellt.

Der MW der CFF-Rot-Grün beträgt im Normalkollektiv -1,0 Hz, in der Gruppe mit trockener AMD nahezu unverändert -0,9 Hz und in der Gruppe mit feuchter AMD 0,1 Hz.

Der MW der CFF-Rot-Blau beträgt im Normalkollektiv -0,4 Hz, in der Gruppe mit trockener AMD 0,3 Hz, und bei feuchter AMD 0,2 Hz. In Abbildung 5.12 veranschaulicht die Verbindungslinie die Unterschiede der intraindividuellen CFF-Werte zwischen den Gruppen. Die überbrückte Strecke entspricht somit der mittleren Differenz zwischen den Gruppen. Ein Anstieg entspricht einer Vergrößerung der mittleren Differenz zwischen zwei Gruppen, ein waagrechter Verlauf bedeutet, dass die CFF-Farbe1-Farbe2 gleich bleibt.

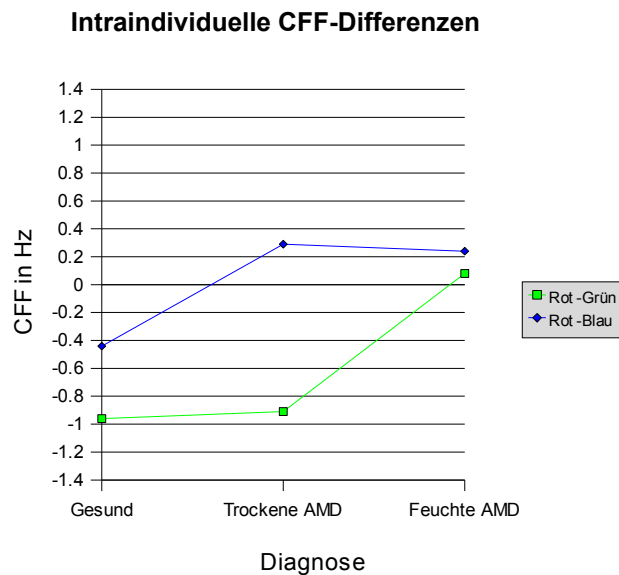


Abbildung 5.12: Mittelwerte der intraindividuellen Farbunterschiede für CFF-Rot minus CFF-Grün und CFF-Rot minus CFF-Blau, die Y-Achse stellt den MW der intraindividuellen CFF-Differenzen dar, die von Gruppe zu Gruppe mit einer Linie veranschaulichte Steigerung der CFF entspricht der mittleren Differenz zwischen den Gruppen.

Während der Graph für die CFF-Rot-Grün zwischen Normalkollektiv und der Gruppe mit trockener AMD waagrecht verläuft, zeigt er einen starken Anstieg feuchter AMD. Die CFF-Rot-Blau zeigt schon bei trockener AMD einen Anstieg, zeigt aber keine weitere Veränderung zwischen trockener und feuchter AMD; die Verbindungslinie zeigt einen waagrechten Verlauf. Die beobachteten Unterschiede wurden mit dem Mann-Whitney-Test mit zweiseitiger Frage-

stellung auf Signifikanz geprüft Tab. 5.8 und Tab. 5.9 fassen die Ergebnisse zusammen.

	CFF Normalkoll. (n=45)		CFF Patienten (n=33)		Mittlere Differenz	Signifikanz Mann-Whitney-Test
	Mittelwert	Standardabw.	Mittelwert	Standardabw.		
Rot-Grün	-0.96	1.49	-0,91	1,83	-0,05	0.574
Rot-Blau	-0.44	1.64	0,29	1,85	-0,73	0.110
Grün-Blau	0.52	1.46	1,21	1,57	-0,69	0.056

Tabelle 5.8: Ergebnissdarstellung für die intraindividuellen Farbunterschiede bei trockener AMD

	CFF Normalkoll. (n=45)		CFF Patienten (n=12)		Mittlere Differenz	Signifikanz Mann-Whitney-Test
	Mittelwert	Standardabw.	Mittelwert	Standardabw.		
Rot-Grün	-0,96	1,49	0,09	1,28	-1,05	0,024
Rot-Blau	-0,44	1,64	0,24	1,10	-0,68	0,117
Grün-Blau	0,52	1,46	0,16	1,09	0,37	0,330

Tabelle 5.9: Ergebnissdarstellung für die intraindividuellen Farbunterschiede bei feuchter AMD

Die Mittlere Differenz der CFF-Rot-Grün zwischen Normalkollektiv und der Gruppe für trockene AMD beträgt lediglich 0,1 Hz (vgl. waagrechter Verlauf des Graphen in Abb. 5.12) somit ist hier kein Unterschied zwischen den Gruppen zu beobachten ($p = 0,574$).

Die Mittlere Differenz der CFF-Rot-Grün zwischen Normalkollektiv und Patienten mit feuchter AMD nimmt einen Wert von -1,0 an. Dies stellt den größten Unterschied, der für intraindividuelle CFF-Unterschiede zwischen den Farben dar (vgl. steiler Anstieg des Graphen in Abb. 5.12). Mit $p = 0,024$ kann hier ein Unterschied nachgewiesen werden. Das heißt, dass bei Patienten mit feuchter AMD die CFF-Grün stärker abfällt als die CFF-Rot.

H3 kann für Patienten mit feuchter AMD bestätigt werden. Im Vergleich zum Normalkollektiv hat sich der CFF Unterschied zwischen roter und grüner Signalfarbe vergrößert.

Für die CFF-Rot-Blau ergibt sich im Vergleich Normalkollektiv und Gruppe mit trockener AMD eine Differenz der Mittelwerte der intraindividuellen CFF-Rot-Blau von -0,73 Hz, die Gruppen unterscheiden sich jedoch nicht signifikant ($p = 0,110$). Bei dem Vergleich der Mittelwerte der intraindividuellen CFF-Rot-Blau zwischen Normalkollektiv und feuchter AMD

beträgt der Unterschied $-0,67$ Hz erreicht mit $p = 0,117$ ebenfalls keine Signifikanz.

Der MW der intraindividuellen Differenzen CFF-Grün-Blau nimmt bei dem Vergleich Normalkollektiv und der Gruppe mit trockener AMD einen Wert von $-0,56$ Hz an. Dies bedeutet, dass Blau bei trockener AMD einen etwas stärkeren Abfall aufweist. Bei dem Vergleich der Mittelwerte zwischen Normalkollektiv und der Gruppe mit feuchter AMD schlägt der Wert in den positiven Bereich um, die CFF-Grün weist nun den stärkeren Abfall auf. Jedoch erreichen die Werte mit $p = 0,056$ (trockene AMD) und $p = 0,330$ (feuchte AMD) keine Signifikanz. Zusammenfassend kann nicht bestätigt werden, dass sich die CFF auf die Photorezeptoren unterschiedlich stark auswirkt. Zwar weisen in diesem Versuch die CFF-Grün und die CFF-Blau stets größere Unterschiede zwischen Normalkollektiv und AMD-Patienten auf als dies bei der CFF-Rot der Fall ist, falls aber tatsächlich ein Unterschied vorhanden sein sollte ist dieser zu klein um mit den vorliegenden Fallzahlen nachgewiesen werden zu können. Eine Ausnahme stellt die CFF-Rot-Grün bei feuchter AMD dar, für die ein signifikanter Unterschied ($p = 0,024$) gegenüber dem Normalkollektiv nachgewiesen werden konnte.

5.3.4 Prüfen von H6 und H7

- (H6) Die CFF verschlechtert sich bei Augen mit trockener AMD gegenüber gesunden Augen mit gleichem Visus.
- (H7) Die CFF verschlechtert sich bei Augen mit feuchter AMD gegenüber Augen mit trockener AMD bei gleichem Visus.

