

Aus der Universitäts-Augenklinik Tübingen

Abteilung Augenheilkunde II

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. E. Zrenner

Anwendung der
Kumulativen Defekt Kurve (Behé Kurve)
in der Pupillenperimetrie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der

Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorlegt von

Alencar Sulzbacher

aus Soledade (Bela Vista)-RS/Jaciara-MT

Brasilien

2004

Meiner Familie gewidmet

Dekan: Professor Dr. G. D. Claussen

- 1. Berichterstatter: Professor Dr. Helmut Wilhelm
- 2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. T. Schlotte

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8		
1.1	Die Pupille	8		
1.1.1	Muskulatur und Innervation	8		
1.1.2	Pupillenweite	11		
1.1.2.1	Einstellung der Weite	12		
1.1.2.2	Einfluss von Alter, Geschlecht und Augenfarbe	13		
1.2	Netzhaut	13		
1.2.1	Funktionelle Anatomie	13		
1.2.1.1	Photorezeptoren	14		
1.2.1.2	Rezeptive Felder	14		
1.2.1.3	Ganglienzellen	15		
1.2.2	Adaptation	15		
1.2.3	Pupillomotorische Empfindlichkeit	16		
1.2.3.1	Pupillomotorische Schwelle	16		
1.2.3.2	Überschwellige Reize	17		
1.2.3.3	Spektrale Empfindlichkeit	18		
1.3	Pupillenlichtreaktion	18		
1.3.1	Afferenter Schenkel	19		
1.3.2	Mittelhirn und Efferenz	19		
1.3.2.1	Prälektale Kerngebiete	22		
1.3.3	Kortikaler Einfluss	24		
1.3.4	Zeitlicher Verlauf	26		
1.3.5	Variabilität	28		
1.4	Weitere Pupillenreaktionen	28		
1.5	Pupillenstörung	29		
1.5.1	Afferente Störungen	29		
1.5.2	Störung im Mittelhirn	31		
1.5.3	Efferente Störungen	32		
1.6	Pupillographie	33		
1.6.1	Pupillenperimetrie / Pupillenkamperimetrie	35		
1.7	Die kumulative Defektkurve (Bebió-Kurve)	37		
1.8	Ziel dieser Arbeit	38		
1.8.1	Zu den sekundären Zielvariablen gehören	38		
2	Material und Methoden	39		
2.1	Untersuchungsapparat	39		
2.1.1	Allgemein	39		
2.1.1.1	Personalcomputer	40		
2.1.1.2	Darbiungsmonitor	41		
2.1.1.3	Abschirmvorrichtung	41		
2.1.1.4	IR-Kamera	41		
2.1.1.5	Fixationskontrollmonitor	42		
2.1.2	Messparameter	43		
2.1.2.1	Einheit für die Reiz- und Umfeldleuchtichte	43		
2.1.2.2	Untersuchungseinheit	43		
2.1.2.3	Lichtreizdarbietung	44		
2.1.2.4	Stimuluseigenschaften	46		
2.1.2.5	Stimulusanordnung	46		
2.1.2.6	Hintergrundleuchtichte	50		
2.1.3	Messprotizip	50		
2.1.3.1	Auswertung der Pupillogramme	50		
2.2	Probanden	56		
2.2.1	Allgemein	56		
2.2.1.1	Zielpopulation	56		
2.2.1.2	Anzahl	56		
2.2.1.3	Alter	56		
2.2.1.4	Geschlecht	57		
2.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	57		
2.2.2.1	Ausschlusskriterien aus der Eigenanamnese	57		
2.2.2.2	Ausschlusskriterien aus der Augenanamnese	57		
2.2.2.3	Ausschlusskriterien aufgrund der erhobenen Untersuchungsbefunde	58		
2.2.3	Anamnese und Untersuchung	58		
2.2.3.1	Anamneseerhebung vor den Versuchen	58		
2.2.3.2	Allgemein-ophthalmologische Untersuchung vor den Experimenten	59		
2.2.4	Datenvorbereitung und Auswertung	60		
2.2.4.1	Protokolldatei	60		
2.2.4.2	Protokollblatt	60		
2.2.5	Ablauf der Untersuchung	62		
2.2.5.1	Messbedingungen	63		
2.2.5.2	Untersuchungsablauf	64		
2.2.5.3	Subjektive Fixationseinschätzung durch den Untersucher	64		
2.2.5.4	Untersuchungsdauer	65		
2.3	Die kumulative Defektkurve (Bebió-Kurve)	65		
2.4	Auswertung und Statistik	66		
3	Ergebnisse	67		
3.1	Pilotstudie	67		
3.1.1	Ausschlusskriterien	67		
	Ursache	67		
3.1.2	Alter und Geschlecht der Probanden	67		
3.1.3	Ophthalmologischer Befunde	68		
3.1.3.1	Visus	68		
3.1.3.2	Refraktionsfehler	68		
3.1.3.3	Räumliches Sehvermögen	69		
3.1.3.4	Farbtest (nach Ishihara)	69		
3.1.3.5	Augenstellung	69		
3.1.3.6	Befunde der Spaltlampe mikroskopie	70		
3.1.3.7	Befunde der Ophthalmoskopie	70		
3.1.3.8	Ergebnisse der Applanationstomometrie	71		
3.1.4	Untersuchungsdauer	71		
3.1.5	Pupillenuntersuchung	72		
3.1.6	Subjektive Fixationseinschätzung durch Untersucher	72		
3.1.7	Individuelle Unterschiede	73		
3.2	Krankhafte Gesichtsfeldveränderungen	76		
4	Diskussion	89		

4.1	Allgemein	89
4.2	Messapparatur	89
4.2.1	Eigenschaften des Darbietungsmonitors	90
4.2.2	Hintergrundleuchte	91
4.2.3	Reizdauer	91
4.2.4	Stimuluseigenschaften	92
4.2.5	Stimulusanordnung	93
4.3	Probanden	93
4.3.1	Rekrutierung und Auswahl des Probandenkollektivs	93
4.3.2	Alter und Geschlecht	94
4.3.3	Untersuchungsbefunde	95
4.3.4	Fixationskontrolle	96
4.4	Durchführung der Messungen	97
4.4.1	Untersuchungsdauer	97
4.4.2	Ermüdungstendenz im Verlauf der Untersuchungen eines Tests	97
4.5	Messung und Auswertung der Pupillenreaktion	98
4.5.1	Pupillomotorisches Gesichtsfeld	98
4.5.2	Probleme bei der Messung	98
4.6	Pupillenweite	98
4.7	Anwendung der kumulativen Defektkurve (Behé-Kurve) auf Gesichtsfeldausfälle von 10 Patienten	100
5	Zusammenfassung	102
6	Literatur	104
7	Danksagung	121
8	Lebenslauf	123

Abkürzungsverzeichnis

µm.	Mikrometer
cd/m ²	candela pro Quadratmeter
CGL	Corpus geniculatum laterale
cm.	Zentimeter
cm ²	Zentimeter pro Quadratmeter
CT	Computer Tomographie
Dpt.	Dioptrie
EW	Nucleus Edinger-Westphal (vegetativer Subnucleus N III)
GABA	Gamma-aminobuttersäure
Hz	Hertz
LA	Linkes Auge
Log	Logarithmus
LUE	Lichtunterschieds-Empfindlichkeit
m.	Meter
Mio.	Millionen
mm	Millimeter
ms.	Millisekunden
N III	Nervus oculomotorius - dritter Hirnnerv
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
nm.	Nanometer
NMR	Nuclear Magnetic Resonance, Kernspintomographie
PLR	Pupillenlichtreaktion
PON	Nucleus olivaris praectalis
RA	Rechtes Auge
RAPP	Relativer Affirenter Pupillendefekt
v.v.	Venen
ZNS	Zentrales Nerven System

1 Einleitung

1.1 Die Pupille

Die Iris ist der vordere Teil der Gefäßhaut oder Uvea. Sie ist flach oder leicht nach vorne gewölbt. Die Iris bedeckt teilweise die Linse und lässt eine runde Öffnung, die Pupille, frei. Ihre wichtigsten Aufgaben sind Regulierung des Lichteinfalls (Blende), Blut-Kammervasserschranke, Immunabwehr, „Auslauschschutz“ bei perforierenden Verletzungen sowie die Erhöhung der Tiefenschärfe beim Blick in die Nähe, indem durch Pupillerverengung eine Randstrahlenausblendung erfolgt. An der Blendenwirkung sind die Irismuskeln und das Pigmentepithel beteiligt.

Genaugenommen handelt es sich hierbei um Bewegungen der Iris, wofür zwei antagonistisch wirkende glatte Muskeln (M. dilatator und sphincter pupillae) zur Verfügung stehen. Die Pupille befindet sich nicht exakt in der Mitte der Irissehne, sondern leicht nach nasal oben versetzt. Die Form ist nicht richtig rund sondern leicht ellipsoid, in Dunkelheit ist die große Achse vertikal und in Helligkeit horizontal (Wyatt, 1995).

1.1.1 Muskulatur und Innervation

Verantwortlich für die Pupillenbewegungen ist die Binnemuskulatur der Iris. Der M. dilatator pupillae wird sympathisch innerviert (Noradrenalin an α -1 Rezeptoren) und besteht aus hauptsächlich radial angeordneten Myoepithelzellen. Diese bilden in den äußeren zwei Dritteln der Iris ein feines Netzwerk. Der M. sphincter pupillae ist im Vergleich kräftiger. Er umschließt im inneren Drittel der Iris als etwa 1 mm breiter Ringmuskel den Pupillenrand.

Beide Muskeln sind ineinander verweben. Der Sphinkter wird muskarinerg parasympathisch (Acetylcholin) innerviert, daneben findet man adrenerge β -2 Rezeptoren, deren Aufgabe nicht klar ist, sonst würden β -Blocker ja die Pupille verengen. Um zum Parasympathicus antagonistisch zu wirken, ist ihre Zahl viel zu gering (Wilhelm, 1991).

Die sympathische Bahn, die für die Innervation des M. dilatator pupillae zuständig ist, hat ihren Ursprung im posterolateralen Teil des Hypothalamus (1. Neuron) und zieht im ZNS abwärts bis zum Centrum ciliospinale im Rückenmarkseitenhorn auf Höhe des 8. Zervikalsegmentes bis zum 2. Thorakalsegment. Dort erfolgt die Umschaltung auf das zweite Neuron, das aus dem Vorderhorn austritt und im Halsteil des sympathischen Grenzstrangs zum Ganglion cervicale superius zieht.

Hier findet die Umschaltung auf das dritte Neuron, das postganglionäre Neuron, im Verhältnis 1:15 (Wilhelm, 1991) statt. Im Plexus caroticus interna gelangen die Fasern bis zum Sinus cavernosus und treten als Radix sympathica durch die Fissura orbitalis superior in die Orbita ein. Sie durchziehen ohne Umschaltung das Ganglion ciliare und treten als Nervus ciliaris breves et longi in den Bulbus oculi ein, um zur Pupille zu gelangen, wo sie Synapsen am M. dilatator pupillae bilden. Auch am M. sphincter pupillae finden sich, wie erwähnt, wenige adrenerge Rezeptoren.

Die parasympathische Innervation des Pupillensphinkters hat ihren Ursprung im vegetativen Ncl. Oculomotorius accessorius im oberen Mittelhirn, ventral dem zentralen Höhlengraus. Dieser wird durch übergeordnete Zentren, hauptsächlich dem Praetectum, beeinflusst (vgl. 1.3.2). Der Nebenkern des N. Oculomotorius lässt sich weiter unterteilen in den Edinger-Westphal-Kern (EW), den Anteromedian-Kern (Perlia-Kern). Die funktionelle Rolle der einzelnen Unterkerne ist noch unklar (Miller, 1985; Clarke et al., 1985). Im Folgenden wird der EW vereinfachend als zuständig für die parasympathische Pupilleninnervation beschrieben. Er liegt dem Hauptkern dorso-rostral an, hat einen paarigen und einen unpaarigen Anteil und besteht aus relativ kleinen Zellen (Kahle et al., 1991; Mayr, 1995).

Die parasympathischen Fasern aus dem EW treten mit dem N. oculomotorius in der Fossa interpeduncularis aus dem Gehirn aus und ziehen von dort durch die Fissura orbitalis superior in die Orbita. Im N. oculomotorius sind die parasympathischen Fasern bis auf Höhe des Sinus cavernosus oberflächlich nasal angeordnet.

Nach Eintritt in die Orbita laufen sie mit dem unteren Ast des N. oculomotorius mit und zweigen dann ab zum Ganglion ciliare. Dort erfolgt die Umschaltung auf das postganglionäre Neuron. Gemeinsam mit den sympathischen Fasern treten die postganglionäre Neurone als N. Ciliare breves in den Bulbus ein. Neben dem Sphinkter wird noch der Ziliarmuskel parasympathisch innerviert.

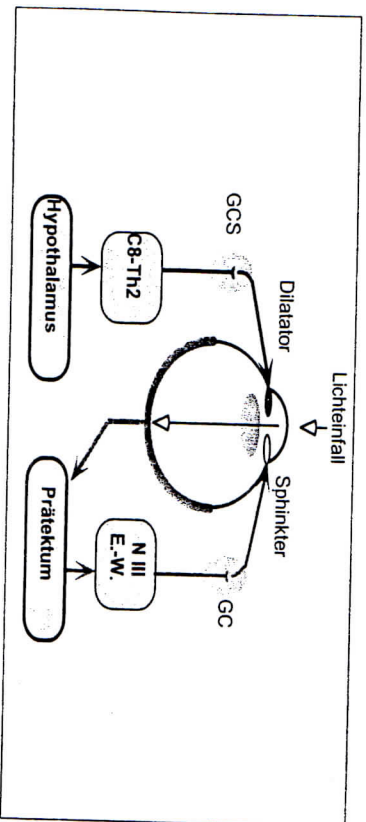


Abb. 1: Pupillenregelkreis als Zusammenspiel von Sympathicus und Parasympathicus. (GCS: Ganglion cervicale superior, GC: Ganglion ciliare, C8-Th2: Ziliospinales Zentrum, N III (E-W): Edinger-Westphal-Kern des N. oculomotorius; modif. nach Eysel, 1995).

Der M. dilatator pupillae scheint aufgrund seiner Schwäche an der Pupillenerweiterung allenfalls mitbeteiligt zu sein: bei Ausfall der sympathischen Innervation des Dilator ist die Redilatation nach einer Lichtreaktion abgeschwächt, aber dennoch vorhanden, ebenso wie die Pupille sich auf psychosensorische Stimuli (Erschrecken, Euphorie, Schmerz) weiterhin erweitern kann (Wilhelm, 1991).

Die Pupillenerweiterung wird hauptsächlich durch Hemmung der EW und der damit verbundenen Erschlaffung des Sphinkters hervorgerufen (Loewenfeld, 1993). Diese Hemmung kann natürlich durch eine sympathotone Lage des Vegetativums ausgelöst werden, wie sich etwa in der Pupildilatation auf erwähnte psychosensorische Stimuli zeigt. Der mit dem limbischen System (Emotionen u.a.) assoziierte Hypothalamus stellt

die höchste vegetative Instanz dar und hemmt als Ursprungsort sympathischer Impulse regulierend den parasympathischen EW.

Die Redilatation der Pupille nach einer Lichtreaktion erfolgt hauptsächlich durch bei enger werdender Pupille schwindenden retinalen Input sowie durch gegenregulatorische zentrale Hemmung der EW.

Für den Mechanismus der Pupilllichtreaktion (PLR) kann man den Dilator also vernachlässigen. Der Sympathicus scheint im Zusammenspiel mit dem Parasympathicus vielmehr der Einstellung der Pupillengrundweite zu dienen, die einerseits die Einstellung auf die momentane Umfeldhelligkeit widergespielt, andererseits aber Ausdruck des vegetativen Grundtonus ist (Heller et al., 1990). Durch den sympathischen Anteil wird die maximale Pupillenweite bestimmt, die bei Hemmung der EW erreicht werden kann. So findet sich beispielsweise beim Horner-Syndrom eine enge Pupille, die aber auf Licht reagiert (Eysel, 1995).

1.1.2 Pupillenweite

Als Pupillenweite wird üblicherweise die Weite der Eintrittspupille angegeben. Sie beträgt bei maximaler Kontraktion etwa 1,5 mm, bei maximaler Dilatation 8 mm.

Bei anhaltendem Stress finden sich dagegen wieder kleinere Pupillen (Karlsen und Seif, 1979), was wohl Ausdruck der nachlassenden zentralen Hemmung der parasympathischen Kerngebiete im körperlichen Erschöpfungszustand ist. Bei Müdigkeit nimmt die durchschnittliche Pupillenweite ab. Es treten charakteristische Erndungswellen im Dunkeln auf, wobei die Oszillationen im niedrigen Frequenzbereich ($\leq 0,8$ Hz) stark zunehmen. Die Amplituden der Spontamoszillationen werden bei Müdigkeit, als Zeichen nachlassender zentraler Hemmung des EW, größer (Yoss et al., 1970; Wilhelm et al., 1996 a; Liehstein und Johnson, 1993).

1.1.2.1 Einstellung der Weite

Auch unter Normalbedingungen, wenn die Beleuchtung des Auges konstant bleibt, schwingt die Pupille mit einer Frequenz von 2-3 Hz. Im Dunkeln nimmt die Amplitude dieser Schwingungen zu. Bei sorgfältiger Analyse ist eine Frequenz von etwa 1 Hz und die Amplitude von weniger als 0,3 mm zu beobachten (Wilhelm et al., 1996 a). Die spontanen Oszillationen sind ebenfalls Ausdruck des Lichtreflexregelkreises (Abb. 1), der die Einstellung eines dynamischen Gleichgewichtes zwischen Sphinkter und Dilator bewirkt.

Im Dunkeln erweitern sich die Pupillen in zwei Phasen und haben innerhalb von wenigen Minuten ihre maximale Weite erreicht (Alexandridis, 1971). Die Grundweite der Pupille ist abhängig von der Summe des Lichts, das in beide Augen fällt (vgl. auch 1.3). Die prätektalen Kerngebiete, welche die Afferenzen empfangen, projizieren sowohl auf den ipsi- als auch auf den kontralateralen EW. Durch diese Überkreuzung im Mittelhirn ist immer eine etwa gleiche Pupillenweite in beiden Augen gewährleistet.

Eine ungleiche Pupillenweite beider Augen nennt man Anisokorie. Dies kann Ausdruck einer efferenten Pupillenstörung sein (vgl. 1.5.3). Da der Pupillenregelkreis nicht immer exakt ausbalanciert ist, sind bei genauer Messung sehr oft subtile Anisokorien bei jedem Individuum feststellbar. Diese physiologische Anisokorie ist mit bloßem Auge ab etwa 0,4 mm Seitendifferenz zu erkennen. Etwa 40% der Normalbevölkerung haben zu irgendeinem Zeitpunkt eine Anisokorie $\geq 0,4$ mm. Bei Untersuchung zu einem bestimmten Zeitpunkt (Querschnittstudie) findet sich bei bis zu 19% der Normalbevölkerung eine Seitendifferenz von $\geq 0,4$ mm (Lam et al., 1987, Loewenfeld, 1977). Selbst eine Anisokorie von ≥ 2 mm muss nicht pathologisch sein (Wilhelm, 1991).

Kennzeichnend für diese physiologische Anisokorie ist das gleichbleibende Verhältnis beider Pupillen bei unterschiedlicher Helligkeit und ihre gleich schnelle Erweiterung. (Lam et al., 1996).

1.1.2.2 Einfluss von Alter, Geschlecht und Augenfarbe

Bei Säuglingen finden sich recht enge Pupillen von etwa 1,8 mm bis 5,4 mm aufgrund des hohen Parasympathikotonus in diesem Lebensalter (Izenberg et al., 1989; Roarty und Keltner, 1990). Frühgeborenen vor der 33. Schwangerschaftswoche fehlt bei weiter Pupille oft die Lichtreaktion (Izenberg et al., 1989; Robinson et al., 1990). Dies ist allerdings allein aufgrund noch unvollständiger Innervation des Sphinkters zu diesem Zeitpunkt der Fall (Lind und Schinebourne, 1972).

Im Kindesalter nimmt die Pupillenweite mit steigendem Sympathotonus allmählich zu. Die weitesten Pupillen finden sich im Alter von 10-20 Jahren. Ab der zweiten Lebensdekade nimmt die durchschnittliche absolute Pupillenweite im Dunkeln um etwa 0,04 mm pro Jahr ab (Winn et al., 1994). Von etwa 7,5 mm im Alter von 15 Jahren sinkt die durchschnittliche Weite auf 4,5 mm im Alter von 90 Jahren (Loewenfeld, 1993). Der Grund hierfür ist im nachlassenden sympathischen Tonus und in der Abnahme der zentralen Hemmung zu sehen (Korezyn et al., 1976). Eine vermehrte Rigidität der Iris spielt erst im höheren 70. Lebensjahr eine Rolle.

Geschlechtsunterschiede in der Pupillenweite werden kontrovers diskutiert (Jones, 1990; Bergamin et al., 1996; Winn et al., 1994). Durch die durchschnittlich tiefere Vorderkammer beim Mann müsste die männliche Eintrittspupille etwas größer wirken als die der Frau.

Ein Einfluss der Augenfarbe auf die Pupillenweite (Bergamin et al., 1996; Winn et al., 1994) ist nicht geklärt.

1.2 Netzhaut

1.2.1 Funktionelle Anatomie

Bei etwa 1 Mio. Ganglienzellen hat die Netzhaut etwa 120 Mio. Stäbchen und 6,5 Mio. Zapfen. In der fovea centralis gibt es nur Zapfen, wobei diese hier eine sehr viel größere Dichte und einen kleineren Durchmesser als in der Peripherie haben. Die größte

Stäbchendichte findet sich etwa 20° parafoveal. Sie nimmt zur Peripherie hin wieder ab (Curcio et al., 1990; Jonas et al., 1992). Ebenso nimmt die Zahl der Ganglienzellen und der zwischengeschalteten Zellen von parafoveal zur Peripherie hin ab (Curcio et al., 1990). Auf der nasalen Netzhauthälfte findet sich eine größere Dichte an Rezeptoren und Ganglienzellen als temporal.

1.2.1.1 Photorezeptoren

Eine Farbdiskrimination ist mit den Stäbchen nicht möglich. Aufgrund ihrer höheren Lichtempfindlichkeit sind die Stäbchen beim Dämmerungs- und Nachsehen aktiv (skotopisches Sehen).

Die Pigmente der drei Zapfentypen haben ihr Absorptionsmaximum bei etwa 440 nm (Blau-/K-Zapfen), 530 nm (Grün-/M-Zapfen) und 565 nm (Rot-/L-Zapfen). Außer Heiligkeitsruten können noch Sättigung und Farbton unterschieden werden. Die Zapfen antworten bei Reizung schneller als die Stäbchen, allerdings ist ihre Empfindlichkeit geringer (photopisches Sehen). Daher besteht bei Leuchtdichten unter 10-2 cd/m² ein physiologisches Zentralskotom. Der K-Zapfen ist empfindlicher als die beiden anderen Zapfen und fehlt in der Fovea fast vollständig (Eysel, 1995).

1.2.1.2 Rezeptive Felder

Die Konvergenz der retinalen Neurone auf die Ganglienzelle stellt die Grundlage der Aufteilung der Netzhaut in rezeptive Felder dar. Hierbei sind die Zapfen über die Zapfenbipolaren direkt an die Ganglienzelle angeschlossen. Signale der Stäbchenbipolaren gelangen über die stäbchenamakrinen Zellen zu den Zapfenbipolaren und nehmen dann denselben Weg zentralwärts wie die Zapfensignale.

Bei Zapfensehen wird die Stäbchenantwort unterdrückt, indem von den Zapfen erregte

dopaminerge, amakrine Zellen die Stäbchenamakrinen hemmen. Wird die Lichtwahrnehmung des Zapfensystems unterschritten, fällt diese Hemmung weg (Eysel, 1995). Die Größe der rezeptiven Felder nimmt zur Peripherie hin zu. Für den

Pupilllichtreflex nimmt man größere rezeptive Felder an als für die sensorische Wahrnehmung (Loewenfeld, 1993).

1.2.1.3 Ganglienzellen

Die Ganglienzellen sind spezialisiert und lassen sich in drei Zellklassen unterteilen, das magnozelluläre (M), das parvozelluläre (P) und -bei der Katze- das W-System. Den W-Zellen entsprechende Ganglienzellen („W-Analoga“ oder C-Zellen) konnten ebenfalls für den Primaten, also auch Menschen, gezeigt werden. (Zilles und Rehkämper, 1994; Eysel, 1995).

Das M-System (10% der Ganglienzellzahl) ist für das Tiefen- und Bewegungsssehen zuständig und reagiert phasisch.

Das P-System (80% der Ganglienzellen) ist mehr zu hoher räumlicher Auflösung, zur Formanalyse sowie zum Farbssehen fähig, wobei die Reaktion tonisch ist. Beide Systeme projizieren getrennt zu unterschiedlichen, spezialisierten Arealen der Sehrinde (Eysel, 1995). Daneben bestehen Verbindungen zum Mittelhirn, wobei vor allem die M-Fasern mit den Colliculi superiores (Augenbewegungen) verschaltet sind. Einige P-Fasern ziehen zu den Colliculi superiores und die Area praetectalis (Zilles und Rehkämper, 1994).

Die W-Analoga (ca. 10% der Ganglienzellzahl) reagieren ebenfalls auf Bewegung, aber auch tonisch auf großflächige Lichtreize (Zilles und Rehkämper, 1994).

1.2.2 Adaptation

Nach vorangegangener Helladaptation steigt die Lichtunterschiedsempfindlichkeit (LUE) der Netzhaut im Verlauf der Dunkeladaptation an.

Die Lichtwahrnehmungsschwelle sinkt in der ersten Minuten sehr schnell, dann weniger schnell, was dem Mechanismus der Zapfenadaptation entspricht. Die Fähigkeit zur zeitlichen Summation verlieren die Zapfen allerdings schon im Laufe der ersten Minute

der Dunkeladaption. Nach etwa 6-8 Minuten steigt die retinale Empfindlichkeit wieder abrupt an (Kohlrausch-Knick). Für eine Helladaption benötigt das dunkeladaptrierte Auge je nach Helligkeit mehrere Minuten. Dies geschieht durch **Abnahme der Schärfstoffkonzentration (Ausbleichung) und durch Abnahme der räumlichen Summation** (Silbermagl und Despopoulos, 1991).

1.2.3 Pupillomotorische Empfindlichkeit

Die pupillomotorische Erregbarkeit der Netzhaut nimmt analog der Lichtempfindlichkeit im Laufe der Dunkeladaption zu; in der ersten 200 ms der Dunkeladaption scheint eine diskrete Erhöhung der pupillomotorischen Schwelle stattzufinden (Alexandridis, 1971).

Die pupillomotorische Empfindlichkeit einzelner Netzhautbereiche lässt sich entweder durch Bestimmung der pupillomotorischen Schwelle oder durch den Vergleich der Reaktionen auf überschwellige Reize prüfen (Hong et al., 2001).

1.2.3.1 Pupillomotorische Schwelle

Als pupillomotorische Schwelle wird die Reizleuchtdichte bezeichnet, bei welcher auf über 50% der dargebotenen Stimuli gerade eben eine Pupillenkontraktion zu verzeichnen ist. Die Schwelle zur Auslösung einer reproduzierbaren PLR schwankt sowohl intra- als interindividuell beträchtlich und ist aufgrund der normalen Pupillenruhe nur schwer zu bestimmen (Kardon et al., 1991). Sie lässt sich unter skotopischen Bedingungen ab ungefähr einer log-Einheit über der Lichtunterschiedsschwelle beobachten (Miller, 1985) und beträgt bei Ganzfeldebeleuchtung etwa 10^{-6} cd/m² (Alexandridis, 1971). Bei photopischen Bedingungen liegt die Schwelle je nach Umfeldhelligkeit viel höher, wobei sich die Differenz zur Lichtunterschiedsschwelle verringert.

Dauer und Größe des Stimulus haben auf die pupillomotorische Schwelle einen beträchtlichen Einfluss. Dabei ist für kleine Reize (<30°) die gerade überschwellige

Reizintensität umgekehrt proportional der Reizfläche ($I \times A = \text{Konstant}$, Riccosches Gesetz).

Für Reize über 30° ist die Schwellenleuchtdichte dem Reizdurchmesser umgekehrt proportional ($I/A = \text{konstant}$, Pipersches Gesetz). Mit kleinen Stimuli ist der Unterschied zwischen pupillomotorischer Schwelle und Lichtunterschiedsschwelle deutlich größer als mit großen Stimuli (Alexandridis, 1971). Je nach Reizgröße ist in einer bestimmten Darbietungszeit die pupillomotorische Schwelle nicht mehr von der Reizdauer abhängig (zeitliche Summation), sondern nur noch von der Leuchtdichte (Alexandridis, 1971).

1.2.3.2 Überschwellige Reize

Die pupillomotorische Empfindlichkeit einzelner Netzhautbereich lässt sich auch durch Vergleich der Reaktionen auf überschwellige Reize bestimmen. Hierbei kann entweder mit der gleichen Stimulusintensität gereizt werden, wobei man die unterschiedlichen Reizantworten vergleicht, oder man ermittelt die jeweilige Stimulusintensität, die zur Auslösung einer definierten Kontraktionsamplitude notwendig ist. In vorliegender Arbeit findet die erstgenannte Methode Anwendung.

Bei überschwelliger Stimulierung stellt man fest, dass in einem bestimmten Bereich die Kontraktionsamplitude der Pupille direkt proportional der Intensität des Lichtstimulus ist (Alexandridis, 1971; Loewenfeld, 1993). Mit Reizen von 7-9 log-Einheit über der skotopischen Lichtunterschiedsschwelle erhält man die stärksten Pupillenreaktionen (Miller, 1985), danach gelangt man in den Sättigungsbereich.

Beide Methoden zur Bestimmung der pupillomotorischen Empfindlichkeit korrelieren sehr gut. In beiden Fällen spielt die Lokalisation des Lichtreizes auf der Netzhaut eine wichtige Rolle. Analog der sensorischen Empfindlichkeit ist unter skotopischen Bedingungen die pupillomotorische Empfindlichkeit der Peripherie (Stäbchen) größer als diejenige des Zentrums (Zapfen), bei photopischem (Alexandridis, 1971) und mesopischem Sehen (Kardon et al., 1991; Turtschi et al., 1994) geringer. Die nasale

Netzhaut zeigt sich empfindlicher als die temporale. Im nasal unteren Netzhautquadranten wurde die niedrigste, im temporal oberen die höchste pupillomotorische Schwelle gefunden (Kardon et al., 1991, Schmid, 1998).

1.2.3.3 Spektrale Empfindlichkeit

Die pupillomotorische Wirkung eines farbigen Lichtreizes hängt von dessen Helligkeit ab. Dabei liegt die pupillomotorische Schwelle für alle Lichtfarben etwas höher als die sensorische, wobei die beiden Empfindlichkeitskurven parallel verlaufen (Kraziel et al., 1985; Loewenfeld, 1993). Dies gilt sowohl für das skotopische als auch für das photopische Sehen.

1.3 Pupillenlichtreaktion

Die Latenzzeit bis zur Pupillenkontraktion dagegen beträgt durchschnittlich 200-400 ms (Cibis et al., 1977; Thompson, 1987). Bis die Pupille sich dann aus maximaler Ausgangsweite maximal kontrahiert hat, benötigt sie weitere 300-500 ms (Drischel, 1957). Die ins Auge einfallende Lichtmenge hängt linear von der Pupillenfläche ab ($L = \pi \cdot r^2$). Somit vermindert sich diese Lichtmenge um etwa das 16-fache, wenn sich die Pupille von einer Weite von 8 mm auf 2 mm kontrahiert. Die Muskelfasern des Sphinkters können sich um bis zu 87% verkürzen (Adler, 1959), für glatte Muskulatur einzigartig.

