

Aus der Universitäts-Augenklinik Tübingen
Abteilung Augenheilkunde II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. E. Zrenner

**Objektive retinotopie Sinnesphysiologie
mit Hilfe des Pupillenlichtreflexes**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der
EBERHARD KARLS UNIVERSITÄT
ZU TÜBINGEN

vorgelegt von
PER CEURREMANS
aus Thun / Schweiz

2006

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Wilhelm

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Frohn

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Glossar

1	Einleitung	1
1.1	Pupille	1
1.1.1	Anatomie und Innervation der Irismuskulatur.....	1
1.1.2	Steuerung der Pupillenweite	3
1.1.2.1	Einfluss von Alter, Geschlecht, Augenfarbe.....	4
1.2	Netzhaut	5
1.2.1	Funktionelle Anatomie	5
1.2.1.1	Photorezeptoren	5
1.2.1.2	Rezeptive Felder und Signalverarbeitung	6
1.2.1.3	Ganglienzellen	7
1.2.2	Adaptation.....	8
1.2.3	Pupillomotorische Empfindlichkeit.....	9
1.2.3.1	Pupillomotorische Schwelle	9
1.2.3.2	Überschwellige Stimulation.....	10
1.2.3.3	Spektrale Empfindlichkeit.....	11
1.3	Pupillenlichtreaktion	12
1.3.1	Afferente Bahn.....	13
1.3.2	Mittelhirn und Efferenz	14
1.3.2.1	Prätektale Kerngebiete	14
1.3.3	Kortikaler Einfluss	17
1.3.4	Sympathische Efferenz	19
1.4	Pupillographie	20
1.4.1	Pupillogramm	22
1.5	Perimetrie	23
1.6	Pupillenperimetrie	25
1.7	Ziel dieser Arbeit	27

2	Material und Methodik	28
2.1	Versuchsaufbau	28
2.1.1	Probanden.....	28
2.1.2	Messbedingungen.....	28
2.1.3	Messvorrichtung.....	29
2.2	Messung	32
2.2.1	Lichtreizdarbietung.....	32
2.2.2	Stimuluseigenschaften.....	33
2.2.3	Stimulusanordnung.....	34
2.2.4	Aufzeichnung der Pupillenreaktion.....	36
2.2.5	Auswertung der Pupillogramme.....	40
2.2.5.1	Korrektur der Pupillogramme.....	40
2.2.5.2	Analyse der Pupillogramme.....	41
2.2.5.3	Amplitude: Lichtreaktion oder Artefakt?.....	43
2.2.6	Statistische Analyse.....	45
3	Ergebnisse	47
3.1	Übersicht	47
3.1.1	Häufigkeitsverteilung der Amplituden.....	47
3.1.2	Häufigkeitsverteilung der Residuen.....	48
3.1.3	Modell-Ergebnisse.....	49
3.2	Pupillenausgangswerte (PAW)	50
3.2.1	Häufigkeitsverteilung der PAW.....	50
3.2.2	Altersabhängigkeit der PAW.....	51
3.3	Netzhautsensitivität: Amplitude	52
3.3.1	Variabilität.....	52
3.3.2	Alterseinfluss.....	53
3.3.3	Einfluss der PAW.....	54
3.3.4	Einfluss der Stimulusmodalitäten.....	55
3.3.4.1	Einfluss der Stimulushelligkeiten.....	55

3.3.4.2	Einfluss der Stimulusgrößen	56
3.3.4.3	Stimulushelligkeit und -größe.....	57
3.4	Netzhautprofile	58
3.4.1	Netzhautquadranten	58
3.4.2	Pupillomotorische Gesichtsfeldprofile	59
3.4.2.1	Gesichtsfeldprofile der Altersgruppe „jung“	60
3.4.2.2	Gesichtsfeldprofile der Altersgruppe „alt“	61
3.4.2.3	Gesichtsfeldprofile bei 26 cd/m ²	62
3.4.2.4	Gesichtsfeldprofile bei 54 cd/m ²	63
3.4.2.5	3D-Gesichtsfeldprofile bei 26 cd/m ²	64
3.4.2.6	3D-Gesichtsfeldprofile bei 54 cd/m ²	65
4	Diskussion	66
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	66
4.2	Methodische Betrachtungen	66
4.2.1	Variabilität der Pupillenlichtreaktion	66
4.2.1.1	Intraindividuelle Variabilität	66
4.2.1.2	Interindividuelle Variabilität	68
4.2.2	Pupillenperimetrie	69
4.2.3	Probandenbedingte Fehlerquellen	70
4.2.4	Messung und Auswertung	73
4.2.4.1	Messapparatur.....	73
4.2.4.2	Auswertung der PLR.....	74
4.2.5	Parameter	74
4.2.5.1	Amplitude.....	74
4.2.5.2	Pupillenausgangsweite (PAW).....	75
4.3	Beurteilung der Ergebnisse	76
4.3.1	Modell-Ergebnisse	76
4.3.2	Pupillenausgangsweite (PAW).....	76
4.3.2.1	Altersabhängigkeit der PAW	77
4.3.3	Netzhautsensitivität: Amplituden	77

4.3.3.1	Alterseinfluss, PAW und Alter	77
4.3.3.2	PAW und Amplitude.....	78
4.3.4	Einfluss der Stimulusmodalitäten	79
4.3.4.1	Stimulushelligkeit	79
4.3.4.2	Stimulusgröße.....	80
4.3.5	Altersabhängigkeit des pupillomotorischen Gesichtsfeldes	81
4.3.6	Altersabhängige sinnes- und elektrophysiologische Veränderungen	84
4.3.7	Vergleich des pupillometrischen Gesichtsfeldes mit der Lichtsinnperimetrie.....	86
4.3.7.1	Pupillometrische Profile	87
4.4	Schlussfolgerung	89
4.4.1	Ausblick	90
5	Zusammenfassung	92
6	Literaturverzeichnis	95

Danksagung

Lebenslauf

Glossar

Anisokorie	ungleiche Pupillenweite beider Augen
EW	Nucleus Edinger-Westphal (vegetativer Subnucleus N III)
ERG	Elektroretinogramm
GF	Gesichtsfeld
LUE	Lichtunterschiedsempfindlichkeit
N III	Nervus oculomotorius
PAW	Pupillenausgangsweite
PLR	Pupillenlichtreaktion, Pupillenlichtreflex
PON	Nucleus olivaris praetectalis
SD	Standardabweichung ("standard deviation")
SE	Standardfehler ("standard error")
VECP	visuell evozierte kortikale Potentiale

1 Einleitung

1.1 Pupille

In der Irismitte liegt, als runde Öffnung, die Pupille. Bei eingehender Betrachtung zeigt sich allerdings, dass die Pupille nicht kreisrund, sondern leicht ellipsoid und etwas nach nasal oben versetzt ist. Die Regulierung der Pupillenweite unterliegt einem komplexen Regelkreis und erfolgt durch zwei antagonistisch wirkende glatte Muskeln im Irisstroma, dem Musculus sphincter pupillae und dem Musculus dilatator pupillae. Der Durchmesser variiert dabei zwischen 1,5 und 8 mm, wobei ihre Bewegungsauslenkung in der vertikalen stärker als in der horizontalen Achse ist (Wyatt 1995).

Die Pupille bewältigt unter physiologischen Verhältnissen zwei wichtige Aufgaben.

Erstens kontrolliert sie den Lichteinfall auf die Retina durch Veränderungen ihrer Weite und zweitens, in ihrer Funktion als Blende, erfolgt durch Randstrahlenausblendung eine Verbesserung der Tiefenschärfe - und somit der retinalen Abbildung (Laughlin 1992).

1.1.1 Anatomie und Innervation der Iris Muskulatur

Die Grösse der Pupille wird von der Binnenmuskulatur der Iris bestimmt. Der Musculus sphincter pupillae (Sphinkter) besteht aus Bündeln glatter Muskulatur, welche im inneren Drittel der Iris den Pupillenrand umschließen. Seine Breite beträgt zwischen 0,75 und 0,8 mm und seine Dicke zwischen 0,1 und 0,17 mm. Er wird parasympatisch innerviert und verengt die Pupille (Miosis).

Der Musculus dilatator pupillae (Dilatator) zieht sich als nur ca. 2 µm dicke Myoepithelschicht vom Rande des Sphinkters bis zur Iriswurzel und liegt mit

seiner Hinterfläche dem Pigmentepithel der Iris an. Er wird sympathisch innerviert und erweitert die Pupille (Mydriasis) (Miller 1985).

Ausgehend vom Dilatator laufen myozelluläre Verbindungszüge bis in den Hinterrand des Sphinkters, so dass beide Muskeln miteinander verbunden sind und direkt aufeinander einwirken. Kontrahiert sich der Sphinkter wird der Dilatator gedehnt, der kontrahierte Dilatator entfaltet den Sphinkter. Dadurch werden beide Muskelpartien in eine funktionell günstige Ausgangslage gebracht um jeweils der anderen, bei Bedarf, antagonistisch entgegen zu wirken (Alexandridis 1982).

Die sympathische Innervation des Dilatators nimmt ihren Ursprung im posterolateralen Anteil des Hypothalamus. Von dort zieht das erste Neuron durch das Mittelhirn und die Medulla oblongata bis ins obere Thorakalmark (C8-Th2) zum Centrum ciliospinale. Die dort verschalteten Fasern treten in den Vorderhörnern aus und ziehen im paravertebralen sympathischen Grenzstrang zum Ganglion cervicale superius. Nach erneuter Umschaltung ziehen die Neurone entlang des Plexus caroticus durch die Schädelbasis und mit der A. carotis interna durch den Sinus cavernosus, um sich danach dem N. ophthalmicus (V1) anzuschließen. Als Radix sympathica ziehen die postganglionären Fasern durch die Fissura orbitalis superior, durchlaufen unverschaltet das Ganglion ciliare und treten als Nn. ciliares longi in den Bulbus ein, um zur Iris zu ziehen und Synapsen am Dilatator zu bilden (Noradrenalin an α_1 -Rezeptoren).

Die Innervation des Sphinkters erfolgt durch postganglionäre parasympatische Neurone, die Nn. ciliares breves (Acetylcholin an muskarinergen Rezeptoren), deren Zellkerne im Ganglion ciliare liegen und ihre Impulse aus dem viszeralem Okulomotoriuskern, dem Edinger- Westphal- Kern (EW), erhalten. Dieser liegt im oberen Mittelhirn und dem Okulomotoriuskern dorsomedial an und lässt sich in weitere Unterkern aufteilen. Da deren funktionelle Rolle noch unklar ist (Miller 1985), soll hier nicht näher darauf eingegangen werden und im

folgenden vereinfachend der EW als verantwortliche Einheit für die parasympathische Pupilleninnervation angesehen werden.

Konstriktion und Dilatation der Pupille unterliegen also parasympathischen (Miosis) und sympathischen (Mydriasis) Einflüssen (Abb. 1.1). Bereits anatomisch erkennt man ein Ungleichgewicht der beiden Muskeln zu Gunsten des Sphinkters. Auch bei intraokularer Entzündung sieht man: durch in das Kammerwasser abgegebene Entzündungsmediatoren werden sowohl Sphinkter als auch Dilatator depolarisiert; durch den viel kräftigeren Sphinkter wird die Pupille eng (Wilhelm 1991).

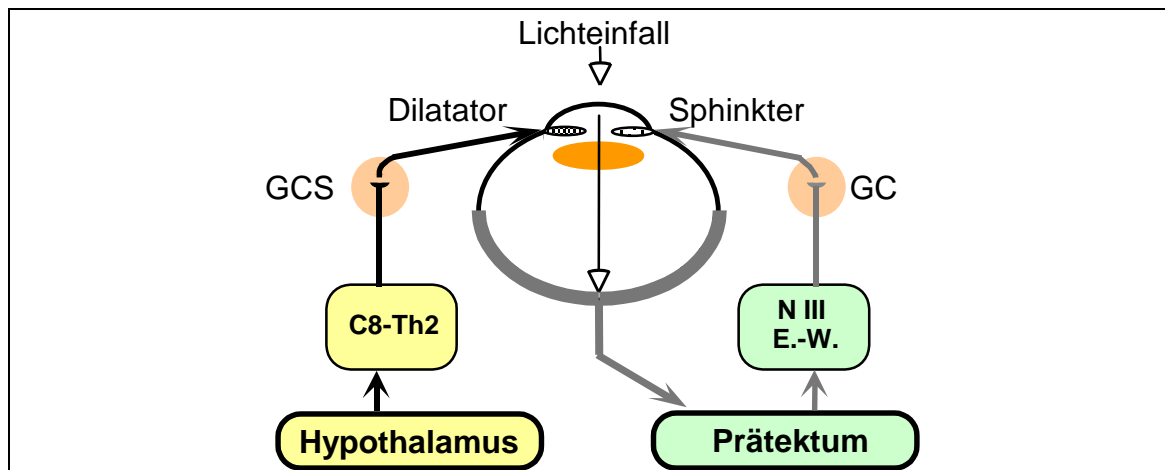


Abb. 1.1 Pupillenregelkreis als Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus. (GCS= Ganglion cervicale superius, GC= Ganglion ciliare, C8-Th2= Ziliospinales Zentrum, N III(E.-W.)= Edinger-Westphal-Kern des N. oculomotorius). (modif. nach Eysel 1995).

1.1.2 Steuerung der Pupillenweite

Die Ausgangsweite der Pupille wird im Dunkeln vollständig und sonst größtenteils vom Sympathikus gesteuert, wie auch eine Pupillenerweiterung durch psychosensorische Faktoren (z.B. Freude, Angst oder Schmerzen). Da der Dilatator, wie bereits erwähnt, ein schwacher Gegenspieler des Sphinkters ist, besteht der wesentliche Anteil der Pupillenerweiterung in einer zentralen Hemmung des Parasympathikus (Heller et al. 1990). Diese Hemmung nimmt ihren Ursprung einmal im Locus coeruleus, ventral am Boden des vierten

Ventrikels gelegen, und setzt *direkt* mit postsynaptischen inhibitorischen α_2 -Rezeptoren (Transmitter: Noradrenalin) an den EW an. *Indirekt* ziehen vom Locus coeruleus, mit noradrenergem Einfluss über den Cortex und Hypothalamus, hemmende Neurone zu den EW, wobei diese nach heutiger Kenntnis GABA als Transmitter freisetzen (Szabadi & Bradshaw 1996). Weiterhin bekommt der Hypothalamus noradrenergen Input von den Kerngebieten A1 und A5 der Medulla oblongata im Hirnstamm, den er hemmend an die EW weitergibt.

Die Sympatikuseinwirkung auf die Pupille besteht demnach aus seiner direkten Wirkung am Dilator, die jedoch relativ schwach ausfällt, und einer doppelten Hemmung (direkt und indirekt) der parasympatischen Pupillenbahn (Szabadi & Bradshaw 1996).

1.1.2.1 Einfluss von Alter, Geschlecht, Augenfarbe

Bei Säuglingen ist die Pupillenweite noch relativ gering, als Normbereich werden 1,8-5,4 mm angegeben. Das wird in erster Linie durch den noch überwiegenden Parasympathotonus begründet (Isenberg et al. 1989). Bis zum ca. 20. Lebensjahr nimmt dann die Pupillenweite, sowie die Kontraktionsamplitude und -geschwindigkeit allmählich zu. Mit zunehmendem Alter verlieren die Pupillen dann wieder kontinuierlich an Weite (um 0,04 mm/Jahr) und Reaktion (Loewenfeld 1993). Daran sind vor allem zwei Mechanismen beteiligt: erstens eine Abnahme der zentralen Hemmung und zweitens ein Nachlassen des Sympathotonus (Korczyń et al. 1976). Erst jenseits der 7. Lebensdekade scheint die Zunahme der Irisrigidität eine Rolle zu spielen.

Ein signifikanter Unterschied der Pupillenweite konnte zwischen den Geschlechtern nicht nachgewiesen werden (Jones 1990, Winn et al. 1994).

Die Augenfarbe scheint keinen Einfluss auf die Größe der Pupille zu haben (Winn et al. 1994, Bergamin et al. 1998), doch gibt es Hinweise, dass die Amplitude der Pupillenlichtreaktion (PLR) bei braunen Augen größer als bei blauen sein kann (Bergamin et al. 1998).

1.2 Netzhaut

1.2.1 Funktionelle Anatomie

Der grundsätzliche neuronale Aufbau der etwa 200 µm dicken Netzhaut besteht aus drei durch Synapsen hintereinandergeschalteten Zellen, den Photosensoren (Stäbchen und Zapfen), Bipolarzellen und Ganglienzellen. Als weitere Zellen findet man Horizontalzellen und amakrine Zellen, die bei der Signalverarbeitung eine entscheidende Rolle spielen (s.u.) , sowie die Müller-Zellen, in ihrer Funktion als Glia-Zellen der Netzhaut. Die Umwandlung von einem optischen in ein elektrochemisches Signal findet in den Rezeptorzellen statt, welche ein charakteristisches Verteilungsmuster auf der Netzhaut aufweisen (Zilles & Rehkämper 1998).

1.2.1.1 Photorezeptoren

Auf der Netzhaut zeigen die Photosensoren eine unterschiedliche regionale Verteilung. So findet sich in der Fovea centralis die höchste Zapfendichte während Stäbchen dort ganz fehlen. Um die Fovea herum findet sich eine breite Durchmischungszone mit beiden Rezeptorzelltypen, wobei die größte Stäbchenkonzentration auf einem ringähnlichen Gebiet 3-5 mm von der Foveola entfernt liegt (Jonas et al. 1992).

Die Rezeptoranzahl der nasalen Netzhaut ist höher als die der temporalen Hälfte, wobei allgemein zur Peripherie der Retina die Anzahl der Photorezeptoren stark abnimmt (Curcio & Allen 1990).

Das Photopigment der Stäbchen ist das Rhodopsin mit einem Absorptionsmaximum bei 500 nm. Durch seine hohe Lichtempfindlichkeit ermöglicht es das Dämmerungs- und Nachtsehen (skotopisches Sehen).