Den Visus als weiteres Randomisierungskriterium für die Gruppen heranzuziehen ist wichtig, um der Frage gerecht zu werden, ob ein Einsatz der CFF in der Diagnostik möglich ist. Zwei klinische Fragestellungen sind möglich: Zum einen wäre in der Prävention der AMD wichtig, bei Patienten die sich mit vollem Visus vorstellen unterscheiden zu können, ob eine trockene AMD vorliegt oder nicht, zum anderen, bei Patienten, die bereits einen Visusabfall und morphologische Veränderungen aufweisen, ob ein Übergang in eine exsudative Form stattgefunden hat.

Die Prüfung von H6 und H7 erfolgt mit kleineren Fallzahlen als dies für H1 bis H5 der Fall war. Für H6 beträgt sie $n = 63$ (trockenen AMD 18, Normalkollektiv 45), für H7 beträgt sie

5 Ergebnisse

$n = 19$ (10 trockene AMD, 9 feuchte AMD). Geringe Unterschiede können mit dieser Fallzahl nicht nachgewiesen werden. Ein Einsatz in der Klinik ist jedoch erst dann sinnvoll, wenn ein einzelner Patient mit ausreichender Sicherheit erkannt werden kann. Kann für diese Fallzahlen kein Unterschied nachgewiesen werden, bedeutet dies also nicht, dass kein Unterschied vorliegt, bzw. dass die Gruppen die gleiche CFF aufweisen, denn es könnte ein geringer Unterschied bestehen der unter der Nachweisgrenze dieser Untersuchung liegt, ein Einsatz in der Klinik ist jedoch nicht möglich. In dem folgenden Boxplot werden zur Sichtung der Daten die CFF-Werte für die Signalfarben Rot, Grün und Blau von gesunden Augen und Augen mit trockener AMD und einem Visus von mindestens 0,6 dargestellt.

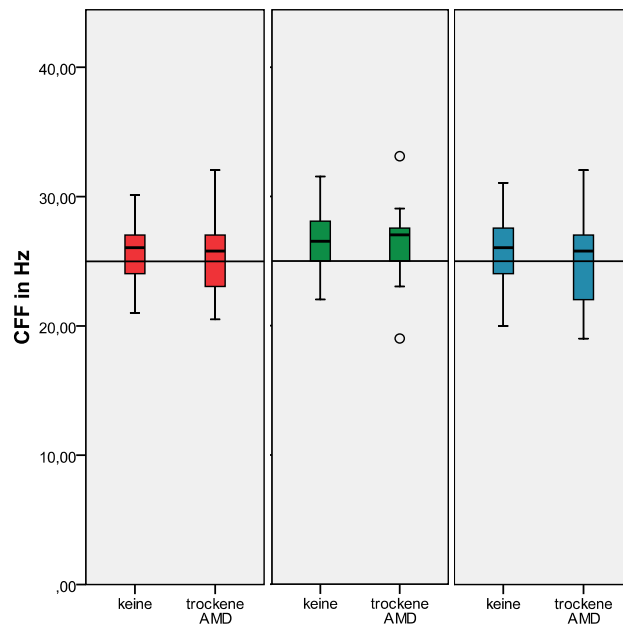


Abbildung 5.13: Boxplot zur Gegenüberstellung der Ergebnisse gesunder und an trockener AMD erkrankter Augen mit einem Visus von mindestens 0,6

Diese Gegenüberstellung entspräche der klinischen Fragestellung, ob bei Patienten mit bereits durch AMD verursachtem Visusabfall eine Unterscheidung zwischen trockener AMD und feuchter AMD möglich ist. Gerade im Rahmen der Therapie mit VEGF-Inhibitoren ist dies eine wichtige Fragestellung.

Bei den CFF-Werten für die verschiedenen Signalfarben liegen kaum Unterschiede vor. Am

5 Ergebnisse

ehesten kann bei der CFF-Blau ein dezenter Abfall im Boxplot beobachtet werden.

Für einen Einsatz in der Klinik für die Fragestellung ob trockene AMD vorliegt sollten mindestens die 50% Boxen überschneidungsfrei bleiben, bzw. ein Unterschied größer als die einfache Standardabweichung von ca. 3,5 Hz vorliegen. Hiervon sind diese Ergebnisse weit entfernt. Die mittleren Differenzen zwischen der Gruppe mit trockener AMD und dem Normalkollektiv betragen für die CFF-Rot lediglich 0,2 Hz für die CFF-Rot, 0,3 Hz für die CFF-Grün und für die CFF Blau kommt eine mittlere Differenz von 0.9 Hz heraus. Im Mann-Whitney-Test mit einseitiger Fragestellung und $\alpha = 0,05$ konnte kein signifikanter Unterschied (Rot: $p = 0,348$; Grün: $p = 0,470$; Blau: $p = 0,211$) zwischen den Gruppen nachgewiesen werden (vgl. Abb. 5.13). **H6 kann nicht bestätigt werden.**

	Normalkollektiv (n=45)		trockene AMD (n=18)		Mittlere Differenz	Signifikanz Mann-Whitney-Test
	Mittelwert	Standardabw.	Mittelwert	Standardabw.		
Rot	25,56	2,31	25,35	3,09	-0,21	0.138
Grün	26,52	2,49	26,21	2,97	-0,31	0.452
Blau	26,00	2,59	25,08	3,56	-0,91	0.138

Tabelle 5.10: Ergebnisdarstellung für den Vergleich zwischen Normalkollektiv und Patienten mit trockener AMD, jeweils mit einem Visus von mindestens 0,6

Da eine Gegenüberstellung einer Normalgruppe und der Gruppe mit feuchter AMD mit gleichem Visus nicht möglich ist, werden Augen mit trockener AMD Augen mit feuchter AMD gegenübergestellt, die jeweils einen Visus von mindestens 0,2 bis maximal 0,5 aufweisen.

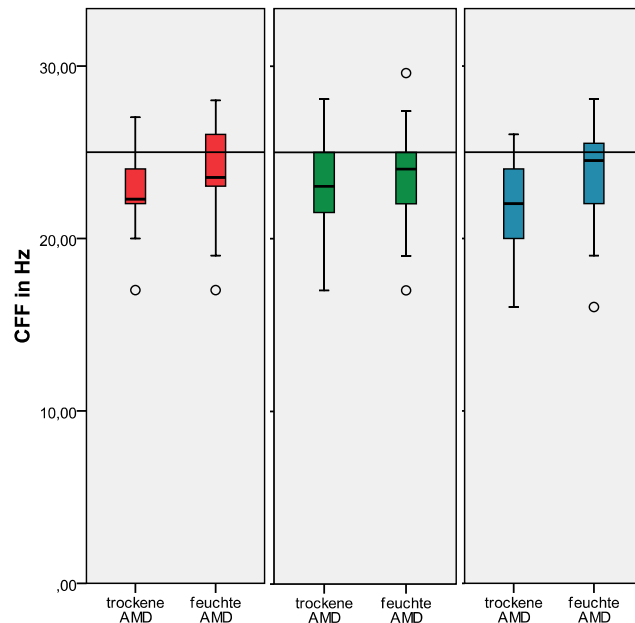


Abbildung 5.14: Boxplot zur Gegenüberstellung von Patienten mit trockener AMD und Patienten mit feuchter AMD bei einem Visus von 0,2 bis 0,5

Bei Fallzahlen von 10 Patienten für trockene AMD und 9 für feuchte AMD ergeben sich Unterschiede in den Mittelwerten von -1,1 Hz für die CFF-Rot, -0,2 Hz für CFF-Grün, -1,5 Hz für CFF-Blau. Für die Gruppe mit feuchter AMD sind stets höhere CFF-Werte als für die Gruppe mit trockener AMD zu beobachten.