Die Lichtreaktion der Pupille läuft über einen Reflexbogen (Horning, 1966; Wannek, 1994; Fink et al., 1996) aus mehreren Neuronen, die verschiedene modulatorischen Einflüssen ausgesetzt sind. Von den retinalen Photosensoren verläuft der afferente Schenkel über den N. opticus und Tractus opticus ins Praeectum, dem Reflexzentrum. Dort wird die efferente, parasympathische Bahn umgeschaltet, die von den EW über das Ganglion ciliare den Pupillensphinkter erreicht.

1.3.1 Afferenter Schenkel

Dabei verläuft die Signalkette wie bei der sensorischen Wahrnehmung von den Photorezeptoren bis zur Ganglienzelle. Ob es speziell für den Lichtreflex zuständige Ganglienzellen gibt, ist nicht genau bekannt.

Die Axone der retinalen Ganglienzellen werden im N. opticus zentrifugal weitergeführt. Nach Austritt aus dem Bulbus werden sie myelinisiert und von den Hirnhäuten umgeben. Die Fasern der nasalen Netzhauthälften kreuzen im Chiasma zur Gegenseite, die Fasern der temporalen Netzhauthälften verlaufen ungekreuzt. Im Chiasma besteht wohl ein Verhältnis zwischen kreuzenden und ungekreuzten Fasern von 53:47 (Kupfer et al., 1967).

Ob die pupillomotorischen Fasern im gleichen Verhältnis kreuzen ist nicht bekannt. Sie verlaufen weiter im Tractus opticus, aus dem sie, zumindest zum Großteil, kurz vor Erreichen des Corpus geniculatus lateralis (CGL), einen Teil des Thalamus, über das Brachium colliculi superioris in die Area praectectalis des Mittelhirns abzweigen (s. Abb. 2).

Diese liegt direkt ventral und rostral der Colliculi superiores in Höhe der Commissura posterior. Ein Teil der pupillomotorischen Fasern soll aus der postgenikulären Sehbahn ins Mittelhirn abzweigen (Leydhecker, 1995). Der genaue Verlauf des afferenten Schenkels der Pupillenbahn ist bis heute nicht abschließend geklärt.

Die für das Sehen zuständigen retinalen Fasern werden im CGL umgeschaltet, um dann über die Radiatio optica in die primäre Sehrinde (V1) im Sulcus calcarinus des Okzipitalpols zu projizieren.

1.3.2 Mittelhirn und Efferenz

Die Area praectectalis besteht aus vielen Kerngebieten (1.3.2.1), wobei genaue funktionelle Unterteilungen noch nicht bekannt und hier auch nicht von praktischer

Relevanz sind. Vereinfachend werden die einzelnen Kerne unter den Oberbegriffen „Area praectectalis“ oder „prätektale Kerne“ zusammengefasst. Für die Projektion zu den EW wird die Summenprojektion aller Verschaltungen betrachtet, wobei für den **eigentlichen Lichtreflex nur eine Synapse im Praetectum existieren soll** (Hultborn et al., 1978).

Retinale Fasern gelangen nicht nur zu den ipsilateralen prätektalen Kernen, sondern wohl sogar in größerer Zahl zu den kontralateralen Kerngebieten (Hendrickson et al., 1970; Tigges und O'Steen, 1974; Carpenter und Pierson, 1973, Clarke und Gamin, 1995). Sowohl im CGL als auch in den Colliculi superiores findet eine retinotopie Abbildung der visuellen Eindrücke statt. Elektrophysiologisch lässt sich bestätigen, dass dies in rudimentärer Form auch für die prätektalen Kerne gilt (Trejo und Ciccone, 1984).

Die Efferenz der prätektalen Kerne zu spezifischen Kerngruppen des parasympathischen EW stellt die Weiterleitung des Lichtreflexbogens dar. Dabei projizieren einige prätektale Kerne jeweils zum ipsi- als auch zum kontralateralen EW, was die Grundlage für den konsensualen Lichtreflex ist. Hierbei besteht wahrscheinlich insgesamt eine leichte Asymmetrie zugunsten der kontralateralen Projektion (Gamin und Clarke, 1995; Benevento et al., 1977, Steiger und Bütter-Ennever, 1979; Pierson und Carpenter, 1974, vgl. Abb. 2). Die kreuzenden Fasern ziehen durch die Commissura posterior, aber auch ventral des Aquaeductus mesencephali auf die Gegenseite (Mayr, 1995).

Der weitere Verlauf des efferenten Schenkels der Pupillenlichtreflexbahn von den EW zum Auge wurde bereits im Abschnitt 1.1.1. besprochen.

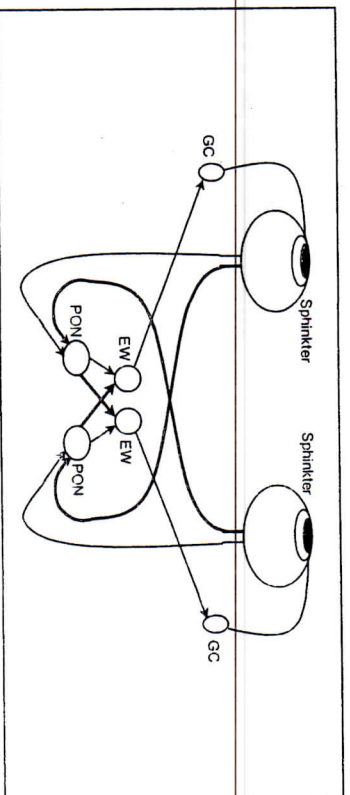


Abb. 2: Schematische Darstellung des Verlaufs der PLR-Bahn (siehe Text). GC: Ganglion ciliare, EW: Nucleus Edinger-Westphal, PON: Nucleus olivarius praectectalis. Ausgehend von retinalen Ganglienzellen zu ipsi-/kontralateralen PON, weiter zu ipsi-/kontralateralen EW, von dort über ipsilaterale GC zu den Pupillensphinktern.

Einige der prätektalen Kerngebiete enthalten auch OFT-Neurone, die auf Lichtabfall reagieren (Clarke und Ikeda, 1985), so der Ncl. Praectectalis posterior. Solche Gebiete konnten auch kaudal des Ncl. Olivarius praectectalis (PON) gezeigt werden. Allerdings haben diese Neurone wahrscheinlich keine Lichtspezifität, sondern reagieren hauptsächlich auf die Kombination einer Abnahme der retinalen Leuchtdichte mit Augenbewegung (Clarke und Gamin, 1995; Gamin et al., 1995).

Der mediale Thalamusbereich inhibiert beide EW, mit ipsilateraler Dominanz (Kimura et al., 1992). Die beteiligten Thalamuskerngebiete sind die Ncl. mediodorsalis, parataenialis, centro-dorsalis, parafascicularis und der mediale Anteil des Ncl. medialis pulvinaris. Die Area praectectalis projiziert zu den hinteren Thalamuskernen (Mayr, 1995).

Über den Fasciculus longitudinalis dorsalis erhält der EW hemmende Afferenzen aus dem kontralateralen Hypothalamus (Fitzgerald et al., 1996).

Das Kleinhirn (Ncl. fastigiatus, Ncl. interpositus) beeinflusst über die EW ebenfalls die Pupille (Hultborn et al., 1978; Ijichi et al., 1977).

Afferenzen zum Praeectum kommen auch vom CGL, dem ipsilateralen Colliculus superior, dem Tegmentum und der pontinen Formatio reticularis. Efferente Faserzüge der Area praetectalis laufen z.B. zum CGL, dem Colliculus superior, dem Akzessorisches optisches System und den präokulomotorischen Kernen (Mayr, 1995).

1.3.2.1 Prätektale Kerngebiete

Als Unterkerne wurden u.a. gefunden der Ncl. tractus opticus, Ncl. sublentiformis, Ncl. area praetectalis, Ncl. praetectalis posterior, Ncl. praetectalis principalis, Ncl. commissurae posterioris und der PON (Miller, 1985; Young und Lund, 1994; Kahle et al., 1991). Dabei besteht allerdings eine uneinheitliche, etwas verwirrende Nomenklatur (Loewenfeld, 1993). Einige dieser Unterkerne empfangen direkte retinale Afferenzen (Hendrickson et al., 1970; Tigges und O'Steen, 1974; Benevento et al., 1977; Carpenter und Pierson, 1973; Brodal, 1981).

Der Ncl. commissura posterioris projiziert zu beiden EW (Loewy, 1979; Young und Lund, 1994). Er erhält Afferenzen aus dem frontalen Augenfeld (Leichnetz, 1982). Es gibt hier jedoch nach einer neuen Studie keine lichtspezifischen Neurone (Gamlin et al., 1995), hingegen eine Beteiligung bei der Akkommodation gezeigt wurde (Judge und Cumming, 1986). Auch Efferenzen des Ncl. sublentiformis zum EW wurden nachgewiesen (Benevento et al., 1977; Burde, 1983). Afferenzen kommen vom frontalen Augenfeld (Leichnetz, 1982), ebenso wie für den Ncl. tractus opticus. Dieser hat noch Verschaltungen mit den PON (Klooster et al., 1995 a).

Dem PON scheint indessen die größte Bedeutung im Praeectum zuzukommen (Steiger und Büttner-Einemeyer, 1979; Clarke und Ikeda, 1985; Distler und Hoffmann, 1989 a; Trejo und Cicerone, 1984; Gamlin et al., 1995). Er umfasst ein Gebiet der Größe 1000 x 500 x 300 µm (Gamlin et al., 1995). Neuere Forschungen am Primaten identifizieren den PON als womöglich einzigen Kern, der retinale Afferenzen empfängt und Efferenzen zu den EW aufweist (Gamlin et al., 1995). Es besteht somit nur eine praetectalis, zwischengeschaltete Synapse im Lichtreflex-Regelkreis.

Die tonischen On-Zellen des PON sollen pupillomotorisch die entscheidende Rolle spielen (Distler und Hoffmann 1989 a; Trejo und Cicerone, 1984). Sie besitzen große receptive Felder von 10°-30° bei retinotoper Organisation. Elektrophysiologisch antworten diese Zellen bei Beleuchtung der Netzhaut mit einem kurzen, höherfrequenten Impuls mit nachfolgender tonischer Komponente. Diese Antwort ist dem Logarithmus der Stimulusintensität proportional, wobei auch die resultierende Pupillenkontraktion mit der Feuerrate dieser Zellen linear korreliert (Clarke und Gamlin, 1995; Gamlin et al., 1995). Das für die Lichtreaktion adäquate, tonische Reaktionsmuster wird somit ergänzt durch die initiale phasische Komponente, welche die trägen Irisstrukturen in Bewegung versetzen soll. Diese PON-Zellen sind lichtspezifisch.

Am PON können verschiedene Synapsen, darunter GABAerge, in komplexer Anordnung nachgewiesen werden, was diese nicht nur als wichtiges Relais des Lichtreflexes erscheinen lässt, sondern sogar als eine Integrationsstelle der visuellen Informationsverarbeitung (Klooster und Vrensens, 1997). Reversible Hemmung mit einem GABA-Agonisten führt tatsächlich zu einer Schwellenerhöhung für die Auslösung des Lichtreflexes von etwa 0,6-0,7 log-Einheit (Clarke et al., 1996).

Die PON beider Seiten sind bei der Ratte und der Katze noch untereinander verschaltet (Klooster und Vrensens, 1997; Distler und Hoffmann, 1989 b), möglicherweise auch beim Primaten (Carpenter und Pierson, 1973; Pierson und Carpenter, 1974).

Afferenzen aus dem Cortex praеоccipitalis zum PON scheinen nicht an der Nahreaktion (Leichnetz, 1990) beteiligt zu sein, sondern den Lichtreflex zu beeinflussen (Zhang et al., 1996). Efferenzen des PON wurden u.a. zum Ncl. commissura posterior (Young und Lund, 1994) und beidseits zum EW gefunden (Benevento et al., 1977; Burde, 1983; Carpenter und Pierson, 1973; Young und Lund, 1994). Außerdem bestehen noch Efferenzen zum ipsilateralen ventralen CGL (Young und Lund, 1994; Klooster et al., 1995 a, b) und zum kontralateralen AOS bei Abb. 2 (Baleydier et al., 1990).

Die aufgeführten Befunde wurden bei Primaten, andere jedoch bei der Katze oder Ratte erhoben. Für die Übertragbarkeit auf den Menschen bestehen hier folglich gewisse Einschränkungen.

Wie aus den obigen Beschreibungen ersichtlich, besteht eine verwirrende Verschaltung der präektalen Kerne untereinander, deren Funktion großteils noch unbekannt ist. Wahrscheinlich sind nur Neurone des PON speziell für den Lichtreflex zuständig (Steiger und Büttner-Emmever, 1979; Clarke und Gamlin, 1995; Gamlin et al., 1995) und das andere Kerngebiet evtl. modulatorisch daran beteiligt.

1.3.3 Kortikaler Einfluss

Für die Annahme einer kortikalen Beeinflussung der PLR spielen verschiedene Beobachtungen eine Rolle: bei durch Sehindenläsionen bedingter Hemianopsie findet sich z.B. eine Hemihypokinesie/-akinesie der PLR im blinden Halbfeld. Einer der ersten, die dies feststellten, war der Tübinger Ophthalmologe Professor Harms (Frydrychowicz und Harms, 1940; Harms, 1951; Harms et al., 1973). Obwohl andere Autoren Zweifel äußerten (Thompson, 1973; Loewenfeld, 1973), konnte dieser Befund seither noch mehrfach, mit immer genaueren Messmethoden, erhoben werden (Alexandridis et al., 1979; Alexandridis et al., 1983; Cibis et al., 1975; Hamann et al., 1979; Helner und Sauter, 1978; Kardon et al., 1991; Koerner und Teuber, 1973).

Dabei hätten etwa Streulichtfehler eher zu einer Nivellierung der PLR-Differenz beider Halbfelder führen müssen, also zu Reaktionen auch im blinden Halbfeld. Die Meinung, wonach bei einer retrogenikulären Läsion die Pupillenreaktionen der betroffenen Netzhauthälften intakt bleiben, ging von einer kompletten prägenikulären Abzweigung der pupillomotorischen Fasern ins Mittelhirn aus und gründete sich auf Wernicke (1883). Eine transsynaptische Degeneration und damit eine Affektion des Tractus opticus, wodurch theoretisch o.g. Befunde mit dem Wernickeschen Modell erklärbar wären, hätte zur Papillenatrophie führen müssen. Zudem findet eine transsynaptische Degeneration, entgegen einzelner Beschreibungen (Beatty et al., 1982), beim Erwachsenen wohl nicht statt (Loewenfeld, 1993; Miller und Naumann, 1981).

Sicherlich ist bei diesen Patienten mit Hemianopsie jedoch die „normale“ PLR erhalten (vgl. Miller, 1985), ein relativer afferenter Pupillendefekt (RAPD, vgl. 1.5.1) findet sich in diese Fällen typischerweise nicht.

Mit transkranieller Magnetstimulation des Cortex occipitalis lassen sich reversible Gesichtsfeldausfälle mit verminderten PLR in diesen Bereichen erzeugen (Kardon und Kawashina, 1997). Die Abschwächung der PLR ist hierbei der Magnetfeldstärke proportional.

Auch das geschichtete Phänomen beim Wechsel des Führungsgauges bei alternierenden Schielern weist auf kortikale Mechanismen hin (Harms 1937, vgl. 1.1.2.1). Je nach Lichteinfall ins Führungsgauge ändern sich dabei die Pupillenweiten beider Augen, obwohl die Summe des einfallenden Lichtes gleich bleibt.

Schließlich konnten erwähnte, tierexperimentelle Studien beim Primaten Projektionen von prästrialen Gebieten zum PON zeigen (Dineen und Hendrickson, 1983; Disler und Hoffmann, 1989 b; Zhang et al., 1996).

1.3.4 Zeitlicher Verlauf

Aus der PLR lassen sich verschiedene Parameter bestimmen (Abb.3):

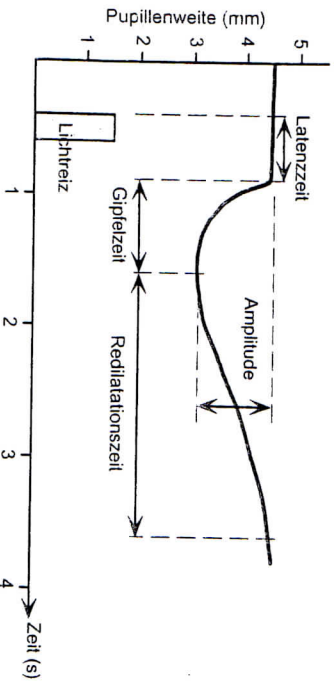


Abb. 3: Pupillogramm mit den wichtigsten Kenngrößen. Pupillenreaktion nach Lichtreiz von 200 ms Dauer.

1. **Latenzzeit:** Die Latenzzeit ist die Zeitdauer vom Beginn des Lichtreizes bis zum Einsetzen der Pupillenkontraktion. Sie kann zwischen 200 und 500 ms betragen, je nach Intensität des Stimulus (Alexandridis et al., 1981; Cibis et al., 1977; Ellis et al., 1981; Thompson, 1987). Die Latenzzeit ist ein objektives Maß für die neuronale Affferenz und Effferenz. Ihre Hauptkomponente besteht in der Verzögerung im Sphinkter (Ellis, 1981; Loewenfeld, 1993).
2. **Amplitude:** Die Differenz zwischen Ausgangsweite der Pupille und der Weite im maximalen Kontraktionszustand wird als Kontraktionsamplitude bezeichnet. Die relative Amplitude in % der Ausgangsweite gibt an, um welchen Prozentsatz ihrer ursprünglichen Weite die Pupille sich verengt hat. Die Amplitude hängt logarithmisch von der Stimulusintensität ab.
3. **Gipfelzeit:** Die Gipfelzeit ist die Zeitdauer vom Beginn der Kontraktion bis zum Erreichen der Maximalkontraktion (Minimum der Kurve). Sie ist von der Reizqualität

abhängig und kann unter gleichen Bedingungen (Drischel, 1957) zwischen 260 und 790 ms betragen. Die letzte, langsamere Phase der Pupillenkontraktion bis zum Erreichen der Maximalkontraktion ist recht variabel. Einen konstanteren und verlässlicheren Wert erhält man daher durch Betrachtung der ersten 2/3 der Kontraktion. Die Zeitdauer, bis die Pupille sich um 2/3 ihrer Gesamtamplitude kontrahiert hat, wird als 2/3-Gipfelzeit bezeichnet. Die Gipfelzeit kann allerdings irreführende Informationen liefern, da sie sowohl bei einer langsamen Kontraktion (schwache Reaktion auf schwachen Reiz, bzw. unempfindliche Netzhaut) als auch bei einer ausgeprägten, langdauernden Kontraktion (starke Reaktion auf starken Reiz, bzw. empfindliche Netzhaut) zunimmt. Die Kontraktionsgeschwindigkeit gibt hier besser die Lichtabhängigkeit wieder; sie lässt sich als erste Ableitung aus dem Pupillogramm bestimmen der Tiefpunkt der 1. Ableitung gibt die Maximalgeschwindigkeit. Die durchschnittliche Kontraktionsgeschwindigkeit ergibt sich aus dem Quotienten Amplituden/Gipfelzeit.

4. **Redilationszeit:** Die Redilationszeit, ist die Dauer in welcher die Pupille sich aus maximaler Kontraktion wieder auf ihre Ausgangsweite erweitert hat. Die Redilationszeit ist sehr variabel, so dass sich kein Normwert angeben lässt. Oft erreicht die Pupille bei einer Wiedererweiterung ihren Ausgangslevel nicht mehr oder braucht so lange hierfür, dass bereits der nächste Lichtreiz erscheint. Zudem gibt es häufig keine stielte Erweiterung, sondern mehr oder weniger ausgeprägte Schwankungen im Pupillendurchmesser. Die Redilatation der Pupille ist Ausdruck des sich wieder einstellenden, dynamischen vegetativen Grundtonus eines Individuums. Die größte Variabilität für den psychodynamischen Grundtonus eines Individuums. Die größte Variabilität findet sich in der letzten, langsameren Phase der Redilatation. Der Wert der 2/3-Redilationszeit (Zeit bis zur Redilatation auf 2/3 der Ausgangsweite) ist konstanter.
- Lange Redilationszeiten können sowohl durch eine größere Auslenkung auf helle Reize bedingt sein, wie sich in den hier durchgeführten Messreihen zeigt, als auch durch eine psychovegetativ bedingte langsamere Wiedererweiterung. Die absolute Redilationszeit ist somit wenig aussagekräftig. Die Redilationsgeschwindigkeit gibt hier eher die tatsächlichen Verhältnisse wieder.

1.3.5 Variabilität

Alle genannten Parameter der Pupillenreaktion unterliegen beträchtlichen intraindividuellen Schwankungen. Die interindividuelle Variabilität ist noch weitaus größer. Dabei scheint für die Latenz die geringste Variabilität zu bestehen (Loewenfeld, 1993).

1.4 Weitere Pupillenreaktionen

Die Pupille reagiert nicht nur auf Änderungen der retinalen Leuchtdichte, sondern auch auf Musterreize, beispielsweise Streifen-, Schachbrett- oder Ring-Muster, wobei sich die Gesamtleuchtdichte des Stimulus nicht ändert (Barbur et al., 1992). Es finden also nur Kontraständerungen innerhalb des Netzhautbildes statt. Die Kontraktionen auf Art von Stimuli sind mit weniger als 0,1 mm extrem gering, so dass sie mit speziellen Techniken aus dem „Pupillenaussehen“, den Spontanoszillationen, herausgefiltert werden müssen. Dies ist allerdings methodisch überzeugend dargelegt und lässt reproduzierbare Resultate zu. Auch auf isoluminante Farbreize erhält man Pupillenkontraktionen ähnlichen Ausmaßes. Daneben wurden noch Kontraktionen auf bewegte Reize und einen Flimmerschleppstimulus gezeigt, wobei auch hier die Gesamtleuchtdichte des Stimulus gleich blieb. Die Wahrnehmung und Analyse dieser Art von Reizen sind sicherlich kortikale Leistungen. Wie erwähnt, findet bereits in der Netzhaut eine Spezialisierung bestimmter Zellen auf bestimmte Reizqualitäten statt (vgl. 1.2.1). Für Bewegungsreize ist das M-System geeignet, während das P-System für das Farb- und Detailsehen zuständig ist. Beide Systeme projizieren getrennt zu spezifischen Arealen im CGL und der primären Sehrinde V1. Die M-Fasern ziehen zur Schicht 4ca, die P-Faser zu den Schichten 4Cb und 4A der Sehrinde (Zilles und Rehkämper, 1994; Eysel, 1995). Dabei erzeugt eine isoluminante Musterumkehr nicht nur im photopischen, sondern auch im skotopischen Bereich eine Pupillenkonstriktion (Young et al., 1995). Die Amplituden der Pupillenreaktionen sind hierbei der räumlichen Frequenz umgekehrt proportional.

1.5 Pupillenstörung

1.5.1 Afferente Störungen

Eine afferente Pupillenstörung bedeutet, dass die direkte und indirekte Lichtreaktion, die sich bei Belichtung des gestörten Auges auslösen lässt, reduziert ist. Dies äußert sich in allen Parametern der Pupillenreaktion. Eine verlängerte Latenzzeit ist dabei kaum mit bloßem Auge zu erkennen und allenfalls der „pupil cycle time“ (1.1.2.1) abzuschätzen.

Eine afferente Pupillenstörung kann durch jede Läsion im afferenten Schenkel der Pupillenbahn von der Netzhaut bis zu den prätektalem Kernen hervorgerufen werden. Beidseitig symmetrische Läsionen sind recht selten und ein bilaterales Pupillendefizit nahezu nicht quantifizierbar. Aber auch einseitige Affferenzstörungen lassen sich nicht isoliert betrachten. Wichtig ist immer der Vergleich zum anderen Auge, womit man ein relatives affereentes Pupillendefizit (RAPD) feststellt. Affereente Störungen haben wegen der leicht asymmetrischen Faserverteilung im Mittelhirn je nach Ausmaß eine geringe Anisokorie zur Folge. Diese ist allerdings kaum mit bloßem Auge erkennbar.

Prächiasmale Schädigungen haben einen ipsilateralen RAPD zur Folge. Bei genauer Untersuchung sollte die ipsilaterale Pupille eine Spur weiter sein.

Bei einem blinden Auge besteht ein völliger Wegfall der Affferenz, die amaurotische Pupillenstarre. Die konsensuelle Lichtreaktion sowie die Nahreaktion sind vorhanden.

Bei Amblyopien findet sich meistens ein diskreter RAPD (Firth, 1990; Porthoy et al., 1983).

Invollständige Netzhautschäden führen je nach Ausmaß zu unterschiedlichen afferenten Störungen. Ist der pupillomotorisch wichtige Zentralbereich betroffen, resultiert ein starker APD. Ebenso haben degenerative Erkrankungen des Pigmentepithels deutliche affereente Störungen zur Folge (Wilhelm, 1991). Auch bei Sehnenbeteiligung tritt ein entsprechender RAPD auf. Eine einseitig sehr enge Pupille führt ebenfalls zu einem affereenten Defizit, da beim Wechselbelichtungsstest im Vergleich zum anderen Auge weniger Licht einfällt. Katarakte haben keinen RAPD zur Folge.

Folge. Es wird angenommen, dass sich das Kataraktauge in einem permanenten Zustand der relativen Dunkeladaptation mit höherer retinaler Empfindlichkeit befindet, denn auch nach Okklusion eines Auges lässt sich ein kurzzeitiger RAPD des freigebliebenen Auges zeigen (Byrion und Thompson, 1989). Außerdem scheint die getriebene Linse das einfallende Licht nicht zu absorbieren, sondern, auch auf die Makula als pupillomotorisch entscheidenden Bereich stark zu streuen (Bullock, 1990).

Bei postchiasmalen Läsionen gelangen wegen der chiasmalen Faserkreuzung dennoch Informationen von beiden Augen zum Mittelhirn. Hier entsteht jedoch ein RAPD des kontralaterale Auges bei Traktusschäden (Behr, 1924; Burde, 1967; Bell und Thompson, 1978; Newman und Miller, 1983; O'Connor et al., 1982 a, O'Connor et al., 1982 b, Savino et al., 1978; Takahashi et al., 1991; Trobe et al., 1984) oder Mittelhirnläsionen (Elliott et al., 1991; Ellis, 1984; Johnson und Bell, 1987; Kawasaki und Kardon, 1997; Thompson, 1991). Im letzteren Fall haben die Patienten weder einen Gesichtsfeldausfall, noch eine Visusminderung, da die Sehbahn nicht betroffen ist. Eine Anisokorie tritt oft ebenfalls auf, wobei das kontralaterale Auge weiter ist (O'Connor et al., 1982 a, O'Connor et al., 1982 b). Diese Anisokorie kann evtl. kompensiert werden (Fedan et al., 1984), während der RAPD bis zu 0,9 Log-Einheiten betragen kann (Wilhelm, 1991). Dabei ist anhand des Wechselbelichtungsstests erst ab 0,3 Log-Einheiten eine zuverlässige Quantifizierung des RAPD möglich, was einer Verminderung der Lichtintensität um etwa 50% entspricht (Thompson et al., 1982). Die Quantifizierung der Anisokorie wie des RAPD dürfte indessen auch intraindividuellen Schwankungen unterliegen (vgl. 1.1.2, 1.3).

Der Mechanismus des RAPD bei Traktusläsionen ist unklar. Als Erklärung reicht die bisher gefundene naso-temporale Differenz in der pupillomotorischen Empfindlichkeit der Netzhaut (Bell und Thompson, 1978; Cox und Drewes, 1984; Kardon et al., 1991) nicht aus. Diese Unterschiede sind sehr subtil, während der RAPD, wie erwähnt, beträchtlich sein kann.

Auch Läsionen nahe dem Verlauf der Pupillenbahn in der Nähe des Brachium colliculi superioris, des CGL oder des Mittelhirns können zu ähnlichen Störungen in den PLR

führen. Vermutlich sind die Läsionen in diesen Fällen ausgedehnter, als im CT oder NMR erkennbar, oder sie komprimieren die angrenzenden Strukturen, so dass die Pupillenfaser zum Praeectum geschädigt werden. Die Sehbahn kann dabei je nach Lokalisation der Schädigung ganz unterschiedlich betroffen sein. Für das Verständnis des - hier selteneren - Auftretens eines RAPD gilt oben Gesagtes.

Ob ein Teil der Pupillenbahn im CGL Synapsen bildet, ist unklar. Befunde über RAPDs des kontralateralen Auges bei genikulären oder retrogenikulären Läsionen, die nahe an das CGL heranreichen (Wilhelm et al., 1996 b), könnten darauf hindeuten, dass einige pupillomotorische Fasern erst nach dem CGL ins Mittelhirn abzweigen.

Bei retrogenikulären Schäden, die sicher nicht an das CGL heranreichen, ist kein RAPD im Wechselbelichtungsstest sichtbar. Hier ist aber pupillographisch eine Hypokinesie der Pupille im blinden Halbfeld zu beobachten (Harms, 1973; Alexandridis et al., 1979; Alexandridis et al., 1983; Cibis et al., 1975; Hamann et al., 1979; Hellner und Sautter, 1978; Kardon et al., 1991; Koener und Teuber, 1973). In diesen Fällen unterscheiden sich mitunter direkte und konsensuelle Reaktionen im blinden Halbfeld, wobei die Befunde uneinheitlich sind (Wilhelm et al., 1996 a). Für die Auslösung einer PLR scheint hier die Stimulusgröße eine Rolle zu spielen (Kardon et al., 1993).

Mit dem bisher angenommenen Faserverlauf des Pupillenreflex-Regelkreises ist das vollständige Verständnis der beobachteten Phänomene nicht möglich.

1.5.2 Störung im Mittelhirn

Liegt die Ursache einer Pupillenstörung im Mittelhirn, so spricht man von einer supranukleären Störung, weil die Ansteuerung der EW beeinträchtigt ist. Wegen der beidseitigen Innervation dieser Kerne beeinflusst eine supranukleären Läsion normalerweise die Weite und Reaktion der Pupillen. Allerdings ist wegen ihrer geringen Ausdehnung auch meist die ganze Area praectectalis betroffen. Typischerweise besteht eine Licht-Nah-Dissoziation, da die Bahnen für den Pupillennichtreflex und die Akkommodation (mit Nahreaktion) getrennt zum EW ziehen. Dabei verläuft die Bahn

für die Akkommodation weiter ventro-lateral (Miller, 1985) und wird bei Prozessen im Mittelhirn daher viel seltener betroffen.

Bei einer Kompression des dorsalen Mittelhirns („Parinaud-Syndrom“) zeigen sich mittelweite Pupillen, die nur durch die Naheinstellung verengt werden (Wilhelm et al., 2002).

1.5.3 Efferente Störungen

Eine efferente Störung ist meist einseitig. Sie entsteht durch eine Läsion im Verlauf der parasympathischen oder der sympathischen Bahn zur Pupille und ist gekennzeichnet durch eine manifeste, ichtabhängige Anisokorie (rein afferente Störungen bleiben durch die Mittelhirnkreuzung der Pupillenbahn ohne sichtbare Auswirkung auf die Differenz beider Pupillenweiten, vgl. o.).

Parasympathische Störungen können entweder im Verlauf des N. III (präganglionär) oder der kurzen Ziliarnerven (postganglionär) vorkommen.