Bei den Zapfen unterscheidet man drei Typen mit verschiedenen Absorptionsmaxima, je nach Zusammensetzung der Opsin-Moleküle: K-Zapfen mit 419 nm (Optimum für Blau), M-Zapfen mit 531 nm (für Grün) und L-Zapfen mit 559 nm (für Rot). Dadurch wird das Farbsehen bei höherer Lichtintensität möglich (photopisches Sehen).

Für die PLR gibt es wohl keine besonderen pupillomotorischen Rezeptoren in der Netzhaut, sowohl Stäbchen als auch Zapfen tragen zur Lichtreaktion bei (Alexandridis 1973, Loewenfeld 1993, Bynke 2000).

1.2.1.2 Rezeptive Felder und Signalverarbeitung

Bis auf die Foveola, in der die Zapfen mit den Ganglienzellen eins zu eins verschaltet sind, konvergieren ca. 100 Mio. Stäbchen und 6 Mio. Zapfen auf ca. 1 Mio. Ganglienzellen. Zwischen Rezeptoren und Ganglienzellen sind die Bipolarzellen geschaltet. Es gibt zahlreiche Quervernetzungen, die durch die Horizontalzellen mit großem Dendritenbaum und Synapsen an den Photorezeptorfüßen und durch die amakrinen Zellen gewährleistet wird. Durch die laterale Verschaltung der retinalen Zellen entstehen so rezeptive Felder. Als rezeptives Feld bezeichnet man die Photorezeptorfläche auf der Netzhaut, von der aus die Aktivität *einer* Ganglienzelle beeinflusst werden kann. Diese Felder bestehen aus einem Zentrum und einem Umfeld, wobei sowohl On-Zentrum- als auch Off-Zentrum-Zellen mit jeweils antagonistischem Umfeld bestehen, die je nach Adaptation zwei getrennte Systeme für die Hell-/Dunkelwahrnehmung bilden. Die Zunahme der Leuchtdichte im Zentrum einer On-Zentrum-Zelle führt zu einer erhöhten Impulsrate (On-Erregung), Abnahme zu einer verminderten Impulsrate (Off-Hemmung). Das antagonistische Umfeld verhält sich umgekehrt: mehr Licht im Umfeld führt zur Hemmung, weniger zur Erregung. Off-Zentrum-Zellen zeigen spiegelbildliches Verhalten.

Über die Bipolarzellen sind die Zapfen direkt mit den Ganglienzellen verbunden, deren Axone den Nervus opticus bilden. Die Stäbchen finden über die stäbchenbipolaren und -amakrinen Zellen Anschluss an die Zapfenbipolarzellen. Danach benutzen sie denselben Signalweg wie die Zapfen ins ZNS.

Beim photopischen Sehen mit den Zapfen wird das Stäbchensystem über dopaminerge amakrine Zellen gehemmt, die Erregung aus den Zapfen erhalten und die Stäbchenamakrinen hemmen. Dadurch wird die Fortleitung der Stäbchenantwort unterbrochen. Wird die Zapfenempfindlichkeit unter

skotopischen Bedingungen unterschritten, fällt diese Hemmung weg und die Stäbchenantwort kommt zum Tragen.

Die kontinuierliche Hyperpolarisation bei Dunkelwahrnehmung an der Synapse zwischen Zapfen und Bipolarzelle wird durch Lichtreize vermindert. An der hemmenden Synapse zur On-Zentrum-Bipolarzelle kommt es dabei durch Verringerung der Hemmung zur Depolarisation, die zur Erregung der On-Zentrum-Ganglienzelle führt. An einer Off-Bipolarzelle hingegen führt die Hyperpolarisation der Zapfenzelle über ausschließlich erregende Synapsen bis zur Off-Ganglienzelle zur direkten Weiterleitung der Hyperpolarisation und damit zu einer verminderten Erregung.

Die Lichtantwort der Stäbchen hingegen führt über eine hemmende Synapse zur Depolarisation der Stäbchenbipolarzellen. Diese erregen Stäbchenamakrine, die ihrerseits On-Bipolare über eine elektrische Synapse erregen und Off-Bipolare über eine chemische Synapse hemmen. Damit lösen sie an den Ganglienzellen dieselbe Lichtantwort wie das Zapfensystem aus.

Die Horizontalzellen dienen der lateralen Hemmung, indem sie von stimulierten Photorezeptoren über erregende Synapsen innerviert werden und über hemmende Synapsen benachbarte Photorezeptoren beeinflussen. Durch deren Hemmung entstehen in der Retina konzentrische, antagonistische rezeptive Felder, die kontrastverstärkend wirken (Eysel 1995, Zilles & Rehkämper 1998).

1.2.1.3 Ganglienzellen

Bereits in der Retina werden Detail-, Farb- und Bewegungsinformationen von unterschiedlichen Zellklassen verarbeitet. Man unterscheidet drei verschiedene Ganglienzelltypen (Grüsser & Grüsser-Cornehls 1995): Ein großzelliges (magnozelluläres) α - oder M-System, ein kleinzelliges (parvozelluläres) β - oder P-System und noch das W-System. Diese „W-Analoga“ (entsprechend dem erstmals bei der Katze nachgewiesenen W-System), auch γ -Zellen genannt, wurden auch bei Primaten nachgewiesen und scheinen das phylogenetisch älteste System zu bilden (Loewenfeld 1993).

Das M-System ist kontrast- und bewegungsempfindlich, seine großen Ganglienzellen reagieren mit kurzen, phasischen Antworten und machen ca. 10% der Ganglienzellpopulation aus.

Die Reaktion des P-Systems erfolgt tonisch und dient einer hohen räumlichen Auflösung, der Formanalyse und dem Farbsehen. Mit rund 80% sind diese Zellen erheblich zahlreicher vertreten (Eysel 1995). Ungefähr die Hälfte der Axone dieser Ganglienzellen sollen als Kollaterale ins Prätektum und zu den Colliculi superiores ziehen (Loewenfeld 1993).

Die Ganglienzellen des W-Systems mit zumeist kleinen, konischen Zellkörpern aber ausgedehnten Dendritenbäumen (auch „koniozelluläres System“ genannt), finden sich über die gesamte Netzhaut verteilt und reagieren sowohl phasisch als auch tonisch auf relativ geringe Änderungen der Lichtintensität. Ihre dünnen, markarmen Axone ziehen ins Mittelhirn und vermitteln dem Prätektum einen Grossteil der pupillomotorischen Afferenz und unterstützen mit Fasern zu den Colliculi superiores Augenreflexbewegungen (Loewenfeld 1993, Grüsser & Grüsser-Cornehls 1995).

1.2.2 Adaptation

Je nach Lichtverhältnissen verändert sich die Empfindlichkeit der Netzhaut durch photochemische und neuronale Anpassungsmechanismen.

Nach vorangegangener Helladaptation muss der zerfallene Sehfärbstoff erst wieder in die lichtempfindliche Form überführt werden, um erneut für die Photoreaktion zur Verfügung zu stehen (photochemische Komponente). So passen sich die Photorezeptoren über die Konzentrationen des Sehfärbstoffes gegebenen Beleuchtungsstärken an: viel Licht führt zum Abfallen, wenig Licht zum Ansteigen der Konzentration und Empfindlichkeit.

Der vollständige Resyntheseprozess dauert in Dunkelheit über 1 h, wobei die Empfindlichkeit des Auges bereits nach ca. 30 Min. um fast 6 log-Einheiten zunimmt. Das photopische Sehen zu Beginn der Dunkeladaptation geht dabei nach ca. 8-10 Min. am Kohlrausch-Knick in das skotopische Sehen der

Stäbchen über, das die größere aber auch langsamere Komponente zur Gesamtempfindlichkeitszunahme beisteuert.

Als neuronale Komponente trägt zu der bereits erwähnten Pupillenreaktion und der, durch die Horizontalzellen unterstützten, Umschaltung vom Zapfen- auf das Stäbchensehen die räumliche Summation zur Adaptation bei. Die laterale Hemmung durch die amakrinen Zellen wird kleiner, wenn die Beleuchtungsstärke der Netzhaut abnimmt. Als Folge dehnen sich die Zentren der rezeptiven Felder retinaler Ganglienzellen funktionell aus. Durch diese räumliche Summation bei abnehmender Helligkeit vergrößert sich die retinale Fläche aus der eine Sehnervenfasern ihre Erregung bekommt, allerdings auf Kosten der Sehschärfe.

Auch die zeitliche Summation spielt eine Rolle bei der Adaptation. So können unterschwellige Reize durch Reizverlängerung überschwellig werden und eine Reaktion der Photorezeptoren auslösen.

1.2.3 Pupillomotorische Empfindlichkeit

Wie bereits erwähnt wird die PLR von den gleichen retinalen Rezeptoren (sowohl Stäbchen als auch Zapfen) übermittelt (vgl. 1.2.1.1), die auch für den Lichtsinn zuständig sind, je nach herrschenden Adaptationsbedingungen. Dabei entspricht der Verlauf der pupillomotorisch gewonnenen Dunkeladaptationskurve dem der sensorischen (Alexandridis 1973). Die pupillomotorische Schwelle liegt aber etwa eine Zehnerpotenz über der sensorischen (Loewenfeld 1993).

Es gibt prinzipiell zwei Methoden, die pupillomotorische Empfindlichkeit einzelner Netzhautareale zu bestimmen: entweder durch Bestimmung der pupillomotorischen Schwelle oder durch den Vergleich der Reaktionen auf überschwellige Reize.

1.2.3.1 Pupillomotorische Schwelle

Die pupillomotorische Schwelle, definiert als die Stimulusleuchtdichte bei der gerade über 50% der dargebotenen Reize eine Pupillenkontraktion auslösen,

steht in enger Beziehung zur skotopischen Wahrnehmungsschwelle und liegt bei genauer Beobachtung nur etwa eine log-Einheit darüber (Alexandridis 1982). Inter- und intraindividuell ist sie aber weit variabler als die Schwelle bei der Lichtsinperimetrie.

Verlässliche und reproduzierbare Antworten erhält man allerdings erst ab der dritten log-Einheit über der pupillomotorischen Schwelle.

Dauer und Größe des Stimulus haben auf die pupillomotorische Schwelle einen erheblichen Einfluss. Der Unterschied zwischen zentraler und peripherer Stimulation mit kleinen Reizen ist für die sensorische Schwellenleuchtdichte größer als für die pupillomotorische. Bei größeren Reizfeldern ($>30^\circ$) spielt die Lokalisation des Stimulus auf der Retina keine bedeutende Rolle mehr (Alexandridis 1971). Bis zu einer Reizgröße von 30° folgen die Schwellenleuchtdichten näherungsweise dem *Riccoshen* Gesetz, für das die gerade eben überschwellige Reizintensität umgekehrt proportional der Reizfläche ist ($I \cdot A = \text{konstant}$). Bei großen Stimuli dagegen ist in Annäherung an das *Pipersche* Gesetz die Leuchtdichte umgekehrt proportional dem Reizdurchmesser ($I \cdot \sqrt{A} = \text{konstant}$) (Alexandridis 1973). Loewenstein et al. (1964) stellten fest, dass die pupillomotorische und die sensorische Schwelle durch Verlängern der Reizdauer bis zu einer Sekunde gesenkt werden kann, eine weitere zeitliche Summation aber keine Verbesserung mehr bewirkt.

1.2.3.2 Überschwellige Stimulation

Zur Bestimmung der pupillomotorischen Empfindlichkeit einzelner Netzhautareale durch überschwellige Stimulation gibt es zwei Vorgehensweisen. Entweder wird die Stimulusintensität ermittelt, die zur Auslösung einer definierten Kontraktionsamplitude notwendig ist (analog der Schwellenbestimmung), oder man vergleicht die unterschiedlichen Pupillenantworten auf Stimulation mit gleicher Intensität.

Die letztgenannte Methode wird in dieser Arbeit angewandt, weil sie weniger zeitaufwendig ist.

In einem bestimmten überschwelligem Bereich verhält sich die Kontraktionsamplitude der Pupille direkt proportional zum Logarithmus der Stimulusintensität (Alexandridis 1971, Loewenfeld 1993). Die stärksten Pupillenantworten erhält man mit Reizen 7-9 log-Einheiten über der skotopischen Schwelle (Miller 1985), gelangt darüber aber auch in einen Sättigungsbereich.

Beide Methoden zur Bestimmung der pupillomotorischen Empfindlichkeit korrelieren sehr gut, wobei in beiden Fällen die Lokalisation des Lichtreizes auf der Netzhaut eine wichtige Rolle spielt. 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).

1.2.3.3 Spektrale Empfindlichkeit

Auch bei monochromatischen Lichtreizen hängt die Pupillenreaktion, wie bei weißen Stimuli, von deren Intensität ab. Im schwelennahen Bereich fanden sich jedoch für die PLR keine Differenzen zwischen weißen oder chromatischen Reizen (Kimura & Young 1995). Die pupillomotorische Empfindlichkeitskurve für monochromatische Stimuli verläuft annähernd parallel zur sensorischen, allerdings liegt die Schwelle etwas höher (Krastel et al. 1985, Kimura & Young 1995). Das trifft sowohl für das photopische als auch das skotopische Sehen zu. Das Empfindlichkeitsmaximum im skotopischen Bereich liegt bei 500 nm (Absorptionsmaximum des Rhodopsin). Analog der drei verschiedenen Zapfentypen verläuft die photopische Schwellenkurve dreigipflig mit einem Maximum bei ca. 559 nm (Maximum der Rot-Zapfen). Am pupillomotorisch wirkungsvollsten erwies sich gelbes Licht, am unwirksamsten blaues (Loewenfeld 1993). Kimura & Young (1996) fanden bei simultaner Stimulation mit roten und grünen Lichtreizen, dass diese sich pupillomotorisch aufheben können.

1.3 Pupillenlichtreaktion

Die Pupillenlichtreaktion (PLR) dient der schnellen Regelung des Lichteinfalls und erfolgt in Sekundenbruchteilen. Das macht sie zum wichtigsten Sofortschutz gegen Blendung, da die retinale Adaptation je nach Helligkeitsänderung mehrere Minuten betragen kann.

Die Latenzzeit bis zur Pupillenkonstriktion beträgt hingegen nur 200-500 ms (Cibis et al. 1977). Nach Beginn der Kontraktion dauert es etwa weitere 500 ms bis sich der Sphinkter maximal kontrahiert hat (Driscoll 1957).

Die ins Auge einfallende Lichtmenge hängt linear mit der Pupillenfläche zusammen ($L = \pi r^2$) und ändert sich um ca. das 25-fache bei einer maximalen Konstriktion von 8 mm auf 1,5 mm (Wilhelm 1991). Trotzdem ist diese Reduktion des Lichteinfalls völlig unzureichend bezüglich der natürlichen Helligkeitsunterschiede der Umwelt (Leuchtdichtenverhältnis nachts zu Sonnenlicht in Gletschergebieten etwa $1:10^{12}$) und somit nur ein erster, schneller Schutz. Für eine adäquate Adaptation an länger andauernde Helligkeitsänderungen sind retinale Mechanismen verantwortlich.

Lichtreizung nur eines Auges führt bei Menschen und höheren Säugern gleichzeitig zur Verengung der Pupille des kontralateralen Auges (konsensuelle Pupillenreaktion). Allerdings bleibt die Pupille auf der konsensuellen Seite etwas weiter. Der direkte Reflex verläuft im allgemeinen etwas schneller und zeitlich früher als am kontralateralen Auge und weist eine um ca. 6 % größere Pupillenkonstriktion auf (Smith et al. 1979). Reizung beider Augen gleichzeitig erzeugt eine stärkere Pupillenverengung gegenüber einseitiger Reizung bei gleicher Lichtintensität, da sich direkte und konsensuelle Reaktion verstärken (Reeves 1918).

Die lichtabhängige Pupillenreaktion ist ein komplexer Regelkreis, der verschiedenen modulatorischen Einflüssen ausgesetzt ist. Der afferente Teil, der die Information über die einfallende Lichtmenge vermittelt, verläuft von den retinalen Photorezeptoren über Nervus opticus und Tractus opticus ins Prätektum, dem Reflexzentrum. Dort erfolgt die Umschaltung auf den

efferenten, parasymphatischen Teil, der von den EW über das Ganglion ciliare an den Pupillensphinkter zieht.

Bei diesem aus mehreren Neuronen bestehenden Regelkreis oder Reflexbogen (Wannek 1994, Trepel 1995, Fink et al. 1996), sind die Photosensoren der Netzhaut Messfühlern vergleichbar, das Prätektum einer Steuerzentrale, der EW einem Schaltzentrum und der Sphinkter dem Stellglied. Als Störgröße wirkt der Lichteinfall (Huber 1986).

1.3.1 Afferente Bahn

Die afferente pupillomotorische Bahn beginnt an den retinalen Fotorezeptoren, wobei es heutzutage unumstritten sein dürfte, dass die pupillomotorischen Rezeptoren mit den für die Lichtwahrnehmung verantwortlichen Rezeptoren identisch sind (Alexandridis 1982, Krastel & Alexandridis 1986, Wilhelm 1991, Bynke 2000). Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass die verschiedenen retinalen Ganglienzellen mit anderer Gewichtung an der afferenten Pupillenbahn beteiligt sind als an der visuellen Bahn. Auch liegt beispielsweise die pupillomotorische Schwelle, d. h. die Reizleuchtdichte bei der über 50% der dargebotenen Stimuli gerade eben eine Pupillenkontraktion auslösen, unter skotopischen Bedingungen ungefähr eine log-Einheit über der Lichtunterschiedsschwelle (Miller 1985) und beträgt bei Ganzfeldbeleuchtung etwa 10^{-6} cd/m² (Alexandridis 1971). Unter photopischen Bedingungen liegt die Schwelle je nach Umgebungshelligkeit viel höher, wobei sich die Differenz zur Lichtunterschiedsschwelle aber verringert. D.h. die Pupille reagiert unter photopischen Bedingungen relativ zur sensorischen Schwelle besser.