Bei der Untersuchung der Ergebnisse mit dem Mann-Whitney-Test mit zweiseitiger Fragestellung konnte kein Unterschied der CFF zwischen der Gruppe mit feuchter AMD und der Gruppe mit trockener AMD bei einem Visus zwischen 0,2 und 0,5 (H7) nachgewiesen werden.

Auch hier gilt wieder, dass für eine klinische Verwendung als diagnostischer Test eine Aussage anhand eines Individuums mit ausreichender Sicherheit getroffen werden muss. Mit der vorliegenden Fallzahl kann also nicht ausgeschlossen werden, dass ein Unterschied besteht, in Hinblick auf die Fragestellung der Verwendbarkeit als diagnostischer Test muss jedoch gesagt werden, dass die Messung der CFF weder als Screening, noch zur Feststellung einer beginnenden feuchten Makuladegeneration geeignet ist.

5 Ergebnisse

	Trockene AMD (n=10)		Exsudative AMD (n=9)		Mittlere Differenz	Signifikanz Mann-Whitney-Test
	Mittelwert	Standardabw.	Mittelwert	Standardabw.		
Rot	22,37	2,63	23,47	3,55	-1,09	0.138
Grün	23,13	3,04	23,35	3,90	-0,23	0.452
Blau	21,77	2,93	23,31	3,88	-1,54	0.138

Tabelle 5.11: Ergebnisdarstellung für den Vergleich zwischen Patienten mit trockener AMD und Patienten mit feuchter AMD mit Visus von 0,2 bis 0,5

6 Diskussion

6.1 Messverfahren

Die Kontrolle der Versuchsbedingungen umfasste Abstand, Signalintensität und die Lichtverhältnisse außerhalb des Auges. Die Standardisierung entspricht der Anforderung an ein Experiment, es immer wieder und auch an anderem Ort wiederholen zu können. An die sehr weit entwickelten Standards der Messungen wie sie in den objektiven Untersuchungen wie z.B. dem ERG oder dem mf-ERG etabliert wurden reicht die Standardisierung nicht heran. Dafür ist er leicht und mit geringem zeitlichen und materiellen Aufwand durchzuführen.

In anderen Arbeiten bei denen die zeitliche Kontrastsensitivität gemessen wurde, ist zudem die retinale Belichtung durch kontinuierliche Messung des Pupillendurchmessers herangezogen worden [28] [29] [30]. Ob hierdurch eine erhöhte Präzision der Messung erreicht werden kann ist fraglich. Eine Arbeit [38] in der mit einem Medmont 700 Perimeter im Flimmermodus die temporale Sensitivität zwischen ARM und alterskorreliertem Vergleichskollektiv erhoben wurde, wurde der Einfluss der retinalen Belichtung z.B. ebenfalls nicht berücksichtigt. Es ergibt sich zur Unterscheidung von frühen Formen der AMD und dem Normalkollektiv eine Spezifität von 68% bei 90% Sensitivität. Der Einfluss eines geeigneten Signals und der Flimmermodus, sowie der Unterschied zwischen zeitlicher Kontrastsensitivität und der CFF sind die entscheidenden Kriterien.

Was die Signalgröße betrifft, die in etwa der Spaltbreite eines Landoltringes für den Visus 0,1 entspricht wäre ein etwas größeres Signal eventuell von Vorteil gewesen. Vor allem bei der Messung in der Peripherie, bei der für 2 Augen aus der Gruppe mit feuchter AMD keine verwertbaren Ergebnisse erzielt werden konnten. Es handelt sich um eine 60 Jahre alte Patientin mit okkulter CNV und einem Visus von 0,4 am rechten Auge und eine 69 Jahre alte Patientin mit Visus 0,2 und ebenfalls okkulter CNV des rechten Auges. In beiden Fällen konnten das

Signal in der Peripherie nur kurz wahrnehmen, dann verschwand es und der Patient musste neu fixieren um es wieder wahrnehmen zu können. Auch wenn die Patienten in dieser kurzen Zeit unterscheiden konnten ob das Signal blinkte oder nicht, wurden diese Messungen abgebrochen. Eine Steigerung der Signalgröße auf über 1° wäre jedoch nicht anzustreben, da berichtet wurde, dass bei Messung der zeitlichen Kontrastsensitivität Ergebnisse bei 1° stärker ausfielen als bei einem 3° Signal [10].

Der Einfluss des Untersuchers war ebenfalls ausreichend kontrolliert. Die Diagnose sowie die exakte Sehkraft des Patienten waren dem Untersucher unbekannt. Vorteil einer automatisierten Messung, bei der der Patient bei Erreichen der CFF einen Knopf drückt, wäre auf jeden Fall eine gesteigerte Standardisierung und Unabhängigkeit vom Untersucher, ein schnellerer Ablauf der Untersuchung und die Möglichkeit einen CFF-Wert als Mittelwert mehrerer Messungen zu erheben.

Die Durchführung mit der stetigen Befragung und Beobachtung des Patienten ergab sich aber auch der Vorteil, bei dem Verdacht, dass die Konzentration des Patienten nachlässt vom Standardverfahren abzuweichen, eine Falschantwort einzubauen, und dann erneut entsprechend dem Verfahrensablauf vorzugehen. Vor allem bei dem hier rekrutierten Kollektiv mit hohem und sehr hohem Alter kommt dies zum Tragen.

6.2 Auswahl von Patienten und Normalkollektiv

6.2.1 Diagnostik

Die Einteilung der Augen in trockene und exsudative AMD erfolgte mit OCT und FLA und genügt den höchsten momentan verfügbaren Standards, so dass der Faktor der Diagnostik keinen Diskussionsbedarf darstellt. Diskussionsbedarf besteht hingegen für die Faktoren des Alters und der Medientrübung, diese wurden erfasst und ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse soll im Folgenden dargestellt werden.

6.2.2 Medientrübung

Bei der Auswahl der Patienten und Probanden wurde der Kataraktstatus nicht berücksichtigt. Durch Medientrübung wird die retinale Belichtung herabgesetzt. Die Folge einer Medientrübung ist somit eine Herabsetzung der CFF. In unserem Fall betrug der Anteil der Patienten mit klaren Medien im Normalkollektiv 73%, in der Gruppe mit trockener AMD lediglich 34% und in der Gruppe mit feuchter AMD 50%. Der Einfluss dieses möglichen Confounders, der durch die Auswahl der Probanden bedingt ist soll hier dargestellt werden:

Eine stärkere Medientrübung hat eine geringere Signalintensität auf der Netzhaut zur Folge und verursacht somit theoretisch eine geringere CFF. Für den Fall, dass die Medientrübung einen Einfluss auf die Ergebnisse nimmt verursacht dieser eher ein falsch positives Ergebnis.

Im Bereich der Flimmerperimetrie wo unter drei Arten des Blinkens unterschieden wird - contrast modulation flicker, luminance pedestal flicker und critical flicker fusion [18]- wird jedoch die Messung der CFF aufgrund des starken Kontrastes als unempfindlich gegenüber der Medientrübung beschrieben [23][24].

Für den intraindividuellen Unterschied zwischen der CFF-ROT und der CFF-ROT10 ist der Einfluss der Medientübung vollständig zu vernachlässigen. Sowohl der zentrale als der periphere Wert unterliegen den gleichen begünstigenden bzw. behindernden Faktoren.

6.2.3 Alter

Der Einfluss des Alterns auf die CFF wurde bereits von Lachenmayer [25] ausführlich und über die gesamte Lebensdauer untersucht. Der Rückgang der CFF mit dem Alter wird von Lachenmayer multifaktoriell gesehen und mit zunehmender Mediendichte, Streuung, Zellverlust auf Ebene der Retina und dem afferenten System gesehen. Eine Zuordnung oder Quantifizierung dieser möglichen Einflussgrößen wird nicht vorgenommen.