Kompression des N. III hat eine Pupillenerweiterung auf der Seite der Läsion zur Folge, da die parasympathischen Fasern oberflächlich im Nerv verlaufen und daher sehr druckempfindlich sind (Kerr und Hollowel, 1964). Ischämische Insulte des Nerven beeinträchtigen die parasympathischen Bahnen seltener (Goldstein und Cogan, 1960). Bei einer kompletten internen Ophthalmoplegie ist die Pupille weit und ichtstarr, auch die synkinetischen Reaktionen sind ausgefallen.

Die postganglionäre Störung wird als Pupilotonic bezeichnet. Ihr liegt eine Degeneration der Nervenzellen des Ganglion ciliare zugrunde mit Denervation des Sphinkters. Die Pupillenlichtreaktion ist stark beeinträchtigt und tonisch (Irisströmen), mit segmentalen Paresen des Iris sphincters (Burde et al., 1989). Die Nahreaktion ist weniger beeinträchtigt, verläuft jedoch ebenfalls tonisch (Thompson et al., 1980). Überfunktionen des Parasympathicus treten beim Naheinstellungspasmus und der zyklischen Okulomotoriusparese auf.

1.6 Pupillographie

Durch Untersuchung der Pupillenreaktion erhält man bei intakter Efferenz (isokore Pupillen) Aufschluss über die Funktion der afferenten Leitung.

Um hierbei die Pupillenreaktion auf schwelennabe Reize aufzeichnen und messen zu können, bedarf es spezieller Vorrichtungen, sog. Pupillographen. Die Latenzzeiten einer Pupillenreaktion lassen sich nur mit apparativem Messaufwand bestimmen.

Zur exakten Aufzeichnung der Pupillenreaktion oder des Pupillenspontanzustands eignen sich Infrarot-Messstechniken. Hierbei wird der zeitliche Verlauf der Änderung von Pupillenfläche oder -durchmesser bestimmt. Das Auge wird mit IR-Licht beleuchtet, welches außerhalb der spektralen Empfindlichkeit der Netzhaut liegt und eine Untersuchung auch im Dunkeln ermöglicht. Man kann entweder mit Fotozellen die Menge des von der Iris reflektierten Lichtes messen (Alexandridis, 1971; Thoss, 1980) oder das Pupillenbild mit einer IR-sensiblen Kamera aufzeichnen und mittels einer Bildspeicherkarte berechnen (Hellner et al., 1978; Barbur et al., 1987; Kardon et al., 1991; Turtschi et al., 1994). Eine computergestützte IR-Video pupillographie findet im Tübinger Labor seit 1993 Anwendung (vgl. 2.2.2).

Die klinische Relevanz der Pupillographie liegt in ihrer Objektivität:

1. Mit Hilfe der Pupillographie lassen sich auch geringe RAPDs nachweisen, die im Wechselbelichtungstest nicht auffallen würden. Geringe Latenzzeitdifferenzen in der Reaktion beider Augen lassen sich nur pupillographisch bestimmen. Es kann sogar möglich sein, ausgeprägte, beidseitige Affferenzstörungen anhand verlängerter Latenzen zu identifizieren, indem man sie mit den Normgrenzen (1.3.4) vergleicht.
2. Die pupillomotorische Schwelle der Netzhaut liegt nur wenig über der Lichtunterschiedsschwelle (1.2.3). Durch die Pupillographie ist somit eine objektive Schprüfung möglich. Reagiert die Pupille auf Beleuchtung, so ist eine Netzhautfunktion vorhanden. Über die Wahrnehmung wird dabei keine Aussage getroffen. Diese Prüfung ist allerdings schwer quantifizierbar.

3. Die den Lichtreflex vermittelnden Photosensoren dienen auch der Lichtwahrnehmung (vgl. 1.2, 1.3). Durch Stimulierung mit monochromatischen Reizen im photopischen Bereich ist daher die Prüfung der spektralen Empfindlichkeit der Netzhaut möglich (Krasel und Alexandridis, 1986). Farbsinnstörungen lassen sich so objektiv nachweisen.

4. Die Dunkeladaptation kann durch Prüfung der pupillomotorischen Erregbarkeit im Verlauf des Dunkelverhaltens nachgezeichnet werden (vgl. 1.2.3). Dabei nehmen die Kurven der pupillomotorischen und der sensorischen Erregbarkeit einen ähnlichen Verlauf; beide lassen sich in zwei Phasen unterteilen, eine zapfen- und eine stäbchenbedingte. Somit kann mit Hilfe der Pupillographie eine objektive Dunkeladaptometrie durchgeführt werden.

5. Eine objektive Vigilanzprüfung durch Langzeitmessung des Pupillenspannverhaltens ist eine Domäne der Pupillographie. Bei Dunkelmessung stellen sich beim Übermüdeln charakteristische niederfrequente Oszillationen ein (vgl. 1.1.2). Die Entwicklung mobiler Messapparaturen ermöglicht einen einfachen Einsatz etwa in der Arbeitsmedizin.

6. Bei Einfluss bestimmter pharmakologischer Substanzen oder Drogen lassen sich, sofern die Normalwerte des Untersuchten bekannt sind, pupillographisch charakteristische Veränderungen im Pupillenverhalten erkennen. Bei der Interpretation ist Vorsicht geboten.

Ein Problem bei der Pupillographie ist die große Variabilität im Pupillenverhalten. Die Abgrenzung des Normalen vom Pathologischen wird durch Normwerte erleichtert, die aber nur schwer zu erstellen sind, bzw. einem großen Bereich umfassen. Bei den als objektive Diagnostik zur Alternative stehenden elektrophysiologischen Untersuchungen, sind die Ergebnisse weniger variabel und beeinflussbar. Durch Mitteln vieler Einzelmessungen lassen sich jedoch bei der Pupillographie reproduzierbare Ergebnisse erzielen.

Von besonderem Interesse ist die Pupillographie für Fragen der Grundlagenforschung. Die Kenntnis der Pupillenantworten von Normpersonen unter verschiedenen, definierten Messbedingungen ist hilfreich beim Versuch, eine bessere Vorstellung über den Verlauf der Pupillenbahn zu entwickeln. Phänomene im Pupillenverhalten bei bestimmten Läsionen im Verlauf der Pupillen- bzw. Sehbahn geben zusätzlich wertvolle Informationen, die Rückschlüsse über die tatsächlichen, zentralen Verschaltungen zulassen.

1.6.1 Pupillenperimetrie / Pupillenkampimetrie

Den Untersuchungen dieser Studie lag eine kampimetrische Untersuchungseinheit zugrunde, bei welchen die Lichtreize auf einem Computermonitor präsentiert wurden. So stimmen die Repräsentationsflächen in etwa überein und der Winkel und die Exzentrität der Prüflinge entsprechen etwa der Netzhautposition.

Durch Verteilung von Einzelreizen über das Gesichtsfeld lässt sich ein pupillomotorisches Empfindlichkeitsprofil der Netzhaut erstellen. Aufgrund der höheren pupillomotorischen Schwelle der Netzhaut im Vergleich zur Lichtunterschiedsschwelle sind hier allerdings relativ große (Goldmann V, entsprechend 1,72°) Prüflinien nötig, um eine Pupillenreaktion auslösen zu können. Die Reizdauer muss, abhängig von der gewählten Leuchtdichte des Stimulus, 50-200 ms betragen, um überschwellig zu sein.

Die Leuchtdichtewahl des Stimulus stellt das größte Problem bei der Pupillenperimetrie dar. Zu niedrige Leuchtdichten bleiben bei den kleinen Reizgrößen unterschwellig, zu helle Stimulus hingegen können Streulicht nach dem Prinzip der Ulbrichtschen Kugel erzeugen (Wilhelm, 1991): die Beleuchtung eines Punktes der Netzhaut führt zu gleichmäßiger, schwacher Ausleuchtung des gesamten Fundus.

Eine Möglichkeit besteht darin, die pupillomotorische Schwelle auf der Papille zu prüfen: Bei niedriger Leuchtdichte ist auf der Papille wegen der fehlenden

Photosensoren keine Pupillenreaktion auszulösen, ab einer gewissen Leuchtdichte zeigt sich jedoch eine Reaktion. Diese resultiert aus dem Streulichteefekt, der auf der hellen Papille sehr groß ist (Kardon et al., 1991; Wilhelm, 1991). Die Leuchtdichte, die bei Belichtung der Papille eben eine Pupillenreaktion hervorruft, ist die kritische Stimulusleuchtdichte, die zur Vermeidung von Streulichteeffekten unterschritten werden muss. Dann lassen sich sicher lokale retinale Antworten erwarten. Allerdings stößt man mit dieser Methode auf große praktische Schwierigkeiten (Wilhelm, 1996), da die Lichtstreuung der Papille bei vielen Menschen sehr stark ist und der Unterschied zwischen dem Reiz, der auf der Papille keine und auf der Netzhaut eine messbare Pupillenreaktion auslöst, verschwindend gering ist.

Das pupillomotorische Profil der Netzhaut lässt sich durch Schwellenbestimmung oder, wie in vorliegender Arbeit, durch Vergleich der Antworten der einzelnen Reizorte auf überschwellige Reize ermitteln.

In jedem Fall bedarf es einer pupillographischen Registrierung der oft subtilen Pupillenreaktionen. Üblicherweise wird hierfür die computergesteuerte Perimetrie mit einem umgebauten Rasterperimeter angewandt, etwa dem „Octopus 200“ (Alexandridis und Krastel, 1989), dem Octopus-2-3 (Turttschi et al., 1994) oder dem Humphrey Field Analyser (Kardon et al., 1991). Hier erfolgt bei den neueren Modellen eine automatische Auswertung der Pupillogramme mit einer entsprechenden Artefakterkennung.

Mit Hilfe der pupillomotorischen Perimetrie lassen sich die Befunde der subjektiven Lichtsinperimetrie objektivieren: Gesichtsfeldausfälle bei der Lichtsinperimetrie zeigen etwa deckungsgleiche Bereiche mit fehlenden oder reduzierten Pupillenantworten (je nach Läsionsort) bei der Pupillenperimetrie (Harms, 1973; Kardon et al., 1991). Funktionelle Gesichtsfeldausfälle oder Simulation von Skotomen können auf diese Weise aufgedeckt werden (Alexandridis und Krastel, 1989). Allerdings ist damit natürlich nicht gesagt, ob der Betroffene das Gesehene auch tatsächlich wahrnimmt, denn dies sind Leistungen der assoziierten visuellen Rindengebiete.

Bei der Pupillenperimetrie stößt man auf die Schwierigkeit, dass jede Antwort zusammengesetzt ist aus einer lokalen retinalen Antwort mal aus einer Streulichtantwort der gesamten Netzhaut. Der Anteil beider kann variieren. Zudem wird die Pupillenantwort durch den sympathotonus beeinflusst aufgeregte Probanden haben geringe Pupillenreaktion.

In der Lichtsinperimetrie kennt man ein ähnliches Problem, z.B. bei allen Patienten. Es finden sich diffuse verteilte überwiegend relative Ausfälle, von denen man im Einzelfall nicht sagen kann, ob ein allgemeine Herabsetzung der Netzhautempfindlichkeit durch z.B. Katarakt oder mangelnde Aufmerksamkeit des Patienten auf einen Seite oder aber tatsächlich ein Gesichtsfeldausfall z.B. durch Glaukom zugrunde liegt.

Als Werkzeug dies besser unterscheiden zu können wurde die Bebié-Kurve vorgeschlagen. Dies einfach Verfahren vorwirft die räumlich Information die Perimetrie und reicht die Netzhautorte nach ihrer Lichtunterschieds-Empfindlichkeit (LUE), die empfindlichsten links, die unempfindlichsten rechts. In der Abszisse stehen also die Rangnummern der Prüfpunkte, in der Ordinate die LUE. Dieses Verfahren hilft, aus einer oft unübersichtlich Perimetriebefund ein Hinweis auf keine Bedeutung zu gewinnen, ein Signal (den pathologischen Perimetriebefund) aus den Rauschen (Katarakt- oder Aufmerksamkeits- verursachte Ausfälle) zu extrahieren. Generell in der Pupillenperimetrie ist da „Rauschen“ ein besonderes Problem. Deshalb stellt sich die Frage, ob das Verfahren nach Bebié nichts auch hier hilfreich sein kann.

1.7 Die kumulative Defektkurve (Bebié-Kurve)

Die kumulative Defektkurve (Bebié-Kurve) ist eine Methode zur (ortsentkoppelten) Quantifizierung von Gesichtsfeldausfällen und Differenzierung von lokalen und diffusiven Gesichtsfelddefekten (Kaufmann und Flammer, 1989). Sie stellt die kumulative Häufigkeit der Empfindlichkeitswerte dar (Bebié et al., 1989). Liegt die Kurve innerhalb des 90%-Referenzbereichs, ist das untersuchte Gesichtsfeld wahrscheinlich normal (Bebié et al., 1989). Verläuft die Kurve unterhalb des Normalbereichs parallel dazu, ist dies ein Hinweis auf einen diffusiven Empfindlichkeitsverlust des Gesichtsfelds. Fällt die Kurve im rechten Randbereich steiler ab, ist dies die Auswirkung von

umschriebenen Defekten, die sich anhand des Differenz- und Graustufenausdruckes des Octopus-Perimeters lokalisieren lassen (Bebić et al., 1989).

1.8 Ziel dieser Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist eine Methode der Pupillenerimetrie-Auswertung (kumulative Defektkurve/Bebić-Kurve) zu beschreiben, welche die Qualifizierung der Abweichung des Defekts vom Normalwert sowohl im Skotombereich als auch im diffus gestörten Gebiet erlaubt.

Die ergänzende Methode kann eventuell als zusätzliche visualisierende Methode in der täglichen klinischen Routine dienen.

1.8.1 Zu den sekundären Zielvariablen gehören

Fragebogenanalyse: Verteilung des Alters und Geschlechts, des Visus, des räumlichen Sehvermögens, des Farbests, der Pupillenuntersuchung, der Augenstellung, des Befundes der Spaltlampenmikroskopie und der Ophthalmoskopie-Ergebnisse der Applanationsometrie, der Untersuchungsdauer, sowie der subjektive Fixationseinschätzung des Untersuchers.

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungsapparatur

2.1.1 Allgemein

Zur Durchführung der Pupillencampimetrischen Untersuchungen wurden das Pupillenlabor der Universitäts-Augenklinik Tübingen genutzt. Der Raum ist von ablenkenden Lärm- und Licht-Quellen abgeschirmt. Die Untersuchungseinheit bestand aus einem Personalcomputer (PC), einem Reizdarbietungsmonitor, einer Abschirmvorrichtung mit Kinn-Stirn-Stütze, einer Infrarot (IR) -Kamera mit Infrarotdioden zur Beleuchtung und einem kleinen schwarz-weiß Monitor zur Beobachtung des Probandenauges. Der Proband nahm auf einem Hocker Platz, dessen Position er selbst regulieren konnte, um bequem vor der Apparatur sitzen zu können.

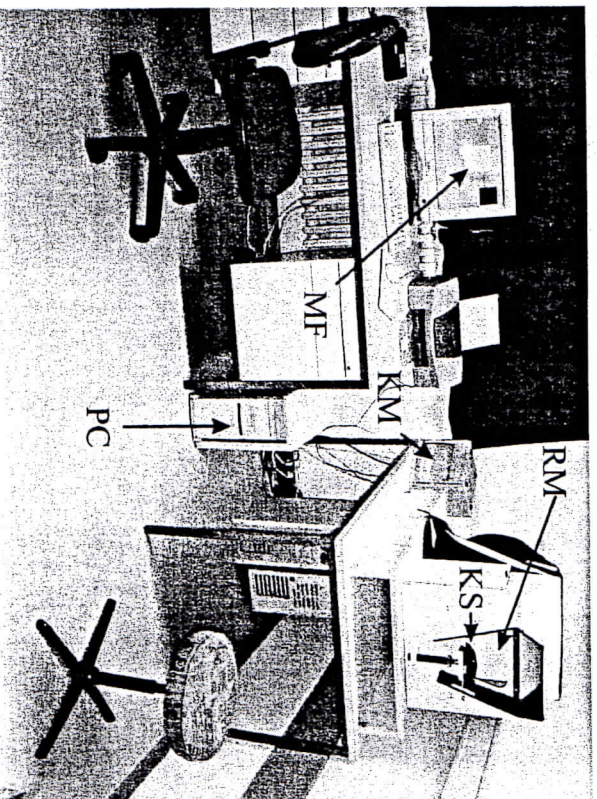


Abb. 4: PC: Personalcomputer, RM: Reizdarbietungsmonitor, KS: Kinn-Stütze, KM: Kontrollmonitor, MF: Messfenster.

2.1.1.1 Personalcomputer

Der Personalcomputer (PC) lief mit einem Betriebssystem vom Typ Microsoft Windows-98 mit einem Arbeitsspeicher von 64 MB und einem Festplattenspeicher von

6 GB. Ein Reizdarbietungsmonitor, eine Tastatur mit Maus und ein Drucker (Canon S 500) waren angeschlossen. Die spezielle Software für die pupillencampimetrischen Untersuchungen wurde in der Abteilung II der Universitätsaugenklinik Tübingen entwickelt worden (Entwickler: Dipl.-Phys. Holger Lüdike). Folgende Parameter konnten dabei festgelegt werden:

- Die Prüfpunktlokalisierungen im Gesichtsfeld sind im Programm mittels Raster-Editerwerkzeugen (Leiste oben am rechten Bildschirmrand) frei wähl- und positionierbar (s.u. Abb. 7). So konnten verschiedene Strategien (Stimuluszahl, Stimulusdurchmesser, Leuchtdichte, Darbietungs- und Intervalldauer) eingestellt werden. Die so erzeugten Raster konnten gespeichert werden und standen dann für weitere Untersuchungen unter einem angegebenen Dateinamen zur Verfügung.
- Vor jeder Untersuchung wurden Name, Geburtsdatum, Geschlecht und spezielle Hinweise bezüglich der Anamnese oder des Untersuchungsverlaufs eingegeben. Diese Daten der Probanden werden in einer Protokolldatei für jede Versuchsperson getrennt geführt und gespeichert.
- In einem weiteren Fenster konnten für jede durchgeführte Untersuchung das stimulierte und das gemessene (beobachtete) Auge eingegeben werden.

Daraufhin generierte der PC auf dem Monitor (17 Zoll, Belinea, Firma Maxdata, Marl-Deutschland) das Messfenster, auf dem der Untersucher das Prüfpunktraster und die Anzahl der bereits dargebotenen sowie der noch darzubietenden Stimuli laufend mitverfolgen konnte. Nach diesen Eingaben konnte die eigentliche Untersuchung über eine Starttaste beginnen. Über eine Pausen- und eine Stoptaste konnte der Untersucher den Ablauf beeinflussen. Um eine Reaktion durch akustische Reize möglichst auszuschließen war das Programm ohne jegliche akustische Eingabehilfen,

Bestätigungs- oder Fehlermeldungen programmiert worden. Die Untersuchungsdauer und das Datum wurden vom Computer miterfasst und der Protokolldatei angehängt.

2.1.1.2 Darbietungsmonitor

Zur Stimulusdarbietung diente ein Farbmonitor (Belinea, Firma Maxdata, Marl-Deutschland). Die Bildschirmgröße betrug in der Diagonale 19 Zoll (44 cm); bezogen auf einen Untersuchungsabstand von 30 cm entsprach dies einer Gesichtsfeldausdehnung von 30° in der Horizontalen und ca. 25° in der Vertikalen. Der Reizdarbietungsmonitor war auf eine Auflösung von 1152 x 864 Pixel eingestellt.

2.1.1.3 Abschirmvorrichtung

Vor dem Reizmonitor befand sich eine Abschirmvorrichtung, die den Probanden vor störenden Lichtreizen mit Hilfe eines schwarzen Samstoffs abschirmte (Abb. 5). Mit einer Kopfhalterung für Kinn und Stirn konnte das zu untersuchende Auge exakt auf die Höhe des Fixationspunktes im Zentrum des Bildschirms eingestellt werden. Diese Stütze war 30 cm vor dem Bildschirm angebracht. Die Kinntütze konnte durch den Untersucher in vertikaler und horizontaler Richtung ausgerichtet werden. Direkt unterhalb des Reizdarbietungsmonitors, zwischen Monitor und Stirn-Kinn-Stütze waren eine IR-Kamera und 16 IR-Beleuchtungsdioden angebracht, um Pupillenveränderungen und Pupillenreaktion nicht beeinflussend, aufzuzeichnen (s. Abb. 6).

2.1.1.4 IR-Kamera

Die Infrarotkamera war mit einem Objektiv (Takumar Super Multicoated 1.3:5/35, Firma Asahi Opto Co. Japan) ausgestattet. Die Auflösung der Kamera betrug 800 x 600 Pixel. Die Distanz zwischen Probandenauge und IR-Kamera betrug 15 cm. Durch eine kleine, verschließbare Öffnung in der Abschirmvorrichtung konnte der Untersucher die IR-Kamera exakt auf das Probandenauge einstellen. Der Winkel zwischen der Achse Auge-Fixationspunkt und Auge-IR-Kamera war somit bei exakter Ausrichtung der Kopfposition des Probanden genau gleich für das rechte und linke Auge.

Zur Beleuchtung wurden 5 mm-1T-Dioden der Firma Siemens aus Epoxy-Resin (1,5 V, 100 mA) mit einem Emissionsmaximum bei 880 nm verwendet. Die Diodenleistung war stufenlos einstellbar von 80 bis 160 mW/s. Die durchschnittliche Strahlstärke während der Messungen betrug 100 mW/sr.

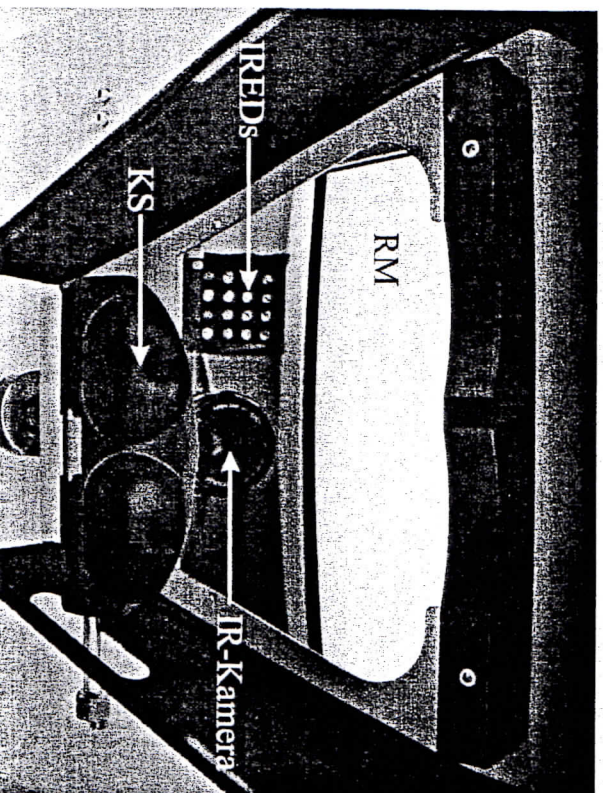


Abb. 5: Blick von oben durch die vordere Öffnung in der Abschirmvorrichtung, durch die der Proband auf den Reizmonitor (RM) blickt. RM : Reizdarbietungsmonitor, IREDS : Infrarotdioden, KS : Kimnstütze.

2.1.1.5 Fixationskontrollmonitor

Neben der Reizdarbietungsapparatur befand sich ein Monitor (Monacor CDM-1002, 10 Zoll - 25,4 cm) auf dem das Videobild des untersuchten Auges gezeigt wurde, wodurch es dem Untersucher ermöglicht wurde, vor Beginn der Untersuchung das Auge auszurichten und während der Untersuchung das subjektive Fixationsverhalten des Probanden zu kontrollieren.

2.1.2 Messparameter

2.1.2.1 Einheit für die Reiz- und Umfeldleuchtichte

Die physikalische Größe des internationalen Einheitensystems und DIN-Größe für die Leuchtichte L ist Candela pro Quadratmeter (cd/m^2). Ältere Einheiten sind Stilb (sb) und Apostilb (asb), dabei gilt: $1 \text{ cd}/\text{m}^2 = 10^{-4} \text{ sb} = 3,14 \text{ asb}$.

Lux (lx) ist die Einheit der Beleuchtungsstärke. E 1 Lux ist definiert als die Beleuchtungsstärke auf einer Kugeloberfläche von 1 m Radius, in deren Zentrum sich eine leuchtende Punktquelle der Lichtstärke 1 cd befindet.

Die Leuchtichte L wird in der Einheit cd/m^2 angegeben. Nach dem Fechner'schen Gesetz ist die subjektive Helligkeitsempfindung näherungsweise proportional zum Logarithmus der objektiven Lichtintensität (Lichtstärke). Deshalb ist es für die praktische Anwendung hilfreich, ein logarithmisches Leuchtichtemaß einzuführen. Die Maßeinheit Dezibel stellt eine an sich dimensionslose Maßeinheit für Dämpfung dar und ist ein Verhältnismaß, d.h. der Absolutwert einer Größe (in diesem Fall: Leuchtichte) wird mit einer Bezugsgröße (in diesem Fall: Maximalleuchtichte) verglichen. Das Dezibel ist ein negativ logarithmisches Dämpfungsmaß zur Skalierung der Lichtunterschiedsempfindlichkeit (LUE). Der Bezugswert der Dezibel-Skala kann willkürlich festgelegt werden. So bedeuten 10 dB das 10-fache, 20 dB das 100-fache des Bezugswertes bzw. $-10 \text{ dB } 1/10$, $-20 \text{ dB } 1/100$ des Bezugswertes.

2.1.2.2 Untersuchungseinheit

Die von der Kamera aufgenommenen Informationen wurden an die Videokarte des PCs weitergegeben, der auch die Lichtreize und deren Abfolge auf dem reizgebenden Monitor generierte. Außerdem konnte der Untersucher auch auf dem PC-Monitor im Messfenster kontrollieren, ob die Abfolge der Lichtreize seinen Vorgaben entsprach. Das analoge Bildsignal, welches das CCD-Array der Kamera lieferte, wurde von der Videokarte umgewandelt um das Helligkeitsprofil digital abzuspeichern.

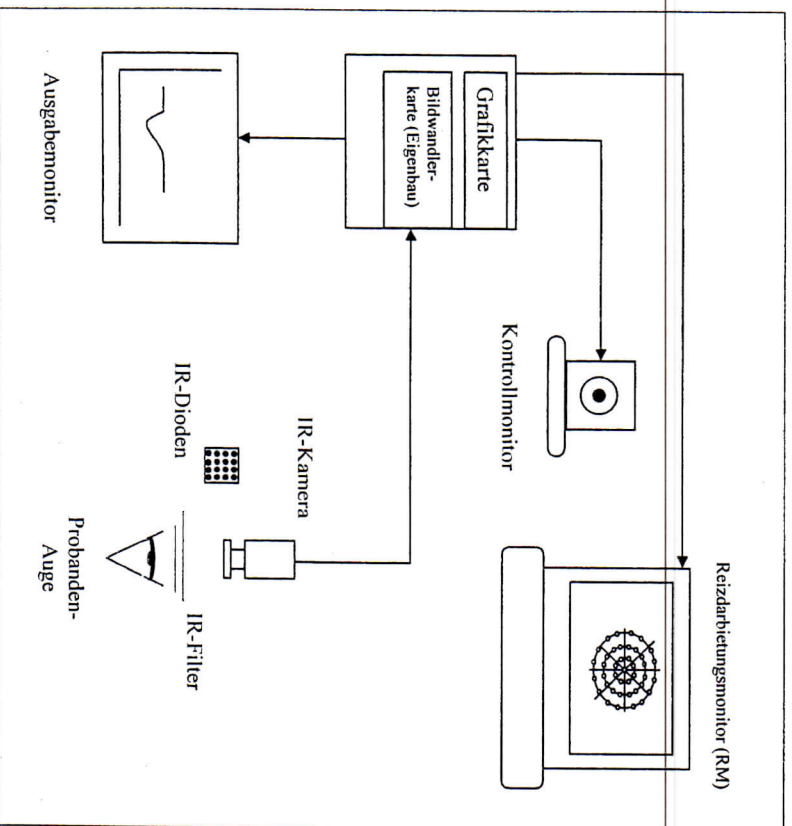


Abb. 6: Schematische Darstellung der Untersuchungseinheit.

2.1.2.3 Lichtreizdarbietung

Der Untersuchungsabstand wurde in dieser Studie auf 21,5 cm Hornhaut-Fixationsmarken-Distanz festgelegt, um die Untersuchungsbedingungen den perimetrischen Standardbedingungen anzugleichen. Als Fixationsmarke diente ein lichtschwacher roter Punkt im Zentrum des Bildschirms mit einem Durchmesser von 10 Pixel oder 1° Gesichtsfeld. Eine gute, konstante Fixation des Probanden war wesentliche Voraussetzung für eine korrekte campimetrische Untersuchung. Dieser

Fixationspunkt sollte vom Probanden während der gesamten Untersuchung fixiert werden.

Die perimetrischen Stimuli waren kreisförmige Lichtflecke, deren Größe der $1,72^\circ$ Öffnungswinkel im Gesichtsfeld betrug. Ihre Lokalisation war auf dem Reizdarbietungsmonitor frei wählbar.

Im Messprogramm war eine – durch frühere Versuche ermittelte – sinnvolle Grundauswahl an Stimuluseigenschaften verfügbar. Die Stimulusmodalitäten (s.u.) wurden anhand der Ergebnisse einer Vorstudie gewählt (Schmid, 1998).

Die Reizdauer ließ sich in 40 ms-Schritten einstellen. Die Pupillenreaktion wurde über 2,5 Sekunden nach der Reizdarbietung aufgezeichnet, wobei die Reizdarbietung 400 ms nach Beginn der Aufzeichnung erfolgte. In dieser Studie wurde stets mit Reizen von 200 ms Dauer gearbeitet. Es blieben somit noch 1,9 Sekunden nach der Reizdarbietung, um die PLR aufzuzeichnen, was sich in Testmessungen als ausreichend erwies.

Bis zu 60 Durchläufe konnten theoretisch für jeden Messmodus gemessen werden, dann war ein Abspeichern und erneutes Starten der Reizsetzung nötig.

Leuchtdichte: Wir wählten eine Stimulus-Leuchtdichte von $54,0 \text{ cd/m}^2$. Wir verwendeten ausschließlich weiße Lichtfelder. Die Leuchtdichte des Monitorhintergrunds betrug stets 1 cd/m^2 . Es handelte sich somit um nahezu mesopische Messbedingungen (Happe, 1996).

Der Kontrast (Michelsen – Kontrast) des Stimulus zum Hintergrund errechnet sich folgendermaßen:

Für die einzelnen Lichtstimuli ergaben sich somit 0,96 Kontraste zum Monitorhintergrund (Schmid, 1998).

Die Stimulusleuchtichten wurden vom Messprogramm nicht als Kontrast zum Hintergrund kodiert, sondern als Absoluta (geeicht bei bestimmter Monitorhelligkeit) generiert. Bei Variation der Hintergrundhelligkeit hätte sich daher, obwohl die Wahl der Stimulusleuchtichte im Programm dieselbe blieb, außer der absoluten Leuchtichte (LD) auch der Kontrast des Stimulus verändert.

Da ein Monitor nach dem Anschalten etwa 20-30 Minuten benötigt, um die maximale Bildschirmhelligkeit zu erreichen, erfolgte eine Messung erst nach diesem Zeitintervall.

Wichtig war die genaue Einstellung der Hintergrundleuchtichte auf 1 cd/m^2 , da sich die Stimulusmerkmale sonst geringfügig veränderten. Diese wurde regelmäßig überprüft.