Von der Retina werden die pupillomotorischen Lichtreize ebenso wie alle anderen visuellen Informationen über Bipolare und Ganglienzellen durch den Nervus opticus zum mesencephalen Reflexzentrum weitergeleitet. Nach partieller Kreuzung im Chiasma durchlaufen die Bahnen den Tractus opticus, um kurz vor dem Corpus geniculatum laterale (CGL) durch die Brachia conjunctiva in die Area praetectalis im Bereich des dorsalen Mittelhirns zu

ziehen. Dort, in den praetektalen Kerngebieten zwischen den Colliculi superiores der Vierhügelplatte und dem Thalamus, befindet sich das Steuerzentrum der PLR.

Noch offen ist, ob die pupillomotorischen Lichtreize durch Kollateralen der Sehnervenfasern zum prätektalen Kerngebiet geführt werden, oder ob besondere Axone ins Mittelhirn anstatt in die Sehrinde projizieren (Alexandridis 1982, Wilhelm 1991).

1.3.2 Mittelhirn und Efferenz

Die zentralen Strukturen der PLR in der Area praetectalis liegen im Mesencephalon vor dem oberen Paar der Vierhügel (Colliculi superiores) und dorsal des Aquaeductus Sylvii, der vom Griseum centrale umgeben ist.

Die Area praetectalis besteht aus vielen Kerngebieten, die vereinfachend als beidseitig vorkommender Nucleus praetectalis, oder als prätektale Kerngebiete (siehe 1.3.2.1), zusammengefasst werden.

Von den Nuclei praetectales senden die Nervenzellen ihre Axone in drei Richtungen. Jeweils zum kontralateralen Nucleus praetectalis (Clarke & Gamlin 1995) und zu den ipsi- und kontralateralen Edinger-Westphal-Kernen (EW), den dorsalen parasymphatischen Kernanteilen des Nervus oculomotorius.

Die efferenten pupillomotorischen Fasern laufen, ausgehend von den EW, im Nervus oculomotorius als präganglionäre parasymphatische Axone durch die Fissura orbitalis superior in die Orbita zum Ganglion ciliare. Dort werden die Fasern größtenteils umgeschaltet und ziehen dann postganglionär, als Nn. ciliares breves zum Pupillensphinkter, wo über den Transmitter Acetylcholin eine Konstriktion ausgelöst wird.

1.3.2.1 Prätektale Kerngebiete

Obwohl das Gebiet im Mesencephalon, in dem sich die prätektalen Kerne befinden, relativ klein ist und es zwischen den verschiedenen Spezies, von denen die heutigen Erkenntnisse stammen, anatomische Unterschiede gibt, wird das Kerngebiet in verschiedene Unterkerne aufgeteilt. Dabei besteht

allerdings eine uneinheitliche, etwas verwirrende Nomenklatur (Loewenfeld 1993). Des Weiteren wurden folgende Befunde bei Primaten und einige auch bei Katzen oder Ratten erhoben, was gewisse Einschränkungen für die Übertragbarkeit auf den Menschen mit sich bringt, obwohl besonders das bei Primaten gewonnene Modell der PLR dem des Menschen vergleichbar erscheint (Clarke et al. 1994, Distler & Hoffmann 1999, Pong & Fuchs 2000a).

Als Unterkerne wurden u.a. gefunden der Ncl. tractus opticus, Ncl. area praetectalis, Ncl. sublentiformis, Ncl. praetectalis posterior, Ncl. praetectalis principalis, Ncl. commissurae posterioris und der Nucleus olivaris praetectalis (PON) (Carpenter & Pierson 1973, Benevento et al. 1977, Trejo & Cicerone 1984, Clarke & Ikeda 1985, Young & Lund 1994, Klooster & Vrensen 1998).

Die Verschaltung dieser Unterkerne ist auch heute noch nicht endgültig geklärt, doch scheint der Ncl. commissurae posterioris als Bindeglied zwischen dem PON und den EW bei der konsensuellen PLR eine Rolle zu spielen (Young & Lund 1994), auch wenn seine Neurone keine Lichtspezifität aufweisen (Gamlin et al. 1995). Retinale Afferenzen enden sowohl in dem kontralateralen Ncl. sublentiformis (Pierson & Carpenter 1974, Benevento et al. 1977, Burde 1983) und Anteilen des kontralateralen Ncl. tractus opticus als auch in den ipsi- und kontralateralen PON (Pierson & Carpenter 1974). Dort sogar an lichtspezifischen Neuronen (Klooster et al. 1995a).

Die größte Bedeutung der prätektalen Kerne kommt sicherlich dem PON zu, der direkte retinale Afferenzen empfängt (Scalia 1972, Trejo & Cicerone 1984, Campbell & Lieberman 1985) und in die PLR einbezogen ist (Clarke & Ikeda 1985, Kourouyan & Horton 1997).

Im Primatenhirn weist er eine Größe von 1000 x 500 x 300 µm auf und liegt ventrolateral des Ncl. tractus opticus auf jeder Seite des Hirnstammes (Gamlin et al. 1995).

Mit seinen lichtspezifischen Neuronen (Clarke & Ikeda 1985, Gamlin et al. 1995) ist er wahrscheinlich der einzige prätektale Kern, der retinale Signale direkt zum EW weiterleitet (Steiger & Büttner-Ennever 1979, Clarke & Gamlin

1995) und somit die einzige prätektale zwischengeschaltete Synapse im Regelkreis der PLR. Sowohl bei Katzen als auch bei Primaten wurde hier ein Überwiegen der kontralateralen Projektionen gegenüber den ipsilateralen Bahnen von den PON zu den EW festgestellt (Distler & Hoffmann 1989b, Gamlin & Clarke 1995).

Verantwortlich für die Pupillenkonstriktion im Rahmen der PLR sind voraussichtlich die tonischen ON-Neurone im PON deren rezeptive Felder mit durchschnittlich 31° sehr groß und annäherungsweise rund bei retinotoper Organisation sind. In diesen Neuronen erfolgt eine räumliche Summation der afferenten Signale ausgehend von den tonischen ON-Ganglienzellen der Retina (Trejo & Cicerone 1984). Die ON-Zellen des PON antworten elektrophysiologisch auf retinale Lichtreizstimulation mit einem schnellen, hohen Aktionspotential, gefolgt von einer tonischen Komponente während der Dauer des Reizes. Dabei wurde ein linearer Anstieg der Aktionspotentiale bei einem logarithmischen Anstieg der Lichtintensität nachgewiesen (Distler & Hoffmann 1989a, Zhang et al. 1996).

Neben den direkten Efferenzen vom PON zum EW (Benevento et al. 1977, Young & Lund 1994, Gamlin & Clarke 1995), wurden in jüngerer Zeit auch noch indirekte Bahnen beschrieben, die über andere Kerngebiete zu den EW ziehen. Diese Kerne, wie die Nuclei accessorii oculomotorii oder die Kerne im periaquäduktalen Griseum centrale, scheinen modulierende, integrative Einflüsse bei der PLR zu haben (Klooster & Vrensen 1998). Auch Efferenzen zum Ncl. commissurae posterioris wurden nachgewiesen, die eine Rolle bei der konsensuellen PLR zu spielen scheinen (Young & Lund 1994). Seine verschiedensten - sowohl exzitatorischen als auch inhibitorischen - Synapsen, machen den PON nicht nur zu einer wichtigen Schaltstelle der PLR, sondern vermutlich zu einer wichtigen Integrationsstelle der visuellen Informationsverarbeitung (Klooster & Vrensen 1997).

Zusammenfassend wird nach heutigem Kenntnisstand für die PLR ein Schaltkreis aus vier Neuronen angenommen (Abb. 1.2), mit Afferenzen von den

retinalen Ganglienzellen über den ipsi- und kontralateralen PON zu den ebenfalls ipsi- und kontralateralen EW. Die Efferenzen ziehen jeweils von den beiden EW nur zum ipsilateralen Ganglion ciliare und von dort zum Pupillensphinkter (Kourouyan & Horton 1997, Pong & Fuchs 2000b).

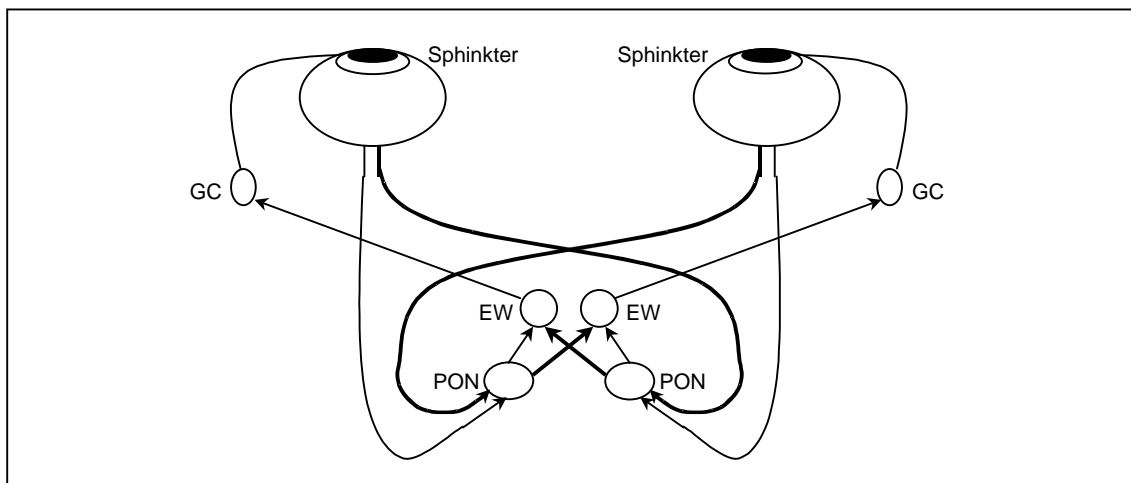


Abb. 1.2 Schematische Darstellung des Verlaufs der PLR-Bahn (siehe Text). GC=Ganglion ciliare, EW= Nucleus Edinger-Westphal, PON=Nucleus olivaris praetectalis. Ausgehend von retinalen Ganglienzellen zu ipsi-/kontralateralen PON, weiter zu ipsi-/kontralateralen EW, von dort über ipsilaterale GC zu den Pupillensphinktern

1.3.3 Kortikaler Einfluss

Die Frage einer kortikalen Beeinflussung der PLR war noch bis vor wenigen Jahren sehr umstritten, stützten sich doch die meisten Autoren auf das Modell von Wernicke (1883), das von einer kompletten prägenikulären Abzweigung der pupillomotorischen Fasern ins Mittelhirn ausging und deshalb bei retrogenikulären Läsionen eine intakte Pupillenreaktion der betroffenen Netzhautareale postulierte.

Bereits 1937 vermutete Harms einen kortikalen Einfluss auf die PLR, nachdem er alternierend Schielende beobachtet hatte, die willkürlich ihr Führungsauge wechseln können: wenn ein alternierend Schielender eine Lichtquelle fixiert und dann die Führung auf das andere Auge verlagert, das auf eine dunkle Fläche blickt, erweitern sich beide Pupillen. Dabei ändert sich nicht die Summe der

einfallenden Lichtmenge, sondern nur die willkürliche Führung eines Auges. Diese willkürliche, kortikal gesteuerte Handlung beeinflusst dabei anscheinend die Pupillenweite analog der visuellen Gewichtung des jeweiligen Auges.

Nach dieser Entdeckung untersuchte Harms Patienten mit Okzipitalrindenverletzungen und dadurch bedingter Hemianopsie und beobachtete eine Hemihypokinesie/-akinesie der PLR im blinden Halbfeld (Frydrychowicz & Harms 1940, Harms 1949, Harms et al. 1973), ein Ergebnis, das man nur bei Tractus opticus Läsionen erwartet hätte.

Eine kortikale Beteiligung wurde jedoch von anderen Autoren angezweifelt und beispielsweise eine retrograde, transsynaptische Degeneration über das CGL für diesen Befund verantwortlich gemacht, was jedoch eine sichtbare Papillenatrophie mit sich bringen müsste (Thompson 1973). Auch wurde ein anatomischer Beweis für diese These verlangt (Loewenfeld 1973).

Heute sind diese Befunde von vielen Seiten und durch immer genauere Messmethoden bestätigt (Cibis et al. 1975, Hamann et al. 1979, Alexandridis et al. 1979, 1983, Kardon et al. 1991) und auch anhand kernspintomographischer Aufnahmen anatomisch exakt zuzuordnen. In tierexperimentellen Studien wurden, zumindest beim Primaten, Projektionen von prästriatalen Gebieten zum PON nachgewiesen (Distler & Hoffmann 1989b, Lui et al. 1995, Zhang et al. 1996).

Schließlich lassen sich durch transkranielle Magnetstimulation des okzipitalen Kortex reversible Gesichtsfeldausfälle mit verminderter PLR im betroffenen Bereich erzeugen, wobei die Abschwächung der PLR der Stimulationsstärke proportional ist (Kardon & Kawashima 1996).

Zur Integration der prätektalen Gebiete haben jüngste Untersuchungen bei Patienten mit isolierten Ausfällen des dorsalen Mittelhirns (sog. Parinaud-Syndrom mit fehlender PLR bei erhaltener Pupillennahreaktion) auch gezeigt, dass bei einer Zerstörung der für die PLR relevanten prätektalen Kerngebiete (1.3.2.1) andere integrative Funktionen und Pupillenantworten erhalten bleiben. Diese sprechen dafür, dass bei u.a. erhaltenen Schläfrigkeitwellen die

sympathische Hemmung direkt an den EW ansetzt. Weiterhin zeigen schwach erhaltene, jedoch deutlich nachweisbare PLR mit allerdings geringer Amplitude und langer Latenzzeit auf Maximalstimulation (10000cd/m² Stimulusleuchtdichte und Stimulusdauer von 1 Sekunde), dass bei der PLR Alternativwege möglich scheinen, am ehesten durch eine Reduktion der Hemmung (Wilhelm et al. 2002).

1.3.4 Sympathische Efferenz

Während Lichteinfall auf die Netzhaut eine Pupillenverengung zur Folge hat, sind an der Pupillendilatation mehrere Faktoren beteiligt:

1. Sympathische Erregung am Effektororgan (M. dilatator pupillae)
2. Katecholamin-Konzentration im Blut
3. Zentrale Hemmung des parasympathischen EW,

wobei letztere den mit Abstand größten Anteil an der Erweiterung der Pupille hat (vgl. 1.1.2).

Die sympathische Innervation des M. dilatator besteht aus 3 Neuronen und nimmt ihren Ursprung im Hypothalamus. Von dort ziehen die Fasern des 1. Neurons durch den Hirnstamm und das Rückenmark bis zum ciliospinalen Zentrum im Seitenhorn des Thorakalmarks (C₈-Th₂). Postsynaptisch treten Axone des 2. Neurons mit den Vorderhörnern aus und ziehen über den sympathischen Grenzstrang als präganglionäre Fasern zum Halssympathikus ins Ganglion cervicale superius. Von dort treten postganglionäre Fasern über den Plexus caroticus internus in die Schädelhöhle ein, um dann durch die Orbita, am Ganglion ciliare vorbei, als Nn. ciliares longi zum M. dilatator pupillae zu gelangen. Der Transmitter ist hierbei Noradrenalin. Im Gegensatz zum parasympathischen Pupillenreflexkreis verfügt das sympathische System über keine geschlossene Rückkopplung und hat keine vom Auge direkt ausgehende Afferenz. Die sympathische Pupillennervation ist streng einseitig in dem Sinne, dass ipsilaterale Stimulation der ciliospinalen Zentren oder des Ganglion

cervicale superius und seiner Efferenzen stets ipsilaterale Dilatation erzeugt (Huber 1986).

Der Dilatator ist für einen echten Antagonisten des Sphinkters viel zu schwach (vgl. 1.1.1), so dass diese Bahn nur eine untergeordnete Rolle bei der Dilatation spielt. Kaum von Bedeutung sind die humoralen Einflüsse der Katecholamine, da selbst bei hohem Sympathotonus die Dilatation nicht nachhaltig beeinflusst wird, denn die Wirkung über den Blutkreislauf flutet langsam an und ist sehr schwach (Wilhelm 1991).

1.4 Pupillographie

Bei intakter efferenter Bahn (Pupilleniskorie), lassen sich mit Hilfe der Pupillographie Aussagen über die Funktion der Afferenz treffen.

Um auch kleinste Änderungen der Pupillenweite aufzeichnen zu können, benötigt man spezielle Messvorrichtungen, sogenannte Pupillographen.

Natürlich findet die direkte Beobachtung (z. B. beim Swinging-flashlight-Test) nach wie vor Verwendung im Klinikalltag, da sie einfach und schnell durchgeführt ist und dementsprechend rasch eine Diagnose gestellt werden kann. Allerdings erfordert dies einen erfahrenen Untersucher. Außerdem ist eine Beobachtung von Pupillenbewegungen im Dunkeln nicht möglich.

Zur Aufzeichnung von auch sehr diskreten Pupillenveränderungen, die mit dem bloßen Auge nicht zu erkennen sind, haben sich Infrarot-Messeinrichtungen etabliert. Dabei wird die Änderung von Iris- oder Pupillenfläche, bzw. -durchmesser im zeitlichen Verlauf beobachtet und aufgezeichnet.

Durch die Beleuchtung des Auges mit Infrarot (IR)-Licht, dessen Wellenspektrum über der spektralen Netzhautempfindlichkeit liegt, sind Untersuchungen auch in Dunkelheit möglich. Mit der IR-Reflex-Methode, welche heute nicht mehr angewandt wird, wurde die Menge des von der Iris reflektierten Lichts mit Fotozellen gemessen (Alexandridis 1971). Auch heute noch verwendet wird eine Methode, die das von einer IR-sensiblen Kamera aufgezeichnete Pupillenbild durch einen Computer mit entsprechend digitaler

Bildverarbeitung berechnet (Hellner & Sautter 1978, Alexandridis & Krastel 1989, Kardon et al. 1991).

Ein computergestützter IR-Videopupillograph ist bei uns seit 1993 in Anwendung. Durch konfokale Beleuchtung wird hier das IR-Bild des Fundus ausgewertet (vgl. 2.1.3).