Die von uns im Normalkollektiv gefundenen Ergebnisse für die CFF-Rot stimmen mit den Vorbeschriebenen überein. Zwar wird gerade für die CFF-Rot keine Signifikanz erreicht, dafür weisen die CFF-Grün und CFF-Blau signifikante Ergebnisse auf. Die Abnahme für die CFF-Grün beträgt 1,13 Hz pro Dekade für die CFF-Blau 1,17 Hz. Die Abnahme mit dem Alter

für die CFF-Rot beträgt 0,55 Hz pro Dekade und beträgt somit ca. die Hälfte. Die Prüfung der Ergebnisse auf Signifikanz erfolgten mit ANOVA, es wird überprüft ob die Steigung der Regression sich signifikant von Null, also keinem Zusammenhang unterscheidet. Aus den vorliegenden Ergebnissen kann nicht geklärt werden ob für die CFF-Grün und CFF-Blau eine lineare Abnahme über die gesamte Lebenszeit vorliegt, die Beobachtung gilt erst ab einem Alter von 60 Jahren. Der Einfluss des Alterns ist auch in der Gruppe mit trockener AMD zu beobachten. Der Abfall mit dem Alter ist hier etwas stärker ausgeprägt (Abfall pro Dekade: CFF-Rot 1,09 Hz, CFF-Grün 1,51 Hz, CFF-Blau 1,61 Hz). Jedoch nimmt auch die Schwere der Erkrankung an AMD mit dem Alter zu, so dass hier der Effekt des Alterns von einer Progredienz der Erkrankung im Alter verstärkt wird.

Das Alter im Normalkollektiv umfasst drei Dekaden und erreicht einen Mittelwert von 73,69 (SD 7,99) Jahren. Bei der Gruppe mit trockener AMD beträgt das Durchschnittsalter 76,67 (SD 7,86) Jahre und bei feuchter AMD 76,75 (SD 7,84) Jahre. Das Durchschnittsalter im Normalkollektiv unterscheidet sich nur geringfügig von dem der AMD-Patienten, es besteht ein Unterschied von 3 Jahren. Anhand der selbst ermittelten Regressionsgeraden soll für die CFF-Rot exemplarisch ein durch den Altersunterschied von ca. 3 Jahren bedingter Einfluss auf die CFF Mittelwerte approximiert werden.

Bei einer Abnahme von 0,55 Hz pro Dekade für die CFF-Rot beträgt ein möglicher verfälschender Einfluss auf diese Untersuchung ca. 0,18 Hz. Bei einem CFF Unterschied zwischen den Patienten und dem Normalkollektiv von 1,6 Hz (trockene AMD) und 2,3 Hz (feuchte AMD) ist dies trotz gut alterskorreliertem Normalkollektiv ein nicht unerheblicher Einfluss.

6.3 CFF bei den Signalfarben Rot, Grün und Blau

Die Ergebnisse zeigen, dass die CFF bei Erkrankung an trockener AMD und feuchter AMD abnimmt. Der Abfall der CFF ist jedoch nur gering und kann somit diagnostisch nicht verwendet werden.

Die CFF hat sich somit als relativ stabil gegen den Einfluss durch trockene und feuchte AMD herausgestellt. Besonders deutlich wird dies bei der Gegenüberstellung von Patienten mit trockener AMD und einem Visus von mindestens 0,6 und dem Normalkollektiv. Hier liegt kein

nachweisbarer Unterschied zwischen Gesunden und Patienten mit beginnender AMD vor. Doch gerade für beginnende AMD wäre eine Unterscheidung besonders wichtig, um z.B. im Rahmen eines Screenings frühzeitig regelmäßig funduskopische Kontrollen eingeleitet werden könnten oder eventuell präventiv die Einnahme von Vitaminen empfohlen werden könnte [1]. Die Möglichkeit mit der CFF Diagnostik zu treiben, stellte die Hauptmotivation zu diesem Projekt dar. Die Ergebnisse der Vorversuche gaben Anlass diesem Verdacht weiter nachzugehen, jedoch muss er bei Untersuchung mit adäquater Fallzahl verworfen werden. Eine Arbeit die ebenfalls Anlass für die Hypothese, mit Hilfe der CFF Gesunde und AMD Patienten zu unterscheiden zu können befasste sich mit dem Thema der temporal Sensitivity (vgl. Kap. 2.3).

Mayer et al. haben in ihrer Arbeit zur temporal Sensitivity entsprechend der Prüfung von H6 in unserer Arbeit den Visus als Kriterium für das Matching verwendet. In der Arbeit „Mid-frequency Loss of Foveal Flicker Sensitivity in Early Stages of Age-Related Makulopathy“ von Mayer et al. [28] war der Unterschied zwischen AMD-Risiko-Augen (Sehschärfe besser 20/30 und exsudative AMD am anderen Auge) und alterskorrelierten gesunden Augen bei 10 Hz und bei 14 Hz so groß, dass die Balken für die 1,96-fache SD überschneidungsfrei blieben (vgl. Abb.6.1).

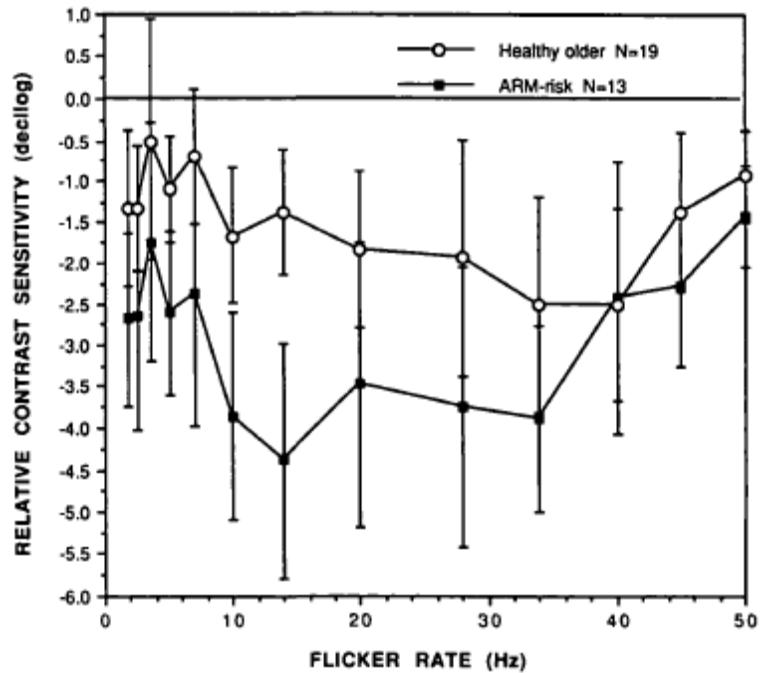
Übertragen auf die vorliegende Arbeit hätten somit Unterschiede der Mittelwerte von ca. 12 Hz (SD von 3 Hz mal 1,92 mal 2) erzielt werden müssen um ein gleich starkes Ergebnis zu erzielen. Die erzielten Ergebnisse bei gleichem Visus blieben jedoch für alle Farben kleiner als 0,9 Hz und erreichten keine Signifikanz. Bei fortschreitender Erkrankung mit Visusverlust erreichten die Unterschiede maximal 2,1 Hz(CFF-Blau) bei trockener AMD und 3,3 Hz (CFF-Grün) bei feuchter AMD.

Mögliche Gründe, weshalb bei der CFF nur geringe, bei der temporal Sensitivity jedoch große Unterschiede zwischen Gesunden und Erkrankten festgestellt werden konnten werden in Kap. 6.5 diskutiert.