2.1.2.4 Stimuluseigenschaften

Die monitor-spezifische (pixel-bedingte) Stimulusgröße ist $1,72^\circ$ ($= 9,03 \text{ mm} = 103,4'$) im „Durchmesser“ der Testmarke Goldmann V.

Die Leuchtichten der Stimuli betragen 54 cd/m^2 bei 1 cd/m^2 Hintergrundleuchtichte. Die Stimulusdauer wurde auf 200 ms festgelegt.

2.1.2.5 Stimulusanordnung

Insgesamt wurde die Pupillenreaktion an 41 Messpunkten innerhalb evaluiert. Das eingeschlossene Gesichtsfeld betrug dabei ca. 30° (Radius $0,12 \text{ m}$ auf eine Distanz von $0,215 \text{ m}$, also exakt $29,16^\circ$). Die Lage der Messpunkte wurde paraxial und konzentrisch gewählt. Der Abstand der Nachbarpunkte war nicht äquidistant. In jedem Gesichtsfeldquadranten lagen 10 Messorte. Zusätzliche wurde die zentrale Schwelle in der Gesichtsfeldmitte gemessen.

Die Stimuluslokalisierung ist definiert durch die Exzentrizität „Theta“ und den Winkel „Phi“, gebildet durch die x-Achse und einer Verbindungsgeraden zwischen

Fixationspunkt und Reizort (Abb. 7). Die Stimuli lagen bei den Messungen auf Exzentrizitäten von $10^\circ, 20^\circ, 30^\circ$, sowie 0° für den zentralen Stimulus (Abb. 8).

Da Phi bei 0° keine stetige Funktion darstellt, wurden stattdessen die trigonometrischen Funktionen von Phi, $\sinus \text{ Phi}$ und $\cosinus \text{ Phi}$, für die Modellberechnungen verwendet. Strenggenommen sind auch \sinus und $\cosinus \text{ Phi}$ nicht stetig für $\text{Theta} = 0$. Deshalb gingen diese Variablen nur als Wechselwirkungen Theta und $\sinus \text{ Phi}$, sowie Theta und $\cosinus \text{ Phi}$ in die Modellberechnung ein. Als Zufallseffekt ging das Individuum in die Berechnungen mit ein.

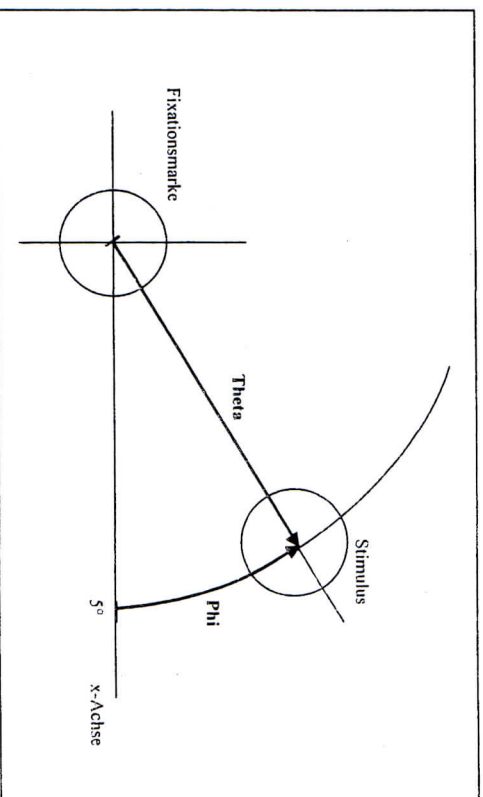


Abb. 7: Definition der Stimuluslokalisierung durch die beiden Größen „Theta“ (Exzentrizität) und den Winkel „Phi“.

Der blinde Fleck, dessen Zentrum bei etwa $15/-5^\circ$ im temporalen Gesichtsfeld liegt wurde ausgespart. Eine Beleuchtung der unprimierten Papille löst bei geringer Reizintensität keine Pupillenreaktion aus, bei hoher Intensität aufgrund von Streulicht jedoch eine sehr starke (Kardon et al. 1991).

Ebenso wurde vermieden, Reize auf die horizontale und vertikale Achse zu legen, um die Netzhautquadranten nicht von vornherein überlappend zu stimulieren. Zur Korrektur der Diskrepanz zwischen einem der Retina ähnlichen halbkugelförmigen Reizdarbietungsgeräts und einem flachen Reizdarbietungsmonitor wurde ein Korrekturfaktor errechnet, der die Diskrepanz ausgleichen sollte. So ähneln im direkten Aufblick die Stimuli in der äußeren Peripherie Quereovalen. Bei Fixation des Zentrums jedoch werden diese Querevale als Kreise auf die periphere Netzhaut abgebildet.

Die Abb. 8 zeigt das in dieser Studie verwendete Untersuchungsaster, in Tabelle 1 sind sowohl die Polarkoordinaten als auch die kartesischen Koordinaten der insgesamt 41 Rasterpunkte angegeben.

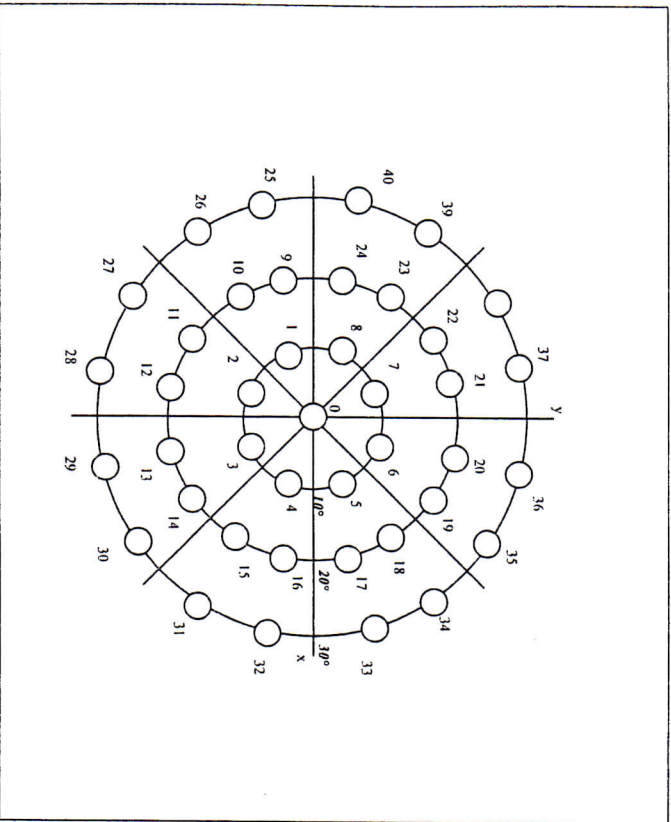


Abb. 8: Untersuchungsaster der insgesamt 41 Punkte.

Prüfpunkt-Nummer	Polarkoordinaten Exzentrizität (°)	Polarkoordinaten Meridian (°)	Kartesischen Koordinaten (x/y)
0	0°	0	0/0°
1	10°	-168	-168/10°
2	10°	-115	-115/10°
3	10°	-65	-65/10°
4	10°	-22	-22/10°
5	10°	+22	+22/10°
6	10°	+65	+65/10°
7	10°	+115	+115/10°
8	10°	+158	+158/10°
9	20°	-168	-168/20°
10	20°	-147	-147/20°
11	20°	-124	-124/20°
12	20°	-102	-102/20°
13	20°	-78	-78/20°
14	20°	-56	-56/20°
15	20°	-33	-33/20°
16	20°	-12	-12/20°
17	20°	+12	+12/20°
18	20°	+33	+33/20°
19	20°	+56	+56/20°
20	20°	+78	+78/20°
21	20°	+102	+102/20°
22	20°	+124	+124/20°
23	20°	+147	+147/20°
24	20°	+168	+168/20°
25	30°	-169	-169/30°
26	30°	-147	-147/30°
27	30°	-123	-123/30°
28	30°	-101	-101/30°
29	30°	-79	-79/30°
30	30°	-57	-57/30°
31	30°	-33	-33/30°
32	30°	-11	-11/30°
33	30°	+33	+33/30°
34	30°	+33	+33/30°
35	30°	+57	+57/30°
36	30°	+79	+79/30°
37	30°	+101	+101/30°
38	30°	+123	+123/30°
39	30°	+147	+147/30°
40	30°	+169	+169/30°

Tabelle 1. Polarkoordinaten (jeweils Exzentrizität in [°], bezogen auf das Gesichtsfeldzentrum, und Meridian in [°], ausgehend vom horizontalen Meridian als Bezugsmeridian im mathematisch positiven Umlaufsinn) und kartesische Koordinaten der 41 Prüfpunkte im Untersuchungsraster (wobei die zueinander rechtswinkligen Achsen des kartesischen Koordinatensystems das Gesichtsfeld in vier Quadranten einteilen und ihr Nullpunkt im Gesichtsfeldzentrum liegt).

2.1.2.6 Hintergrundleuchtdichte

Der eigentliche Messvorgang war halbautomatisiert, d.h. nach einer manuellen Einstellung des Leuchtdichte-Messgeräts (Minolta-Luminance meter LS 100), wurde in gleicher Entfernung zum Monitor wie das Probandenauge auf den Messort, eingelesen. Da die Hintergrundleuchtdichte möglichst homogen 1 cd/m^2 sein sollte, wurde an 41 Monitorlokalisierungen, die gleichmäßig über den Bildschirm verteilt waren, der exakte Grauwert ermittelt, der 1 cd/m^2 entsprach.

2.1.3 Messprinzip

Die Infrarotkamera überträgt die Bilder an die Bildwandlerkarte eines Personal Computers, der alle weiteren Berechnungen vornimmt. Da die Bildspeicherkarte des Rechners mit 25 Hz getaktet ist, entspricht der Abstand zwischen zwei Messpunkten eines Pupillogramms der Zeit von 40 ms.

2.1.3.1 Auswertung der Pupillogramme

Die Auswertung der Pupillogramme erfolgte an einem handelsüblichen PC (Intel Pentium II Celeron, 400 MHz).

Das wichtigste Parameter der Analyse ist die Kontraktionsamplitude, welche über ein Fitting-Programm (Lüdke, 1999) offline aus den aufgezeichneten Pupillogrammen

bestimmt wurde. Die Zeitangaben erfolgen dabei in Frames zu 40 ms (Aufzeichnungsfrequenz der Bildspeicherkarte 25 Hz).

Korrektur der Pupillogramme

1. Die aufgezeichneten Messdaten werden eingelesen und der Pupillendurchmesser sowie die Zeiten zur Reizdefinition extrahiert.
2. Anschließend wird fortlaufend für jeweils vier aufeinander folgende Messpunkte der Medianwert bestimmt.
3. Falls ein Wert von diesem Medianfilter über 0,2 mm abweicht, wird er entfernt.
4. Nachfolgend wurde aus den noch vorhandenen Werten der Mittelwert aus einer Fillerbreite von je sieben Punkten berechnet, wobei mindestens drei Werte zur Mittelwertberechnung vorhanden sein mussten.

Wurden diese Bedingungen erfüllt, so wurden die erhaltenen Pupillenwerte zur Analyse verwendet.

Analyse der Pupillogramme

Voraussetzungen

1. Berechnung der Mittelwerte von Beginn bis Ende des Lichtreizes. Daraus erfolgt die Berechnung der maximalen Differenzen vom Mittelwert in dieser Zeitspanne und die Berechnung der Standardabweichung.
2. Berechnung der maximalen Steigung vor Reizbeginn
3. Berechnung der maximalen Steigung während der Reizdarbietung

4. Die berechneten Werte werden mit den folgenden, empirisch ermittelten Werten verglichen:

- Standardabweichung (SD) vor Reiz (mm): 0,25
- Max. Differenz vor Reiz (mm): 0,3
- Max. Steigung vor Reiz (mm/s): 0,99
- Min. Steigung während Reiz (mm/s): -0,7
- Max. Steigung während Reiz (mm/s): 0,9
- Güte des Fits (SD in mm): 0,12

Abweichungen führen zum Abbruch der Analyse, d.h. das Pupillogramm wird verworfen.

Dadurch werden von vornherein Pupillogramme von der Auswertung ausgeschlossen, die z.B. stark durch Spontanoszillationen überlagert sind und schon während der Reizdarbietung extreme Steigungen aufweisen, also durch einen Lidsschluss vorgetäuscht sein könnten.

Amplituden

1. Das Maximum der Amplitude wird im Zeitraum von Reizbeginn zuzüglich 120 ms bis zum Reizbeginn zuzüglich 400 ms ermittelt. Bei einer Reizdauer von 200 ms entspricht das einem Zeitraum von 320 ms bis 600 ms nach Reizbeginn, in dem das Maximum berechnet wird.

2. Bestimmung des Minimums:

Als Startwert für den Bereich, in dem die Bestimmung des Minimums erfolgt, wird der größere der folgenden zwei Punkte gewählt:

- Start 1: Beginn Lichtreiz + 11 Frames (=440 ms) = 640 ms
- Start 2: ermitteltes Maximum + maximale Kontraktionszeit (240 ms)

Endwert des Bestimmungsbereiches ist der Punkt 1160 ms nach Ende des Lichtreizes.

Über diesen Bereich werden schrittweise sechs Punkte aus dem Tiefpunktbereich einer idealisierten Pupillenreaktion (3 Punkte vor Minimum, Punkt des Minimum, 2 Punkte nach Minimum) gelegt. Wo die Abweichung der Fehlerquadrate von der Idealkurve am geringsten ist, ermittelt der Rechner das Minimum der Pupillenreaktion.

Danach wird die Amplitude wie folgt berechnet: Amplitude = Maximum – Minimum.

Kontrolle

1. Für die Qualitätskontrolle des Fittings wird abschließend die gemittelte Kurve nach der Korrektur mit der gemittelten Kurve vor der Korrektur verglichen. Da bei stark verrauschten Kurven die Differenzen zu groß sind, werden zu stark verrauschte Pupillogramme verworfen.
 2. Des Weiteren müssen alle Punkte, nach Berechnung der Median- und Mittelwerte, zwischen Beginn des Lichtreizes und dem ermittelten Minimum zuzüglich 80 ms vorhanden sein.
 3. Außerdem muss die zeitliche Differenz zwischen Minimum und Maximum mindestens 200 ms betragen.
- Sind alle diese Kriterien erfüllt werden das Pupillogramm und seine ermittelte Amplitude akzeptiert.

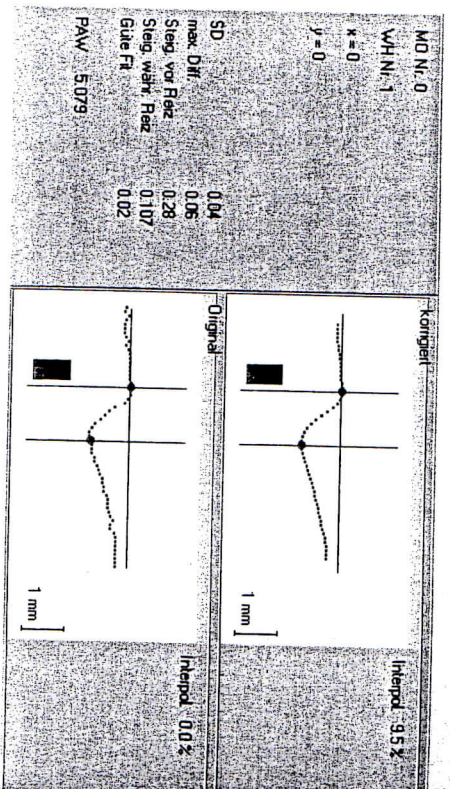


Abb. 9: Ausgewertetes Pupillogramm für einen zentralen Stimulus (MO= Messort Nr.0) mit 54 cd/m² Helligkeit und 1,72° Größe. Darstellung der Kurve als Originalaufzeichnung und nach Computeranalyse. Der Stimuluszeitpunkt und die Dauer der Pupillenreaktion als Punkte und vertikale Linien. WH Nr.= Nummer der Messwiederholung, x/y= Stimuluskoordinaten, PAW= Pupillenausgangswerte zu Beginn der Messung

Pupillenreaktion

Bei der Auswertung der Pupillogramme werden zum Teil auch Pupillenreaktionen akzeptiert, die nicht der klassischen Pupillenlichtreaktion mit einer Konstruktionsamplitude entsprechen. Vielmehr wird in einem gewissen Bereich jede Verkleinerung des Pupillendurchmessers während oder nach einer Lichtreizdarbietung akzeptiert. Besonders bei kleinen, schwachen und peripheren Stimuli ist es möglich, dass die Pupille nicht oder nur schwach reagiert. Befindet sich die Pupille zu diesem Zeitpunkt in einer Phase der Dilatation oder oszilliert sie (bedingt durch wechselnde, zentralnervöse Aktivität), so ist es möglich, bei der Auswertung auch „negative“ Amplituden zu erhalten (s. Abb. 10). Definitionsgemäss gibt es jedoch nur positive Amplituden, so dass dieser Ausdruck hierbei nicht verwendet werden sollte. Weiterhin darf nicht von vornherein bei diskreten Änderungen des Pupillendurchmessers eine

Reaktion der Pupille auf den Lichtreiz angenommen werden, da Überlagerungen mit anderen Vorgängen an der Pupille möglich sind, der Begriff Amplitude aber schon einen Bezug zum Lichtreiz postuliert.

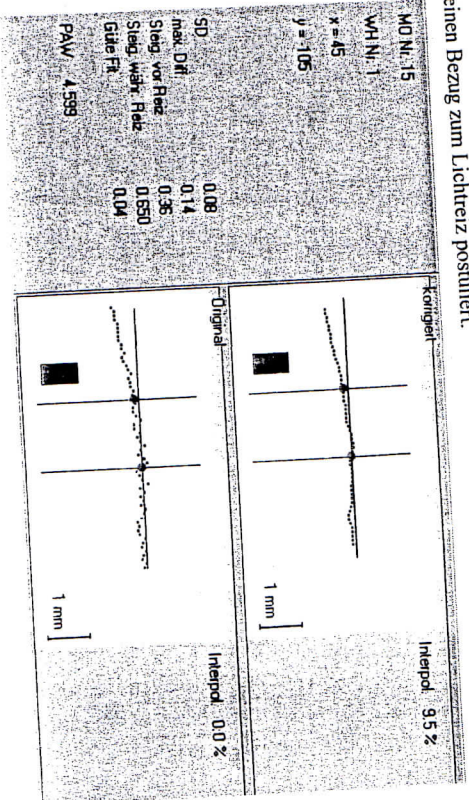


Abb. 10: Ausgewertetes Pupillogramm für einen Stimulus an Messort (MO) Nr. 15 mit 54 cd/m² Helligkeit und 1,72° Größe mit sog. „negativer“ Amplitude (siehe Text). Darstellung der Kurve als Originalaufzeichnung und nach Computeranalyse. Der Stimuluszeitpunkt und die Dauer von 200ms werden durch den Balken dargestellt, Stimuluszeitpunkt und Minimum der Pupillenreaktion als große Punkte und ermitteltes Maximum und Minimum der Pupillenreaktion als große Punkte und vertikale Linien. WH Nr.= Nummer der Messwiederholung, x/y= Stimuluskoordinaten, PAW= Pupillenausgangswerte zu Beginn der Messung

Deshalb wird im Folgenden von „Pupillenreaktionen“ oder „Pupillenbewegungen“ gesprochen, bzw. vereinfachend der Begriff „Amplituden“ synonym verwendet, da bei der Auswertung die Mittelwerte aller Pupillenbewegungen durchweg positiv waren.

Die oben genannten Pupillenoszillationen werden durch das autonome Nervensystem kontrolliert und spiegeln den Zustand zentralnervöser Aktivität wieder. So zeigt die Pupille beispielsweise bei pupillographischen Dunkelmessungen mit zunehmender Müdigkeit eines Probanden sogenannte „Schlaffrigkeitswellen“: langsame Pupillenoszillationen ($\leq 0,8$ Hz) in Verbindung mit einem Absinken der durchschnittlichen PAW als Ausdruck des sinkenden Vigilanzniveaus (Wilhelm B. et al., 1999). Auch bei Helligkeit und absolut wachen Probanden sind Wellen zu

beobachten, die als rein lichtinduzierte Spontanoszillationen bezeichnet werden können und Ausdruck der physiologischen Rückkopplung des Pupillenregelkreises sind (Wilhelm, 1991).

2.2 Probanden

2.2.1 Allgemein

Alle Untersuchungen außerhalb der klinisch notwendigen Untersuchungen erfolgten als Weiterführung des von der Ethik-Kommission 1998 begutachteten Fortune Projektes, bei dem noch Daten zu erheben wären.

2.2.1.1 Zielpopulation

In der Planungsphase der Studie wurden nach Absprache mit Herrn Prof. Helmut Wilhelm, Geschäftsführender Oberarzt der Abteilung für Neuroophthalmologie und Pathophysiologie des Sehens an der Augenklinik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, folgende Kriterien für die Auswahl der Probanden festgelegt.

2.2.1.2 Anzahl

Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, wurde der Mindeststichprobenumfang der Studie auf 50 Normalpersonen und Patienten festgelegt.

2.2.1.3 Alter

Es sollten Probanden im Alter zwischen 15 und 70 Jahren untersucht werden.

2.2.1.4 Geschlecht

Die Geschlechterverteilung wurde nicht im Voraus als ein Zielkriterium festgelegt. Demzufolge wurden alle Personen als Probanden in die Studie aufgenommen, die oben genannte Zielkriterien erfüllen (vgl. 2.1.1).

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Als augengesunde Probanden wurden solche definiert auf die folgende Ausschlusskriterien nicht zuträfen in Anlehnung an Wabbels (Wabbels et al., 1995).

2.2.2.1 Ausschlusskriterien aus der Eigenanamnese

Hinweise auf:

- Stoffwechselerkrankungen wie Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, etc.
- Bestehende Organ- oder Systemerkrankung wie Hypertonie, Hypertyreose, etc.
- Frühere oder bestehende neurologische Erkrankungen wie Enzephalomyelitis disseminata, Apoplex, cerebrovaskuläre Insuffizienz, intracerebrale Raumforderung, Epilepsie, Schädel-Hirn-Trauma, etc.
- Einnahme von Medikamenten (insbesondere solche mit Einfluss auf Reaktionsfähigkeit und Aufmerksamkeit).

2.2.2.2 Ausschlusskriterien aus der Augenanamnese

Hinweise auf:

- Bisherige Augenverletzungen, Augenoperationen
- Chronische Augenkrankungen wie intrakuläre Entzündungen, Glaukom, etc.
- Schielen, Schielamblyopie.

- Bekannte Sehbahnläsion.

2.2.2.3 Ausschlusskriterien aufgrund der erhobenen Untersuchungsbefunde

- Fernvisus oder Nahvisus mit optimaler Korrektur, seitungetrent $< 1,0$
- Ametropie seitungetrent: $\geq \pm 6$ dpt sphärisch / $\geq \pm 2$ dpt zylindrisch
- Reduzierte Stereopsis (Lang-Stereotest Typ I: nicht alle drei Figuren korrekt erkannt)
- Augeninnendruck > 20 mm Hg
- Strabismus
- Motilitätsstörungen
- Affferente oder efferente Pupillenstörung:
- Pathologischer Befund von Papille, hinterem Augenpol und Peripherie, soweit bei direkter und indirekter Ophthalmoskopie in Miosis einsehbar.

2.2.3 Anamnese und Untersuchung

2.2.3.1 Anamneserhebung vor den Versuchen

Vor der pupillometrischen Untersuchung wurden von jedem Probanden die persönlichen Daten aufgenommen und die Anamnese unter den oben genannten Gesichtspunkten erhoben. Neben den Personalien wie Name und Vorname wurde das Geburtsdatum erfragt und dokumentiert. Jeder Proband erhielt eine fortlaufende Codierungsnummer. Um bei der gesamten Datenerhebung und -auswertung den Anforderung des Datenschutzes gerecht zu werden, wurden Codierungsnummer und persönliche Daten getrennt abgespeichert.

Die Anamnese gliederte sich in folgende vier Teile:

1. Orientierende Eigenanamnese:
- Stoffwechsel-, Organ- oder Systemerkrankungen oder neurologische Erkrankungen
- Vorerkrankungen, Krankenhausaufenthalte, Unfälle, Operationen
- Tumoren

- Allergien
- Alkohol-, Nikotin-, sonstiger Drogenkonsum
- Einnahme von Medikamenten

2. Augenanamnese:

- Ametropie, falls ja: wie korrigiert (Brille, Kontaktlinsen)
 - Schielen, Schielamblyopie.
 - Bisherige Augenoperationen
 - Chronische Augenerkrankungen wie intraokuläre Entzündungen, Glaukom, etc.
 - Bekannte Sehbahnläsion
- ### 3. Familienanamnese:
- Augenerkrankungen wie Farbsinnsstörungen, Schielen, Glaukom, Amotio retinae, Optikuserkrankungen und Sehbahnläsionen.

4. Perimetrische Anamnese :

- Bisherige perimetrische Untersuchungen: Indikation, wann, wie oft, mit welcher Methode.

2.2.3.2 Allgemein-ophthalmologische Untersuchung vor den Experimenten

In der darauffolgenden allgemein-ophthalmologischen Untersuchung wurden folgende Befunde erhoben (nach Straub W. et al., 1995):

1. Ermittlung des Fernvisus mittels Landolt-Ringen nach DIN 58220 und gegebenenfalls mit bester Korrektur.
2. Untersuchung des Nahvisus mit Birkhäuser-Lesetafel in 30 cm Lesestand.
3. Überprüfung des räumlichen Sehvermögens anhand des Lang-Stereotests (Typ I)
4. Untersuchung der Augenbeweglichkeit durch Führungsbewegungen.
5. Untersuchung der Augenstellung mittels einseitigen und alternierendem Abdeck-Test.

6. Pupillenuntersuchung auf afferente Störungen sowie auf efferente Defekte anhand des Swinging-flashlight-Tests
7. Spaltlampenmikroskopie zur Beurteilung der vorderen Augenabschnitte.

8. Beurteilung der Papille sowie des hinteren Augenpols durch direkte Ophthalmoskopie, sowie der Peripherie, in Miosis soweit einsehbar, durch indirekte Ophthalmoskopie.

9. Messung des intraokularen Drucks mittels Applanationstonometrie nach Goldmann.

2.2.4 Datenvorbereitung und Auswertung

2.2.4.1 Protokolldatei

Einige Daten der Probanden sowie einige Untersuchungsnotizen wurden von dem verwendeten Computerprogramm in einer Protokolldatei gespeichert. Diese Datei wurde vom Untersucher für jede Versuchsperson getrennt geführt und enthält folgende Angaben:

Name des Probanden, Geburtsdatum, Geschlecht, untersuchtes Auge, Datum, Uhrzeit, Notiz (eventuelle Angaben bezüglich der Anamnese, Besonderheiten während der Untersuchung), Untersuchungsfolge = Reihenfolge der Methoden und Stimuli.

Diese Daten wurden nach Auswertung umorganisiert. Die Teilnehmer wurden selbstverständlich über ihre Untersuchungsergebnisse informiert.

2.2.4.2 Protokollblatt

Einige weitere Daten, Informationen und Befunde wurden in einem Protokollblatt dokumentiert (Abb. 12 zeigt das Protokollblatt).

Identifikationsnummer:	Untersuchungsdatum: ____/____/____	
Name/Vorname:		
Geburtsdatum: ____/____/____	Beruf:	
Geschlecht: M / W		
Anamnese		
Allgemeinanamnese:		
Familienanamnese:		
Augenanamnese:		
Untersuchungsbefunde:		
Visus	Ferne RA: _____ LA: _____	Nähe RA: _____ LA: _____
Korrektur	RA: Sph _____ Cyl _____ ° LA: Sph _____ Cyl _____ °	Add: _____ Add: _____
Intraokularer Druck (mmHg) RA:	LA:	
Stereo-Test (nach Lang Typ I):		
Abdeck- und alternierender Abdeck-Test:		
Augenbeweglichkeit:		
Pupillenuntersuchung:		
Vordere Augenabschnitte:		
Hintere Augenabschnitte (direkt und indirekt in Miosis):		
Subjektive Fixationseinschätzung durch Untersucher:		
1	2	3
4	5	

Abb. 12: Datenerhebungsbogen für die Anamnesenerhebung und Untersuchung des Probanden.

2.2.5 Ablauf der Untersuchung

Alle 50 Probanden waren freiwillige Teilnehmer, die aus dem entfernteren, persönlichen Umfeld eines der Untersucher stammten.

Nach der allgemein orientierenden und ophthalmologischen Anamnese sowie der ophthalmologischen Untersuchung klärte sich, ob der Proband die Studienbedingungen erfülle oder aufgrund der Ausschlusskriterien nicht in der Studie aufgenommen werden konnte.

Vor Beginn wurden die Probanden über den Ablauf der Messung instruiert. Die Probanden wurden angewiesen, während der Messung stets den Fixationspunkt anzuschauen, was besonders für die Perimetrie wichtig war.

Die Probanden wurden für 10 Minuten raumadaptiert. Beim Blick in den Kasten, stellte der reizgebende Monitor mit einer Leuchtdichte von 1 cd/m^2 die einzige Lichtquelle für den Probanden dar.

Sämtliche Untersuchungen wurden stets am linken Auge begonnen.

Das nicht untersuchte Auge wurde während der pupillencampimetrischen Untersuchung mit einem transparenten, weißmattierten Okkluder abgedeckt, wodurch die Dunkeladaptation verhindert werden sollte (Goldmann, 1969; Harms, 1969; Anderson, 1982). Bei einer durch Sehnerenduretrennung einseitig blinde Patienten würde überprüft, dass tatsächlich keine Lichtreaktion durch konsensuellen Reizung erfolgen kann.

Der Untersuchungsraum für die Pupillencampimetrie war von ablenkenden Lärmquellen abgeschirmt. Ein Erschrecken durch plötzlichen Lärm, etwa durch Straßenverkehr, und damit eine plötzliche Pupillenerweiterung, war also weitgehend ausgeschlossen. Durch die beiden auf der Seite des Kastens angebrachten Monitore war der Raum nicht vollständig dunkel.

Um die Beeinträchtigung der pupillencampimetrischen Ergebnisse aufgrund von Blendung und Reizung durch das Lokalanästhetikum zu verhindern, wurde die Spaltlampeuntersuchung, die direkte und indirekte Ophthalmoskopie sowie Druckmessung mittels Applanationstonometrie nach Abschluss der pupillencampimetrischen Untersuchung nachgeholt.

2.2.5.1 Messbedingungen

Die in dieser Studie verwendete Technik entspricht der Standardmethode der computergestützten statischen Perimetrie. Der Proband saß vor dem Reizdarbietungsmonitor, wobei die Pupille des zu untersuchenden Auges mit Hilfe der Kinn-Stirn-Stütze immer auf Höhe des Fixationspunktes eingestellt wurde. Im Gegensatz dazu war die Stirnstütze fest verankert. Der Untersucher konnte jederzeit manuell die Position des zu untersuchenden Auges nachregulieren bzw. den Probanden auf eine bessere Fixation hinweisen.

Der Proband blickte durch eine schmale Öffnung ins Innere einer Abschirmvorrichtung, in der sich eine IR-Kamera befand, die die Pupillenveränderungen aufzeichnete und dem zu untersuchenden Auge 16 Infrarotdioden darbot (s. Abb. 5).

Zur besseren Fixationskontrolle des Probanden wurde das zu untersuchende Auge durch die IR-Kamera auf einem Monitor gezeigt, der dem Untersucher zugänglich war.

Die Distanz zum Bildschirm betrug 30 cm. Der Proband benötigte keinen Antwortknopf, da ja keine Antwort durch den Probanden erfolgen musste, sondern seine Pupillenreaktion gemessen werden sollte.