Die Pupillographie als nichtinvasive, objektive Methode bietet einige klinisch relevante Vorteile und kann bei pathologischen Pupillenreaktionen Aufschluss über verschiedene Störungen im Bereich der afferenten Bahn geben. Auch die Anforderungen an die untersuchte Person sind gering, da die Pupillographie unabhängig von deren Aufmerksamkeitsniveau abläuft und die Pupillenreaktionen weder bewusst steuerbar sind, noch von dem Untersuchten bemerkt werden. Ermüdungsbedingte Pupillenverengung oder Pupillenoszillationen sowie altersbedingt veränderte Pupillenreaktionen (siehe 1.1.2.1) können eine Auswertung jedoch erheblich erschweren (Wilhelm 1991).

1.4.1 Pupillogramm

Die bei der Pupillographie aufgezeichnete Lichtreaktion lässt sich in einem Pupillogramm darstellen und erlaubt die Bestimmung verschiedener Parameter.

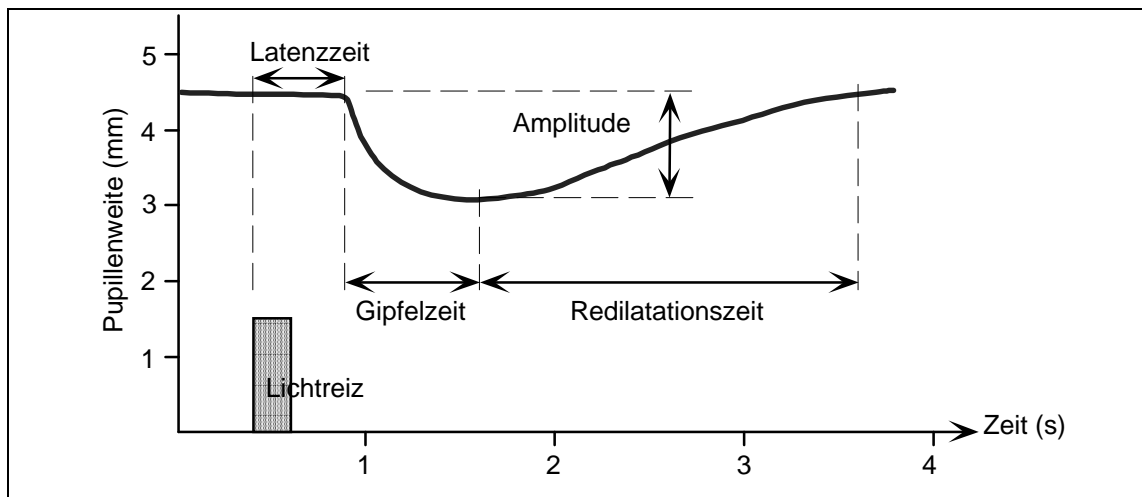


Abb. 1.3 Dargestellt ist der zeitliche Verlauf der Änderung der Pupillenweite als Pupillogramm mit den wichtigsten Kenngrößen (Latenzzeit, Amplitude, Gipfelzeit, Redilatationszeit). Erläuterung der Parameter im Text. Pupillenreaktion nach Lichtreiz von 200 ms Dauer.

Die *Latenzzeit* ist die Zeitspanne zwischen Beginn des Lichtreizes und Einsetzen der Pupillenkontraktion. Sie beträgt zwischen 200 und 500 ms, je nach Intensität des Stimulus und lässt sich nur pupillographisch bestimmen. Ihre Hauptkomponente besteht in einer Verzögerung im Sphinkter (Ellis 1981). Die Latenz ist ein objektives Maß für die Funktion der neuronalen Afferenz (Wilhelm 1991).

Als *Amplitude* oder auch Kontraktionsamplitude wird die Differenz zwischen Pupillenausgangsweite (PAW) und der Pupillenweite im maximalen Kontraktionszustand nach Lichtreizdarbietung bezeichnet. Sie hängt deutlich von der Stimulusintensität ab und ist inter- und intraindividuell sehr variabel (Wilhelm 1991). Die *relative Amplitude* gibt an, um welchen Prozentsatz sich die ursprüngliche PAW verengt hat.

Die *Gipfelzeit* ist die Zeitdauer vom Beginn der Pupillenkonstriktion bis zum Erreichen der maximalen Sphinkterkontraktion. Dieser Wert kann, auch unter gleichen Messbedingungen, interindividuell sehr variabel sein und liegt zwischen 260 und 700 ms (Drischel 1957). Diese rasche Kontraktion nennt man auch den phasischen Anteil der PLR wohingegen die Einstellung der Pupille auf Dauerbeleuchtung als tonische Lichtreaktion bezeichnet wird (Alexandridis 1982).

Die *Redilatationszeit* gibt die Zeit an, in der sich die maximal kontrahierte Pupille wieder auf ihre Ausgangsweite erweitert. Aufgrund der starken Variabilität wird meist die konstantere *partielle* Redilatationszeit angegeben. Dabei handelt es sich um die Zeitspanne, in der die Pupille 2/3 oder 75 % ihrer Ausgangsweite erreicht hat. Für diesen Parameter gibt es noch keinen Normwertbereich (Wilhelm 1991).

1.5 Perimetrie

Die Perimetrie ist ein Verfahren zur Bestimmung des Gesichtsfeldes und eventuell vorhandener Skotome (Gesichtsfeldausfälle).

Dabei wird mit den heute gängigen Geräten, sogenannten Perimetern (z. B. Humphrey-Field-Analyzer, Octopus, Tübinger Automatik Perimeter), die Lichtunterschiedsempfindlichkeit für im Gesichtsfeld dargebotene Prüfpunkte im Kontrast zur Hintergrundleuchtdichte ermittelt. Geräte, welche die Prüfpunkte auf einer zweidimensionalen Fläche abbilden bezeichnet man definitionsgemäß als *Kampimeter*. Sie eignen sich nur bis etwa 30° im zentralen Gesichtsfeld. Im Unterschied dazu lässt sich mit dem *Perimeter* auch die Peripherie messen lässt. Das Gesamtfeld umfasst dabei ca. 60° bis 70°, temporal bis 90° und sogar etwas darüber hinaus.

Als Messmethode der Empfindlichkeit für Lichtunterschiede stehen zwei Verfahren zur Verfügung (Dannheim 1995, Bynke 2000):

1. *Kinetische* Perimetrie: Es werden bewegliche (kinetische) Testpunkte verwendet. Dabei wird ein Prüfpunkt von konstanter Helligkeit von peripher her zentralwärts geführt, bis der Untersuchte angibt ihn wahrzunehmen. Dieser Vorgang wird von mehreren Seiten des Gesichtsfeldes in unterschiedlichen Helligkeiten wiederholt. Verbindet man nun die ermittelten Punkte für die gleichen Helligkeiten, erhält man sogenannte Isopteren, entsprechend Höhenlinien eines Empfindlichkeitsberges. Schwache Reize führen zu parazentralen, stärkere Reize zu ausgedehnten Isopteren.
2. *Statische* Perimetrie: bei dieser Methode werden ortsfeste (statische) Prüfpunkte in unterschiedlicher Reizstärke dargeboten. Die Punkte sind, je nach Untersuchungsziel, in unterschiedlichen Rastern ausgerichtet. Der Untersuchte gibt dabei einen wahrgenommenen Stimulus an. Die Lichtunterschiedempfindlichkeit je Reizort ergibt dann ein perimetrisches Profil des Gesichtsfeldes. Dabei werden die Leuchtdichteunterschiede entweder in apostilb [asb], candela/m² [cd/m²] oder als Dezibelwert [dB] (mit entsprechender Bezugsgröße) angegeben.

Man unterscheidet drei Methoden bei der praktischen Anwendung der Perimetrie: die manuelle, die halbautomatische und die automatische Perimetrie (Dannheim 1995, Bynke 2000):

1. *Manuelle* Perimetrie: Die Stimulusart, die Reizorte und das Tempo der Untersuchung werden bei der manuellen Perimetrie frei vom Untersucher gewählt. Es werden sowohl überschwellige Reize als auch Schwellenreize mit diversen Apparaten in verschiedenen Untersuchungsverfahren angewendet.

2. *Halbautomatische* Perimetrie: Gegenüber der manuellen Perimetrie werden bei den halbautomatischen Verfahren alle Testorte in vorbestimmter Reihenfolge abgesucht. Nur der zeitliche Ablauf wird noch vom Untersucher manuell gewählt. Diese Methode ist heute nicht mehr gebräuchlich.
3. *Automatische* Perimetrie: Sie ist die heute am häufigsten verwendete Methode. Vor der Untersuchung werden der Messbereich, das Raster der Messorte und die jeweilige Strategie der Schwellenmessung ausgewählt. Die gewählte Untersuchung erfolgt dann automatisch durch computergesteuerte Geräte.

1.6 Pupillenperimetrie

Werden mit einem Pupillographen in einem Kugelperimeter entsprechende Pupillogramme aufgezeichneten spricht man von Pupillenperimetrie, erfolgt die Reizdarbietung auf einer Fläche von Pupillenkampimetrie (1.5).

Durch Vergleich der Pupillenreaktionen verschiedener Netzhautareale, kann man ein pupillomotorisches Profil der Netzhaut erstellen. Weil die pupillomotorische Schwelle und die räumliche Summation der rezeptiven Felder über der sensorischen Netzhautschwelle liegen, müssen die Lichtreize relativ großflächig gewählt werden (Goldmann $V = 1,72^\circ$). Die Reizdauer muss je nach Stimulusleuchtdichte 50-200 ms betragen.

Ein wesentliches Problem der Pupillenperimetrie ist das Streulicht (Harms 1949): da sich das Auge wie eine Ulbrichtsche Kugel verhält, d. h. es kann gleichmäßig ausgeleuchtet werden, wenn man nur einen Punkt im Augeninneren anstrahlt, ist es schwierig, nur fokale Netzhautantworten zu erhalten (Wilhelm 1991).

Durch die Wahl schwelennaher Reize kann man versuchen das Streulichtproblem zu umgehen, braucht aber eine genaue pupillographische Registrierung, um auch kleinste Pupillenantworten noch zu erfassen. Dabei können Unterschiede in den Pupillenreaktionen einzelner Netzhautbezirke sehr

diskret und variabel sein, was für reproduzierbare Ergebnisse eine mehrmalige Stimulation derselben Netzhautstelle erforderlich macht. Das erfordert meist einen erheblichen zeitlichen Aufwand.

Weiterhin sind wegen der oft erheblichen inter- und intraindividuellen Variabilität der Pupillenreaktionen zwar qualitative, jedoch nur bedingt quantitative Aussagen in Bezug auf die Gesichtsfeldprofile möglich.

In den letzten Jahren wurde pupillenperimetrische Messungen hauptsächlich durch Verbindung einer rechnergesteuerten IR-Messeinheit mit herkömmlichen Lichtsinnperimetern versucht, wie z. B. dem „Octopus 2000“ (Alexandridis & Krastel 1989), dem „Humphrey Field Analyser“ (Kardon et al. 1991) oder dem „Octopus 1-2-3“ (Turtschi et al. 1994).

Mit der Pupillenperimetrie erfolgt so eine Befundobjektivierung der subjektiven Lichtsinnperimetrie. Bei den meisten sensorischen Perimetriebefunden zeigen sich je nach Läsionsort in etwa deckungsgleiche Abschwächungen oder Ausfälle der Pupillenreaktionen (Kardon et al. 1991). Nicht nur tatsächlich vorhandene Gesichtsfeldausfälle können nachgewiesen oder bestätigt werden, auch die Simulation von Ausfällen kann dadurch aufgedeckt werden (Alexandridis & Krastel 1989).

Andere objektive Untersuchungen des Gesichtsfeldes, die bisher genutzt wurden sind die Fundus-Perimetrie und die elektrophysiologische Perimetrie, bei letzterer als Sonderfall die M-Sequenz Technik.

Bei der Fundus-Perimetrie lassen sich über ein Laser-Scanning-Ophthalmoskop beliebige Prüfreize bis hin zu komplexen Mustern direkt auf der Netzhaut erzeugen und ständig beobachten. So ist es möglich Testreize nach einem Algorithmus, entsprechend einer subjektiven Perimetrie, ablaufen zu lassen oder gezielt Netzhautdefekte mikroskopisch fein zu perimetrieren.

Für die elektrophysiologische Perimetrie werden das Elektroretinogramm (ERG) oder die visuell evozierten kortikalen Potentiale (VECP) als elektrophysiologische Methoden genutzt. Beim ERG wird das elektrische

Potential abgeleitet, das bei Belichtung innerhalb der Netzhaut entsteht, beim multifokalen ERG (mERG, VERIS) wird dabei mit einem Wabenmuster stimuliert. Mit dieser Methode lassen sich allerdings nur retinal bedingte Ausfälle nachweisen.

Dahingegen können VECP (ab einem gewissen Ausmaß) Leitungsdefekte in der gesamten Sehbahn erkennen lassen. Bei Stimulation einzelner Gesichtsfeldpartien, meist mit sog. „Steady-State-Potentialen“ eines Wabenmusters, lassen sich aus Unterschieden in den Potentialen Rückschlüsse auf großflächige Ausfälle des Gesichtsfeldes ziehen. Eine Diagnostik isolierter Defekte ist jedoch mit diesem Verfahren noch nicht möglich (Dannheim 1995).

Bei der M-Sequenz Technik wird, anstatt einem multifokalen ERG, dem VERIS-Computer ein parallel aufgezeichnetes Pupillogramm zur Auswertung dargeboten. Mit einem modifizierten Auswertungsmodus lässt sich so ein pupillometrisches Gesichtsfeld erstellen - reproduzierbar und den Ergebnissen bei herkömmlicher Pupillenperimetrie entsprechend (Neitzel et al. 1997).

1.7 Ziel dieser Arbeit

Die Pupillenperimetrie findet bisher in der klinischen Routineuntersuchung noch keine Anwendung. Um sie als Untersuchungsverfahren für Erkrankungen des visuellen Systems zu etablieren und mit ihrer Hilfe pathologische Ergebnisse differenzieren zu können, müssen die Verhältnisse bei Normalpersonen bekannt sein. Verschiedene Stimulusmodalitäten sollen dabei verglichen werden, um möglichst viele, reproduzierbare Pupillenantworten zu erhalten und den Einfluss unterschiedlicher Stimuli auf das pupillometrische Profil der Netzhaut zu zeigen.

Dabei soll durch die Auswahl verschiedener Altersgruppen auch dieser mögliche Einfluss auf die Pupillenantworten und das Netzhautprofil dargestellt werden und mit bisherigen Verfahren verglichen werden.

2 Material und Methodik

2.1 Versuchsaufbau

2.1.1 Probanden

Zu dieser Studie wurden 43 Normalpersonen herangezogen, 25 weibliche und 18 männliche. Es wurden zwei verschiedene Altersgruppen untersucht, 23 junge Probanden von 19-28 Jahren (14♀, 9♂) sowie 20 ältere Probanden von 50-67 Jahren (12♀, 8♂). Es handelte sich hauptsächlich um Personen aus dem Bekanntenkreis oder Mitarbeiter der Universitäts-Augenklinik.

Anamnestisch und mit den üblichen Untersuchungen wurde von einem erfahrenen Ophthalmologen (Prof. Dr. Wilhelm, Dr. Schmid) ein pathologischer Befund der vorderen und hinteren Augenabschnitte ausgeschlossen.

Der Fernvisus mußte monokular mit Korrektur $\geq 0,8$ betragen und der Proband sollte unkorrigiert einen Fixationspunkt im Abstand von 30 cm mühelos fixieren können. Probanden mit $>\pm 5$ dpt wurden von vornherein ausgeschlossen.

Es fanden sich bei 12 Personen Refraktionen zwischen -1 und $+1$ dpt sowie bei 16 Personen stärkere Refraktionsanomalien.

2.1.2 Messbedingungen

Von ablenkenden Lärmquellen war der Untersuchungsraum völlig abgeschirmt. Ein Erschrecken durch plötzlichen Lärm, etwa durch Straßenverkehr, und damit eine Pupillenerweiterung im falschen Moment war also ausgeschlossen. Gemessen wurde bei abgedunkeltem Raum, die Computertastatur wurde mit einem schwachen Rotlicht beleuchtet. Durch die beiden auf der Seite des Kastens angebrachten Monitore war der Raum nicht völlig dunkel. Die Probanden wurden vor der Messung 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.

Vor Beginn wurden die Probanden über den Ablauf der Messung genau informiert und instruiert. Es wurden einige Lichtreize probenhalber dargeboten, um den Probanden den Versuch zu erläutern. So konnte der jeweilige Versuchsteilnehmer auch abschätzen, wie lange eine Fixation ohne Blinzeln nötig sein würde und wann ein doch nicht unterdrückbares Blinzeln zwischen den Lichtreizen erfolgen konnte, ohne die Messung zu stören. Vor jedem Lichtreiz ertönte ein leises Knacken und die Fixationsmarke verschwand für den Bruchteil einer Sekunde. Dies war für den Probanden ein Anhaltspunkt, wann er blinzeln durfte. Bei mangelhaftem Tränenfilm wurde ein Tränenersatzmittel (Artelac®) in den Bindehautsack des Auges geträufelt, was die Blinzelfrequenz deutlich senkte. Die Probanden wurden angewiesen, während der Messung stets den Fixationspunkt anzuvisieren. Die gesamte Untersuchung dauerte etwa 40 Minuten. Wenn der Proband ermüdete, wurden mehr und längere Pausen eingestreut. Das Aufmerksamkeitsniveau wurde durch gedämpfte Musik im Hintergrund und gegebenenfalls Kaffeetrinken gesteigert. Bei Brillenträgern wurde ohne Korrektur gemessen.

2.1.3 Messvorrichtung

Gemessen wurde die Pupillenlichtreaktion (PLR) mit einer computergestützten Infrarot-Videopupillographie, die an der Universitäts-Augenklinik Tübingen, Abteilung für experimentelle Ophthalmologie, entwickelt wurde (Abb. 2.1).