6.4 Intraindividuelle CFF Differenzen

Die Erhebung der Intraindividuellen Differenzen stellt eine Weiterverarbeitung der Messungen der CFF-Rot, Rot10 -Grün und -Blau dar. Durch das Heranziehen eines Referenzwertes im

Abbildung 6.1: Die Abbildung stellt den Abfall der Kontrastsensitivität bei Flimmerfrequenzen von 2 bis 50 Hz dar für die AMD-Risiko Gruppe und von gesunden Älteren gegenüber einer Norm von 20-30 Jahre alten Probanden (Nulllinie) dar. Bei 10 und bei 14 Hz bleibt die 1,96 fache SD überschneidungsfrei.



selben Auge wird die Messung z.B unabhängig gegenüber dem Einfluss der optischen Medien, da Messwert und Referenzwert den selben Einflüssen unterliegen.

Am besten wäre natürlich, über einen langen Zeitraum bei einem Probanden immer wieder die CFF zu bestimmen und anhand dieser Messungen einen Referenzwert zu gewinnen an dem bei Erkrankung einen Abfall beobachten zu können. Die Durchführung einer longitudinalen Studie erfordert allerdings einem logistisch wie finanziellen enormen Aufwand der die Möglichkeiten der vorliegenden Studie übersteigen würde.

Also wurden als Referenzwerte Messungen verwendet, die zwar zur gleichen Zeit bestimmt wurden, für die jedoch die Hypothese aufgestellt wurde durch AMD nicht, bzw geringer beeinflusst zu werden.

Der erhoffte Vorteil intraindividuell bestimmter Differenzen von zentral zu peripher, bzw. Differenzen verschiedener Farben gegenüber den absoluten CFF Messungen stellte sich nicht heraus.

6.4.1 Ortsabhängige Unterschiede

Die Streuung für die CFF-Rot-Rot10 fiel zwar wie erwartet geringer aus, als dies bei den absoluten Werten der Fall war. Im Gruppenvergleich zeigten sich jedoch auch kleinere Differenzen der Mittelwerte. Die Messung der CFF-Rot-Rot10 wies bei trockener AMD signifikante Ergebnisse auf. Anhand dieser Ergebnisse können die Gruppen zwar nicht besser unterschieden werden als dies mit den Ergebnissen der Absoluten Messung möglich ist, allerdings werden bei der Messung mögliche Confounder reduziert. Die Verwendung intraindividuelle Werte hat gegenüber den Ergebnissen der Prüfung von H1 den Vorteil, unabhängig gegenüber dem Einfluss der Medientrübung, refraktiver Fehler oder der Pupillenweite zu sein. Das Ergebnis steht zudem im Einklang mit der Pathophysiologie und mit den Ergebnissen, der Flickerperimetrie, die nur innerhalb von 6° , einen Abfall der zeitlichen Kontrastsensitivität nachweisen konnten.

Bei feuchter AMD konnte kein signifikantes Ergebnis erzielt werden, mit $p = 0,059$ musste H2 für diese Gruppe abgelehnt werden. Die Fallzahl betrug jedoch lediglich 10, was den Nachweis dieser geringen Unterschiede erschwert.

6.4.2 Farbabhängige Unterschiede

Die mittleren Differenzen der intraindividuellen Farbunterschiede zwischen Normalkollektiv und trockener AMD waren sehr gering. H3, H4 und H5 müssen für trockene AMD verworfen werden. Der Einfluss trockener AMD auf die CFF-Rot und die CFF-Grün war in diesem Versuch gleich stark. Die CFF-Blau zeigte gegenüber den anderen Signalfarben einen etwas stärkeren Abfall. Vor dem Hintergrund, dass die Signalfarbe Rot durch die größere Wellenlänge einen Vorteil bei Medientrübungen im optischen System aufweist, sollte für weitere Untersuchungen der CFF bei Patienten mit trockener AMD auch diese Farbe verwendet werden.

Diese Beobachtung steht in Einklang mit einer Untersuchung [9] des Rot-Grün-Sehens bei AMD mit einem Anomaloskop. Zwischen Gesunden und an trockener AMD Erkrankten zeigte sich kein Unterschied.

Bei feuchter AMD hingegen betrug die mittlere Differenz der CFF-Rot-Grün zum Normalkollektiv 1 Hz ($p = 0,03$). Das heißt, dass der Unterschied zwischen der CFF-Rot und der CFF-Grün

sich vergrößert. Die CFF-Rot wurde durch feuchte AMD weniger herabgesetzt als dies für die CFF-Grün der Fall war. Diese Differenz erreichte Signifikanzniveau. Dieses Ergebnis überrascht, da vor allem ein größerer Unterschied zwischen der CFF-Rot und der CFF-Blau erwartet wurde. Schließlich wurde im Bereich der zeitlichen Kontrastsensitivität bereits eine stärkere Ausprägung des Sensitivitätsverlustes für blaue Signale beobachtet [14] [10]. Die CFF-Rot-Blau wurde um 0,7 Hz gegenüber dem Normalkollektiv herabgesetzt, dies erreichte jedoch keine Signifikanz. Für die Wahrnehmung der Farbe Grün stehen sogar etwas mehr Zapfen zur Verfügung als dies für Rot der Fall ist [15].

Während der durch die Erkrankung an AMD kommt es zu einer Ausdünnung und letztendlich zu einem Untergang der Photorezeptoren. Bei Erkrankung an feuchter AMD scheint dies Photorezeptoren für die Wahrnehmung der Farbe Grün stärker zu betreffen. Eine suffiziente Theorie welche Faktoren ursächlich für diese Beobachtung sind kann leider nicht erstellt werden.

6.5 Pathophysiologische Überlegungen

Als Ursächlich für die Erkrankung an AMD wird eine Dysfunktion von RPE und Bruch-Membran gesehen. Erst danach folgt eine Beeinträchtigung der Photorezeptoren. Diese Beeinträchtigung wirkt sich primär durch die Dystrophie funktionell auf die Photorezeptoren aus, so lange bis diese nicht mehr im Stande sind das zelluläre Gleichgewicht aufrecht zu erhalten und es sekundär zu einem Untergang der Neuroretina bzw. Photorezeptoren kommt. Hierbei hat sich gezeigt, dass zu Beginn der Erkrankung eine starke Reduktion im parafovealen Bereich von 1,5° bis 10° einsetzt, während zunächst die Zahl der Zapfen zentral nur schwach abnimmt. Letztendlich kommt es zu einem irreversiblen Verlust aller Photorezeptoren. [7]

Die Durchführung subjektiver funktioneller Untersuchungen kann die Degeneration von RPE und Bruch-Membran nicht direkt erfassen erst wenn die Photorezeptoren beeinträchtigt werden ist es möglich Veränderungen festzustellen. Diagnostisch wäre es wichtig, bereits funktionelle Veränderung zu beobachten und somit schon vor einem Untergang der Photorezeptoren einen Anhalt für pathologische Vorgänge zu bekommen.

Im folgenden soll separat die Fähigkeit der CFF diskutiert werden Photorezeptorenverlust und

Dysfunktion zu erkennen.

6.5.1 Photorezeptorenverlust

Es konnte ein linearer Zusammenhang zwischen Visus und CFF bei Patienten 5.2.4 und im Normalkollektiv 5.1.4 nachgewiesen werden. Das CFF und Visus in einem linearen Verhältnis zueinander stehen macht eine gemeinsame Ursache für die Reduktion wahrscheinlich. Für den Visus wird berichtet, dass er bei adäquater Refraktionierung ein gutes Maß für die Photorezeptorendichte darstellt [8]. Betrachtet man die Tatsache, dass entsprechend dem Granit-Harper Gesetz durch eine Steigerung der Signalgröße eine Steigerung der CFF erreicht wird, bzw. eine Verkleinerung der Signalgröße zu einer Reduktion der CFF führt so zeigt sich, dass die Höhe der CFF abhängig von der Zahl der stimulierten Rezeptoren und den assoziierten Ganglienzellen ist. Der Zusammenhang zwischen Fläche und CFF ist jedoch logarithmisch. Eine Halbierung der Signalgröße und somit eine Halbierung der erregten Photorezeptoren hat somit nur einen geringen Effekt auf die CFF. Stellt man eine Analogie zur AMD her würde dies bedeuten, dass die CFF nur schwach durch die Reduktion von Photorezeptoren herabgesetzt wird.