Eine Korrektur bei bestehender Ametropie (Myopie, Hyperopie und/oder Astigmatismus) wurde nicht eingesetzt. Die probandeneigene Brille bzw. Kontaktlinsen waren nicht zugelassen.

2.2.5.2 Untersuchungsablauf

Nach Zentrierung des zu untersuchenden Auges auf die Mitte des Reizdarbietungsmonitors und Messung des Rutilie-Pupillendurchmessers konnte die Untersuchung mit der eigentlichen Stimulusdarbietung beginnen, wie unter 2.1.2.5 beschrieben.

Die gesamte Untersuchung dauerte insgesamt etwa 7 Minuten. Nach etwa der Hälfte der Untersuchungszeit wurde eine kleine Pause eingelegt. Falls der Proband ermüdete, wurden mehrere und längere Pausen eingehalten.

Der Untersucher kontrollierte während der gesamten Untersuchung die Fixation auf dem Fixationskontrollmonitor.

Nach Abschluss der ersten Untersuchung wurde 10 Minuten pausiert. Der Untersucher dokumentierte den subjektiven Gesamteindruck der Fixation des Probanden auf dem Probandenprotokollblatt. Die zweite pupillencampimetrische Untersuchung am anderen Auge folgte analog zur ersten Untersuchung.

2.2.5.3 Subjektive Fixationseinschätzung durch den Untersucher

Das Fixationsverhalten des Probanden beeinflusst die Güte und Aussagekraft einer perimetrischen Untersuchung maßgeblich. Bei korrekter Fixation entsprach die Monitormitte dem Gesichtsfeldzentrum des Probanden. Auf dem Fixationskontrollmonitor (s. Abb. 6) wurde das Probandenauge während der gesamten pupillographischen Untersuchung durch den Untersucher kontrolliert.

Nach jedem Untersuchungsdurchgang bewertete der Untersucher die Fixation des Probanden auf einer Skala von 1 bis 5. Die 1 wurde dabei für die Einschätzung einer „keine Fixation“, die 2 für eine „mangelhaft“, die 3 für eine „ausreichend“, die 4 für eine „befriedigende“ und die 5 für eine „sehr gute“ Fixation vergeben. Dieser subjektive Eindruck des Untersuchers diente so als ein Kontrollparameter zur Beurteilung der Fixationsqualität.

2.2.5.4 Untersuchungsdauer

Die Untersuchungsdauer wurde definiert als die Zeit von der ersten Stimulusdarbietung bis zur Antwort auf die letzte Stimulusdarbietung einer Untersuchung. Diese Zeit wurde während der Untersuchung automatisch vom Computer mit erfasst und im Untersuchungsprotokoll dokumentiert. Eine zum Beispiel nach ca. 3. Minuten eingeschobene Pause von ca. 15 Sekunden ging dabei nicht in die jeweilige Untersuchungsdauer ein.

2.3 Die kumulative Defektkurve (Bebié-Kurve)

In Abb. 6 ist keine kumulative, sondern topographische Aufreihung der Testpunkte (Proband Nr. 5) und ihrer Defektiefen entsprechend ihrer Reihenfolge im Pupillencampimetrie-Raster dargestellt.

In der Bébié-Kurve sind die lokalen Defekte der 41 zentralen, quantitativ gemessenen Testpunkte der Pupillencampimetrie kumulativ aufgetragen. Auf der Abszisse ($r=0, 1, \dots, 40$; s. Abb. 21) sind die Testpunkte, auf der Ordinate die Pupillenkontraktionsamplituden in "mm" beziehungsweise die Abweichung der Kontraktionsamplitude des gemessenen Testorts vom Normwert gezeigt. Der Testpunkt mit der niedrigsten Abweichung (P0, P1, ..., P40) der Kontraktionsamplitude vom Normwert wird links oben (P0), derjenige Testpunkt mit der größten Defektiefe rechts (P40) unten abgebildet.

Der Bereich, in dem die Bébié-Kurve eines normalen Gesichtsfeldes liegen sollte, wurde mit Hilfe eines Pools von 100 Gesichtsfeldern (50 Probanden) einer Normalpopulation berechnet.

Die fettgedruckte Linie wird für die Interpretation der individuellen Kurven herangezogen: in jedem Rang bedeutet N95 die Defektiefe, deren Wert 95% des normalen Gesichtsfeldes nicht überschreitet. Die Daten basieren auf Gesichtsfelduntersuchungen dieser 100 Augen (50 Patienten). Dementsprechend zeigen die Linien N1, N5, N50 und N99, entsprechend das 1., 5., 50., und 95. Quantil. Im

Allgemeinen kann davon ausgegangen werden, dass ein normales Gesichtsfeld in einer Kurve oberhalb der N95-Linie liegt oder wenigstens dieser Kurve nahe folgt. Andererseits sind Kurven oder Kurvenabschnitte, die klar unterhalb der N95-Linie liegen, hochverdächtig für Gesichtsfelddefekte im entsprechenden Signifikanzniveau (Behlé et al., 1989).

Zur leichteren Quantifizierung des Schadens wurden die physiologischen Werte der kumulativen Defektkurve (Behlé-Kurve) von 10 betroffenen Personen mit klassischen pupillencampimetrischen Ausfällen verglichen.

2.4 Auswertung und Statistik

Zuerst wurden die Amplituden der PLR für jeden Probanden gesondert absteigend sortiert um eine Darstellung nach der Behlé-Methode zu erhalten, um sie dann auf drei unterschiedliche Arten darzustellen. Zuerst wurden diese Werte für jeden Punkt über alle Probanden gemittelt. Dann wurden die Werte jedes Probanden normalisiert, also alle Werte eines Probanden durch den höchsten bei diesem Probanden gemessenen Wert dividiert, so dass der größte Wert für jeden Probanden „1“ betrug. In einem dritten und letzten Schritt wurde das Maximum jedes Probanden auf den Mittelwert angepasst, so dass der mittlere Wert in der Behlé-Darstellung durch „1“ lief. Dies geschah durch eine Division jedes Wertes durch den Mittelwert aller Werte. In jeder der genannten 3 Methoden wurden die Kurven des. 1., 5., 50. und 95. Quantils dargestellt. Es wurde Excel 5.0 von Microsoft verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Pilotstudie

3.1.1 Ausschlusskriterien

Insgesamt stellten sich 53 Probanden zur Verfügung. Aufgrund der beschriebenen Ausschlusskriterien konnten drei Probanden nicht an der Studie teilnehmen. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Ursachen, die zum Ausschluss führten.

Anzahl der Probanden	Ursache
1	intraokularer Druck des RA von 24 mmHg und des LA von 23 mmHg.
1	Spaltlampenmikroskopischer Befund mit Linsentrübungen bds.
1	Beidseits pathologischer Retinabefund (perinokuläre Drusen)

Tabelle 2. Ursache für den Ausschluss von drei Probanden.

3.1.2 Alter und Geschlecht der Probanden

Insgesamt konnten 100 Augen von 50 Probanden (29 Frauen, 21 Männer; 1,38 F: 1 M) untersucht werden.

Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei $36,96 \pm 15,45$ Jahren (Minimum: 16 Jahre; Maximum 67 Jahre). Abbildung 13 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung der insgesamt 50 Patienten.

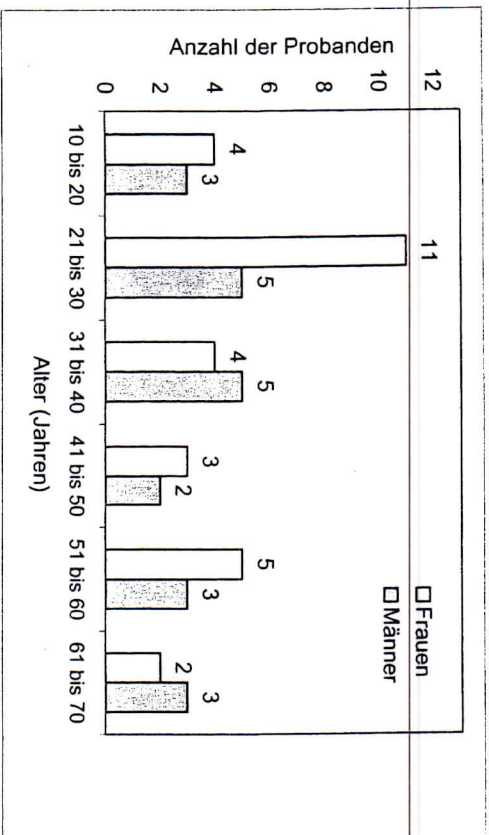


Abbildung 13: Alters- und Geschlechtsverteilung (n = 50)

3.1.3 Ophthalmologischer Befunde

3.1.3.1 Visus

Der bestkorrigierte Visus aller Probanden betrug in der Ferne zwischen 1,0 und 1,6; in der Nähe 1,0.

3.1.3.2 Refraktionsfehler

Die Refraktionsfehler der Probanden sind in Abb. 14 nach der Höhe ihres sphärischen Äquivalentes für das rechte und linke Auge getrennt aufgetragen. Die minimale Fehlsichtigkeit betrug bds. $-3,25$ dpt und bzw., die maximale rechts $+2,625$ dpt und links $+2,5$ dpt das mittlere Refraktionsdefizit betrug $-0,21$ dpt rechts und $-0,29$ dpt links.

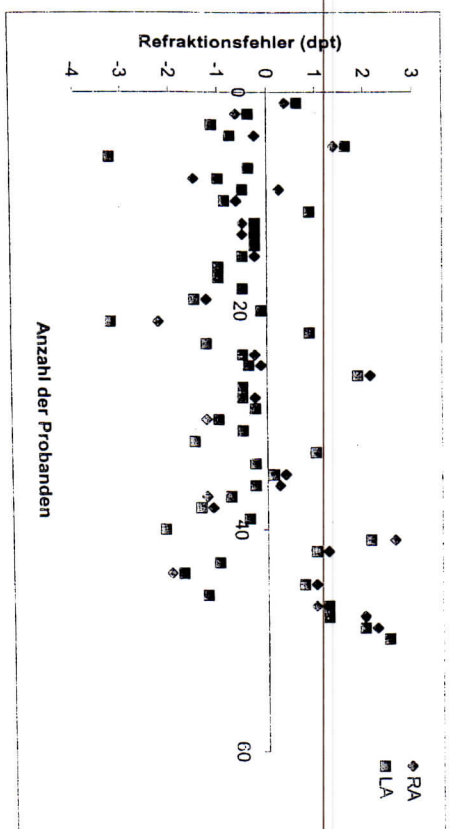


Abb. 14: Die Refraktionsfehler der Probanden nach der Höhe ihres sphärischen Äquivalentes.

3.1.3.3 Räumliches Sehvermögen

Bei 50 Probanden (100%) konnte im Lang Stereotest (Typ I) ein stereoskopisches Sehvermögen nachgewiesen werden.

3.1.3.4 Farbtest (nach Ishihara)

Bei 50 Probanden (100%) zeigte sich ein normales Farbssehen.

3.1.3.5 Augenstellung

44 Probanden (88%) dieser Studie zeigten beim einseitigen und alternierenden Abdecktest eine Orthophorie. Drei Probanden (6%) hatten eine Esophorie und drei (6%) eine Exophorie. Die Gruppe mit Esophorie bestand aus zwei Frauen und einem Mann, die Gruppe mit Exophorie aus zwei Männern und einer Frau. Abbildung 2 zeigt die

Patienten mit Ortho-, Eso- und Exophorie und die Geschlechtsverteilung der insgesamt 50 Patienten.

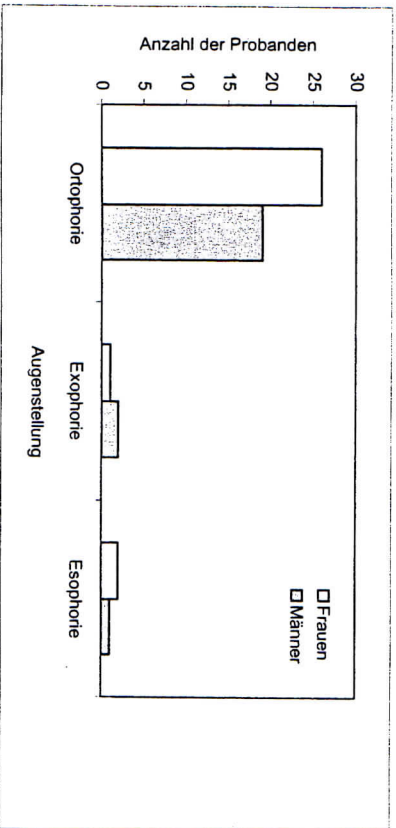


Abb. 15: Augenstellung und Geschlechtsverteilung (n = 50)

3.1.3.6 Befunde der Spaltlampe mikroskopie

In der Spaltlampeuntersuchung zeigten sich links und rechts bei jeweils 100 der untersuchten Augen (100%) klare optische Medien. Bei 2 Augen (1 Proband) wurden Linsentrübungen seniler Ätiologie beobachtet und der Proband konnte nicht an der Studie teilnehmen (siehe Tabelle 2).

3.1.3.7 Befunde der Ophthalmoskopie

Bei der direkten und indirekten Ophthalmoskopie konnte bei 100 der untersuchten Augen (100%) weder eine Makulopathie noch eine Retinopathie jeglicher Ätiologie diagnostiziert werden. Bei 2 Augen (1 Proband) wurde bds. ein pathologischer Retinabefund (perimakuläre Drusen) beobachtet und der Proband konnte nicht an der Studie teilnehmen.

3.1.3.8 Ergebnisse der Applanations tonometrie

Der Augeninnendruck des rechten Auges lag bei durchschnittlich $16,38 \pm 1,8$ mmHg (Minimum: 12 mmHg, Maximum 19 mmHg). Am linken Auge betrug der Wert durchschnittlich $16,42 \pm 1,7$ (Minimum: 12 mmHg, Maximum 19 mmHg). Abbildung 3 zeigt den Mittelwert der Applanations tonometrie für das rechte bei $16,38 \pm 1,8$ mmHg und für das linke Auge bei $16,42 \pm 1,7$ mmHg.

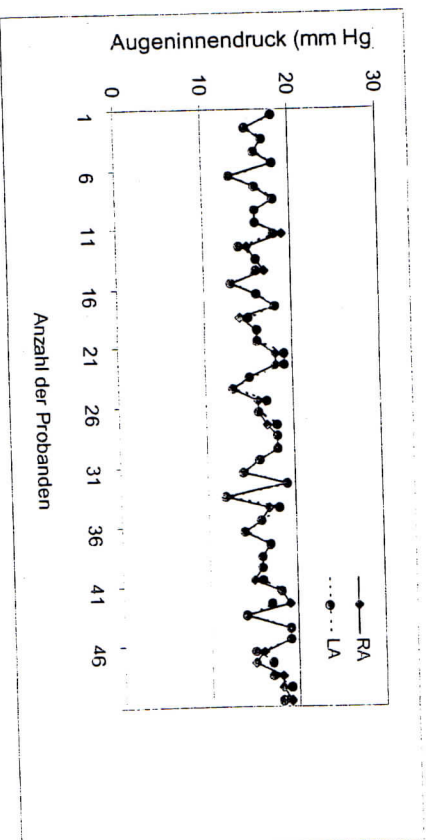


Abb. 16: Ergebnisse der Applanations tonometrie (n = 50) (n = 50)

3.1.4 Untersuchungsdauer

Die Untersuchungsdauer des rechten Auges lag bei durchschnittlich $421,94 \pm 86,18$ Sekunden (Minimum: 334 Sekunden, Maximum 686 Sekunden). Am linken Auge betrug der Wert durchschnittlich $415,04 \pm 78,96$ (Minimum: 334 Sekunden, Maximum 708 Sekunden). Abbildung 4 zeigt den Mittelwert der Untersuchungszeit für das rechte Auge bei $421,94 \pm 86,18$, für das linke Auge bei $415,04 \pm 78,96$.

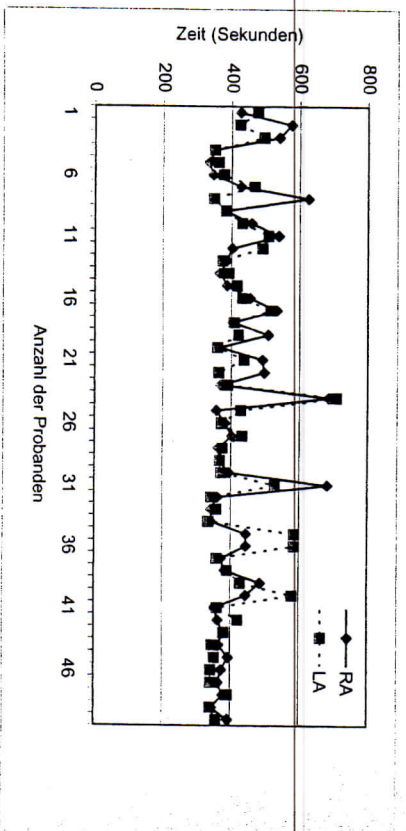


Abb. 17: Ergebnisse der Untersuchungsdauer (n = 50)

3.1.5 Pupillenuntersuchung

50 Probanden (100%) zeigten im Swinging-Flashlight-Test eine regelrechte Pupillenreaktion.

3.1.6 Subjektive Fixationseinschätzung durch Untersucher

45 Probanden (90%) dieser Studie zeigten eine „sehr gute“, fünf Probanden (10%) eine „befriedigende“ Fixation. Die Abbildung 5 zeigt die subjektive Fixationseinschätzung durch den Untersucher der insgesamt 50 Patienten.

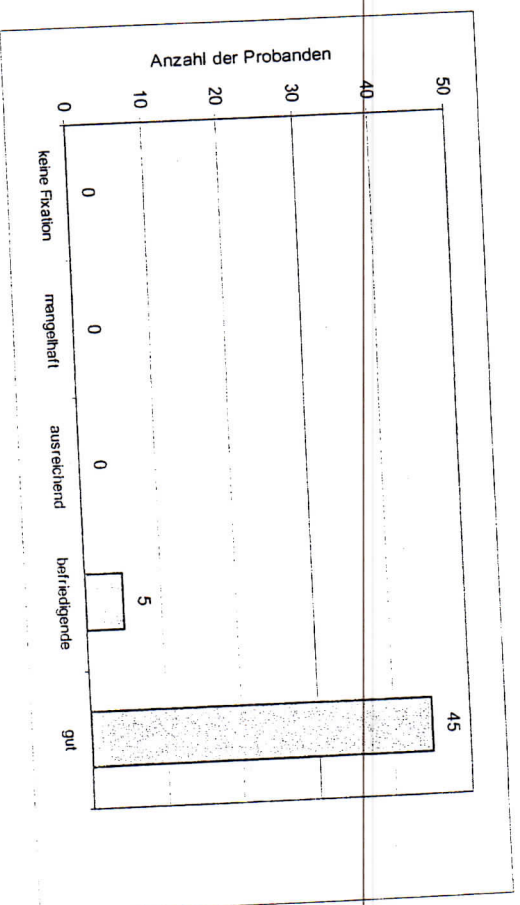


Abb. 18: Ergebnisse der subjektiven Fixationseinschätzung(n = 50)

3.1.7 Individuelle Unterschiede

Wie in Abb. 20 ersichtlich finden sich bei den normalen Probanden erhebliche Unterschiede in der Kontraktionsamplitude abhängig vom Testort. Diese Amplitude reicht von 0,15625 mm (Punkt 37) bis 1,273897 mm (Punkt 1), wobei der Durchschnittswert bei etwa 0,517463 mm oder 0,5447971 mm liegt (Median oder: Mittelwert, resp.). Die Pupillenreaktivität der einzelnen Probanden (Probanden Nr. 5) auf Lichtreize variiert ebenso beträchtlich (Abb. 19 e 20), unabhängig vom Ruhedurchmesser der Pupille.

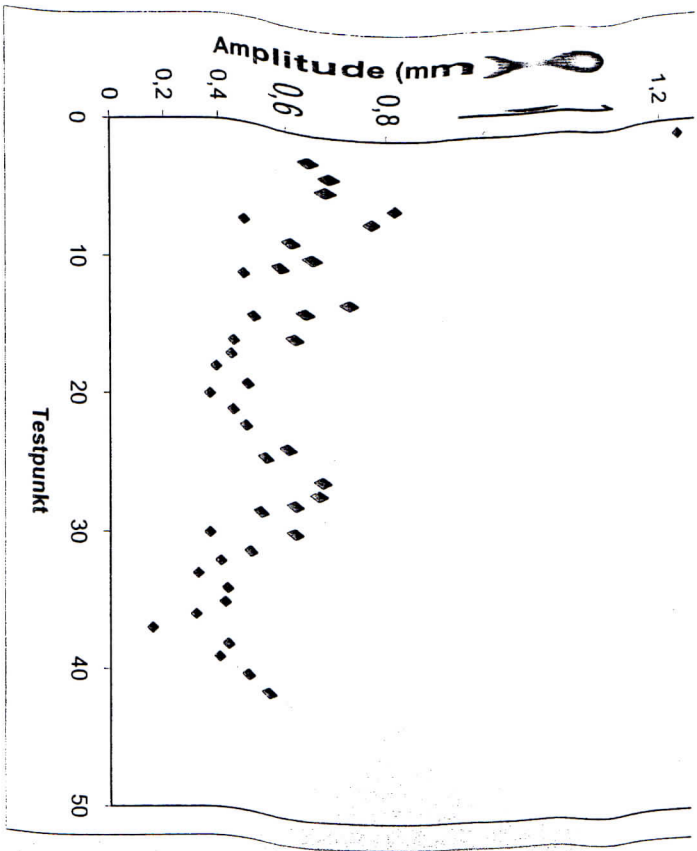


Abb. 19: Originaldaten der Kontraktionsamplituden eines normalen Probanden. Die Werte sind nach der (willkürlichen) Benennung der Testpunkte (1-41) sortiert.

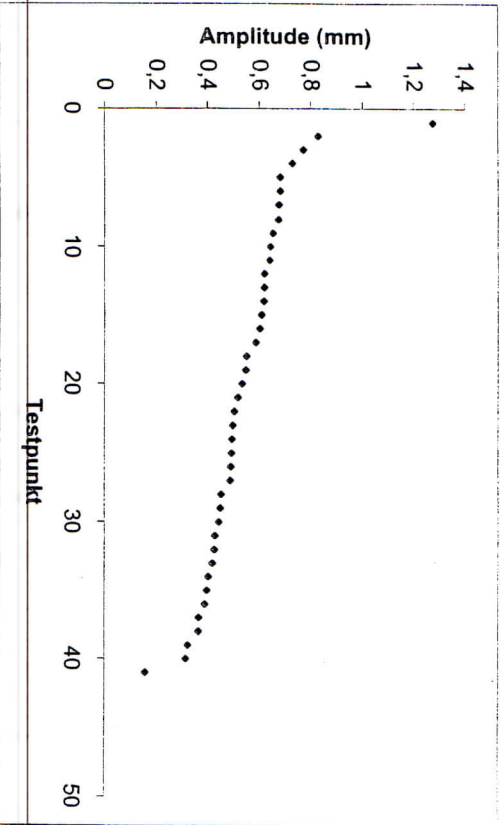


Abb. 20: Bebie-Darstellung der Kontraktionsamplituden eines normalen Probanden. Die Werte sind nicht nach der (willkürlichen) Benennung der Testpunkte (1-41) sortiert, sondern nach ihrer Kontraktionsamplitude in mm.

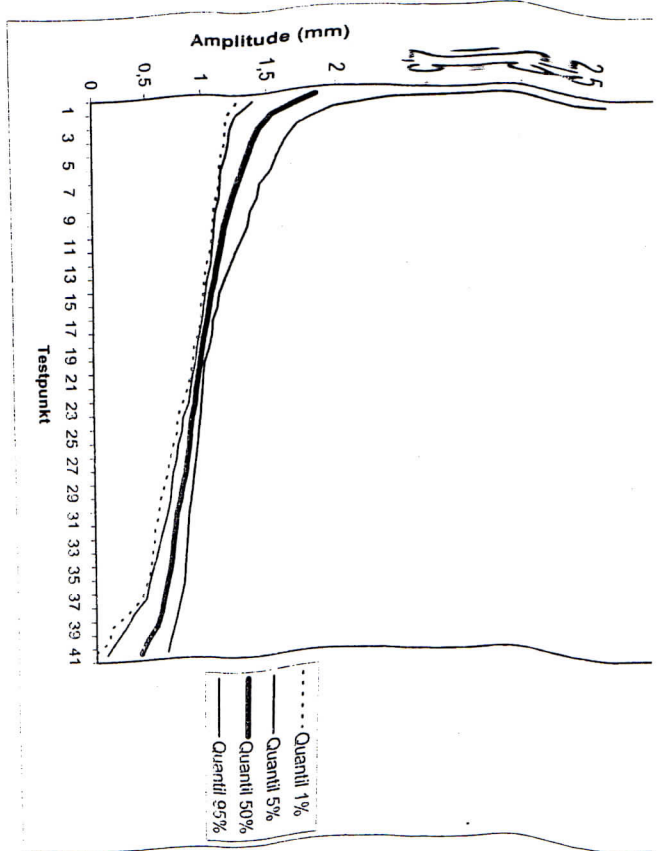


Abb. 21: Bebie-Darstellung der Kontraktionsamplituden im zweidimensionalen Koordinatensystem: Befunde vom rechten Auge (n=50)

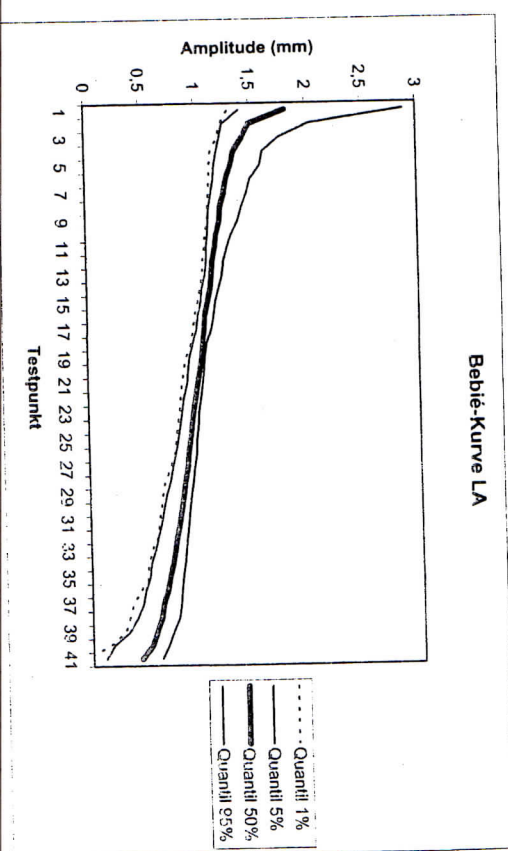


Abb. 22: Bebie-Darstellung der Kontraktionsamplituden im zweidimensionalen Koordinatensystem: Befunde vom linken Auge (n=50)

3.2 Krankhafte Gesichtsfeldveränderungen

Von Bebié (Bebié et al., 1989) wurde eine Darstellungsweise von Gesichtsfelddefekten entwickelt, welche die Quantifizierung der Abweichung der Defekte von den Normalwerten sowohl in Skotombereichen als auch im diffus gestörten Areal erlaubt.

Wegen der Vergleichbarkeit wurde die Bebié-Kurve in den Abbildungen 25 bis 34 derart normiert, dass der Mittelwert jeder Person durch „1“ läuft. Somit ist die y-Achse dimensionslos.

Die Bebié-Kurve einer normalen Pupillenperimetrie liegt innerhalb eines breiten Bandes (Abb. 21).

Die Bebié-Kurve eines Probanden mit einem ausschließlich diffusen Schaden bzw. mit allgemein reduzierte Pupillenreaktion ist nach unten verschoben und verläuft annäherungsweise parallel zu den Normwerten.

Die Bebié-Kurve eines Probanden mit einem ausschließlich lokalen Schaden hat zu Beginn (im linken Teil der Kurve) einen Anteil, welcher noch im Normbereich liegt, in ihrem rechten unteren Anteil fällt die Kurve dann steil ab.

Die Bebié-Kurve eines Gesichtsfeldes mit sowohl diffussem als auch lokalem Schaden ist in ihrem linken Anteil parallel zu den Normwerten nach unten verschoben, in ihrem rechten Anteil fällt sie steil ab.

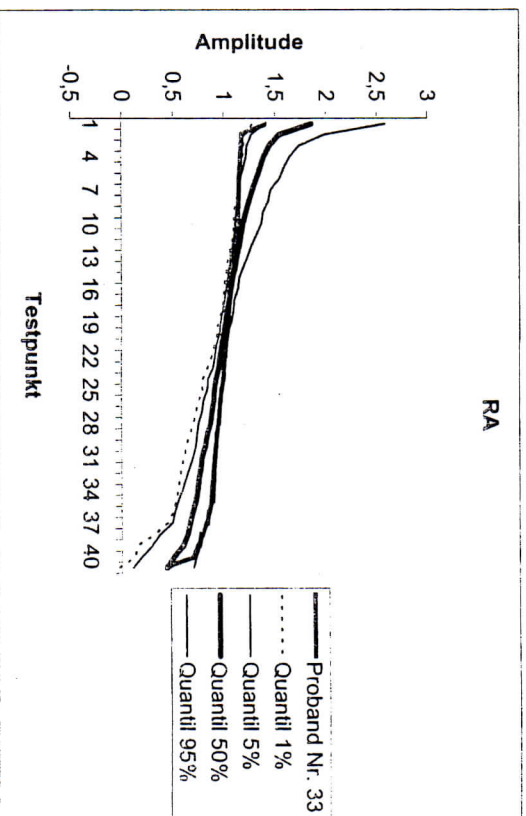
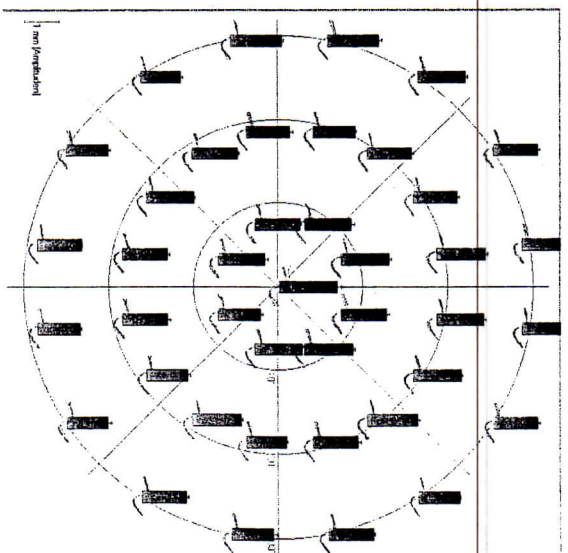
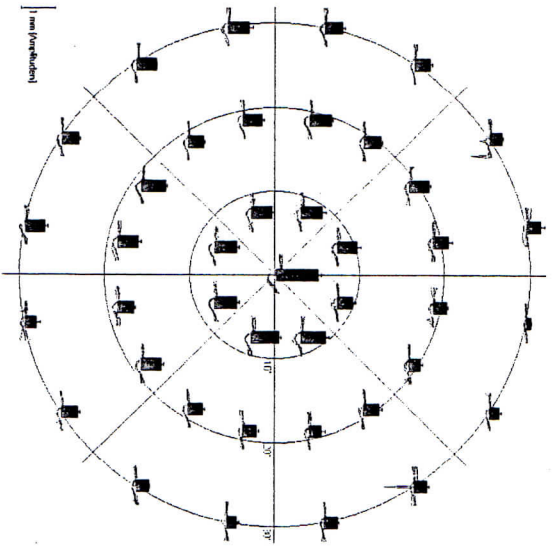


Abb. 23: Ergebnisse der Pupillenperimetrie des RA einer 67-jährigen - Proband Nr. 33 - Normalperson (oben) und die dazugehörige Bebié-Kurve (unten).