Der Proband blickte dabei durch eine schmale Öffnung in das Innere eines Kastens an dessen Rückseite sich in Augenhöhe eine infrarotsensible Kamera befand, welche die Pupillenveränderungen aufzeichnete. Die Distanz zwischen Probandenauge und Kamera betrug ca. 1 m. Vor dem unteren Drittel der Objektiv-Frontlinse waren 11 Infrarotleuchtdioden angebracht, die das Auge konfokal beleuchteten. Wir verwendeten 5 mm-IR-Dioden der Firma Siemens aus Epoxy-Resin (1,5 V, 100 mA) mit einem Emissionsmaximum bei 880 nm.

Die Diodenleistung war stufenlos verstellbar von 80 bis 160 mW/sr. Wir arbeiteten bei etwa 100 mW/sr. Die IR-Kamera (Canon CI-20 PR) war mit einem Objektiv der Firma Carl Zeiss „Planar 1,4/85“ ausgestattet und zeichnete den Fundusreflex auf. Die Bildauflösung des CCD-Arrays der Kamera betrug 800x600 Pixel.

Im Dach des Kastens befand sich auf der Seite des Probanden ein Monitor (NEC MultiSync 3D, 15“), dessen Bildschirm nach unten gerichtet war. Auf diesem wurden dem Probanden die Fixationsmarke und die Lichtreize dargeboten. Dies geschah mittels eines um 45° geneigten halbdurchlässigen Spiegels, der unter dem Monitor und in der Achse Kamera/Dioden-Probandenaug e angebracht war. Somit war sowohl eine Beleuchtung des Auges mit Infrarotlicht als auch die Aufzeichnung der PLR durch den Spiegel hindurch möglich.

Die Spiegelmitte hatte vom Auge 18 cm und vom Monitor 9 cm Abstand, die Fixationsmarke befand sich somit in einem Abstand von 27 cm zum Auge und auf gleicher Höhe mit der Pupille.

Die Öffnung auf der Vorderseite des Kastens war mit einem Motorradbrillenrahmen versehen, so dass die Augen des Probanden beim Blick in den Kasten nach den Seiten hin völlig lichtabgeschirmt waren. Hinter dem Brillenrahmen befand sich an der Hinterseite des Kastens zwei verschiebbare Infrarotfilter, die so die wahlweise Abdeckung eines Auges ermöglichten. Das mit dem Infrarotfilter abgedeckte Auge konnte also nicht auf Lichtreize reagieren. Somit war eine konsensuelle Beeinflussung der PLR des Messauges durch das abgedeckte Auge ausgeschlossen.

Die von der Kamera aufgenommenen Informationen wurden an die Bildspeicherkarte (Coreco Oculus OC300) eines Computers (386DX40/33 MHz mit Coprozessor) weitergegeben. Derselbe Computer generierte auch die Lichtreize und deren Abfolge auf dem reizgebenden Monitor, gleichzeitig auch auf einem zweiten Monitor außerhalb des Kastens. Über diesen zweiten Monitor konnte der Untersucher kontrollieren, ob die Abfolge der Lichtreize

seinen Vorgaben entsprach. Daneben war es dem Untersucher möglich, auf einem dritten Monitor, der an die Bildspeicherkarte angeschlossen war, das Kamerabild des Auges zu beobachten und so erstens die Qualität und Stabilität der Kameraeinstellung und zweitens die Fixation des Probanden zu kontrollieren.

An den Computer war außerdem ein Drucker zum Ausdruck der Pupillogramme, an der Kamera ein Videorekorder angeschlossen, der in dieser Studie jedoch keine Verwendung fand.

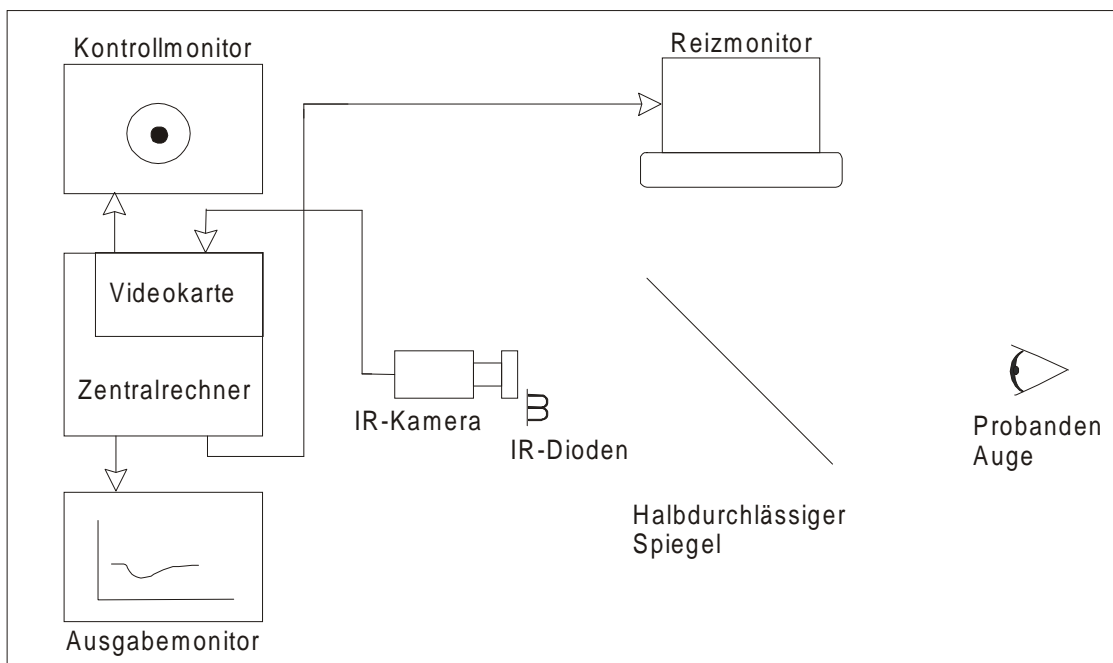


Abb. 2.1 Aufbau der Untersuchungseinheit.

Die Hintergrundleuchtdichte des reizgebenden Monitors von 1cd/m^2 wurde mit einem Leuchtdichte-Messgerät (Minolta Luminancemeter LS100), in gleicher Entfernung zum Monitor wie das Probandenauge, vor Beginn der Messungen kontrolliert.

2.2 Messung

2.2.1 Lichtreizdarbietung

Der Vorteil der Reizdarbietung auf einem Monitor durch ein Computerprogramm besteht darin, dass sich die Dauer, die Leuchtdichte, die Größe, die Gestalt und die Lokalisation der Einzelreize nahezu beliebig wählen lassen. Ebenso kann die Hintergrundleuchtdichte stufenlos verstellt werden. Im Messprogramm war eine - durch frühere Versuche ermittelte - sinnvolle Grundauswahl an Stimuluseigenschaften verfügbar. Die Stimulusmodalitäten (s.u.) wurden anhand der Ergebnisse einer Vorstudie (Dr. R. Schmid) gewählt.

Die Fixationsmarke war ein schwacher, roter Punkt in der Mitte des Bildschirms mit einem Durchmesser von 10 Pixeln entsprechend 1° Öffnungswinkel.

Die Reize für die Messungen wurden als Vollkreise generiert, der Versatz zum Fixationspunkt war beliebig einstellbar.

Die *Größe* der perimetrischen Stimuli war zwischen $0,2^\circ$ und $6,0^\circ$ Öffnungswinkel einstellbar. Ihre Lokalisation war innerhalb der zentralen 20° des Gesichtsfeldes frei wählbar.

Die *Reizdauer* ließ sich in 40 ms-Schritten einstellen. Die Pupillenreaktion wurde über 2,5 Sekunden hinweg aufgezeichnet, die Reizdarbietung erfolgte nach 400 ms. Hier wurde stets mit Reizen von 200 ms Dauer gemessen. Es blieben also noch 1,9 Sekunden nach Reizdarbietung um die PLR aufzuzeichnen, was sich auch 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: Das Programm ließ Stimulus-Leuchtdichten von 4,6- 6,7- 10,5- 16,0- 26,0- 40,0- 54,0 cd/m^2 zu. Wir verwendeten ausschließlich weiße Lichtfelder. Die Leuchtdichte des Monitorhintergrunds betrug stets 1 cd/m^2 . Es handelte sich somit um mesopische Messbedingungen (Happe 1996).

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

$$\frac{\text{Leuchtdichte}_{\text{Stimulus}} - \text{Leuchtdichte}_{\text{Hintergrund}}}{\text{Leuchtdichte}_{\text{Stimulus}} + \text{Leuchtdichte}_{\text{Hintergrund}}} = \text{Kontrast}$$

Für die einzelnen Lichtstimuli ergaben sich somit folgende Kontraste zum Monitorhintergrund:

Leuchtdichte								
Reiz in cd/m ²	4,6	6,7	10,5	16	26	40	54	
Kontrast	0,64	0,74	0,83	0,88	0,93	0,95	0,96	

Tab. 1: Kontraste der Stimuli verschiedener Leuchtdichten zum Hintergrund.

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

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 Hintergrundleuchtdichte auf 1 cd/m², da sich die Stimulusmerkmale sonst geringfügig veränderten.

2.2.2 Stimuluseigenschaften

Als Stimuli wurden Kreise mit einem Öffnungswinkel von 2°, 3° und 4° dargeboten.

Entsprechend betrug die Stimulusfläche ca. 2,8 cm² (2°-Reiz), 6,3 cm² (3°-Reiz) bzw. 11,2 cm² (4°-Reiz). Die Leuchtdichten der Stimuli betragen 54 cd/m² und 26 cd/m² (entspricht einem Absinken der Intensität um ca. 50% gegenüber

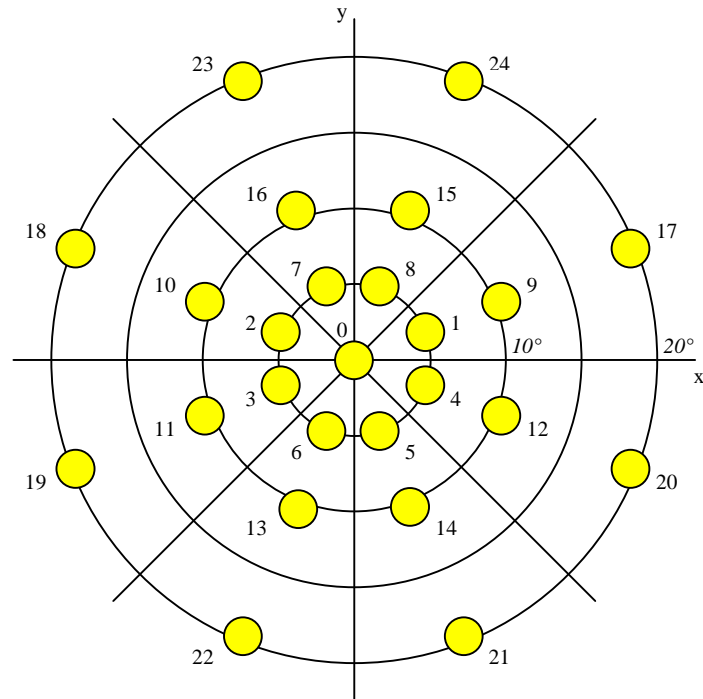
54 cd/m²) bei 1 cd/m² Hintergrundleuchtdichte. Die Stimulusdauer wurde auf 200 ms festgelegt.

2.2.3 Stimulusanordnung

Im zentralen 20°-Gesichtsfeld wurden 25 Reizpunkte dargeboten, die sich in einem Koordinatensystem mit der Fixationsmarke als Mittelpunkt (0/0) festsetzen ließen (Abb. 2.2).

Der blinde Fleck, dessen Zentrum bei etwa 15/-5° im temporalen Gesichtsfeld liegt wurde ausgespart. Eine Beleuchtung der unpigmentierten Papille löst bei geringer Reizintensität keine Pupillenreaktion, bei hoher Intensität aufgrund von Streulicht jedoch eine sehr starke Reaktion aus (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.



Koordinaten der Stimulus-Orte (x/y):

0: 0/0		
1: 45/20	9: 105/45	17: 186/78
2: -45/20	10: -105/45	18: -186/78
3: -45/-20	11: -105/-45	19: -186/-78
4: 45/-20	12: 105/-45	20: 186/-78
5: 20/-45	13: -45/-105	21: 78/-186
6: -20/-45	14: 45/105	22: -78/-186
7: -20/45	15: 45/-105	23: -78/186
8: 20/45	16: -45/105	24: 78/186

Abb. 2.2 Koordinaten und Reihenfolge der 25 Reizorte auf dem Monitor. Beginn bei Reizort 0 entsprechend der zentralen Fixationsmarke (0/0). Die Ansicht der Probanden entspricht durch den halbdurchlässigen 45°-Spiegel einer Spiegelung an der x-Achse

2.2.4 Aufzeichnung der Pupillenreaktion

Das von den Dioden emittierte Licht fällt auf das Auge des Probanden und wird von Sklera, Iris und Fundus unterschiedlich stark reflektiert. Die Netzhautphotorezeptoren sind unempfindlich für Licht dieser Wellenlänge (spektrale Empfindlichkeit der Retina 400-750 nm (Schmidt 1995)). Bei unserer Anordnung der IR-LEDs direkt vor dem Kameraobjektiv (konfokale Beleuchtung) wird das IR-Licht von der Iris kaum, vom Fundus jedoch gut reflektiert. Dies ergibt ein Helligkeitsprofil, das einen deutlichen Sprung beim Übergang Pupille-Iris aufweist. Bei weiter Pupille ist der Fundusreflex groß, kontrahiert sich die Pupille, nimmt die Fläche des Fundusreflexes im Bild ab.

Die Pupillengröße wird vom Computer bei korrekter Kameraeinstellung (s.u.) folgendermaßen ermittelt:

Vom analogen Bildsignal, welches das CCD-Array der Kamera liefert, wertet die Bildspeicherkarte 512x512 Pixel mit 25 Hz aus und speichert das Helligkeitsprofil digital ab. Mit einem Echtzeitalgorithmus wird dieses Profil abgesucht, der Pupillendurchmesser online berechnet und die Messreihe abgespeichert (Wannek 1994).

Entscheidend für die Erkennung der Pupille ist der erste Purkinjereflex. Dieser stellt die Spiegelung einer punktförmigen Lichtquelle, hier in Form der IR-LEDs, auf der Hornhautoberfläche dar. Die Cornea fungiert als ein sphärischer Konkavspiegel mit etwa 7 mm Krümmungsradius (Bergmann & Schäfer 1993). Die 11 LEDs sind auf einer Fläche von etwa 3,5 cm Durchmesser angebracht, erscheinen also bei einem Abstand LEDs - Cornea von 1 m als ein etwa 0,1 mm großes virtuelles Bild hinter der Hornhaut.

Beträgt die absolute Helligkeit des Purkinjereflexes mindestens 70/128 relative Intensitätseinheiten (RI) oder ist dessen Helligkeit relativ zum Umfeld größer als 10/128 RI, so kann der Purkinjereflex und damit die Pupille gefunden werden.

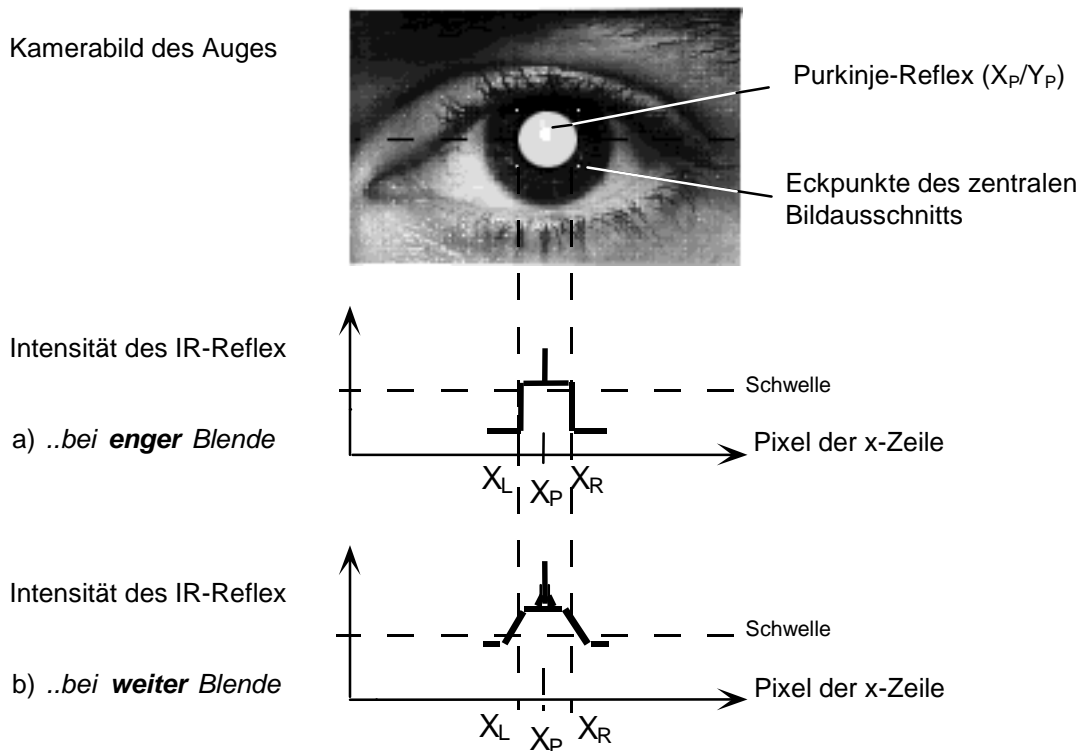


Abb. 2.3 Von X_P / Y_P ausgehend, wird eine horizontale (x) und eine vertikale (y) Zeile abgescannt (beispielhaft hier die horizontale Zeile). Unterschreiten einer festgelegten Helligkeitsschwelle ergibt die Randkoordinaten der Pupille X_L und X_R bzw. Y_O und Y_U . Eine enge Blende vermindert die Helligkeit, erhöht jedoch den Kontrast.