Diese Argumentation deckt sich mit den beobachteten Ergebnissen. Ein Abfall der CFF für trockene AMD und für feuchte AMD war zu beobachten, die Ausprägung war jedoch stets gering.

6.5.2 Funktion

Die bisherige Argumentation bezieht sich nur auf die Photorezeptorendichte und berücksichtigt nicht potentielle durch Dystrophie hervorgerufene funktionelle Veränderungen.

Hierzu soll ein Vergleich mit der zeitlichen Kontrastsensitivität angeführt werden. Bei der Messung der zeitlichen Kontrastsensitivität konnte bei gleichem Visus ein Unterschied zwischen Augen mit AMD-Risiko und gesunden Augen nachgewiesen werden. In diesem Fall liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit in etwa die gleiche Dichte an Rezeptoren vor, so dass das eben aufgeführte quantitative Argument nicht greift. Die Messung der zeitlichen Kontrastsensitivität scheint also die Funktionalität der Photorezeptoren bzw. die Qualität ihrer Versorgung, prüfen zu können.

Im Gegensatz hierzu hat sich bei der Messung der CFF zwischen AMD und Normalkollektiv bei gleichem Visus von 0,6 bis 1,0 kein Unterschied gezeigt. Mögliche Ursache hierfür könnte der starke Kontrast sein, der bei Messung der CFF zwischen „an“ und „aus“ auftritt. Dies scheint einen einfachen und gut zu beantwortenden Reiz darzustellen der selbst für unter dystrophischen Verhältnissen arbeitende Photorezeptoren ausreicht um eine Hyperpolarisation auszulösen und eine Signaltransduktion in Gang zu setzen.

Bei der Flickersensitivity ist auch ein Wechsel von „an“, „aus“ Vorhanden. Jedoch ist die Zielgröße nicht die zeitliche Auflösungsfähigkeit sondern der Kontrast. Der Unterschied zwischen den Signalintensitäten minimaler und maximaler Helligkeit muss bei Patienten mit AMD größer sein um ein Blinken wahrzunehmen.

Auf der Seite der Elektrophysiologie liegen Ergebnisse vor, die zur Erklärung dieser Beobachtung herangezogen werden können.

Bei einem Vergleich von Patienten mit AMD und einem Normalkollektiv mit dem ERG [40] konnte ein Rückgang der Amplitude für die unter photopischen Bedingungen getesteten b-Welle gezeigt werden. Für die Latenz konnte kein Unterschied nachgewiesen werden. Da die CFF die Zeitliche Auflösungsfähigkeit erfassen soll findet sie ihre Entsprechung in der Latenz, die nicht verkürzt ist. D.h. so lange die Signalintensität groß genug ist wird der zeitliche Ablauf der Signalweitergabe nicht beeinflusst.

Um eine b-Welle gleicher Intensität wie bei Gesunden auszulösen müsste man eine stärkere Signalintensität verwenden. Der Kontrast zwischen „an“, „aus“ bei der Messung des ERG's müsste somit gesteigert werden um eine gleich starke Antwort zu erzielen. Dies findet somit eine Analogie in den Ergebnissen der Flickersensitivity.

Die aufgeführten Überlegungen sollen nur mögliche Ursachen aufzeigen und müssen als Hypothesen verstanden werden. Eine letztendliche Klärung dieser Zusammenhänge erfordert einen direkten experimentellen Vergleich und geht über den Rahmen dieser Arbeit weit hinaus.

6.6 Eingliederung und Relevanz

Die Morphologie der Makula, wie sie sich ophthalmoskopisch und fluoreszenzangiographisch darstellt, hat häufig keinerlei Beziehung zum Ausmaß der Funktionsstörung. Aus diesem Grund

de wird empfohlen die ophthalmoskopische Basisuntersuchung durch Funktionsprüfungen zu ergänzen [45].

Zahlreiche subjektive wie objektive Tests sind bereits durchgeführt worden[10]. Die vorliegende Arbeit ergänzt den Bereich der subjektiven Funktionsprüfungen bei AMD. Unseres Wissens nach liegen zur Prüfung der CFF bei AMD keine veröffentlichten Ergebnisse vor.

Eine Eingliederung der CFF in die Diagnostik ist nicht sinnvoll, da die CFF sich nicht eignet um zwischen Gesunden und an AMD erkrankten zu unterscheiden. Im Allgemeinen hat sich eine Funktionsprüfung der Makula bei AMD nicht durchgesetzt, da die Indikationen für die momentan vorhandene Therapie mit VEGF-Inhibitoren morphologisch, mit Hilfe von OCT und FLA gestellt wird. Generell sollte eine Untersuchung nur dann durchgeführt werden, wenn daraus Konsequenzen für Therapie oder präventive Maßnahmen für den Patienten hervorgehen. In diesem Sinn ist das Zurückgreifen auf weit verbreitete Untersuchungen mit erkennbarer Konsequenz zu empfehlen. Als Beispiel kann hier Kontrastsehen und Blendung angeführt werden, die bei Patienten mit AMD herabgesetzt sein können. Eine hierzu durchgeführte Untersuchung könnte für den Patienten zu der klaren Empfehlung führen auf Nachtfahrten zu verzichten.

Für weitere Arbeiten die im Bereich der Funktionsprüfung durchgeführt werden sollten, stellen die Ergebnisse ein gute Planungsgrundlage dar. Was z.B. die Art des Flickersignals angeht könnten weitere Arbeiten z.B. ein sinusoidales Signal einem rechteckigen vorziehen oder eine Variation der Signalgröße vornehmen.

Physiologische Überlegungen zur Reduktion der CFF wurden angestellt, ein Zusammenhang von CFF und Visus wurde zuvor nicht beschrieben.

7 Zusammenfassung

Eine Literaturrecherche zeigte, dass zahlreiche subjektive Sehtests bei AMD-Patienten beschrieben wurden, zur Messung der CFF bei AMD bis jetzt noch keine Arbeit vorliegt. Positive Ergebnisse von Untersuchungen der zeitlichen Kontrastsensitivität warfen die Frage auf, wie sich die CFF bei AMD verhält und ob die Möglichkeit besteht diese für diagnostische Zwecke zu verwenden.

Die CFF wurde für die Signalfarben Rot, Grün und Blau zentral, sowie für die Signalfarbe Rot bei 10° Exzentrizität gemessen. Es wurden 28 Augen mit trockener AMD, 12 Augen mit feuchter AMD untersucht und die Ergebnisse wurden einem altersgematchten Normalkollektiv ($n = 45$) gegenübergestellt.

Es zeigte sich bei trockener AMD und bei feuchter AMD ein signifikanter Abfall der zentralen CFF. Die Unterschiede betragen bei trockener AMD für die CFF-Rot 1,3 Hz ($p = 0,025$), für die CFF-Grün 1,4 Hz ($p = 0,053$) und für die CFF-Blau 2,1 Hz ($p = 0,012$). Bei feuchter AMD betragen die mittleren Differenzen zum Normalkollektiv für die CFF-Rot 2,3 Hz ($p = 0,012$) für die CFF-Grün 3,3 Hz ($p = 0,001$) und für die CFF-Blau 2,9 Hz ($p = 0,004$).

Die zentrale CFF viel gegenüber der peripheren CFF ab. Ein Vergleich der Differenz zwischen der CFF-Rot und der CFF-Rot10 zeigt nur zwischen Normalkollektiv und der Gruppe mit trockener AMD einen Unterschied von 1,0 Hz ($p = 0,024$). Bei feuchter AMD konnte kein signifikantes Ergebnis erzielt werden (1,3 Hz, $p = 0,128$).