RA

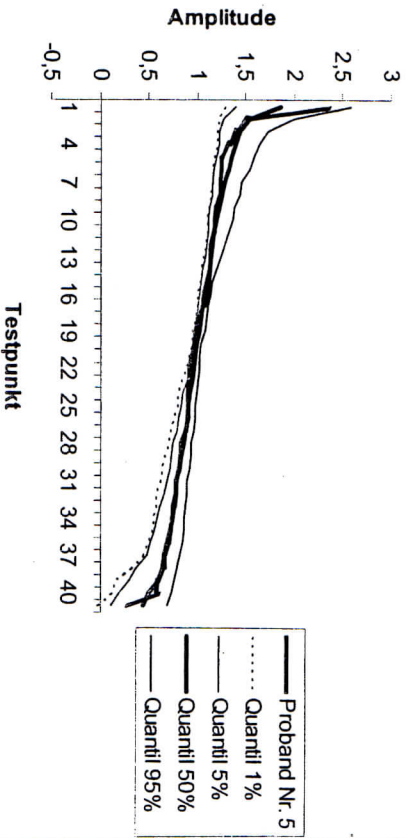
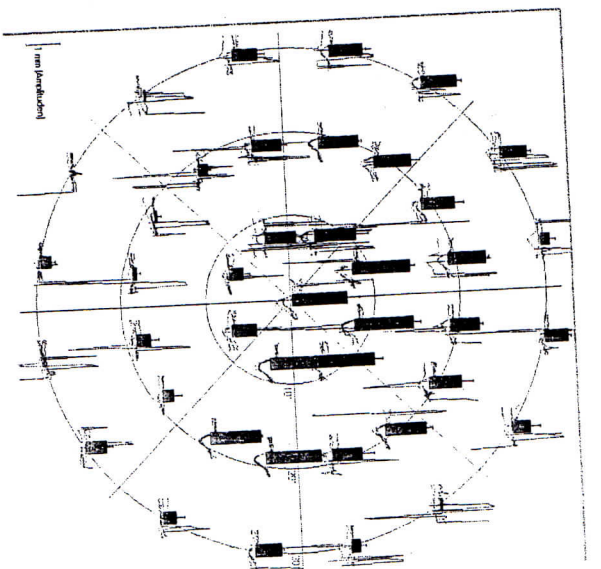


Abb. 24: Ergebnisse der Pupillenperimetrie des RA einer 27-jährigen Normalperson - Proband Nr. 5 - (oben) und die dazugehörige Bebié-Kurve (unten).



LA

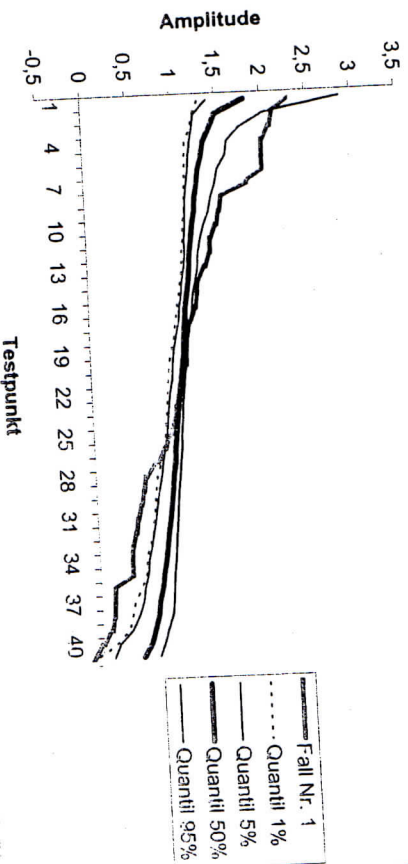


Abb. 25: Ergebnisse der Pupillenperimetrie des LA eines 20-jährigen Patienten mit kompressiver Optikusneuropathie (oben) und die dazugehörige Bebié-Kurve (unten).

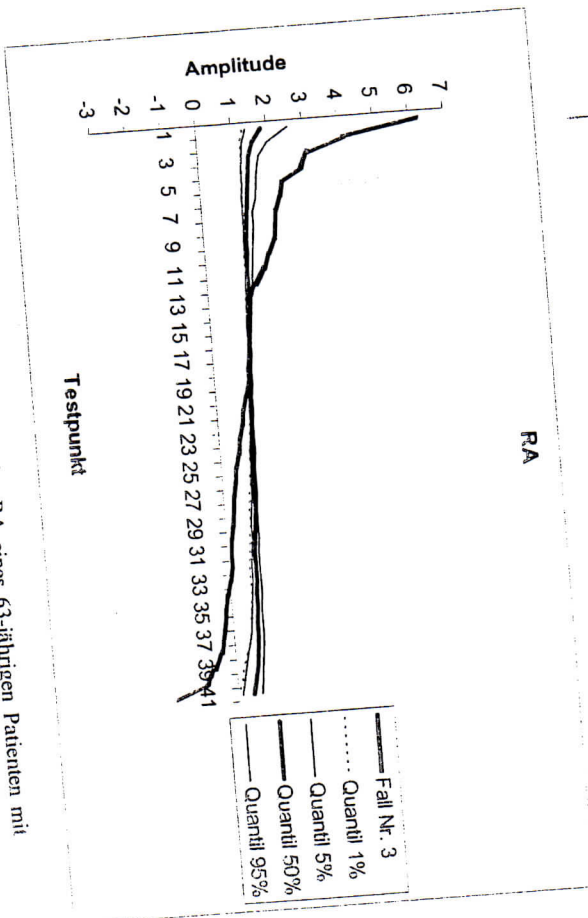
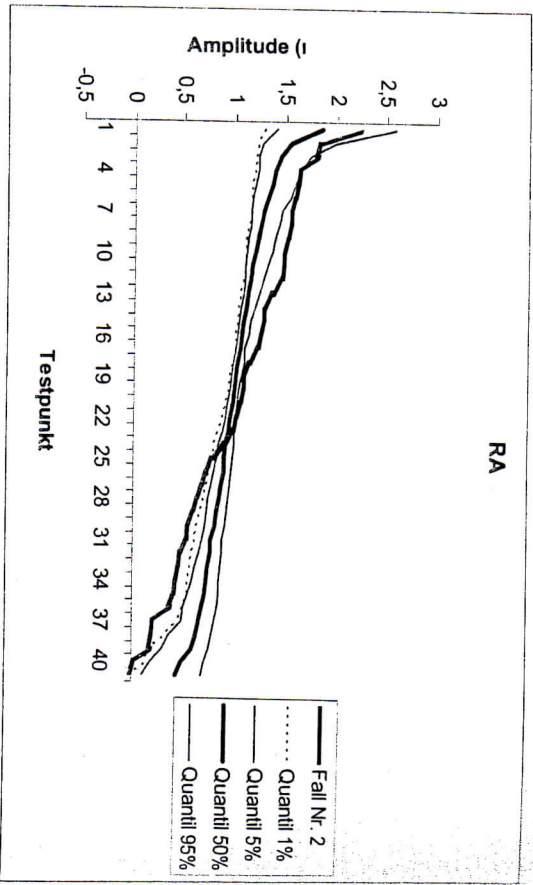
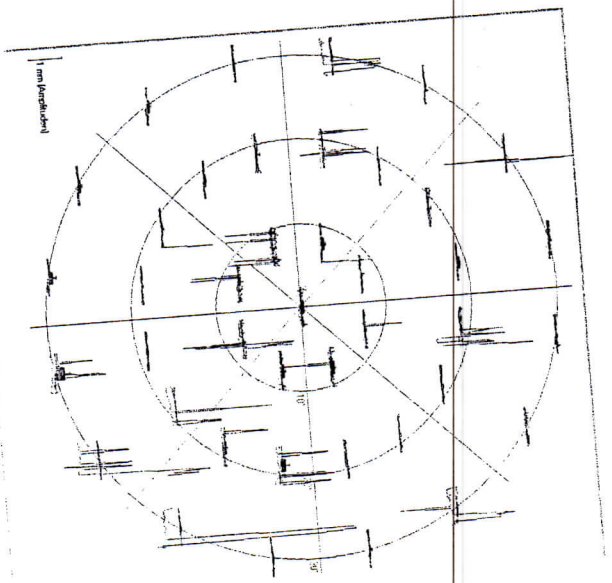
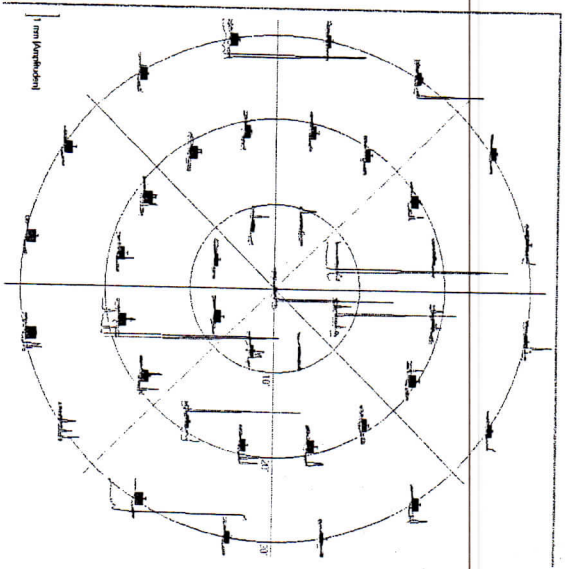
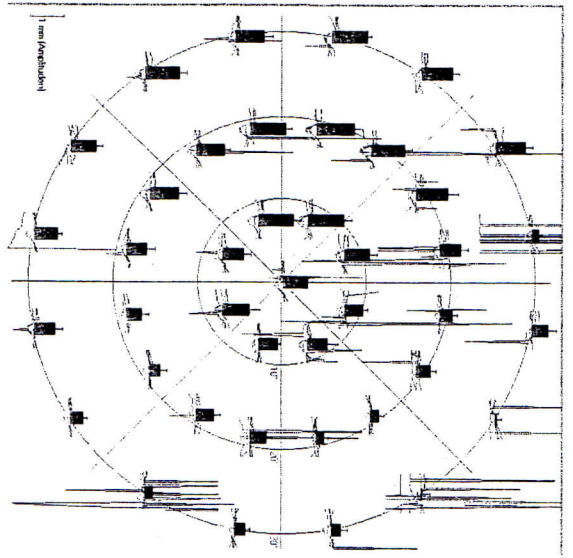
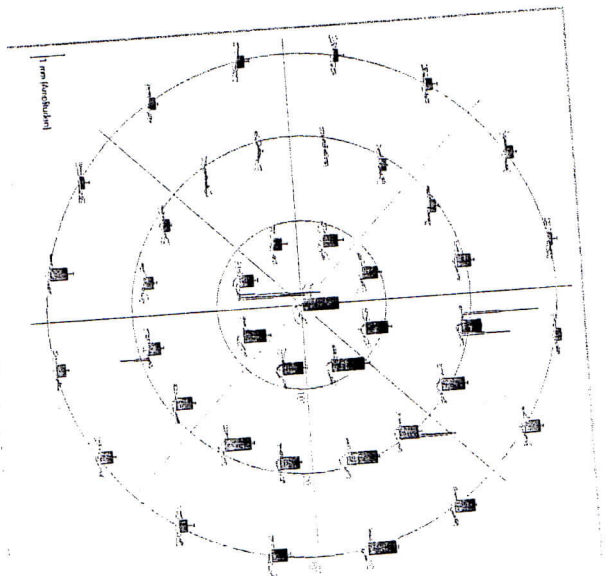
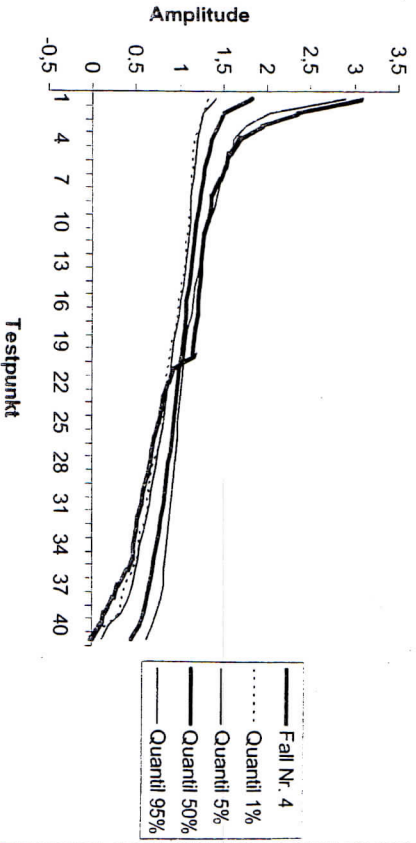


Abb. 26: Ergebnisse der Pupillenperimetrie des RA eines 40-jährigen Patienten mit Neuritis nervi optici (oben) und die dazugehörige Behé-Kurve (unten).

Abb. 27: Ergebnisse der Pupillenperimetrie des RA eines 63-jährigen Patienten mit einer Läsion des Tractus des Nervus opticus (oben) und die dazugehörige Behé-Kurve (unten).



LA



RA

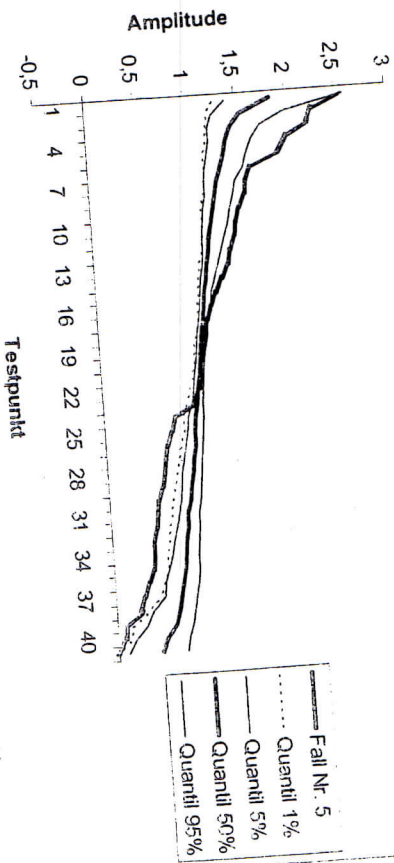


Abb. 28: Ergebnisse der Pupillenperimetrie des LA eines 58-jährigen Patienten mit einem Occipitalen Oligodendrogliom links (oben) und die dazugehörige Bebié-Kurve (unten).

Abb. 29: Ergebnisse der Pupillenperimetrie des RA eines 52-jährigen Patienten mit einer Läsion des Tractus opticus links (oben) und die dazugehörige Bebié-Kurve (unten).

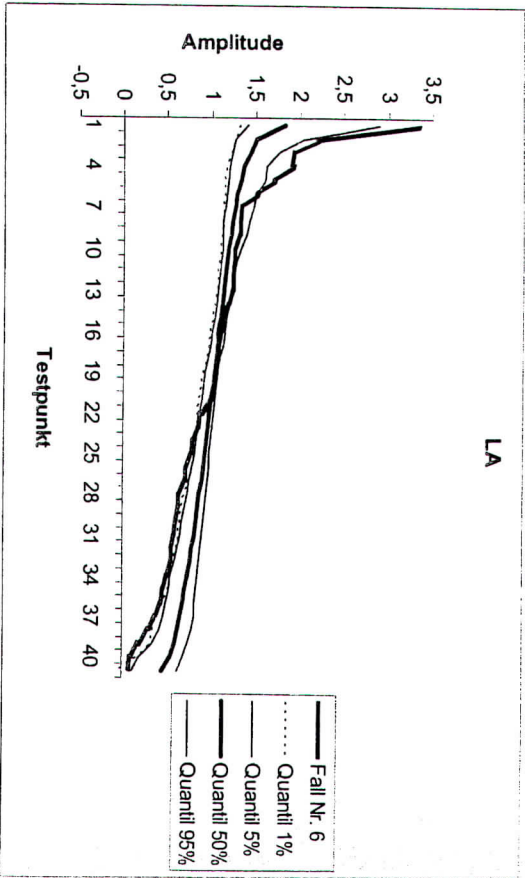
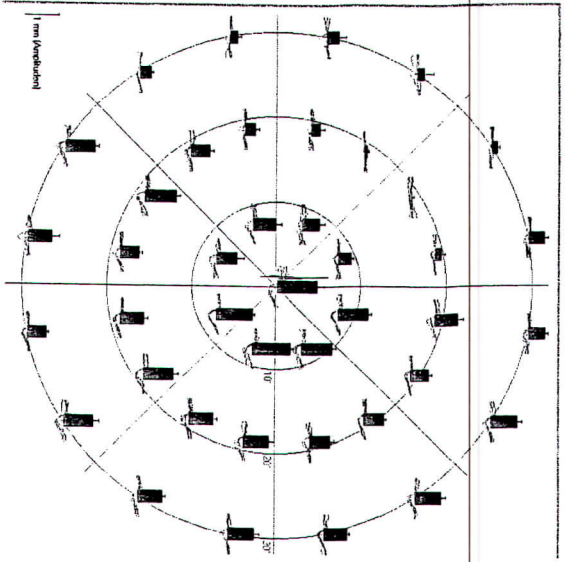


Abb. 30: Ergebnisse der Pupillenperimetrie des LA eines 23-jährigen Patienten mit einer Quadrantenanopsie temporal oben links bei Zustand nach commotio cerebri (oben) und die dazugehörige Bebío-Kurve (unten).

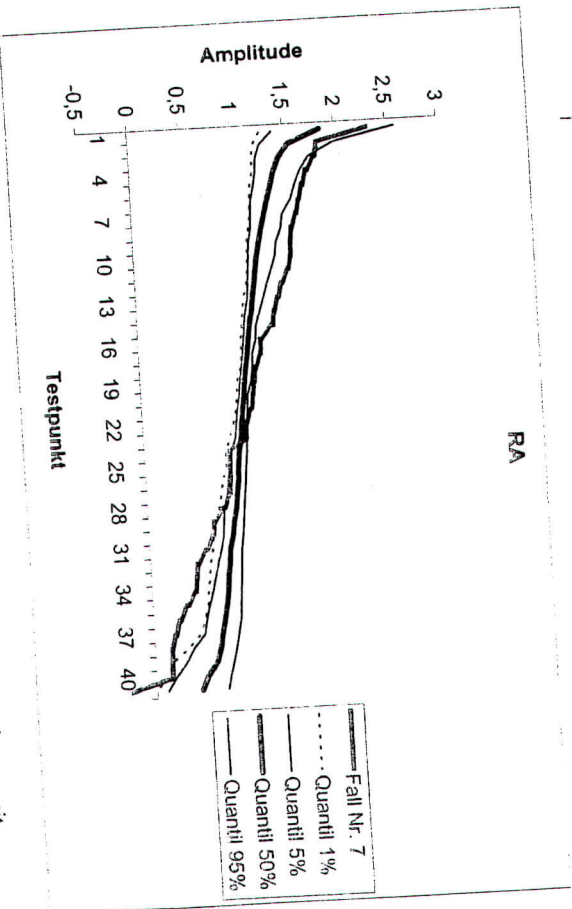
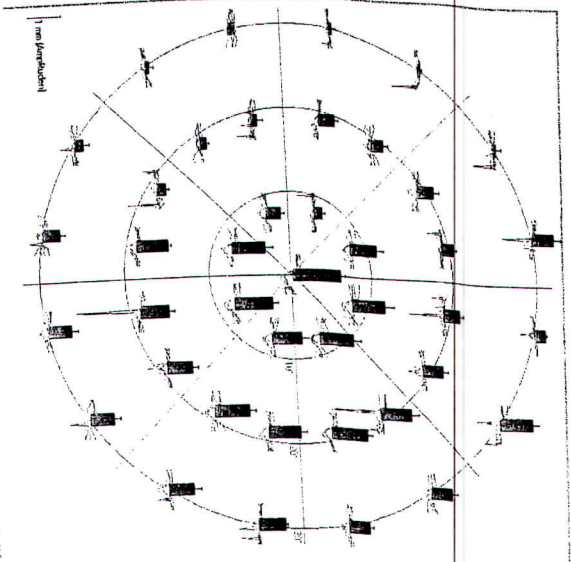
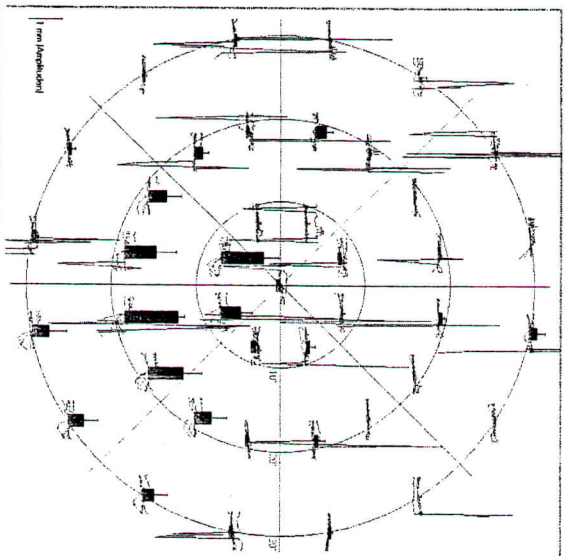
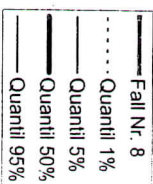
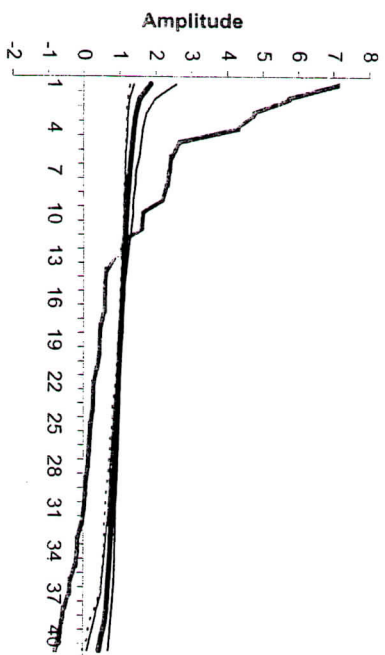


Abb. 31: Ergebnisse der Pupillenperimetrie des RA eines 38-jährigen Patienten mit einer kompressiven Optikusneuropathie bei Hypophysenadenom (oben) und die dazugehörige Bebío-Kurve (unten).

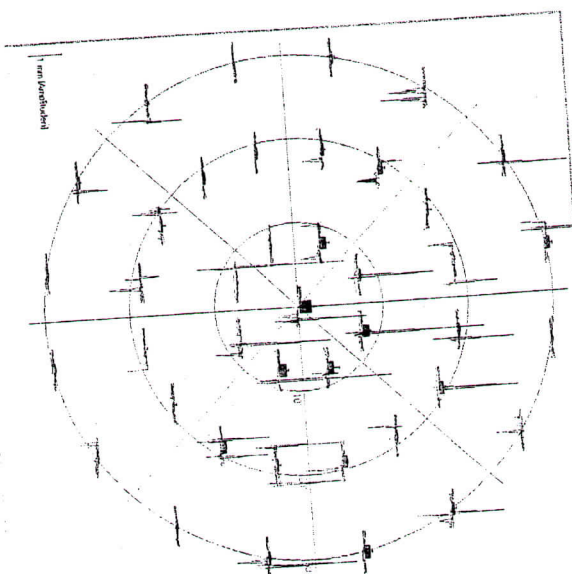


RA

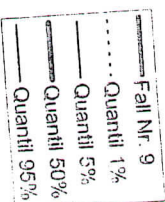
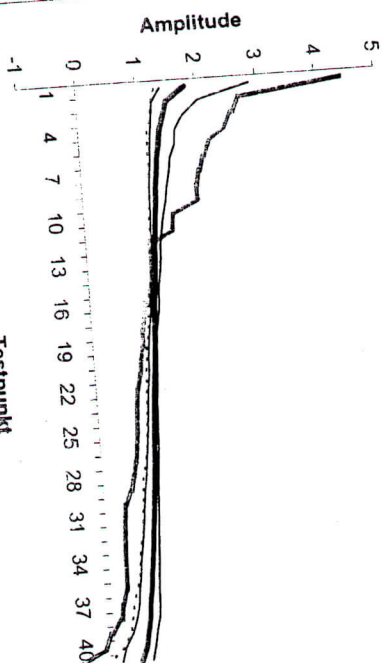


Testpunkt

Abb. 32: Ergebnisse der Pupillenperimetrie des RA eines 46-jährigen Patienten mit diffusen Gesichtsfeldausfällen und exzentrischer Fixation nach unten (oben) und die dazugehörige Bebié-Kurve (unten).



LA



Testpunkt

Abb. 33: Ergebnisse der Pupillenperimetrie des LA eines 48-jährigen Patienten mit „anterior junction syndrome“ (oben) und die dazugehörige Bebié-Kurve (unten). Die Ergebnisse des rechten Auges sind in Abb. 34 dargestellt.

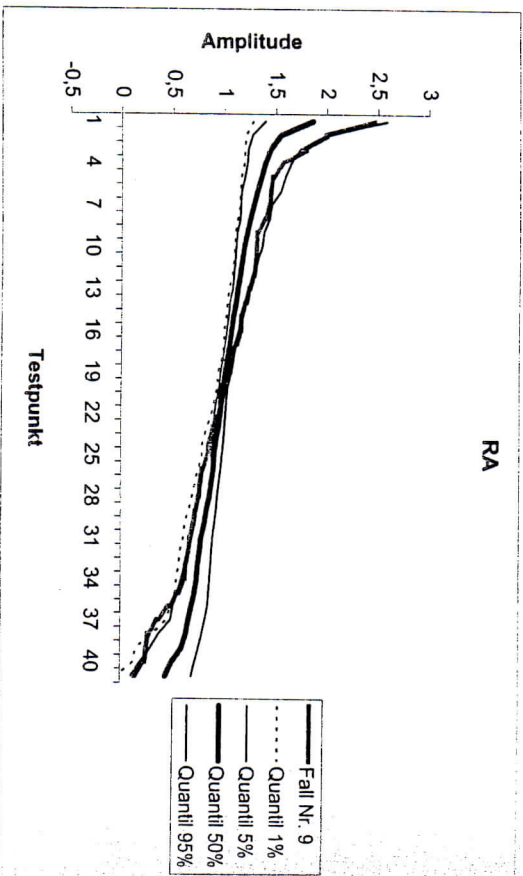
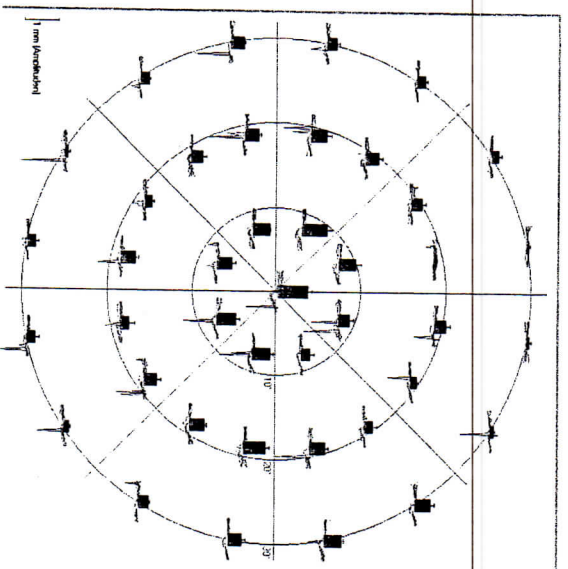


Abb. 34: Ergebnisse der Pupillenperimetrie des RA eines 48-jährigen Patienten mit „anterior junction syndrome“ (oben) und die dazugehörige Bebé-Kurve (unten). Die Ergebnisse des linken Auges sind in Abb. 33 dargestellt.

4 Diskussion

4.1 Allgemein

Mit Hilfe der pupillometrischen Perimetrie lassen sich die Befunde der subjektiven Lichtsinperimetrie objektivieren: Gesichtsfeldausfälle in der Lichtsinperimetrie sind ungefähr deckungsgleich mit fehlenden oder reduzierten Pupillenantworten (je nach Läsionsort) der Pupillenperimetrie (Harns et al., 1973; Kardon et al., 1991).

In dieser Studie wurde eine Methode zur (ortsentkoppelten) Quantifizierung von Gesichtsfeldausfällen durchgeführt; es wurden die Vorteile und Nachteile dieser alternativen „statistischen deskriptiven Methode“ und ihre Gemeinsamkeiten mit anderen Methode analysiert. Für solche Normwerte ist es essentiell, weitere mögliche Stör- und Einflussfaktoren auszuschließen bzw. weitestgehend zu minimieren, die die pupillenperimetrische Untersuchung und ihre Ergebnisse beeinflussen könnten. Aus diesem Grund wurden ein möglichst homogenes Probandenkollektiv aus augengesunden Normalpersonen sowie bewährte, einheitliche Untersuchungsbedingungen gewählt.

4.2 Messapparatur

Streng genommen handelt es sich bei der Pupillenperimetrie um ein kampimétrisches Verfahren, da der Monitor eine ebene Fläche darstellt. Der Unterschied zu einem Kugelperimeter ist allerdings im zentralen Bereich sehr gering. Die Pupillenperimetrie ist durch zahlreiche Parameter definiert, die teilweise gerätespezifisch und spezifisch sind teilweise aber auch frei variabel gewählt werden können. So ist z.B. die Begrenzung der Gesichtsfeldgröße auf das zentrale Gesichtsfeld durch die Monitorgröße vorgegeben. Andererseits können viele Parameter durch die Computercampimetrie äußerst variabel und individuell angepasst werden, wie z.B. Untersuchungs raster, Anzahl der dargebotenen Stimuli, Größe und Darbietungszeit der Testmarken, Darbietung der Stimuli im Raster, Stimulusintensität und -farbe, Hintergrundleuchtdichte, Gesamtanzahl der Präsentationen, Auswertprogramme, Darstellung der Resultate, etc.

Der Winkel zwischen der Achse Auge-Fixationspunkt und der Achse Auge-Kamera war bei nicht exakter Ausrichtung der Kopposition des Probanden leicht unterschiedlich für das rechte und linke Auge.

Der IR-Filter hatte keinen Einfluss auf die Pupillenweite (Abb. 5).

Zwischen beiden Augen sollte kein Unterschied zu erwarten sein (3.1.1.5).

In einer Voruntersuchung unserer Arbeitsgruppe wurde gezeigt, dass die Positionierung des zu messenden Auges durch die Wahl der Kinnstützmulde geringfügige Unterschiede zwischen rechtem und linkem Auge induziert, die physiologisch nicht zu erklären sind (siehe Abbildungen 21 und 22). Allerdings sind die Unterschiede für pathologische Befunde vernachlässigbar klein.

4.2.1 Eigenschaften des Darbietungsmonitors

Eine Besonderheit der Pupillencampimetrie liegt in der Diskrepanz zwischen der ebenen Monitoroberfläche und der annähernden Halbkugel-Form der Retina. Bei den herkömmlichen Halbkugel-Perimetern ist diese Form der Netzhautoberfläche nachempfunden. So stimmen die Repräsentationsflächen in etwa überein, der Winkel und die Exzentrizität der Prüforte entsprechen etwa der Netzhautposition. Dadurch ist es möglich die Retina bis in die Peripherie zu prüfen (Flammer, 1993; Lachemmayr und Vivell, 1993). Durch die ebene Fläche des Computermonitors kommt es zur perspektivischen Verkleinerung und Verzerrung der Lichtreize vor allem mit zunehmender Entfernung vom Monitorzentrum. Durch Berechnung eines Korrektionsfaktors kann der Lichtreiz kompensatorisch verlagert und in seiner Form angepasst werden (Weber, 1993). Darüber hinaus hat die ungleiche Entfernung der Bildschirmpunkte zur Netzhaut zur Folge, dass die Leuchtdichte auf der Retina inhomogen verteilt ist, obwohl sie auf der Monitoroberfläche annähernd homogen verteilt ist.