Ausgehend von den Koordinaten des Purkinjereflexes (X_P/Y_P), der als Mittelpunkt der Pupille angenommen wird, werden eine vertikale und eine horizontale Zeile abgesucht und die Helligkeitswerte mit einer zuvor definierten Schwelle verglichen (Abb. 2.3). Wird die Schwelle unterschritten, ist der Übergang Pupille - Iris erreicht und der Pupillenrand gefunden. Man erhält die vier Werte Y_O , Y_U , X_L und X_R und somit aus den oberen und unteren Koordinaten den vertikalen und aus den linken und rechten Koordinaten den horizontalen Durchmesser.

Hieraus lässt sich der Pupillendurchmesser D als arithmetisches Mittel des vertikalen und horizontalen Durchmessers errechnen:

$$D = M \left(\frac{|Y_O - Y_P| + |Y_U - Y_P|}{2V} + \frac{|X_L - X_P| + |X_R - X_P|}{2} \right),$$

wobei M der Umrechnungsfaktor von Pixel in mm ist und 0,107 mm/Pixel beträgt.

V ist der Vergrößerungsfaktor zur Korrektur der unterschiedlichen x- und y-Auflösung der Kamera und beträgt $V=1,39$.

Der Pupillendurchmesser errechnet sich auf diese Weise mit einem Fehler(ΔD) von

$$\Delta D = \frac{M}{2} \sqrt{\frac{2}{V^2} + 2 \times \Delta P} \approx 0,05 \text{ mm}$$

ΔP ist hier der Längenfehler, der $\frac{1}{2}$ Pixel sowohl in x- als auch in y-Richtung beträgt.

Er wird durch die Integerrechnung begrenzt. Die Genauigkeit von 0,05 mm entspricht einer ausreichend hohen räumlichen Auflösung. Ein Helligkeitsfehler von $1/128$ durch thermisches Rauschen im CCD-Chip ist bei kleiner Kamerablende (8 bis 16) zu vernachlässigen.

Ist die Blende zu weit geöffnet, wird im insgesamt helleren Bild der Übergang von Fundusreflex auf die Umgebung zu kontrastarm und die Messung ungenau. Außerdem erschweren störende Nebenreflexe das Auffinden des Purkinjereflexes. Derselbe Effekt ergibt sich, wenn man die Intensität des IR-Lichtes zu hoch wählt.

Mit enger Blende (8 bis 11) erzielt man einen steilen Helligkeitsgradienten im Bild am Übergang Iris - Pupille und damit eine exakte Abmessbarkeit der Pupille (Abb. 2.3). Auch der Purkinjereflex wird im kontrastreichen Bild stabil erkannt.

Eine zu enge Blende ergibt indessen ein zu dunkles Gesamtbild, das unterschwellig bleibt. Ebenso kann bei einer Pupillenkonstriktion die Schwelle unterschritten werden, weil weniger Licht reflektiert wird.

Selbstverständlich muss das Kamerabild des Auges scharf sein, um einen klar begrenzten Purkinjereflex zu ergeben. Bei schlechtem Tränenfilm ist der Purkinjereflex oft sehr instabil. Hier wird ein Tränenersatzmittel (Artelac®) gegeben, was die Messung deutlich stabiler macht.

Es bestehen im Messprogramm verschiedene Kontrollen bezüglich der zu berechnenden Pupillengröße. Eine größere Differenz zwischen vertikalem und horizontalem Durchmesser etwa wird durch Beziehung zu folgender Konstante verhindert:

$$(1) \quad |\text{vertikaler-horizontaler Durchmesser}| < \text{Konstante (einstellbar: 5 bis 8 Pixel)}$$

Damit wird die Untersucherkontrolle am Kontrollmonitor objektiviert: einerseits wird ein Artefakt durch ein die Pupille von oben teilweise bedeckendes Oberlid in seinen Auswirkungen minimiert, andererseits wird verhindert, dass bei ungenügender Fixation des Probanden gemessen wird. Beim Blick zur Seite erscheint die Pupille oval.

Außerdem darf der Purkinjereflex als Mittelpunkt des Koordinatensystems des Rechners nicht deutlich vom Mittelpunkt der Pupille abweichen, was ebenfalls ein Zeichen schlechter Fixation wäre. Dies könnte auch durch ein Artefakt, etwa einen starken Reflex auf der Sklera, vorgetäuscht werden.

Eine extreme Lage des Purkinjereflexes zur Korneaperipherie hin würde einen deutlich größeren räumlichen Fehler als 0,05 mm verursachen. Beispielsweise wäre der größtmögliche Fehler (bei gleichem vertikalen und horizontalen Durchmesser) 5%, wenn der Purkinjereflex randständig bei 4-5 Uhr läge. Bei einer Pupille von 8 mm entspricht dies einer Ungenauigkeit von immerhin 0,4 mm.

Deshalb bestehen im Programm Beziehungen zu folgenden Konstanten:

$$(2) \text{ Pupillenrand}_{\text{LoderR}} - \text{Purkinjereflex} > 6 \text{ Pixel}$$

$$(3) \quad |\text{Abstand}_L - \text{Abstand}_R| < \frac{\text{Pupillenbreite}}{\text{Konstante}} ; \quad 1 \leq \text{Konstante} \leq 2$$

Abstand_R und Abstand_L sind der Abstand des Purkinjereflexes vom rechten und linken Pupillenrand. Zusammen ergeben sie die Pupillenbreite in Höhe des Purkinjereflexes.

Da die Bildspeicherkarte des Rechners mit 25 Hz getaktet ist, entspricht der Abstand zwischen zwei Messpunkten eines Pupillogramms der Zeit von 40 ms. Die Aufzeichnung einer Pupillenreaktion besteht aus bis zu 100 Messpunkten, kann also die Pupillenreaktion bis zu 4 Sekunden lang dokumentieren.

2.2.5 Auswertung der Pupillogramme

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

Der wichtigste Parameter der Analyse ist die Kontraktionsamplitude, welche über ein Fitting-Programm (Lüdtke 2001) offline aus den aufgezeichneten Pupillogrammen bestimmt und nach folgendem Algorithmus bestimmt wird. Die Zeitangaben erfolgen dabei in frames zu 40 ms (Aufzeichnungsfrequenz der Bildspeicherkarte 25 Hz.).

2.2.5.1 Korrektur der Pupillogramme

1. Die aufgezeichneten Messdaten werden eingelesen und der Pupillendurchmesser sowie die Zeiten zur Reizdefinition extrahiert.
2. Anschließend wird fortlaufend für jeweils fünf aufeinander folgende Messpunkte der Medianwert bestimmt.

3. Falls ein Wert von diesem Medianfilter über 0,2 mm abweicht, wird er entfernt.
4. Nachfolgend wird aus den noch vorhandenen Werten der Mittelwert aus einer Filterbreite von je sieben Punkten berechnet, wobei mindestens drei Werte zur Mittelwertberechnung vorhanden sein müssen.

Sind diese Bedingungen erfüllt, werden die erhaltenen Pupillenwerte zur Analyse verwendet.

2.2.5.2 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 Spontanzillationen überlagert sind und schon während der Reizdarbietung extreme Steigungen aufweisen.

Amplituden

1. Das *Maximum* (hier als maximale Pupillenausgangsweite vor Kontraktionsbeginn) der Amplitude wird im Zeitraum vom 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 *Minimum* (die kleinste Pupillengröße im Sinne der maximalen Kontraktion der Pupillenlichtreaktion):

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

- Start 1: Beginn Lichtreiz (200 ms) + 440 ms (=11 frames mit 40 ms, vgl. 2.2.5) = 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, wird das Pupillogramm und seine ermittelte Amplitude akzeptiert.

2.2.5.3 Amplitude: Lichtreaktion oder Artefakt?

Bei der Auswertung der Pupillogramme werden zum Teil auch Pupillenreaktionen akzeptiert, die nicht der klassischen Pupillenlichtreaktion mit einer Konstriktionsamplitude entsprechen. Vielmehr wird in einem gewissen Bereich auch eine 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 sie oszilliert (bedingt durch wechselnde, zentralnervöse Aktivität), so ist es möglich, bei der Auswertung auch „negative“ Amplituden zu erhalten (Abb. 2.5). 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.

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

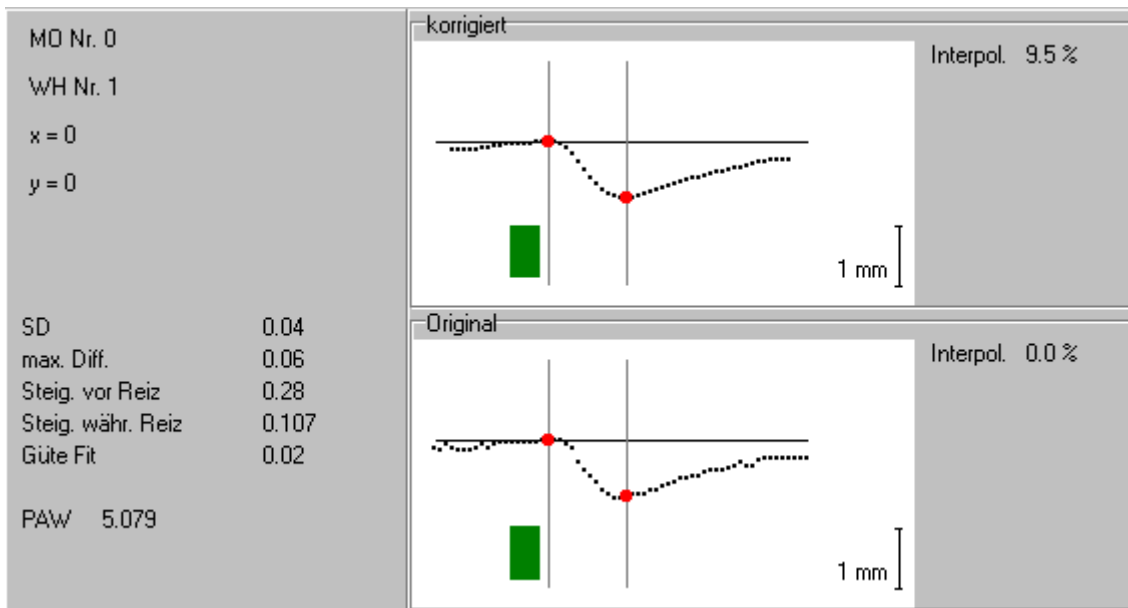


Abb. 2.4 Ausgewertetes Pupillogramm für einen zentralen Stimulus (MO= Messort Nr.0) mit 54 cd/m^2 Helligkeit und 3° Größe. Darstellung der Kurve als Originalaufzeichnung und nach Computeranalyse. Der Stimuluszeitpunkt und die Dauer von 200ms werden durch den Balken dargestellt, ermitteltes Maximum und Minimum der Pupillenreaktion als Punkte und vertikale Linien. WH Nr.= Nummer der Messwiederholung, x/y= Stimuluskoordinaten, PAW= Pupillenausgangswerte zu Beginn der Messung

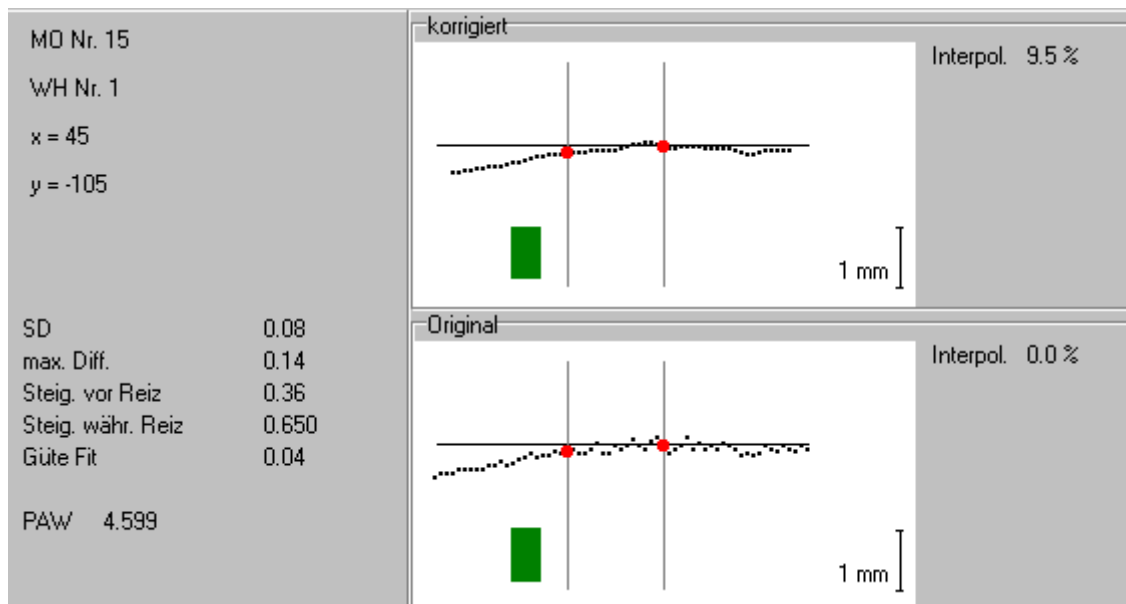


Abb. 2.5 Ausgewertetes Pupillogramm für einen Stimulus an Messort (MO) Nr.15 mit 26 cd/m^2 Helligkeit und 2° Größe mit sog. „negativer“ Amplitude (siehe Text). Darstellung der Kurve als Originalaufzeichnung und nach Computeranalyse analog der Abb. 2.4, vgl. entsprechende Beschriftung

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 „Schläfrigkeitwellen“: 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).

2.2.6 Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung wurde die Hilfe eines Medizin-Statistikers in Anspruch genommen (Prof. Dr. R. Schwabe, Institut für Medizinische Biometrie, Universität Tübingen). Verwendet wurde das Programm JMP, Version 3.2, von SAS Institute Inc., USA, auf einem handelsüblichen PC (Intel Pentium II Celeron, 400 MHz).

Weil bei manchen Probanden das linke, bei anderen das rechte Auge gemessen wurde, wurden für die Auswertung willkürlich auch die Koordinaten der rechten Augen in die Koordinaten der linken Augen transformiert, um somit den Auswertungsmodus einheitlich für das linke Auge anwenden zu können.

Ein lineares Modell wurde berechnet, wobei als Variable die Mittelwerte der Kontraktionsamplituden Eingang fanden. Die Ergebnisse wurden mittels gewichteter Varianzanalyse für repetitive Messungen (Multivariate Analysis of Varianz, MANOVA) ausgewertet. Für die Pupillenperimetrie wurden als Effekte Altersgruppe, Stimulusgröße, -intensität und -lokalisation betrachtet. Co-Variablen bildeten die Exzentrizität „Theta“ der Stimuluslokalisation und die Pupillenausgangsweite (PAW).

Dabei ist die Stimuluslokalisation definiert durch die Exzentrizität „Theta“ und den Winkel „Phi“, gebildet durch die x-Achse und einer Verbindungsgeraden

zwischen Fixationspunkt und Reizort (Abb. 2.6). Die Stimuli lagen bei den Messungen auf Exzentrizitäten von 5° , 11° , 20° , sowie 0° für den zentralen Stimulus (vgl. Abb. 2.2).

Da Phi bei 0° keine stetige Funktion darstellt, wurden stattdessen die trigonometrischen Funktionen von Phi, sinus Phi und cosinus Phi, für die Modellberechnungen verwendet. Strenggenommen sind auch sinus und cosinus Phi nicht stetig für Theta = 0. Deshalb gingen diese Variablen nur als Wechselwirkungen Theta und sinus Phi, sowie Theta und cosinus Phi in die Modellberechnung ein.

Als Zufallseffekt ging das Individuum in die Berechnungen mit ein.