Ein Vergleich der CFF-Differenzen zwischen den Farben Rot, Grün und Blau konnte bei trockener AMD keine Unterschiede nachweisen. *Die CFF-Grün fiel bei exsudativer AMD signifikant stärker ab als die CFF-Rot ($p = 0,030$).*

Ein Vergleich von Patienten mit trockener AMD und gutem Visus, sowie ein Vergleich von Patienten mit trockener und Patienten mit feuchter AMD mit reduziertem Visus zeigte keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte. Wie in der Literatur beschrieben zeigte sich eine

lineare Abnahme der CFF mit dem Alter. Für die CFF-Grün und CFF-Blau erreicht diese Beobachtung sowohl im Normalkollektiv als auch bei den Patienten Signifikanzniveau. Insgesamt zeigte sich die CFF als robust gegen den Einfluss der Erkrankung an AMD, die mittleren Differenzen zwischen Normalkollektiv und AMD Patienten waren stets kleiner als die Standardabweichungen, so dass sich die CFF nicht für die Diagnostik der AMD eignet.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 119(2001) 1417-1436.
- [2] Bach M, Kellner U. Elektrophysiologische Diagnostik in der Ophthalmologie. *Ophthalmologie* 97(2000) 898-920
- [3] Bonastre J, Le Pen C, Anderson P, Ganz A, Berto P, Berdeaux G. The epidemiology, economics and quality of life burden of age-related macular degeneration in France, Germany, Italy and the United Kingdom. *The European Journal of Health Economics* 3(2002) 94-102
- [4] Ciulla T, Harris A, Martin B. Ocular perfusion and age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 79(2001) 108-115
- [5] Ciulla T, Harris A, Chung H. Color doppler imaging discloses reduced ocular blood flow velocities in non-exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 128(1999) 75-80
- [6] Curcio CA, Allen KA, Sloan KR, Lerea CL, Hurley JB, Klock IB, Milam AH. Distribution and morphology of human cone photoreceptors stained with anti-blue opsin. *J. Comp. Neurol.* 388(1997) 507-525
- [7] Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor Loss in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vic Sci* 37(1996) 1236-1249
- [8] Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol.* 292(1990) 497-523

- [9] Eisner A, Fleming SA, Klein ML, Mauldin WM. Sensitivities in older eyes with good acuity: Eyes whose fellow eye has exudative AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 11(1987) 1832-1837.
- [10] Eisner A, Klein ML, Zilis JD, Watkins MD. Visual Function and Subsequent Development of Exudative Age- Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vic Sci* 33(1992) 3091-3102
- [11] Falsini B, Riva CE Logean. Flicker-evoked changes in human optic nerve blood flow: Relationship with retinal neural activity. *Invest Ophthalmol Vic Sci* 43(2002) 2309-2316
- [12] Feeney-Burns L, Berman ER, Rotman H. Lipofuscin of human retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 90 (1980)783-791
- [13] Granit R, Harper P. Comparativ studies on the peripher and central retina. II. Synaptic reactions in the eye. *Am Physiol* 95(1930) 211-228
- [14] Haegerstrom-Portnoy G, Brown B. Twocolor increment thresholds in early agerelated maculopathy. *Clin Vis Sci* 4(1989) 165-172
- [15] Hagstrom SA, Neitz J, Neitz M. Variations in cone populations for red-green color vision examined by analysis of mRNA. *Neuroreport* 9(1998) 1963-1967
- [16] Holz FG, Schütt F, Pauleikoff D, Bird AC. Pathophysiologie
In: Altersabhängige Makula-Degeneration
Holz FG, Pauleikhoff D, Spiade RF, Bird AC. Springer, München 2(2003)33-49
- [17] Hopkins J, v Rückmann A, Fritzsche FW, Bird AC. Fundus autofluorescence in age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vic Sci* 37(1996) 114-119
- [18] Johnson CA. Flicker Perimetry. International Perimetric Society. Source URL:
<http://webeye.ophth.uiowa.edu/ips/PerimetryHistory/flicker>
- [19] Kaufman PL, Alm Albert (2003): Adler's Physiology of the eye clinical application, Mosby tenth edition

- [20] Kiryu J., Asrani Shahidi M, Mori M, Zeimer R. Local response of the primate retinal microcirculation to increased metabolic demand induced by flicker. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36(1995) 1240-1246
- [21] Kokoschka S. Grundlagen der Lichttechnik Vorlesungsskript. Universität Karlsruhe (TH) Lichttechnisches Institut, Karlsruhe (2003)
- [22] Kotliar KE, Vilser W, Nagel E, Lanzl IM. Vessel reaction in response to chromatic flickering light. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 242(2004) 377-92
- [23] Lachenmayer BJ. The role of temporal threshold criteria in psychophysical testing in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 5(1994) 58-63
- [24] Lachenmayr BJ, Gleissner M. Flicker perimetry resists retinal image degradation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 33(1992) 3539-3542
- [25] Lachenmayr BJ, Kojetinsky S, Ostermaier N, Angstwurm K, Vivell PM, Schaumberger M. The Different Effects of Aging on Normal Sensitivity in Flicker and Light-Sense Perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35(1994)2741-2748
- [26] LaCour M. The Retinal Pigment Epithelium
In: Adler's Physiologie of the eye, clinical application
Kaufman PL, Alm A. Mosby, St. Louis, Missouri 10(2003) 348-357
- [27] Lovie-Kitchin J, Feigl B. Assessment of age-related maculopathy using subjektive vision tests. *Clin Exp Optom* 88(2005) 292-303
- [28] Mayer MJ, Spiegler SJ, Ward B, Glucs A, Kim C. Mid-frequency Loss of Foveal Flicker Sensitivity in Early Stages of Age-Related Makulopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33(1992) 3136-3142
- [29] Mayer MJ, Spiegler SJ, Ward B, Glucs A, Kim C. Foveal Flicker Sensitivity Discriminates ARM-Risk from Healthy Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33(1992) 3143-3149

- [30] Mayer MJ, Ward B, Klein F, TalcottXB, Dougherty RF, Glucs A. Flicker Sensitivity and Fundus Appearance in Pre-Exudative Age-Related Maculopathy. *Invest Ophthalmol Vic Sci* 35(1994) 1138-1149
- [31] McKendrick AM, Johnson CA. Temporal properties of vision
In: Adler's Physiologie of the eye, clinical application
Kaufman PL, Alm A. Mosby, St. Louis, Missouri 10(2003) 511-530
- [32] Michelson G, Patzelt A, Harazny J. Flickering light increases retinal blood flow. *Retina* 3(2002) 336-343
- [33] Mitchell P, Wang JJ, Foran S, Smith W. Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 109(2002) 1092-1097
- [34] Mukesh BN, Dimitrov PN, Leikin S, Wang JJ, Mitchel P, McCarty CA, Taylor HR. Five year incidence of age-related maculopathy: The Visual Impairment Projekt. *Ophthalmology* 111(2004) 1176-1182
- [35] Neetens A, Van den Ende P. Foveal flicker-fusion frequencies: a simple, new apperatus (4F). *Greafe's Arch Clin Ophthalmol* 230(1992) 358-361
- [36] Norren DV, Vos JJ. Spectral transmission of the human ocular media. *Vision Res* 14(1974) 1237-1244
- [37] Pauleikhoff D, Zuels S, Sheraida G, Bird AC. Correlation between biochemical composition and fluorescein binding of deposits in Bruch's membrane. *Ophthalmology* 99(1992)1548-1553
- [38] Phipps JA, Dang TM, Vingrys AJ, Guymer RH. Flicker Perimetry Losses in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vic Sci* 45(2004) 3355-3360
- [39] Roehrig WC. The Influence of Area on the Critical Flicker-Fusion Threshold. *The Jurnal of Psychology* 47(1959) 317-330