Ein Monitor benötigt auch nach dem Einschalten etwa 30 Minuten, um gleichmäßige Betriebswerte zu erreichen; so vor allen Dingen die Bildschirmhelligkeit. Eine Messung erfolgte optimalerweise erst nach dieser Zeit von 30 Minuten.

4.2.2 Hintergrundleuchtdichte

Meist orientiert sich die Lichtsinn-Perimetrie am Goldmann-Standard (Goldmann 1945) mit 10 cd/m^2 ($31,5 \text{ asb}$). In diesem Helligkeitsbereich ist das Webersche Gesetz noch gültig (Lachemmayr und Vivell, 1993; Weber, 1993). Dieses Gesetz besagt, dass der für den Schwellenreiz notwendige Leuchtdichteunterschied ΔL linear mit der Umfeld- bzw. Adaptationsleuchtdichte L ansteigt (Lachemmayr und Vivell, 1993). Die Helligkeit 10 cd/m^2 sind für die Pupillenperimetrie zu viel, da die Pupille zu eng wird und sich zu wenig verengen kann.

Die für diese pupillenperimetrische Studie wichtige Einstellung der Leuchtdichte des Monitorhintergrunds von 1 cd/m^2 ($3,15 \text{ asb}$) wurde eingehalten. Eine höhere Hintergrundleuchtdichte als 1 cd/m^2 könnte zwar Streulichteffekte noch weiter minimieren (Kardon et al., 1991), hätte jedoch, z.B. geringere Pupillenausgangswerten zur Folge, was die Reaktionsmöglichkeit der Pupille beschränken würde.

4.2.3 Reizdauer

Ideal für pupillographische Untersuchungen sind sogenannte „open-loop“ (Maxwellian View) -Bedingungen. Es kann eingewandt werden, dass unser Verfahren formal ein „closed-loop“ Verfahren ist. Die auf die Retina fallende Lichtmenge würde somit keine Konstante darstellen, vielmehr wäre sie abhängig von der sich verändernden Pupillenweite. Die Latenz der Pupillenreaktion ist allerdings immer länger als der mit 200 ms Reizdauer gewählte Lichtstimulus. Der Einwand nicht vorhandener „open-loop“ Bedingungen kann somit entkräftet werden.

Loewenfeld propagierte eine Stimulusdauer von 1,2 s, wir verwendeten lediglich einen Lichtreiz von 200 ms Dauer, um wie oben erwähnt „open-loop“-Bedingungen zu

erzielen (Loewenfeld, 1993). De Vos zeigte, dass eine Halbierung der Stimulusdauer von 1,2 Sek. auf 600 ms nicht in einer Veränderung der Latenz resultiert (De Vos et al., 1993). Da aber sowohl die 600 als auch die 1200 ms über der Latenz des Pupillenreflexes liegen, überprüfen wir in einem eigenen Experiment, ob eine Reizdauer von 200 ms und eine von 1000 ms zu signifikanten Unterschieden in den Pupillenreflexparametern führt, was nicht der Fall war (Bitner, 2001).

4.2.4 Stimuluseigenschaften

Die Pupillenperimetrie-Geräte von Octopus (Alexandridis und Krastel, 1989), Octopus1-2-3 (Turtschi et al., 1994) oder Humphrey Field Analyzer (Kardon et al., 1991) arbeiten teilweise mit vergleichbaren Stimulusgrößen wie Goldmann V ($= 9,03 \text{ mm}^2 = 103,4^\circ = 1,72^\circ$). Unsere pupillocampimetrischen Voraussetzungen dieser Studie entsprechen der monitor-spezifischen (Pixel-bedingte) Stimulusgröße von $1,72^\circ$ im „Durchmesser“ der Testmarke V.

Während auch der Hintergrund mit 1 cd/m^2 meist gleich dem hier verwendeten ist, werden zum großen Teil hellere Stimuli von z.B. 10 dB ($=100 \text{ cd/m}^2$) benutzt, was natürlich mehr Streulicht erzeugt. Kleine Reize müssen relativ hell sein, um überschwellig zu wirken. Es besteht hier also stets die Schwierigkeit, überschwellig zu stimulieren und gleichzeitig möglichst wenig Streulicht zu erzeugen. Auch liegen die pupillomotorische Schwelle und Streulichschwelle teilweise sehr nahe zusammen (Wilhelm 1996 a). Hinsichtlich der Streulichgefahr scheinen unsere Stimuli von 54 cd/m^2 ein günstiger Kompromiss zu sein. Bei hoher Schwelle entschieden wir uns eher für die Verwendung von größeren Stimuli, anstatt die Leuchtdichte zu erhöhen.

Die Kontraktionsamplitude hängt in einem begrenzten Bereich linear mit dem Logarithmus der Stimulusintensität zusammen. Mit zunehmender Leuchtdichte des Stimulus nahm die Amplitude zu, und zwar bei allen Reizgrößen. Diese Zunahme der Kontraktionsamplitude folgt einem asymptotischen Verlauf (Loewenfeld, 1993).

4.2.5 Stimulusanordnung

Bei den von uns verwendeten fast mesopischen Bedingungen fand sich für die Amplituden ein Gefälle in den P.R. von der Fovea hin zur Peripherie (s. Abb. 21). In der Foveola gibt es keine Stäbchen. Somit scheinen unsere Pupillenantworten zapfendominiert zu sein, und das erhaltene pupillomotorische Profil der Netzhaut entspricht grob dem Dichtegefälle der Zapfen. Die peripheren zahlreichen Stäbchen besitzen zwar eine niedrigere Schwelle als die Zapfen, sind jedoch pupillomotorisch weniger wirksam (Loewenfeld, 1993).

Die Pupillenweite war für die Darbietung mehr peripherer Reize in der Pupillenperimetrie irrelevant, da in dieser Studie im zentralen Gesichtsfeld stimuliert wurde. Das zentrale 30°-GF repräsentiert zudem 80% der Sehnervfasern (Horton und Hoyt, 1991). Diese Beschränkung ist zulässig, da dieser Bereich bei nahezu allen Gesichtsfeldstörungen betroffen ist.

Es wurde vermieden, Reize auf die horizontale und vertikale Achse zu legen, um die Netzhautquadranten nicht überlappend zu stimulieren.

4.3 Probanden

4.3.1 Rekrutierung und Auswahl des Probandenkollektivs

Bei der Planung des Studiendesigns wurde der Mindeststichprobenumfang in Absprache mit Herrn Prof. Dr. Helmut Wilhelm und Dipl. Phys. Holger Lüdke festgelegt, um entsprechend der Fragestellung aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Insgesamt stellten sich 53 Normalpersonen und 10 Betroffene freiwillig zur Verfügung. Aufgrund der gewählten Ausschlusskriterien konnten vier Probanden nicht an der Studie teilnehmen.

So wurden 50 Probanden pupillencampimetrisch untersucht und gingen damit in die Auswertung der Studie ein.

4.3.2 Alter und Geschlecht

Die augengesunden Probanden dieser Studie verteilten sich gleichmäßig auf alle Altersstufen. Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei $36,96 \pm 15,45$ Jahren - Minimum: 16 Jahre; Maximum 67 Jahre- (Abb. 13).

Die Anzahl der Probanden hinsichtlich des Geschlechts wurde nicht im voraus als Zielkriterium festgelegt.

Drance et al. quantifizierten einen linearen LUE-Abfall in Abhängigkeit vom Alter bei der kinetischen Perimetrie, nachdem Goldmann die Veränderung bereits 1945 qualitativ erkannt hatte (Drance et al., 1967). Allerdings besteht eine kontroverse Diskussion darüber, ob es sich um eine kontinuierliche (Brenon et al., 1986; Heijl et al., 1987) oder eine beschleunigte (Iwase et al., 1988; Yivell et al., 1991; Yivell et al., 1992) Empfindlichkeitsabnahme mit zunehmendem Lebensalter handelt (Lachemmayr et al., 1994). Katz und Sommer beschrieben eine generell größere Variabilität der Schwellenwerte mit zunehmendem Alter (Katz und Sommer, 1986 und 1987). Verschlechterungen mit zunehmendem Alter sind auch für den Visus (Weymouth, 1960), das Farbsehen (Werner et al., 1990) und für die Kontrastempfindlichkeit (Sloane et al., 1988; Yager und Beard, 1994) beschrieben. Viele dieser altersabhängigen, Veränderung beruhen auf Veränderung der optischen Eigenschaften des Auges (Johnson und Choy, 1987). So werden vor allem für die Dichte der optischen Medien (Savage et al., 1993) und hier insbesondere die Lichtdurchlässigkeit und Transparenz der Augenlinse (Moss et al., 1995), die Absorption und Lichtstreuung der Linse (Johnson et al., 1989), für die zellulären Bestandteile der Retina sowie für das afferente visuelle System altersbedingte, morphologische Veränderung beschrieben (Balazsi et al., 1984; Gao und Hollyfield, 1992; Cavallotti et al., 2002).

In einer früheren Studie der Arbeitsgruppe konnte Schmid bestätigen, dass die maximale Kontraktionsamplitude der Pupille mit zunehmendem Alter im Bereich des zentralen 30° -Gesichtsfeld abnimmt (Schmid et al., 2003).

4.3.3 Untersuchungsbefunde

Zur Teilnahme dieser Studie wurde ein ophthalmologischer Normalbefund vorausgesetzt und überprüft.

Für den Fernvisus sowie den Nahvisus wurden dabei unter optimaler Korrektur Werte von beiderseits $\geq 1,0$ gefordert. Dies entspricht den Ergebnissen von Stataper und Weymouth, die zeigen, dass durchschnittlich etwa 90% der augengesunden Menschen bis zum 60. Lebensjahr einen Fernvisus von 1,0 erreichen (Stataper et al., 1950; Weymouth, 1960).

In dieser Studie musste keiner der ophthalmologisch untersuchten Probanden aufgrund unzureichender Nah- oder Fernvisuswerte aus der Studie ausgeschlossen werden. Nach Reim (1993) liegen 99% der Bevölkerung innerhalb der Grenzen von ± 5 dpt sphärisch und ± 2 dpt zylindrisch.

In dieser campimetrischen Untersuchung wurden Augeninnendruck-Werte von maximal 20 mmHg zugelassen. Bei einem Probanden führten daher Druckwerte von 23 mmHg rechts und 21 mmHg links zum Studienabschluss. Die maximal akzeptablen Druckwerte streuen in den perimetrischen Studien für die Probanden zwischen 20-22 mmHg. Einige Autoren wählen ebenfalls 20 mmHg als Obergrenze (Iwase et al., 1988; Johnson et al., 1989), während sich andere auf 21 mmHg (Katz und Sommer, 1988; Lachemmayr et al., 1994) oder 22 mmHg (Heijl et al., 1987; Katz und Sommer, 1987) festlegen.

Alle Hinweise auf eine pathologische Augenveränderung, wie z.B. eine reduzierte Stereopsis, Motilitätsstörungen, Strabismus, afferente oder efferente Pupillenstörung, pathologischer Befund der Augenschnitte sowie von Papille, hinterem Augenpol und der Peripherie wurden ausgeschlossen.

Zwei Probanden der 53 ophthalmologisch untersuchten Probanden mussten daraufhin wegen eines spaltampennmikroskopischen Nachweises von Linsentrübungen und eines

pathologischen Retinabefundes (perimakuläre Drusen) ausgeschlossen werden. (s. Tabelle 2).

Insgesamt stellt die Auswahl von Ausschlusskriterien immer eine „ophthalmologische Gratwanderung“ dar. Legt man die Kriterien sehr restriktiv fest, so wird das Probandenkollektiv einerseits homogener und der Einfluss von möglichen Störfaktoren geringer. Andererseits gefährdet man die Allgemeingültigkeit der Ergebnisse durch eine allzu starke Selektion. So kann es aufgrund eines solchen „Selektionsbias“ zur Verfälschung einer normalen Streubreite kommen.

Refraktionsfehler führen zu unscharfer Abbildung des Prüfpunktes und vermindern somit die räumliche Auflösungsfähigkeit der Perimetrie. Dies gilt aber vor allem für kleine Reizgrößen wie z.B. die Goldmann I-Märke. Die Prüfmarken der Pupilliperimetrie sind erheblich größer, so dass dieser Nachteil weniger ins Gewicht fällt. Die Korrektur des Refraktionsfehlers mittels Brillenglas würde andererseits zu einer Verschlechterung der Abbildung des Auges durch die schräg eingestellte Kamera und zu störenden Reflexen führen. Wir korrigierten deshalb Refraktionsfehler bei der Pupilliperimetrie nicht.

4.3.4 Fixationskontrolle

Über den Kontrollmonitor war es möglich, das Auge des Probanden zu beobachten und so erstens die Qualität und Stabilität der Kamerareinstellung und zweitens die Fixation des Probanden zu kontrollieren. Bei korrekter Fixation entsprach die Monitormitte dem Gesichtsfeldzentrum des Probanden. Der Untersucher konnte so jederzeit manuell die Position des Probandenauges nachregulieren bzw. den Probanden auf eine bessere Fixation hinweisen.

Aufgrund des subjektiven Eindrucks des Untersuchers, wurde die Fixation in 5% mit „befriedigend“ und 95% mit „gut“ beurteilt.

4.4 Durchführung der Messungen

4.4.1 Untersuchungsdauer

Die Gesamtuntersuchungsdauer ist eine Größe, die sich aus zahlreichen Faktoren zusammensetzt. Diese Faktoren lassen sich in zwei Kategorien einteilen: Zum einen in die geräte-/programmabhängigen Faktoren und zum anderen in die probandenabhängigen Faktoren.

Zu den geräte-/programmabhängigen Faktoren, die die Dauer einer pupillencampimetrischen Untersuchung bestimmen, gehören:

- Dauer der Stimuluspräsentation
- Zeitenster des Antwortintervalls
- Anzahl der Messorte innerhalb des Untersuchungsaster

Zu den probandenabhängigen Faktoren gehören:

- Aufmerksamkeit
- Kooperation
- Untersuchungsverständnis
- Ermüdungstendenz
- Lerneffekt

Der Zeitunterschied bei der Messung des rechten und linken Auges war nicht signifikant.

4.4.2 Ermüdungstendenz im Verlauf der Untersuchungen eines Tests.

Physiologischerweise ermüdet jeder Proband im Laufe der Untersuchungen mehr oder weniger. Durch die sequentielle Randomisierung der Untersuchungsreihenfolge wurde gewährleistet, dass der Ermüdungseffekt die Ergebnisse der beiden

Untersuchungsaugen in gleichem Masse beeinflusste. Trotzdem bleibt es interessant festzustellen, ob ein Ermüdungseffekt bei der zweiten pupillographischen Untersuchung gegenüber den ersten Untersuchungsaugen vorlag. So definiert sich die Ermüdungstendenz also immer als ein Zeitverlust am rechten Auge gegenüber dem linken Auge. Der Analyse dieses Effektes dienen wieder die folgenden Kriterien:

4.5 Messung und Auswertung der Pupillenreaktion

4.5.1 Pupillomotorisches Gesichtsfeld

Unsere Ergebnisse entsprechen hier der Pupillenperimetrie (Turtschi et al., 1994; Kardon et al., 1991) und Studien bei Primaten (Clarke et al., 2003), außerdem den Resultaten der Lichtsinn-Perimetrie. Kardon fand für die Pupillen mit kleinen Stimuli einen steileren Abfall vom Zentrum zur Peripherie als für die LUE (Kardon et al., 1991).

4.5.2 Probleme bei der Messung

Der wechselnden Reaktivität der Pupille liegen bei konstanter Umgebungshelligkeit dieselben Ursachen zugrunde wie der ständigen, leichten Unruhe in der Ruheausgangswerte, „pupillary hippus“ (Yoss et al. 1970). Diese Spontanoszillationen im Pupillendurchmesser stellen ein Problem für jede Pupillographie dar. Verschiedenste Einflüsse gehen hier ein: außer vom dynamischen Zusammenspiel des Vegetativums wird die Pupille über die EW und das Praeectum von inhibitorischen und erregenden Zentren des ZNS beeinflusst (Loewenfeld, 1993), wobei deren Neurone zudem mit einer bestimmten Eigenfrequenz schwingen. Auch auf retinaler Ebene existieren solche spontanen Potentialänderungen der dortigen Neurone.

4.6 Pupillenweite

Die Pupillenweite war für die Darbietung mehr peripherer Reize in der Pupillenperimetrie irrelevant, da wir im zentralen Gesichtsfeld stimulierten.

Über den Einfluss der Pupillenweite auf die LUE (und damit auch die pupillomotorische Schwelle) gibt es widersprüchliche Publikationen. Wahrscheinlich ist die Schwelle in Miosis aufgrund retinaler Adaptationsvorgänge und besserer Abbildung des Prüfpunktes niedriger (Lindemann et al., 1990).

Es wurde großen Wert darauf gelegt, dass die Probanden nicht müde waren. Bei großer Müdigkeit wird die Pupillenreaktion von sogenannten Ermüdungswellen überlagert (Yoss et al., 1970, Wilhelm et al. 1996 b). Zudem fällt es dem übermüdeten Probanden schwerer, das Auge offen zu halten. Auch die Fixationsfähigkeit nimmt ab.

Bei Müdigkeit nimmt die zentrale Inhibition der EW ab, was engere Pupillen und ausgeprägtere Lichtreaktionen mit kürzerer Latenz zur Folge hat (Loewenfeld, 1993). Hier gelangt man in den nichtlinearen Bereich der PLR, zudem entstehen messtechnische Probleme.

Der Grosse Vorteil der Pupillographie als objektive Untersuchungsmethode (im Vergleich etwa zur Lichtsinnperimetrie) besteht darin, dass außer der Fixation keinerlei Mitarbeit des Patienten erforderlich ist. Konzentrations-schwierigkeiten bei Ermüdung kommen somit wesentlich weniger oder gar nicht zum Tragen. Indessen ermüdet die PLR schneller als die Lichtreizdiskrimination (Alexandridis und Krastel, 1989), wobei hierzu aber sehr viele repetitive Reize erforderlich sind (Loewenfeld, 1993).

Daher erfordert die Pupillographie eine kürzere Untersuchungsdauer und weniger Pausen.

Während der sechsminütigen Pupillenperimetrie war allerdings gegen Ende eine wohl ermüdungsbedingte Abnahme der Pupillenweite zu verzeichnen.

Die Kontraktionsamplituden bleiben hiervon unbeeinflusst (Loewenfeld, 1993). Unerwünschte Pupillenverengungen durch Akkommodation auf den Fixationspunkt (Nahinstellungsreaktion) konnten ausgeschlossen werden, wenn im Pupillogramm ein Plateau der Ausgangswerte vor Einsetzen der Kontraktion bestand. Durch Ruhen des Auges auf dem Fixationspunkt war die Beeinflussung der Pupillenweite während der

Messung durch eine Nahreaktion über die Monitorfixanz hinaus ohnehin sehr unwahrscheinlich.

Die Refraktionsfehler unserer Probanden hatten keine nachteilige Auswirkung auf die Fixation.

4.7 Anwendung der kumulativen Defektkurve (Bebié-Kurve) auf Gesichtsfeldausfälle von 10 Patienten

Die Auswertung wurde in Anlehnung an Kaufmann und Flammer (1989) durchgeführt, die die möglichen Gesichtsfeld-Ausfälle (hier in der Pupillenperimetrie) in 3 Kategorien einteilen:

1. rein lokale Ausfälle, wie zum Beispiel bei einer Hemianopsie,
2. rein diffuse Ausfälle, wie zum Beispiel bei einer typischen Optikusneuritis, und
3. gemischt diffuse und lokale Ausfälle, wie zum Beispiel beim Glaukom mit einem Bjerrum-Skotom.

Im ersten Fall verläuft die Bebié-Kurve des Kranken idealerweise zuerst innerhalb der Normgrenzen und fällt dann plötzlich steil ab. In dem Bereich unterhalb der Normalkurve findet sich der lokale Ausfall. Im zweiten Fall verläuft die gesamte Kurve parallel zur Normkurve aber stets unterhalb der Normgrenzen. Im dritten Fall verläuft der linke Teil der Kurve des Kranken parallel, aber bereits unterhalb der Normgrenzen (dies ist der diffuse Ausfall) und im rechten Teil fällt die Kurve dann steil ab (dies ist der lokale Teil des Ausfalles).

In dieser Studie konnten Kranke aus allen drei Kategorien mit der Pupillenperimetrie untersucht und ihre Kurven mit denen der 50 Normalpersonen verglichen werden.

Die so genannten lokalen Ausfälle sind diejenigen, die auf eine Erkrankung der Sehbahn hinweisen, im Gegensatz zu den diffusen Ausfällen, die in der Lichtsinperimetrie durch eine Linsenstörung und in der Pupillenperimetrie durch eine insgesamt schlecht reagierende Pupille erklärt werden können. Die Bebié-Kurve zeigt dadurch, dass sie aus dem Normbereich, in allen Fällen klar den pathologischen Befund an. Ausnahme ist die Abbildung 27, die nicht auszuwerten ist. Die Pupillenantworten

sind zu gering. Die Darstellung als Bebié-Kurve täuscht zwar eine Auswertbarkeit vor im Sinne eines pathologischen Befundes, aber dieser ist zufällig, da sich bei derart kleinen Antwortamplituden weite Streuungen ergeben. Es zeigt sich, dass die Bebié-Kurve niemals losgelöst vom Originalbefund betrachtet werden darf.

Dies ist nicht der einzige Grund, warum man einen Blick auf die obere Hälfte der Abbildung werfen muss. Selbstverständlich liefert die Bebié-Kurve keinen Hinweis auf die Lokalisation eines lokalen Defektes.

In allen anderen neun Fällen lässt ein Blick auf die normierten Bebié-Kurven eine korrekte Einteilung in eine der drei Kategorien zu. Durch Untersuchung an einer größeren Anzahl von Kranken ließe sich eventuell sogar eine automatische, objektive Einteilung durch den Computer vornehmen. Jedenfalls aber lässt sich auf für einen wenig geübten Betrachter die Einteilung der Defekte sicher durchführen.

Die Pupillenperimetrie profitierte somit erheblich von der Darstellung mittels Bebié-Kurven. Andererseits liefert diese Arbeit einen Beweis der praktischen Durchführbarkeit der Darstellung mittels dieser Kurvenart.

Untersuchungen an einer größeren Anzahl von Patienten, auch Glaukompatienten, und eventuell deren Mittelung in Gruppen wird sicherlich in Zukunft die Aussagekraft der Methode noch weiter erhöhen.

5 Zusammenfassung

Der Tübinger Ophthalmologe Prof. Harms hat die Pupillenperimetrie –also die Messung des Gesichtsfeldes anhand der bei einer spezifischen Stimuluslokalisation auftretenden Pupillenkontraktion– als objektive Perimetrie beschrieben (Harms, 1949), die nur wenig Kooperation des Patienten erfordert.

Die kumulative Defektkurve (Behé-Kurve) ist eine Methode zur ortsentkoppelten Quantifizierung von Gesichtsfeldausfällen (Kaufmann und Flammer, 1989). Sie stellt die kumulative Häufigkeit der Empfindlichkeitswerte dar (Behé et al., 1989). Sie erlaubt die Unterscheidung von diffusen und lokalen Defekten. Es lag bisher keine Studie zum Thema der kumulativen Defektkurve und pupillomotorischen Netzhautempfindlichkeit vor.

Da die Pupillenreaktion interindividuell stark variiert, ist ein Verfahren wünschenswert, das die Unterscheidung von allgemeiner Herabsetzung der Pupillenantwort und lokaler Herabsetzung erlaubt.

Ziel dieser Arbeit war es daher, die kumulative Defektkurve (Behé-Kurve) auf die spezifischen Gegebenheiten der Pupillenperimetrie anzuwenden und so –in Analogie zur subjektiven Perimetrie– eine qualitative und quantitative Darstellung der Defekte von Augenkranken im Vergleich zu Augengesunden zu erhalten, die eine rasche Diagnose eines Gesichtsfeldschadens auch im klinischen Einsatz ermöglichen kann.

Dazu wurde die direkte Pupillenlichtreaktion (PLR) an 100 Augen von 50 normalen Probanden durch Stimulation durch einen Monitor innerhalb eines 30°-Gesichtsfeldes untersucht. Wegen der erheblichen intra-individuellen Variabilität wurde jeder der 41 Reizorte während einer Untersuchung vier Mal stimuliert und ein Mittelwert der Kontraktionsamplitude berechnet.

Die Stimulusgröße lag bei 1,72°, entsprechend der Größe der Testmarke „Goldmann V“. Die Leuchtdichte des Stimulus betrug 54 cd/m² bei einer Stimulusdauer von 200

ms. Die Hintergrundleuchtdichte betrug homogen 1 cd/m². Die PLR wurde automatisch von einer infrarotempfindlichen Kamera und einem angeschlossenen Computersystem erfasst und zum jeweiligen Testort gespeichert. Nach Beendigung der Untersuchungen an beiden Augen konnten die verschiedenen Behé-Kurven offline berechnet.

Zur Validierung der Methode wurden die Pupillenperimetriebefunde von 10 Augenkranken mit unterschiedlichen, teils komplexen, bekannten Gesichtsfeldausfällen untersucht und ihre Behé-Kurven mit dem Mittelwert der Augengesunden verglichen. Dabei zeigte sich, dass in allen Fällen eine konkrete Aussage über den Defekt möglich war. Es konnten lokale, diffuse, oder kombiniert lokale und diffuse Ausfälle korrekt eingeordnet werden.

Mögliche Einsatzbereiche der Pupillenperimetrie sind die ergänzende neuroophthalmologische Diagnostik, da sie erstens untersucherunabhängig und zweitens in der Lage ist, die Lichtempfindlichkeit der Netzhaut unverfälscht zu erfassen. Auf diese Weise können Simulanten, die in der subjektiven Perimetrie nicht erkannt werden, überführt werden. So könnte die Methode möglicherweise einen hervorragenden Stellenwert im Gutachtenverfahren einnehmen. Allerdings sind zur Validierung noch Untersuchungen an einer größeren Patientenzahl unabhängigbar.

6 Literatur

- Adler, F.H. (1959)
Physiology of the eye
CV Mosby Co, St Louis, Mo
- Alexandridis, E. (1971)
Pupillographische-Anwendungsmöglichkeiten als objektive Untersuchungs-Methode der Netzhautsinnesfunktion
1. Aufl., Dr. Alfred Hühig, Heidelberg
- Alexandridis, E., Argyropoulos, T., Krastel, H. (1981)
The latent period of the pupil light reflex in lesions of the optic nerve
Ophthalmologica 182, 211-217
- Alexandridis, E., Krastel, H. (1989)
Pupillographische Perimetrie mit dem "Octopus"
Forsch. Ophthalmol 862, 692-694
- Alexandridis, E., Krastel, H., Reuther, R. (1983)
To what extent does impairment of the pupil light response occur in cortical blindness?
Forsch. Ophthalmol 80, 79-81
- Alexandridis, E., Krastel, H., Reuther, R. (1979)
Pupillenreflexstörungen bei Läsionen der oberen Sehbahn
Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 201, 199-208
- Anderson, D. R. (1982)
Testing the field of vision
CV Mosby Co, St Louis, Mo
- Balazsi, A.G., Rootman, J., Drance, S.M., Schulzer, M., Douglas, G.R. (1984)
The effect of age on the nerve fiber population of the human optic nerve
Am J Ophthalmol 97, 760-766
- Baleydier, C., Magnin, M., Cooper, H.M. (1990)
Macaque accessory optic system II. Connections with the pretectum
J Comp Neurol 302, 405-416
- Barbur, J.L., Harlow, A.J., Sahraie, A. (1992)
Pupillary responses to stimulus structure, colour and movements
Ophthalmol Physiol Opt 12, 137-141
- Barbur, J.L., Keenleyside, M.S., Thomson, W.D. (1987)
Investigation of central visual processing by means of pupillometry, 431-451
In: Kulikowski, J.J. et al., (Hrsg.): Seeing contour and colour
Pergamon Press, Oxford
- Beatty, R.M., Sadun, A.A., Smith, L.E.H., Vonsattel, J.P., Richardson, E.P. Jr. (1982)
Direct demonstration of transsynaptic degeneration in the human visual system. A comparison of retrograde and anterograde changes
J Neurol Neurosurg Psychiatr 45, 143-146
- Behić, H., Flammer, J., Behić, T. (1989)
The cumulative defect curve: separation of local and diffuse components of visual field damage
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 127, 9-12
- Behr, C. (1924)
Die Lehre von den Pupillenbewegungen, 1-121
In: Axenfeld und Elschnig (Hrsg.): Graefe-Saemisch Handbuch der gesamten Augenheilkunde, Band 2
3. Aufl., Springer, Berlin
- Bell, R.A., Thompson, H.S. (1978)
Relative afferent pupillary defect in optic tract hemianopias
Am J Ophthalmol 85, 538-40
- Benevento, L.A., Rezak, M., Santos, A. (1977)
An autoradiographic study of the projections of the pretectum in the thesus monkey (*Macaca mulatta*), evidence for sensorimotor links to the thalamus and oculomotor nuclei
Brain Res 127, 197-218
- Bergamin O., Schützau, A., Zulauf, M. (1996)
Pupill perimetry- the effect of iris colour
Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl) 37, S 160
- Bergmann, L., Schaefer, C. (1993)
Lehrbuch der Experimentalphysik, Bd. 3, Optik, 35-48
9. Aufl., De Gruyter, Berlin, New York
- Bitner, D. (2001)
Pupillographische Differenzierung verschiedener Schmerzkrankungen
Med. Dissertation, Universität Tübingen
- Brenton, R.S., Phelps, C.D., Rojas, P., Woolson, R.F. (1986)
Interocular differences of the visual field in normal subjects
Invest Ophthalmol Vis Sci 27, 799-805
- Brodal, A. (1981)
Neurological anatomy in relation to clinical medicine
3. Aufl., Oxford University Press, New York