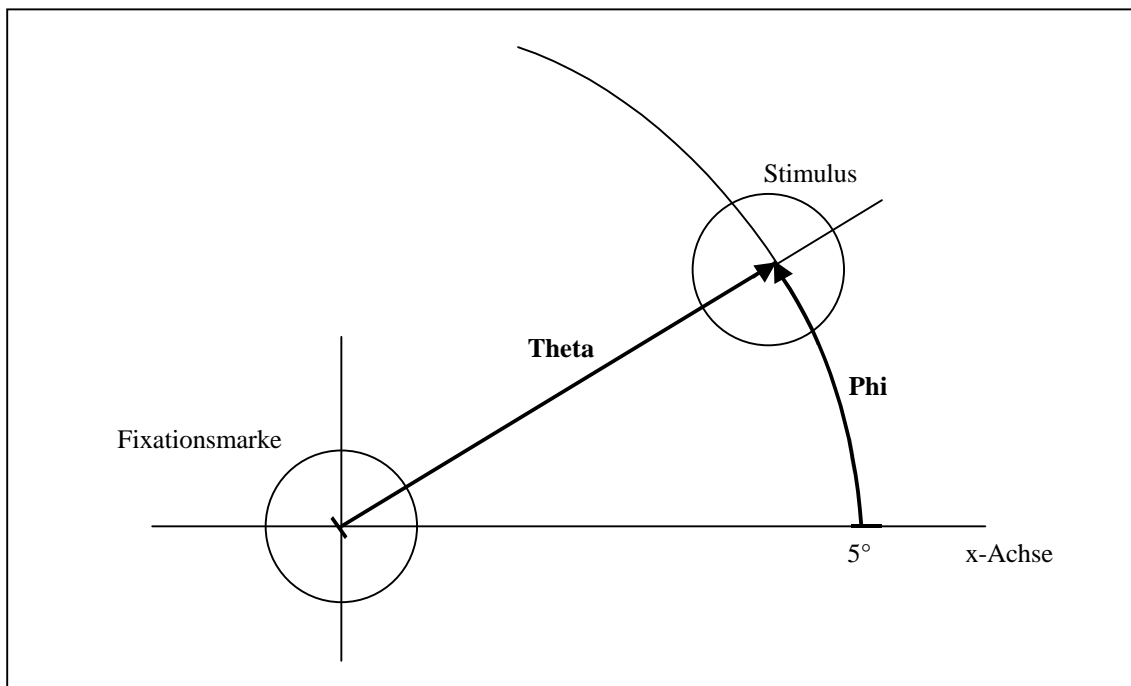


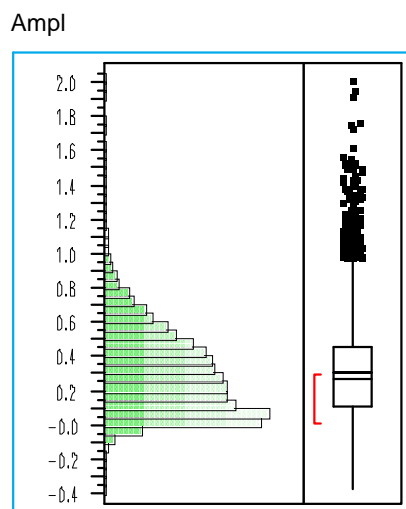
Abb. 2.6 Definition der Stimuluslokalisation durch die beiden Größen „Theta“ (Exzentrizität) und den Winkel „Phi“

Andere Wechselwirkungen, die in das Modell Eingang fanden, waren Stimulusintensität und -größe, Exzentrizität Theta und Theta, Stimulusintensität und Theta, Stimulusgröße und Theta, Altersgruppe und Theta, Altersgruppe und Stimulusintensität sowie Altersgruppe und Stimulusdurchmesser.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht

3.1.1 Häufigkeitsverteilung der Amplituden



Amplitude (mm)

Mean	0.31
Std Dev	0.24
Std Error Mean	0.00
Upper 95% Mean	0.31
Lower 95% Mean	0.31
N	24053.00
Sum Weights	24053.00

Abb. 3.1 Häufigkeitsverteilung und Statistik aller Amplituden (in mm) des Gesamtkollektivs für sämtliche Stimuluseigenschaften ($n=24053$). Im Box- und Whiskersplot zusätzlich Angabe der Mediane mit Quartilen, 95%-Konfidenzintervall, Extremwerte. Die eckige Klammer bezeichnet die dichtesten 50%

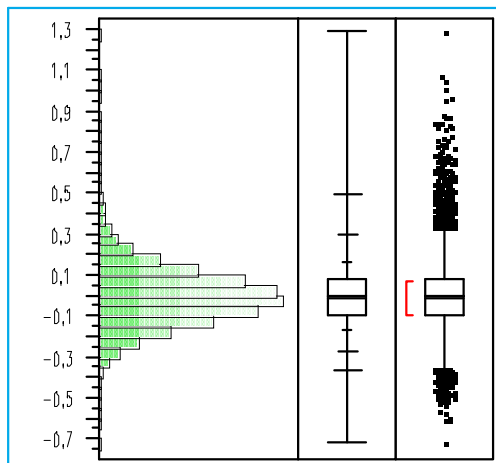
Vor Durchführung der Varianzanalyse ist es notwendig, die Häufigkeitsverteilung der interessierenden Variablen zu betrachten.

Für die Amplituden fand sich keine Normalverteilung. Die unsymmetrische Verteilung der gesamten gemessenen Amplituden scheint durch die Art der Auswertung bedingt zu sein. Sämtliche gefittete Amplituden wurden verwertet, auch Nullreaktionen inklusive physiologischem Rauschen mit eventuellem Anstieg des Pupillendurchmessers wurden als Amplitude akzeptiert, sofern die Auswertungs-Kriterien erfüllt waren (siehe 2.2.5).

Insgesamt konnten von sämtlichen 25800 Pupillographien 24053 Pupillogramme nach dem ausgewählten Modus ausgewertet werden, entsprechend 93%.

3.1.2 Häufigkeitsverteilung der Residuen

Residual Ampl



Amplituden (mm)

Mean	-0,00
Std Dev	0,14
Std Error Mean	0,00
Upper 95% Mean	0,00
Lower 95% Mean	-0,00
N	24053,00
Sum Weights	24053,00

Abb. 3.2 Häufigkeitsverteilung und Statistik der normalverteilten Residualwerte (in mm) des Gesamtkollektivs für sämtliche Stimuluseigenschaften ($n=24053$). Im Box- und Whiskersplot zusätzlich Angabe der Mediane mit Quartilen, 95%-Konfidenzintervall, Extremwerte. Die eckige Klammer bezeichnet die dichtesten 50%

Die Normalverteilung der Residuen (=Abweichung der tatsächlichen Werte von den berechneten Modellwerten) erlaubte auch bei nicht normalverteilten Amplituden die Durchführung der Varianzanalyse für die Modellberechnung.

3.1.3 Modell-Ergebnisse

Source	SS	MS Num	DF Num	F Ratio	Prob>F
Altersgruppe	11.4053	11.4053	1	10.2197	0.0026
StimGross	51.2675	25.6338	2	1239.577	0.0000
StimHell	48.1513	48.1513	1	2328.46	0.0000
StimGross*StimHell	6.39241	3.19621	2	154.5596	<.0001
Theta	30.2974	30.2974	1	1465.098	<.0001
Theta*Theta	12.1012	12.1012	1	585.1789	<.0001
Theta*sin Phi	11.2544	11.2544	1	544.2305	<.0001
Theta*cos Phi	28.7352	28.7352	1	1389.554	<.0001
StimGross*Theta	3.47433	1.73717	2	84.0045	<.0001
StimHell*Theta	4.12244	4.12244	1	199.3495	<.0001
Altersgruppe*StimGross	2.19608	1.09804	2	53.0982	<.0001
Altersgruppe*StimHell	2.66789	2.66789	1	129.0115	<.0001
Altersgruppe*Theta	0.28974	0.28974	1	14.0110	0.0002
PAW	0.80747	0.80747	1	39.0470	<.0001
ID[Altersgruppe]	403.208	9.83434	41	475.5610	0.0000

Tab. 2 MANOVA-Tabelle, Multi-Varianzanalyse des berechneten Modells. Source =Quelle der Variation, Variablen und Effekte der Modellberechnung. SS =Sum of Squares (Quadratsummen). MS Num =Mean Squares (Mittlere Quadratsummen, Quotient aus Quadratsumme und Freiheitsgrad). DF Num =Degrees of Freedom (Freiheitsgrade, max. frei wählbare Stichproben aus n Ausprägungen). F Ratio =F Verteilung. Prob>F =Signifikanzniveau/p-Wert

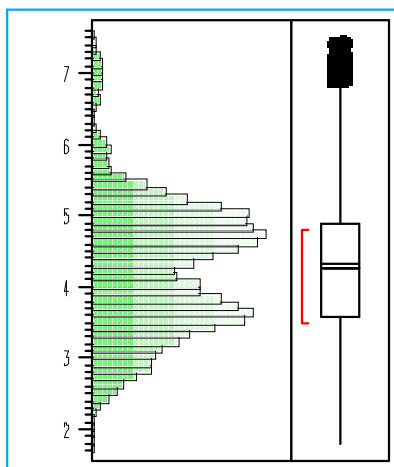
Alle in das berechnete Modell (siehe 2.2.6) eingegangenen Effekte, wie Altersgruppen, Stimulusgröße, -helligkeit und -lokalisation, PAW und das Individuum, waren bei statistischer Testung signifikant (signifikant für $p < 0,05$ und hoch signifikant für $p < 0,01$).

3.2 Pupillenausgangsweiten (PAW)

3.2.1 Häufigkeitsverteilung der PAW

Als PAW werden die Pupillenweiten zu Beginn einer jeden Aufzeichnung der Pupillenreaktion bezeichnet.

PAW



Quantiles

maximum	100.0%	7.5400
quartile	75.0%	4.9000
median	50.0%	4.3300
quartile	25.0%	3.6000
minimum	0.0%	1.7900

PAW (mm)

Mean	4.28
Std Dev	0.89
Std Error Mean	0.01
Upper 95% Mean	4.29
Lower 95% Mean	4.27
N	25649.00
Sum Weights	25649.00

Abb. 3.3 Häufigkeitsverteilung der Pupillenausgangsweite (PAW) aller Probanden vor der perimetrischen Untersuchung nach 10-minütiger Dunkeladaptation (in mm). Im Box- und Whiskersplot zusätzlich Angabe der Mediane mit Quartilen, 95%-Konfidenzintervall, Extremwerte. Die eckige Klammer bezeichnet die dichtesten 50%

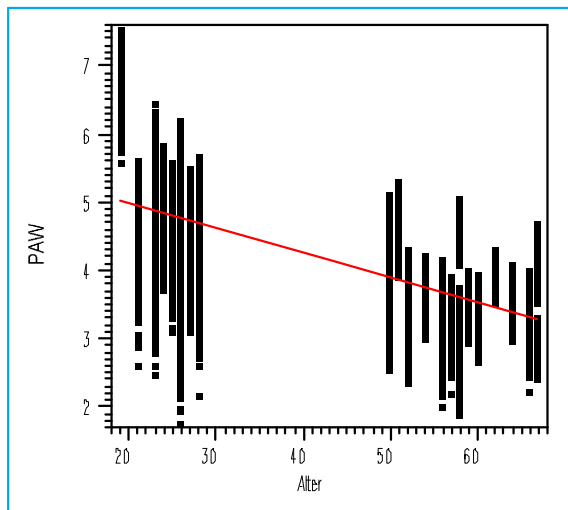
Wie aus Abb. 3.3 ersichtlich, fanden sich bei den Probanden erhebliche Unterschiede der PAW. Diese lag zwischen 1,79 und 7,54 mm mit einem

Mittelwert bei 4,28 mm. Die Häufigkeitsverteilung der PAW war, bedingt durch die unterschiedlichen Altersgruppen, zweigipflig, mit den Höhepunkten bei ca. 3,7 und 4,8 mm (Abb. 3.3). Diese beiden Höhepunkte entsprechen damit etwa den Werten der Regressionsgeraden (Abb. 3.4) auf Höhe der beiden Altersgruppen.

3.2.2 Altersabhängigkeit der PAW

Bei der Verteilung der PAW in Bezug auf das Alter der Probanden, zeigte die berechnete Regressionsgerade eine durchschnittliche Abnahme der Pupillenweite von etwa 0,036 mm/Jahr (Abb. 3.4). Inter- und intraindividuell zeigte sich bei der PAW ein weiter Streubereich.

PAW By Alter



Linear Fit

$$PAW = 5.73109 - 0.03618 \text{ Alter}$$

Abb. 3.4 Verteilung der PAW in Bezug auf das Probandenalter, Regressionsgerade mit Abnahme der PAW um ca. 0,036 mm/Jahr, $p < 0,000$

3.3 Netzhautsensitivität: Amplituden

3.3.1 Variabilität

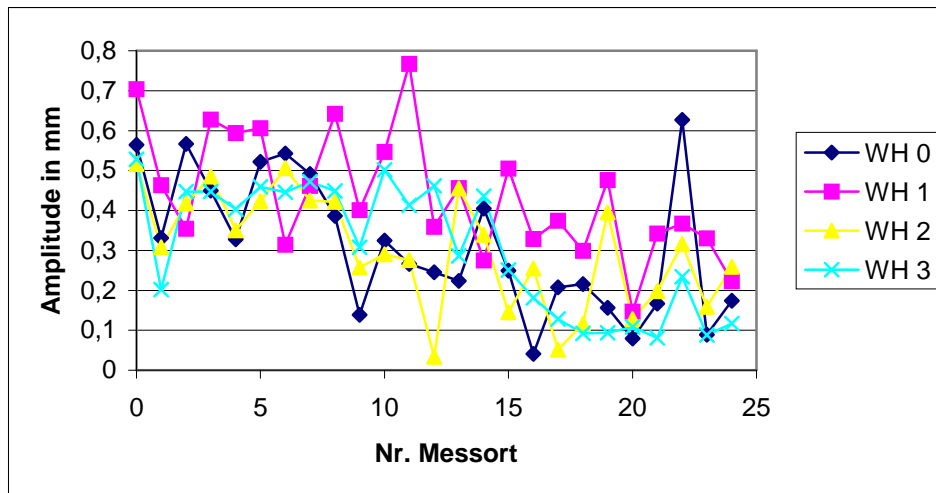
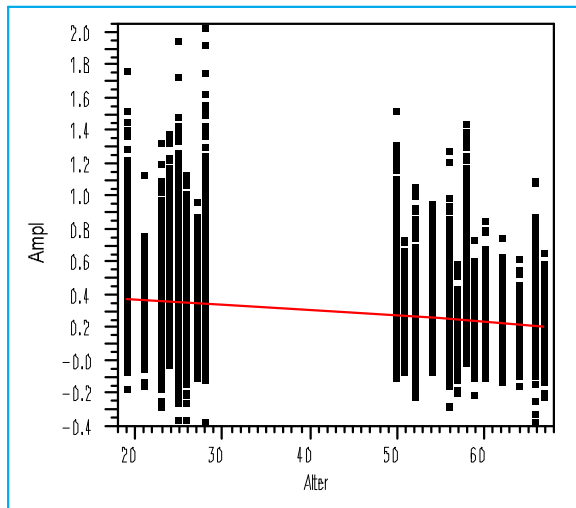


Abb. 3.5 Darstellung der intraindividuellen Variabilität der PLR anhand von vier Messreihen an den 25 Messorten mit einem 3754 cd/m^2 Stimulus bei einer 21 jährigen weiblichen Probandin. WH (=Wiederholung) 0-3, Nr. Messort=0-24

Wie in Abb. 3.5 ersichtlich besteht intraindividuell eine erhebliche Variabilität der PLR. Tendenziell ist eine Abnahme der PLR vom zentraler Stimulation zu mehr peripher gelegenen Stimuli zu sehen, die Schwankungen bei vier Messdurchläufen mit gleichen Stimuluseigenschaften sind zum Teil relativ groß. Bei dem gezeigten Beispiel in Abb. 3.5 bis zu ca. 0,5 mm (siehe Messort 11, WH 1 und WH 2).

3.3.2 Alterseinfluss

Ampl By Alter



Linear Fit

$$\text{Ampl} = 0.44673 - 0.00344 \text{ Alter}$$

Abb. 3.6 Amplituden in Abhängigkeit vom Probandenalter mit Regressionsgerade, $p < 0,0001$

Die Amplituden waren im Hinblick auf das Alter der Probanden schwächer für die ältere der beiden Gruppe (Abb. 3.6) und zeigten eine durchschnittliche Abnahme um 0,034 mm/Dekade ($p < 0,0001$).

Die Verteilung der mittleren Amplituden für beide Altersgruppen zeigte ein entsprechendes Ergebnis ($p < 0,0026$) mit einer durchschnittlichen Pupillenverengung von 0,336 mm bei den jungen und 0,216 mm bei den älteren Probanden (Abb. 3.7).

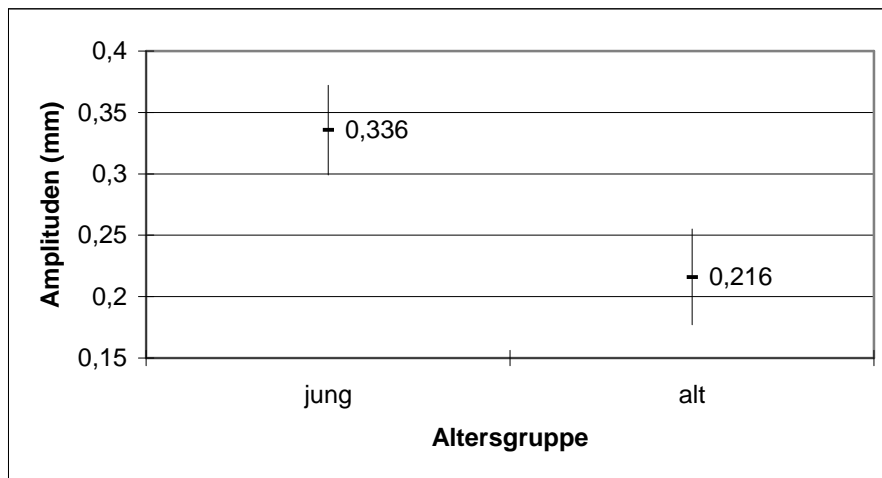
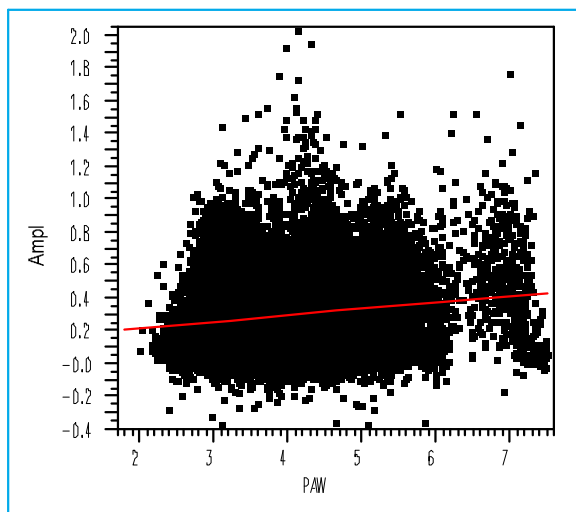


Abb. 3.7 Verteilung der mittleren Amplituden mit SE beider Altersgruppen, $p < 0,0026$

3.3.3 Einfluss der PAW

Ampl By PAW



— Linear Fit

Linear Fit

$$\text{Ampl} = 0.15292 + 0.03633 \text{ PAW}$$

$P < 0,0001$

Abb. 3.8 Amplituden in Abhängigkeit der PAW (beide in mm)

Betrachtet man die Kontraktionsamplituden in Abhängigkeit von der PAW, zeigte sich eine geringe, jedoch signifikante Korrelation (Abb. 3.8). Die breite Streuung der Werte macht erneut die große Variabilität sowohl der Amplituden als auch der PAW deutlich.