- [40] Ronan S, Nusinowitz S, Swaroop A, Heckenlively JR. Senile panretinal cone dysfunction in age-related macular degeneration (AMD): A report of 52 AMD patients compared to age-matched controls. *Trans Am Ophthalmol Soc* 104(2006) 232-240
- [41] Roorda A, Williams DR. The arrangement of the three cone classes in the living human eye. *Nature* 397(1999) 520-522
- [42] Rovamo J, Raninen A. Critical flicker frequency as a function of Stimulus area and luminance at various eccentricities in human cone vision: a revision of Granit-Harper and Ferry-Porter laws. *Vision Res* 24(1984) 1127
- [43] SirDuke-Elder S. Single and intermittent stimulation, Intermittent stimulation: Flicker
In: *System of Ophthalmology: The Physiology of the eye and vision*. SirDuke-Elder S., London, Henry Kimpton 4(1968) 591-602
- [44] Wu SM. Intracellular light response and synaptic organization of the vertebrate retina
In: *Adler's Physiologie of the eye, clinical application*
Kaufman PL, Alm A. Mosby, St. Louis, Missouri 10(2003) 422-438
- [45] Zrenner E, Seelinger MW, Reinhard J. Funktionsprüfungen der Makula
In: *Altersabhängige Makula-Degeneration*
Holz FG, Pauleikhoff D, Spiade RF, Bird AC. Springer, München 2(2003) 111-120

9 Abkürzungsverzeichnis

AMD - Altersabhängige Makuladegeneration

CFF - Critical flicker fusion frequency, Flimmerverschmelzungsfrequenz

CFF-Blau - Flimmerverschmelzungsfrequenz bei der Signalfarbe Blau

CFF-Grün - Flimmerverschmelzungsfrequenz bei der Signalfarbe Grün

CFF-Grün-Blau - Differenz der CFF-Grün und der CFF-Blau

CFF-Rot - Flimmerverschmelzungsfrequenz bei der Signalfarbe Rot

CFF-Rot10 - Flimmerverschmelzungsfrequenz bei der Signalfarbe Rot bei 10° Exzentrizität

CFF-Rot-Rot10 - Differenz des zentralen und des bei 10° gemessenen CFF-Wertes

CFF-Rot-Blau - Differenz der CFF-Rot und der CFF-Blau

CFF-Rot-Grün - Differenz der CFF-Rot und der CFF-Grün

CNV - Choroideale Neovaskularisationen

ERG - Elektroretinogramm

FLA - Fluoreszenzangiografie

GE - Gruppe aus Vorversuch 2 zur Messung der CFF-Rot und der CFF-Rot10

GF - Gruppe Vorversuch 2 zur Messung der CFF der Signalfarben Rot, Grün und Blau

H1, H2.. - Sachhypothese

MW - Mittelwert

LED - Light Emitting Diode

OCT - Optische Kohärenztomografie

PDT - Photodynamische Therapie

RPE - Retinales Pigmentepithel

SD - Standardabweichung

VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor

10 Abbildungsverzeichnis

2.1	Flimmerverschmelzungsfrequenz als Funktion der Exzentrizität im temporalen Gesichtsfeld	8
2.2	Abnahme der CFF mit dem Alter	9
2.3	Unterschied zwischen zeitlicher Kontrastsensitivität und kritischer Flimmerverschmelzungsfrequenz	12
4.1	Räumliche Anordnung des Versuchsaufbaus	17
4.2	Flimmermodus	17
4.3	Relative spektrale Hellempfindlichkeit	18
4.4	Frequenzgenerator	19
4.5	Benutzeroberfläche der Steuerungssoftware	19
4.6	Ergebnisse des ersten Vorversuchs	23
5.1	Histogramme mit Normalverteilungskurve für die CFF-Rot, Rot10, -Grün und Blau im Normalkollektiv	36
5.2	Streudiagramme für die CFF-Rot, CFF-Rot10, -Grün und -Blau mit Regressionsgerade zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen CFF und Alter im Normalkollektiv	37
5.3	Streudiagramme für die CFF-Rot, -Rot10, Grün und Blau mit Regressionsgerade zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen CFF und Visus im Normalkollektiv	39
5.4	Histogramme für die CFF-Rot, -Rot10, -Grün und -Blau mit Normalverteilungskurve zur Darstellung der Verteilung der CFF-Werte bei Patienten mit trockener AMD	44
5.5	Histogramme für die CFF-Rot, Rot10, -Grün und -Blau zur Darstellung der Verteilung der CFF-Werte bei Patienten mit AMD	45

5.6	Streudiagramme für die CFF-Rot, -Grün und -Blau mit Regressionsgerade zur Darstellung der Abhängigkeit der CFF vom Alter bei trockener AMD	46
5.7	Streudiagramme für die CFF-Rot, -Grün und -Blau zur Darstellung der Abhängigkeit der CFF vom Alter bei feuchter AMD	47
5.8	Streudiagramme für die CFF-Rot, -Rot10, Grün und Blau mit Regressionsgerade zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen CFF und Visus bei trockener AMD	48
5.9	Streudiagramme für die CFF-Rot, -Rot10, Grün und Blau mit zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen CFF und Visus bei feuchter AMD	50
5.10	Ergebniszusammenfassung der Tabellen 5.1, 5.2 und 5.3	51
5.11	Boxplot zur Gegenüberstellung der intraindividuellen Differenz der CFF-Rot und der CFF-Rot10	54
5.12	Mittelwerte der intraindividuellen Farbunterschiede für CFF-Rot minus CFF-Grün und CFF-Rot minus CFF-Grün	57
5.13	Boxplot zur Gegenüberstellung der Ergebnisse gesunder und an trockener AMD erkrankter Augen mit einem Visus von mindestens 0,6	60
5.14	Boxplot zur Gegenüberstellung von Patienten mit trockener AMD und Patienten mit feuchter AMD bei einem Visus von 0,2 bis 0,5	62
6.1	Abfall der temporalen Kontrastsensitivität bei verschiedenen Flimmerfrequenzen	69

11 Tabellenverzeichnis

4.1	Testfrequenzen	20
4.2	Mittelwerte und Standardabweichung bei 0°bis 40°Exzentrizität	23
4.3	Häufigkeiten der verschiedenen Diagnosen	26
4.4	Ergebnisse aus dem Vorversuch mit einem Visus von mindestens 0,2	27
5.1	Deskriptive Statistik zu den erhobenen CFF-Werten im Normalkollektiv	34
5.2	CFF-Werte bei Patienten mit trockener AMD	41
5.3	CFF-Werte bei Patienten mit feuchter AMD	43
5.4	Ergebnisdarstellung für den Vergleich von Normalkollektiv und Patienten mit trockener AMD	53
5.5	Ergebnisdarstellung für den Vergleich von Normalkollektiv und Patienten mit feuchter AMD	53
5.6	Ergebnisdarstellung für den Vergleich des Unterschieds von zentraler und peripherer CFF zwischen Normalkollektiv und Patienten mit trockener AMD	55
5.7	Ergebnisdarstellung für den Vergleich des Unterschieds von zentraler und peripherer CFF zwischen Normalkollektiv und Patienten mit feuchter AMD	55
5.8	Ergebnisdarstellung für die intraindividuellen Farbunterschiede bei trockener AMD	58
5.9	Ergebnisdarstellung für die intraindividuellen Farbunterschiede bei feuchter AMD	58
5.10	Ergebnisdarstellung für den Vergleich zwischen Normalkollektiv und Patienten mit trockener AMD, jeweils mit einem Visus von mindestens 0,6	61
5.11	Ergebnisdarstellung für den Vergleich zwischen Patienten mit trockener AMD und Patienten mit feuchter AMD mit Visus von 0,2 bis 0,5	63