- Bullock, J.D. (1990)
Relative afferent pupillary defect in the "better" eye
J Clin Neuro Ophthalmol 10, 45-51
- Burde, R.M. (1967)
The Pupil
Int Ophthalmol Clin 7, 839-855
- Burde, R.M. (1983)
The visceral nuclei of the oculomotor complex
Trans Am Ophthalmol Soc 81, 532-548
- Burde, R.M., Savino, P.J., Trobe, J.D. (1989)
Neuroophthalmologie, 205-207 und 302-328
I. Aufl., Kohlhammer, Stuttgart
- Byron, L.L., Thompson, H.S. (1989)
Relative afferent pupillary defect induced by pathching
Am J Ophthalmol 107, 305-306
- Carpenter, M.B., Pierson, R.J. (1973)
Pretectal region and the pupillary light reflex. An anatomical analysis in the monkey
J Comp Neurol 149, 271-300
- Cavallotti, C., Pacella, E., Pescosolido, N., Tranquilli-Leati, F.M., Felber, J. (2002)
Age-related changes in the human optic nerve
Can J Ophthalmol 37, 389-394
- Cibis, G.W., Campos, E.C., Aulhorn, E. (1975)
Pupillary hemiakinesia in suprageniculate lesions
Arch Ophthalmol 93, 1322-1327
- Cibis, G.W., Campos, E.C., Aulhorn, E. (1977)
Pupillomotor latent period.
Vision Res 17, 737-738
- Clarke, R.J., Coimbra, C.J., Alessio, M.L. (1985)
Oculomotor areas involved in the parasympathetic control of accommodation and pupil size in the marmoset (*Callithrix jacchus*)
Braz J Med Biol Res 18, 373-379
- Clarke, R.J., Gamin, P.D.R. (1995)
The role of pretectum in the pupillary light reflex
In: Robbins et al. (Hrsg.): Basic and Clinical perspectives in vision research
I. Aufl. Plenum Press, New York
- Clarke, R.J., Ikeda, H. (1985)
Luminance and darkness detectors in the olivary and posterior pretectal nuclei and their relationship to the pupillary light reflex in the rat. I: Studies with steady luminance levels
Exp Brain Res 57, 224-232
- Clarke, R.J., Zhang, H., Gamin, P.D. (2003)
Characteristics of the pupillary light reflex in the alert rhesus monkey
J Neurophysiol 89, 3179-3189
- Clarke, R.J., Williams, J., Gamin, P.D.R. (1996)
The effects of reversible pretectal lesions on the pupillary light reflex of the alert rhesus monkey
Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl) 37, S 158
- Cox, T.A., Drewes, C.P. (1984)
Contraction anisocoria resulting from half-field illumination
Am J Ophthalmol 97, 577-582
- Curcio, C.A., Sloan, K.R., Kalina, R.E., Hendrickson, A.E. (1990)
Human photoreceptor topography
J Comp Neurol 292, 497-523
- De Vos, A., Bos, J.E., Nauta, J., Van Haeflen, T.W., Schneider, H. (1993)
Assessment of pupillary response to light with IRIS
Diabetes-Res.-Clin.-Pract 19 (1), 31-37
- Dineen, J.T., Hendrickson, A. (1983)
Overlap of retinal and prestrate cortical pathways in the primate pretectum
Brain Res 278, 250-254
- Distler, C., Hoffman, K.P. (1989 a)
The pupillary light reflex in normal and innate microstrabismic cats. I: Behavior and receptive-field analysis in the nucleus praectectalis olivaris
Vis Neurosci 3, 127-138
- Distler, C., Hoffman, K.P. (1989 b)
The pupillary light reflex in normal and innate microstrabismic cats. II: Retinal and cortical input to the nucleus praectectalis olivaris
Vis Neurosci 3, 139-153
- Drischel, H. (1957)
Untersuchung über die Dynamik des Lichtreflexes der menschlichen Pupille
Pflügers Arch 264, 145-168

- Drance, S.M., Berry, V., Hughes, A. (1967)
Studies on the effects of age on the central and peripheral isopters of visual field in normal subjects
Am J Ophthalmol 63, 1667-1672
- Eliott, D., Cunningham, E.T. Jr., Miller, N.R. (1991)
Fourth nerve paresis and ipsilateral relative afferent pupillary defect without visual sensory disturbance. A sign of contralateral dorsal midbrain disease
J Clin Neuro Ophthalmol 11, 169-172
- Ellis, C.J. (1981)
The pupillary light reflex in normal subjects
Br J Ophthalmol 65, 745-749
- Ellis, C.J. (1984)
Afferent pupillary defect in a pineal region tumor
J Neurol Neurosurg Psychiatry 47, 739-741
- Eysel, U. (1995)
Sehen, 263-304
In: Schmidt, R.F. (Hrsg.): *Neuro- und Sinnesphysiologie*
2. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- Fedan, V.A., Rakic, L., Galogazha, M., Shepelev, V.A. (1984)
[Compensation of anisocoria in cats following transection of the optic tract, the role of subcortical commissures]. Kompensatsiia anizokorii u koshek posle perezerki opticheskogo trakta, rol podkor'kovykh kommissur
Bull Eksp Biol Med 98, 269-271
- Fink, W., Wilhelm, H., Wilhelm, B., Schmid, E.W. (1996)
Multi-layered perception as a model for the pupillary pathway
German J Ophthalmol 5, 160-167
- Firth, A.Y. (1990)
Pupillary responses in amblyopia
Br J Ophthalmol 74, 676-680
- Fitzgerald, M.E., Gamlin, P.D., Zagvazdin, Y., Reiner, A. (1996)
Central neural circuits for the light-mediated reflexive control of choroidal blood flow in the pigeon eye, a laser Doppler study
Vis Neurosci 13, 655-669
- Flammer, J. (1993)
Theoretische Grundlagen, 34-59
In: Gloof, B. (ed.): *Perimetrie mit besonderer Berücksichtigung der Automatischen Perimetrie*
2. Aufl., Enke Verlag, Stuttgart
- Frdrychowicz, G., Harms, H. (1940)
Ergebnisse pupillomotorischer Untersuchungen bei Gesunden und Kranken
Ver Dtsch Ophthalmol Ges 53, 71-80
- ~~Gamlin, P.D.R., Clarke, R.J. (1995)
The pupillary light reflex pathway of the primate
J Am Optom Assoc 66, 415-418~~
- Gamlin, P.D.R., Zhang, H., Clarke, R.J. (1995)
Lumiance neurons in the pretectal olivary nucleus mediate the pupillary light reflex in the rhesus monkey
Exp Brain Res 106, 177-180
- Gao, H., Hollyfield, J.G. (1992)
Ageing of the human retina: Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells
Invest Ophthalmol Vis Sci 33, 1-17
- Goldmann, H. (1945)
Grundlagen exakter Perimetrie
Ophthalmologica 109, 57
- Goldmann, H. (1969)
Lichtsinne mit besonderer Berücksichtigung der Perimetrie: *Schweiz Ophthalm Ges.* 2. Fortbildungskurs, Bern 1968
Ophthalmologica 158, 362-386
- Goldstein, J., Cogan, D. (1960)
Diabetic ophthalmoplegia with special references to the pupil
Arch Ophthalmol 77, 358-360
- Hamann, K.U., Hellner, K.A., Müller, J.A., Zschocke, S. (1979)
Videopupillographic and VER investigations in patients with congenital and acquired lesions of the optic radiation
Ophthalmologica 178, 348-356
- Happe, W. (1996)
Augenheilkunde
Chapman and Hall, London, Glasgow, Weinheim
- Harms, H. (1937)
Ort und Wesen der Bildhemmung beim Schielenden
Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 138, 149-210
- Harms, H. (1949)
Grundlagen, Methodik und Bedeutung der Pupillenperimetrie für die Physiologie und Pathologie des Sehorgans
Albrecht von Graefes *Arch Ophthalmol* 149, 1-68

- Harms, H. (1951)
Hemianopische Pupillenstarre
Klin Monatsbl Augenheilkd 118, 133-147
- Harms, H. (1969)
Der Technik der statischen Perimetrie
Schweiz Ophthal Ges., 2. Fortbildungskurs, Bern 1968
Ophthalmologica 158, 387-405
- Harms, H., Aulhorn, E., Ksinik, R. (1973)
Die Ergebnisse pupillomotorischer Perimetrie bei Schinverletzungen und die Vorstellungen über den Verlauf der Lichtreflexbahn, 72-82
In: Dold E., Schnader K.E., (Hrsg.). Die normale und die gestörte Pupillenbewegung
1. Aufl., J.F. Bergmann, München
- Heijl, A., Lindgren, G., Olsson, J. (1987)
Normal variability of static perimetric threshold values across the central visual field
Arch Ophthalmol 105, 1544-1549
- Heller, P.H., Perry, F., Jewett, D.L., Levine, J.D. (1990)
Autonomic components of the human pupillary light reflex
Invest Ophthalmol Vis Sci 31, 156-162
- Hellner, K.A., Jensen, W., Müller-Jensen, A. (1978)
Fensebildanalytische pupillographische Perimetrie bei Hemianopsie
Klin Monatsbl Augenheilkd 172, 731-735
- Helmer, K.A., Sauter, H. (1978)
Pupillen- und Lichtsinperimetrie bei Hell- und Dunkeladaptation
Klin Monatsbl Augenheilkd 118, 133-147
- Hendrickson, A., Wilson, M.E., Toyne, M.J. (1970)
The distribution of optic nerve fibers in *Macaca mulatta*
Brain Res 23, 425-427
- Hong, S., Narkiewicz, J., Kardon, R.H. (2001)
Comparison of pupil perimetry and visual perimetry in normal eyes, decibel sensitivity and variability
Invest Ophthalmol Vis Sci 42, 957-965
- Hornung, J. (1966)
Über den statischen Regelfaktor der Menschlichen Pupille
Kybernetik 3, 93-98
- Horton, J.C., Hoyt, W.F. (1991)
The representation of visual fields in the human striate cortex. A revision of the classic Holmes map
Arch Ophthalmol 109, 816-824
- Hultborn, H., Mori, K., Tsukahara, N. (1978)
The neuronal pathway subserving the pupillary light reflex
Brain Res 159, 255-267
- Iichi, Y., Kiyohara, T., Hosoba, M., Tsukahara, N. (1977)
The cerebellar control of the pupillary light reflex in cat
Brain Res 128, 69-79
- Iseberg, S.J., Dang, Y., Jottrand, V. (1989)
The pupils of term and preterm infants
Am J Ophthalmol 108, 75-79
- Iwase, A., Kitazawa, Y., Ohno, Y. (1988)
On age-related norms of the visual field
Jpn J Ophthalmol 32, 429-437
- Johnson, C.A., Adams, A.J., Lewis, R.A. (1989)
Evidence for neural basis of age-related visual fields loss in normal observers
Invest Ophthalmol Vis Sci 30, 2056-2064
- Johnson, M.A., Choy, D. (1987)
On the definition of age-related norms for visual function testing
Applied Optics 26, 1249-1454
- Johnson, R.E., Bell, R.A. (1987)
Relative afferent pupillary defect in a lesion of the pretectal afferent pupillary pathway
Can J Ophthalmol 22, 282-284
- Jonas, J.B., Schneider, U., Naumann, G.O. (1992)
Count and density of human retinal photoreceptors
Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 230, 505-510
- Jones, I.S. (1949)
Anisocoria. Attempted induction by unilateral illumination
Arch Ophthalmol 42, 249-253
- Jones, R. (1990)
Do women and myopes have larger pupils?
Invest Ophthalmol Vis Sci 31, 1413-1415
- Judge, S.J., Cumming, B.G. (1986)
Neurons in the monkey midbrain with activity related to vergence eye movement and accommodation
J Neurophysiol 55, 915-930
- Katz, J., Sommer, A. (1986)
Asymmetry and variation in the normal hill of vision
Arch Ophthalmol 104, 65-68

Katz, J., Sommer, A. (1987)
A longitudinal study of age-adjusted variability of automated visual fields
Arch Ophthalmol 104, 1083-1086

Katz, J., Sommer, A. (1988)
Reliability indexes of automated perimetric tests
Arch Ophthalmol 106, 1252-1254

Kardon, R.H., Kawasaki, A. (1997)
The tectal "relative efferent pupillary defect"(REPD)
Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl) 38, S 391

Kardon, R.H., Kirkali, P.A., Thompson, H.S. (1991)
Automated pupil perimetry. Pupil field mapping in patients and normal subjects
Ophthalmology 98, 485-95; discussion 495-496

Kardon, R.H., Moore, P., Selky, A. (1993)
Variability of the relative afferent pupillary defect
Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl) 35, S 2059

Karlsen, R.L., Söli, N. (1979)
Changes in pupillary dynamics in young men during prolonged severe exercise
Acta Ophthalmol Copenh 57, 41-47

Kaufmann, H., Flammer, J. (1989)
Die Bebié-Kurve (Kumulative Defektkurve) zur Differenzierung von lokalen und
diffusen Gesichtsfelddefekten
Fortschr Ophthalmol 86, 687-691

Kawasaki, A., Kardon, R.H. (1997)
Hemifield pupil response in patients with tectal midbrain relative afferent pupillary
defects: similarity to optic tract lesions
Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl) 38, S 391

Kerr, F., Hollowell, O.W. (1964)
Location of the pupil and accommodation fibers in the oculomotor nerve
J Neurol Neurosurg Psychiatry 27, 473-481

Khale, W., Leonardi, H., Platzer, W. (1991)
Nervensystem und Sinnesorgane, 126-127 und 136-137
In: Taschenatlas der Anatomie, Band 3
6. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York

Kimura, S., Shounmura, K., Ichinohe, N., Yun, S. (1992)
Neural mechanisms of pupillary abnormality following thalamic lesions: experimental
lesion and stimulation studies in cats, and consideration of pupillary findings in
thalamic vascular lesions
J Hirnforsch 33, 565-583

Klooster, J., Vrensen, G.F. (1997)
The ultrastructure of olivary pretectal nucleus in rats. A tracing and GABA
immunohistochemical study
Exp Brain Res 114, 51-62

Klooster, J., Vrensen, G.F., Muller, L.J., van der Want, J.J. (1995 a)
Efferent projections of the olivary pretectal nucleus in the albino rat subserving the
pupillary light reflex and related reflexes. A light microscopic tracing study
Brain Res 688, 34-46

Klooster, J., Vrensen, G.F., van der Want, J.J. (1995 b)
Efferent synaptic organization of the olivary pretectal nucleus in the albino rat. An
ultrastructural tracing study
Brain Res 688, 47-55

Koerner, F., Teuber, H.L. (1973)
Visual fields defects after missile injuries to the geniculo-striate pathways in man
Exp Brain Res 18, 88-113

Korczyn, A.D., Laor, N., Nemet, P. (1976)
Sympathetic pupillary tone in old age
Arch Ophthalmol 94, 1905-1906

Kraedel, H., Alexandridis, E. (1986)
Isolierte Prüfung der spektralen Empfindlichkeit der pupillomotorisch wirksamen
Photorezeptoren beim Menschen durch chronatische Adaptation
Fortschr Ophthalmol 83, 363-365

Kupfer, C., Chumbley, L., Downer, J. (1967)
Quantitative histology of the optic nerve, optic tract and lateral geniculate nucleus in
man
J Anatom 101, 393-401

Lachennayr, B.J., Kojelinsky, S., Ostermaier, N., Angstwurm, K., Vivell, P.M.O.,
Schaumberg, M. (1994)
The different effects of aging on normal sensitivity in Flicker and light-sense perimetry
Invest Ophthalmol Vis Sci 35, 2741-2748

Lachennayr, B.J., Vivell, P.M.O. (1993)
Perimetry and its clinical correlations
Thieme Medical Publishers, Inc., New York

Lam, B.L., Thompson, H.S., Corbett, J.J. (1987)
The prevalence of simple anisocoria
Am J Ophthalmol 104, 69-73

- Lam, B.L., Thompson, H.S., Walls, R.C. (1996)
Effect of light on the prevalence of simple anisocoria
Ophthalmology 103, 790-793
- Lee, R.E., Cohen, G.H., Boynton, R.M. (1969)
Latency variation in human pupil contraction due to stimulus luminance and/or adaptation level
J Opt Soc Am 59, 97-103
- Leichnetz, G.R. (1990)
Preoccipital cortex receives a differential input from the frontal eye field and projects to the prefrontal olivary nucleus and other visumotor-related structures in the rhesus monkey.
Vis Neurosci 5, 123-133
- Leydhecker, W., Grehn, F. (1995)
Augenheilkunde
25. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- Lichstein, K.L., Johnson, R.S. (1993)
Pupillometric discrimination of insomniacs
Behav Res Ther 32, 123-129
- Lind, N.A., Shinebourne, E. (1972)
Studies on the development of the autonomic innervation of human iris
Br J Pharmacol 38, 462
- Lindemann, K.A., Skuta, G.L., Rabbani, R., Musch, D.C., Bergstrom, T. J. (1990)
Effects of pupillary dilation on automated perimetry in normal patients
Ophthalmology 97, 367-370
- Loewenfeld, I.E. (1966)
Pupillary movements associated with light and near vision: An experimental review of the literature, 17-102
In: Whitcomb, M (Hrsg.): *Recent Development in Vision Research*. National Academy of Sciences, National research Council, Washington D.C., Nr. 1272
- Loewenfeld, I.E. (1973)
Diskussionsübertrag zu Harms et al, 82
In: Dodt, E., Schrader, K. E., (Hrsg.): *Die normale und die gestörte Pupillenbewegung*
J.F. Bergmann, München
- Loewenfeld, I.E. (1977)
~~Simple central anisocoria: a common condition, seldom recognized~~
Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 83, 832-839
- Loewenfeld, I.E. (1993)
The Pupil. Anatomy, physiology and clinical applications. Vol 1
Wayne State University Press, Detroit
- Loewy, A.D. (1979)
Neural regulation of the pupil, 131-141
In: Brooks, C.M., Koizumi, K., Sato, A. (Hrsg.): *Integrative functions of the nervous system*
1. Aufl., Elsevier, Amsterdam
- Lüdke, H. (2003) persönliche Mitteilung
- Mayr, R. (1995)
Der Hirnstamm, 97-137
In: Firsbas, W., Gruber, H., Mayr, R. (Hrsg.): *Neuroanatomie*
2. Aufl., Maudrich, Wien
- Miller, N.R. (1985)
In: Walsh and Hoyt's: *Clinical neuro-ophthalmology*. Vol. 2, 400-441 und 469-556
Williams and Wilkins, Baltimore
- Miller, N.R., Newman, S.A. (1981)
Transsynaptic degeneration
Arch Ophthalmol 99, 1654
- Moss, I.D., Yang, T., Li, Y. (1995)
The influence of age-related cataract on blue-on-yellow perimetry
Invest Ophthalmol Vis Sc 36, 764-773
- Newman, S.A., Miller, N.R. (1983)
Optic tract syndrome: Neuro-ophthalmologic considerations
Arch Ophthalmol 101, 1241-1250
- O'Connor, P.S., Mein, C., Hughes, J., Dorwart, R.H., Shacklett, D.E. (1982 a)
The Marcus Gunn pupil in incomplete optic tract hemianopsias
J Clin Neuro Ophthalmol 2, 160-164
- O'Connor, P.S., Kasdon, D., Tredici, T.J., Ivan, D.J. (1982 b)
The Marcus Gunn pupil in experimental tract lesions
Ophthalmology 89, 160-164
- Peterson, R.J., Carpenter, M.B. (1974)
Anatomical analysis of pupillary reflex pathways in the rhesus monkey
J Comp Neurol 158, 121-144
- Portnoy, J.Z., Thompson, H.S., Lennarson, L., Corbett, J.J. (1983)
Pupillary defects in amblyopia
Am J Ophthalmol 96, 609-614

- Roarty, J.D., Keltner, J.L. (1990)
Normal pupil size and anisocoria in newborn infants
Arch Ophthalmol 108, 94-95
- Robinson, J., Fielder, A.R. (1990)
Pupillary diameter and reaction to light in preterm neonates
Arch Dis Child 65, 35-38
- Savage, G.L., Haegerstrom-Portnoy, G., Adams, A.J., Hewler, S.E. (1993)
Age changes in the optical density of human media
Clin Vision Sci 8, 97-108
- Savino, P.J., Paris, M., Schatz, N.J., Orr, L.S., Corbett, J.J. (1978)
Optic tract syndrome: A review of 21 patients
Arch Ophthalmol 96, 656-663
- Schmid, R. (1998)
Naso-temporale Asymmetrie des Pupillensystems. Konsequenzen für den Verlauf der Pupillen-Lichtreflexbahn
Med. Dissertation, Universität Tübingen
- Schmid, R., Cuerrmans P., Lüdke H., Wilhelm B., Wilhelm H. (2003)
Effect of age on the pupillomotor field
Publikation in Vorbereitung
- Silbermagl, S., Despopoulos, A. (1991)
Taschenatlas der Physiologie, 306-307
4. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York
- Slataper, F.J. (1950)
Age norms of refraction and vision
Arch Ophthalmol 43, 466-479
- Sloane, M.E., Owsley, C., Alvarez, S.L. (1988)
Aging miosis and spatial contrast sensitivity at low luminance
Vision Res 28, 1235-1246
- Straub, W., Kroll, P., Kühle, H.J. (1995)
In: *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*
1. Aufl., Ferdinand Enke Verlag Stuttgart
- Steiger, H.J., Buttner-Ennever, J.A. (1979)
Oculomotor nucleus in the monkey demonstrated with horseradish peroxidase
Brain Res 160, 1-15
- Takahashi, T., Hohki, T., Entani, S., Yamashita, H., Shiba, K. (1991)
Optic tract syndrome with relative afferent pupillary defect
Jpn J Ophthalmol 35, 325-330
- Thompson, H.S. (1973)
Diskussionsbeitrag zu Harms et al., 82
In: Dodt, E., Schrader, K. E., (Hrsg.): *Die normale und die gestörte Pupillenbewegung*
J. F. Bergmann, München
- Thompson, H.S. (1987)
The pupil, 311-338
In: Moses, R.A., Hart, W.M.: *Adler's Physiology of the eye*
CV Mosby Co, St Louis, Mo
- Thompson, H.S. (1991)
Pretearal pupillary defects. Editorial comments
J Clin Neuro-ophthalmol 11, 173-174
- Thompson, H.S., Corbett, J.J. (1991)
Asymmetry of pupillomotor input
Eye 36, 9
- Thompson, H.S., Hurwitz L., Czarniecki J.S.C. (1980)
Aberrant regeneration in Adie's syndrome, 110-116
In: Glaser, J.S., (Hrsg.): *Neuro-ophthalmology*, Vol 10
CV Mosby Co, St Louis, Mo
- Thompson, H.S., Montague, P., Cox, T.A., Corbett, J.J. (1982)
The relationship between visual acuity, pupillary defect, and visual field loss
Am J Ophthalmol 93, 681-688
- Thoss, F. (1980)
Pupillometrische Untersuchungen zum psychophysischen Grundgesetz
Acta Biol Med Ger 39, 629-636
- Tigges, J., O'Steen, W.K. (1974)
Termination of retinofugal fibers in squirrel monkey: a reinvestigation using autoradiographic methods
Brain Res 79, 489-495
- Trejo, L.J., Ciccone, C.M. (1984)
Cells in the pretearal olivary nucleus are in the pathway for the direct light reflex of pupil in the rat
Brain Res 300, 49-62
- Trejo, L.J., Rand, M.N., Ciccone, C.M. (1984)
Consensual pupillary light reflex in the pigmented rat
Vision Res 29, 303-7
- Trobe, J.D., Tao, A.H., Schuster, J.J. (1984)
Perichiasmal tumors: diagnostic and prognostic features
Neurosurgery 15, 391-399

- Turtshi, S., Bergamin O., Dubler, B., Schötzau, A., Zulauf, M. (1994)
Pupillenperimetrie mit dem OCTOPUS 1-2-3. Erste Erfahrungen
Klin Monatsbl Augenheilkd 204, 398-399
- Vivell, P.M.O., Grubwinkler, S., Lachemayr, B. J. (1991)
Das normale Gesichtsfeld am octopus 1-2-3
Forsch Ophthalmol 88 (Suppl.) 226
- Vivell, P.M.O., Lachemayr, B.J., Schaumberg, M.M., Zimmermann, P., Dietrich J.,
Mueller, A.J. (1992)
Normal data of central and peripheral visual fields for the peristat 433
Invest Ophthalmol Vis Sci 33 (Suppl.) 969
- Reim, M. (1993)
Augenheilkunde
Enke Verlag: Stuttgart
- Wabbel, B., Schiefer, U., Treutwein, B., Benda N., Stercken-Sorrenti, G. (1995)
Automated perimetry with bright and dark stimuli
German J Ophthalmol 4, 217-221
- Wannek, U. (1994)
Modellentwicklung eines Regelkreises der Pupillomotorik
Phys. Dissertation, Universität Tübingen
- Weber, J. (1993)
Gerätebericht, 59-103
In: Gloor B. (eds.): Perimetrie mit besonderer Berücksichtigung der Automatischen
Perimetrie
2. Aufl., Enke Stuttgart
- Weymouth, F. W. (1960)
Effect of age on visual acuity, 37-62
In: Hirsch, M. J., Wick, R.E. (eds.): Vision of the aging patient
Chilton Book Co, Radnor
- Werner, J., S., Peterzell, D.H., Scheetz, A.J. (1990)
Light, vision and aging
Optom Vis Sci 67 (3), 214-29
- Wernicke, C. (1883)
Über hemiopsische Pupillenreaktion
Fortschritte der Medizin 1, 49-53
- Wilhelm, B. (2003) Persönliche Mitteilung
- Wilhelm, B., Neugebauer, P., Lütke, H., Hohenstein, E., Ederle, K., Wilhelm, H.
(1999)
Pupillographischer Schläfrigkeitstest (PST) zur Therapiekontrolle beim Schlafapnoe-
Syndrom nach drei Monaten nächtlicher Beatmung
Somnologie 3, 1-4
- Wilhelm, B., Wilhelm, H., Moro, S., Barbur, J. L. (2002)
Pupil response components - Studies in patients with Parinaud's syndrome
Brain 125, 1-12
- Wilhelm, H. (1991)
Pupillenreaktionen-Pupillenstörungen
1. Aufl., Kohlhammer, Stuttgart
- Wilhelm, H. (1996 a)
Pupille und retrogenikuläre Sehbahn. Überblick
Ophthalmologie 93, 319-324
- Wilhelm, H., Wilhelm, B., Peterson, D., Schmidt, U., Schiefer, U. (1996 b)
Relative afferent pupillary defects in patients with geniculate and retrogeniculate lesions
Neuro-ophthalmol 16, 219-224
- Winn, B., Whitaker, D., Elliot, D.B., Phillips, N.J. (1994)
Factors affecting light adapted pupil size in normal human subjects
Invest Ophthalmol Vis Sci 35, 1132-1137
- Wyatt, H.J. (1995)
The form of the human pupil
Vision Res 35, 2021-2036
- Yager, D., Beard, B.L. (1994)
Age differences in spatial contrast sensitivity are not the result of changes in subject's
criteria or psychophysical performance
Optom Vis Sci 71, 778-782
- Yoss, R.E., Moyer, N.J., Hollenhorst, R. W. (1970)
Hippus and other spontaneous rhythmic pupillary waves
Am J Ophthalmol 70, 935-41
- Young, M.J., Lund, R.D. (1994)
The anatomical substrates subserving the pupillary light reflex in rats: origin of
consensual pupillary response
Neuroscience 62, 481-496
- Young, R.E., Kimura, E., Delucia, P.R. (1995)
A pupillometric correlate of scotopic visual acuity
Vision Res 35, 2235-2241

Young, R.E., Moyer, N.J., Hollenhorst, R.W. (1970)
Pupil size and spontaneous pupillary waves associated with alertness, drowsiness, and sleep
Neurology 20, 545-554

Zhang, H., Clarke, R.J., Gamlin, P.D.R. (1996)
Behavior of luminance neurons in the pretectal olivary nucleus during the pupillary near response
Exp Brain Res 112, 158-162

Zilles, K., Rehkämper, G. (1994)
Funktionelle Neuroanatomie, 175-210
2. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York

7 Danksagung

Herrn Professor Dr. Eberhart Ziemer, in dessen Klinik die Rekrutierung der Patienten erfolgt ist und der mir die Räumlichkeiten zur Verfügung gestellt hat, danke ich herzlich.

Meinem verehrten Doktorvater oder besser meinen Doktorlern Bärbel und Helmut Wilhelm danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die vortreffliche Betreuung bei der Durchführung der Arbeit.

Mein herzlichster Dank gilt all denen, die mir bei der Durchführung dieser Arbeit durch ihre Geduld als Versuchspersonen an der Universitäts-Augenklinik Tübingen sehr geholfen haben.

Ich danke Herrn Dipl.-Physiker Holger Lüdke, der bei der statistischen Auswertung und beim Lösen technischer Probleme nicht zu ersetzen war.

Dem CNPq (Conselho Brasileiro de Desenvolvimento Técnico e Científico) für die finanzielle Unterstützung

Mein besonderes Dankeschön gilt Florian Gekeler, bei dem ich mich für ungeheuer viele Dinge bedanken könnte, von denen ich aber nur das wichtigste nennen möchte: seine ehrliche Freundschaft.

Vor allen Dingen Frau Nestler, aber auch Frau Mikolaschek, Ilona Wetzel und Frau Dr. Adam haben durch die teils mehrfache Durchsicht des Manuskriptes und unermüdete Korrekturen meines Deutschstils die Arbeit in eine sehr schöne Form gebracht.

Per Ceuremanns hat mir dankenswerter Weise einige Abbildungen für diese Arbeit zur Verfügung gestellt.

Meinen Kollegen in Brasilien gebührt Dank für ihre stete positive Unterstützung des Projektes.

Ich danke meiner Familie, die in Brasilien auf mich wartet.

Ich danke meiner geliebten Freundin Dr. rer. nat. Andrea Mertz für ihre Geduld in den vergangenen Jahren.

Ofercimento especial

À minha querida irmã Rejane Sulzbacher, o maior motivo de minha perseverança, e Bárbara Sulzbacher pelo eterno carinho maternal.

Meu muito obrigado:

Eu agradeço minha família: Ivo, Elidia, Hildegard, Antonio, Guilherme e Geovana.

Às Secretarias de Saúde e da Casa Civil do Governo do Estado de São Paulo.

Às Drs. Magali Vicente Proença e Maria Luiza pelo apoio junto ao Governo do Estado de São Paulo.

Aos Professores da Escola Paulista de Medicina: Drs. Rubens Belfort Jr., Mariza Toledo de Abreu, Paulo Góis Manso e Paulo Mitsuri Imamura.

Ao Dr. Orlando Silva Filho, sua esposa Eliana, e toda sua família, pela paciência e o apoio nesta importante etapa da minha vida.

Ao Dr. Claudio Henrique Pereira e Amélia pela ajuda em resolver problemas burocráticos deixados no Brasil.

Aos colegas da Clínica de Olhos Brasil Vira: João Brasil Vira Sobrinho, Ruth Cardoso Alves Vira, Marcos Volpini, Paulo Góis Manso, Orlando Silva Filho, Célia Regina Nakamami, Maurício Nakamami pela paciência e apoio.

Aos colegas da UFMG, minha primeira escola: Dra. Yvelise Terezinha Scalena, Dr. Clóvis Botelho, Dr. Luis Antônio Scala, Dr. Antônio Augusto de Carvalho e demais professores, pelo apoio recebido.

A família salesiana, em especial a Missão Salesiana de Mato Grosso, pela formação moral, disciplinar e religiosa recebida em um importante período da minha vida.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname: Sulzbacher, Alencar
Geburtsdatum: 23.12.1969
Geburtsort: Soledade - Bundesland Rio Grande do Sul - Brasilien
Familienstand: ledig
Eltern: Elidia Rauber Sulzbacher und Ivo Lourenço Sulzbacher
Geschwister: Hildegard Sulzbacher Borghetti verheiratet mit Antonio E. Borghetti
Rejane Sulzbacher

Schulbildung

1976-1980	Grundschule in Dom Aquino - Bundesland Mato Grosso - Brasilien
1981-1983	Grundschule in Curitiba Bundesland Mato Grosso - Brasilien
1984-1986	Gymnasium in Campo Grande - Bundesland Mato Grosso do Sul - Brasilien
1987	Vorbereitungskurs für die Universität in Curitiba - Bundesland Mato Grosso - Brasilien
Studium	Studium der Humannmedizin an der staatlichen Universität Mato Grosso - Bundesland Mato Grosso - Brasilien
1988-1993	Studium der Humannmedizin an der staatlichen Universität Mato Grosso - Bundesland Mato Grosso - Brasilien
1994	Staatliche Universität São Paulo - Abteilung für Allgemeinmedizin
1995-1996	Santa Casa de Misericórdia de Mogi das Cruzes - Abteilung für Augenheilkunde
1997-2000	Staatliche Universität São Paulo - Abteilung für Augenheilkunde
2000-2003	Doktorarbeit an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen - Augenklinik, Abteilung für Neuro-Ophthalmologie und Pathophysiologie des Sehens