3.3.4 Einfluss der Stimulusmodalitäten

3.3.4.1 Einfluss der Stimulushelligkeiten

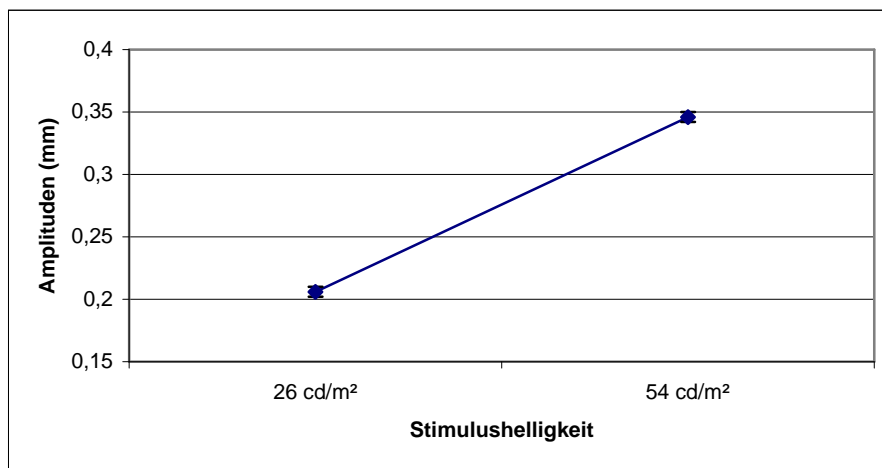


Abb. 3.9 Mittelwerte mit SE der Amplituden für die verwendeten Stimulushelligkeiten, $p < 0,000$

Für die höhere Stimulusleuchtdichte mit 54 cd/m² waren die Amplituden im Mittel ca. 0,15 mm größer als für den schwächeren Reiz mit 26 cd/m².

Unterteilte man die Pupillenbewegungen auf die verschiedenen Stimulusleuchtdichten noch nach den Altersgruppen (Abb. 3.10), zeigte sich für beide Gruppen ein Anstieg der Kontraktionsamplitude. Bei den jungen etwas steiler und mit signifikant größeren Amplituden als bei den älteren Probanden.

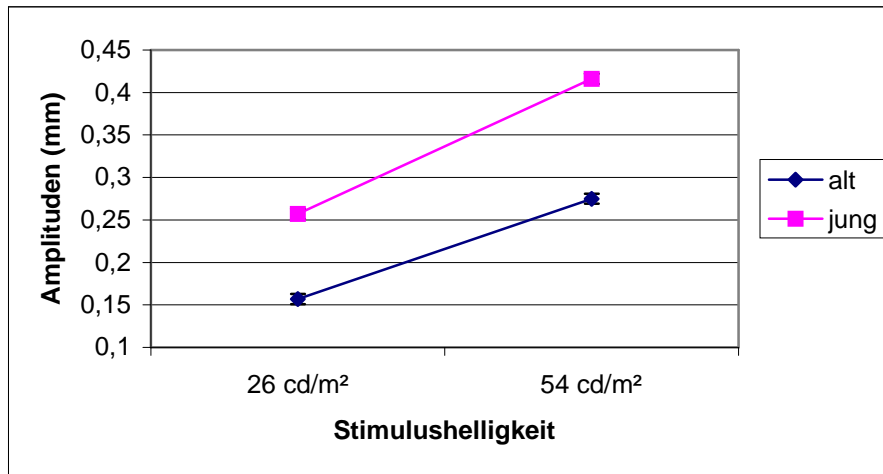


Abb. 3.10 Mittelwerte mit SE der Amplituden für die verwendeten Stimulushelligkeiten, unterteilt in beide Altersgruppen, $p < 0,0001$

3.3.4.2 Einfluss der Stimulusgrößen

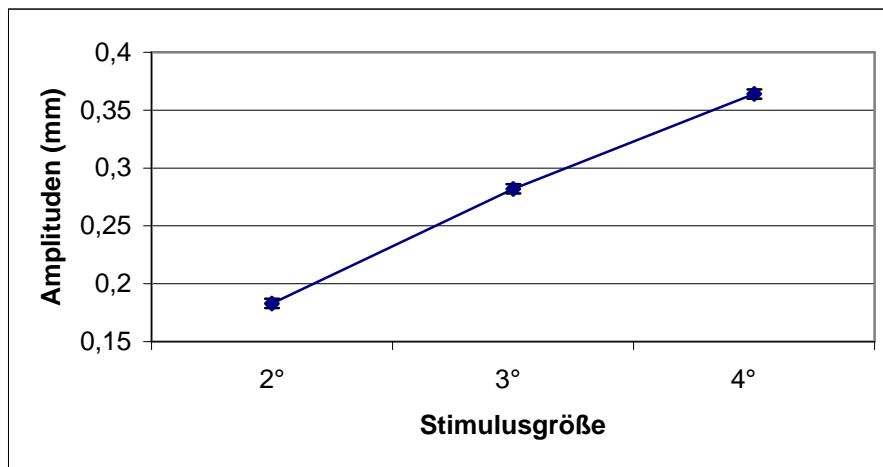


Abb. 3.11 Mittelwerte der Amplituden mit SE für die verwendeten Stimulusgrößen, $p < 0,000$

Mit steigendem Stimulusdurchmesser, zeigte sich ein fast linearer Anstieg der Amplituden (Abb. 3.11). Unterteilt in beide Altersgruppen waren die Kontraktionsamplituden der jungen Probanden generell stärker als die der älteren, ebenfalls mit nahezu linearem Anstieg. Der stärkste Unterschied mit durchschnittlich etwa 0,15 mm präsentierte sich bei einem Stimulusdurchmesser von 3 Grad (Abb. 3.12).

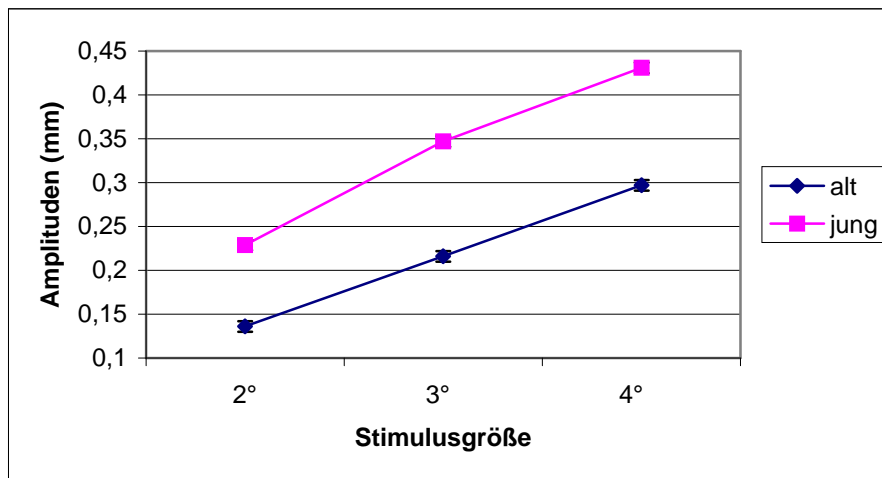


Abb. 3.12 Mittelwerte der Amplituden mit SE für die verwendeten Stimulusgrößen, unterteilt in beide Altersgruppen, $p < 0,000$

3.3.4.3 Stimulushelligkeit und -größe

Die größten Amplituden zeigten sich für den $4/54 \text{ cd/m}^2$ -Stimulus, die geringsten für den $2/26 \text{ cd/m}^2$ -Stimulus. Je größer der Stimulusdurchmesser, umso mehr Effekt auf die Amplituden schien ein Wechsel der Stimulushelligkeit zu haben, zu sehen an dem steileren Anstieg der Geraden in Abb. 3.13.

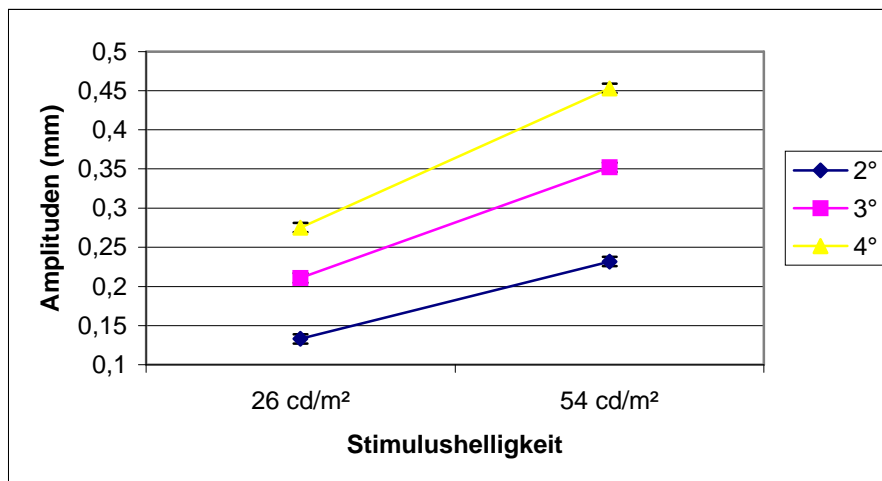


Abb. 3.13 Mittelwerte der Amplituden mit SE für die verwendeten Stimulushelligkeiten unter Berücksichtigung der verschiedenen Stimulusgrößen, $p < 0,0001$

3.4 Netzhautprofile

3.4.1 Netzhautquadranten

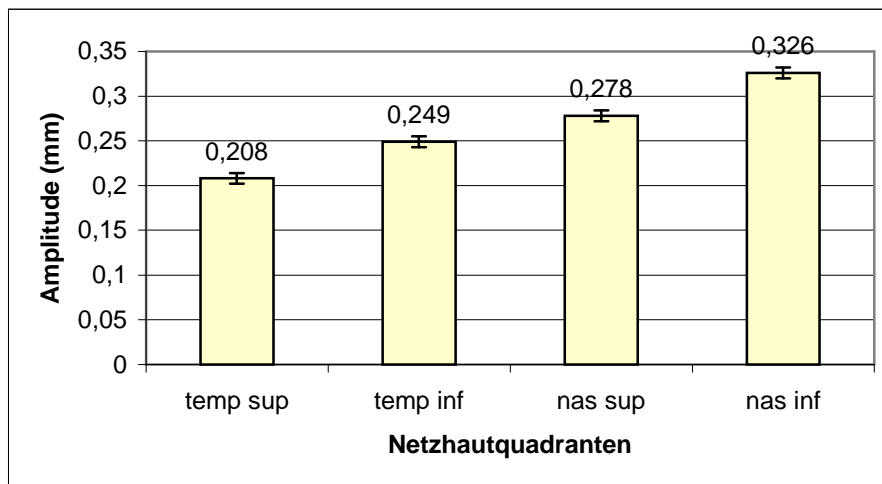


Abb. 3.14 Mittelwerte mit SE aller Amplituden für die unterschiedlichen Quadranten der Netzhaut, nas=nasal, temp=temporal, sup=superior, inf=inferior, $p < 0,05$

Für die Betrachtung der Netzhautquadranten wurden die entsprechenden Amplituden der Messorte zusammengefasst, auf den zentralen Stimulus wurde verzichtet. Hinsichtlich der Empfindlichkeit der Netzhautquadranten zeigte sich auch bei relativ kleinen Differenzen von 0,029-0,118mm zwischen den Quadranten ein signifikanter Unterschied bei durchgeführtem t-Test für verbundene Stichproben auf 5%-Niveau ($p < 0,05$). Am empfindlichsten reagierte der nasal-inferiore Quadrant, der temporal-superiore zeigte die schwächsten Amplituden.

Winkel der stärksten Empfindlichkeit

Analog zu dem empfindlichsten Quadranten im temporal-superioren Gesichtsfeld zeigte sich für das berechnete Modell ein Amplitudenmaximum der PLR bei einem Winkel von 148° ($\text{arc tan}(x/y)$ mit x-Komponente $= -0,003703$ und y-Komponente $= 0,0023165$).

3.4.2 Pupillometrische Gesichtsfeldprofile

Für die pupillomotorischen Gesichtsfeldprofile wurde für alle unterschiedlichen Stimuluskombinationen und beide Altersgruppen die Amplitudengröße an den 25 verschiedenen Stimulusorten errechnet und die dazwischenliegenden Flächen interpoliert, so dass ein zweidimensionales Profil des zentralen 20°-Gesichtsfeldes entsteht.

Die Gesichtsfeldprofile präsentieren sich analog der Abb. 3.14. Man beachte dabei die spiegelverkehrte Darstellung bzw. Nomenklatur aufgrund der Abbildungsverhältnisse der einfallenden Lichtreize auf der Netzhaut. Die Netzhautprofile und nachfolgend die Gesichtsfeldprofile sind dabei repräsentativ für das rechte Auge dargestellt. Bei durchgehend geringeren Amplituden für die Gesichtsfelder der älteren Probanden zeigt sich ein Maximum der Pupillenreaktionen zentral im Bereich der Fovea und im temporal-superioren Gesichtsfeld-Quadranten für alle Profile. Am schwächsten ist, ebenfalls durchgehend, der nasal-inferiore Gesichtsfeld-Quadrant entsprechend der Abb. 3.14. Die Höhe der Amplituden steigt mit größerem Stimulusdurchmesser und höherer Stimulusleuchtdichte an. Allerdings schwächer für die Gruppe der älteren Probanden. Zum besseren Vergleich der Unterschiede beider Altersgruppen zeigen Abb. 3.17 und Abb. 3.18 eine direkte Gegenüberstellung der Gesichtsfeldprofile unterteilt nach Stimulushelligkeiten.

Analog hierzu folgen in Abb. 3.19 und Abb. 3.20 dreidimensionale Gesichtsfeldprofile zur besseren Darstellung des Gefälles vom Zentrum zur Peripherie des zentralen 20°-Gesichtsfeldes. Dabei zeigt sich für die Gesichtsfelder der älteren Probanden ein flacheres Gesichtsfeldprofil. Der Abfall vom Zentrum zur Peripherie ist deutlich steiler für die Profile der jungen Probanden, gut ersichtlich durch den höher und steiler zulaufenden „Kegel“.

3.4.2.1 Gesichtsfeldprofile der Altersgruppe „jung“

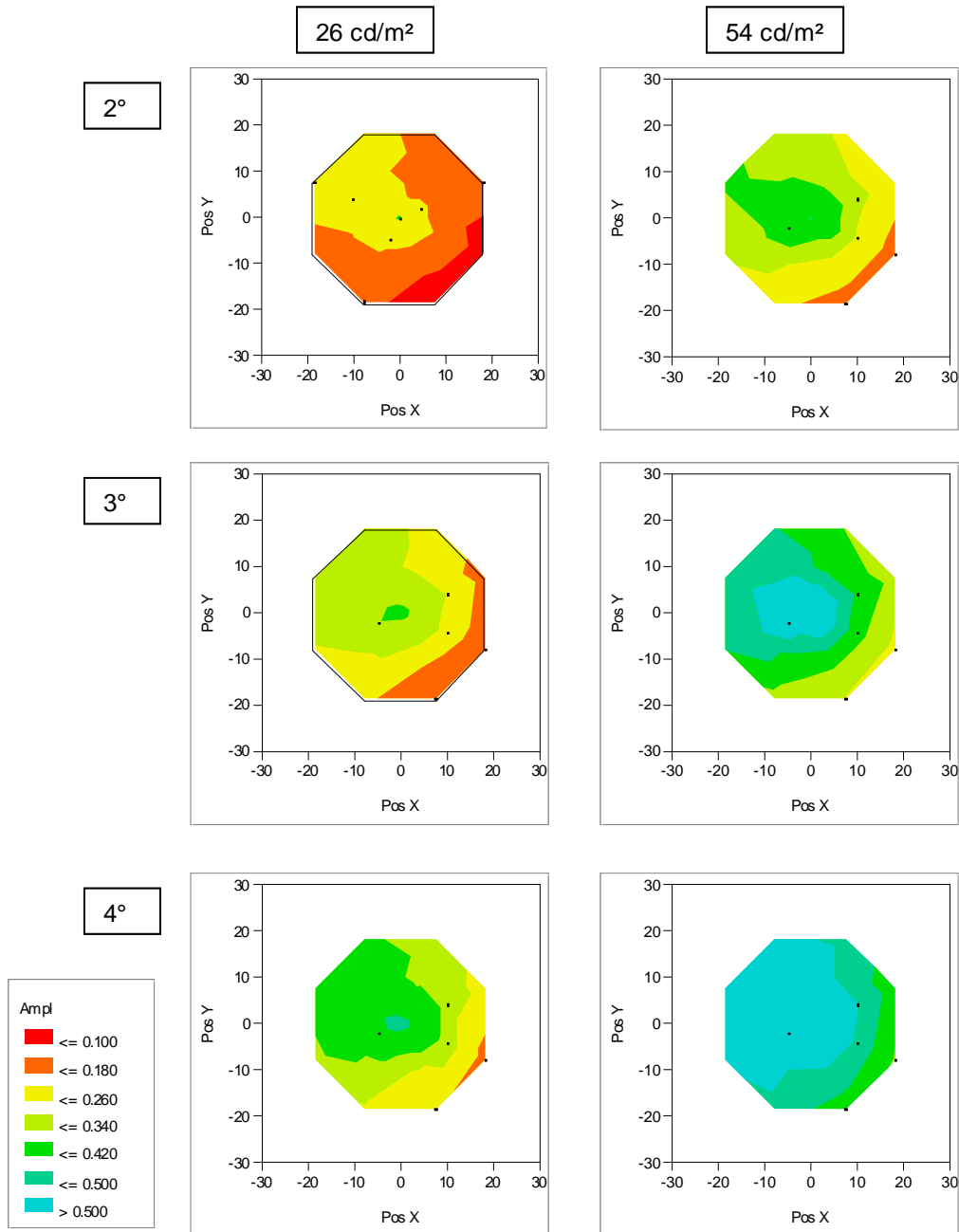


Abb. 3.15 Pupillometrische Gesichtsfeldprofile der Altersgruppe „jung“ repräsentativ für das rechte Auge. Die linke Seite eines Profils bildet den temporalen, die rechte Seite den nasalen Gesichtsfeldabschnitt ab (vgl. 3.4.2). Die linke Spalte zeigt die drei Profile bei 26 cd/m² Stimulusleuchtdichte, die rechte Spalte bei 54 cd/m². Von oben nach unten jeweils aufsteigender Stimulusdurchmesser von 2 bis 4 Grad

3.4.2.2 Gesichtsfeldprofile der Altersgruppe „alt“

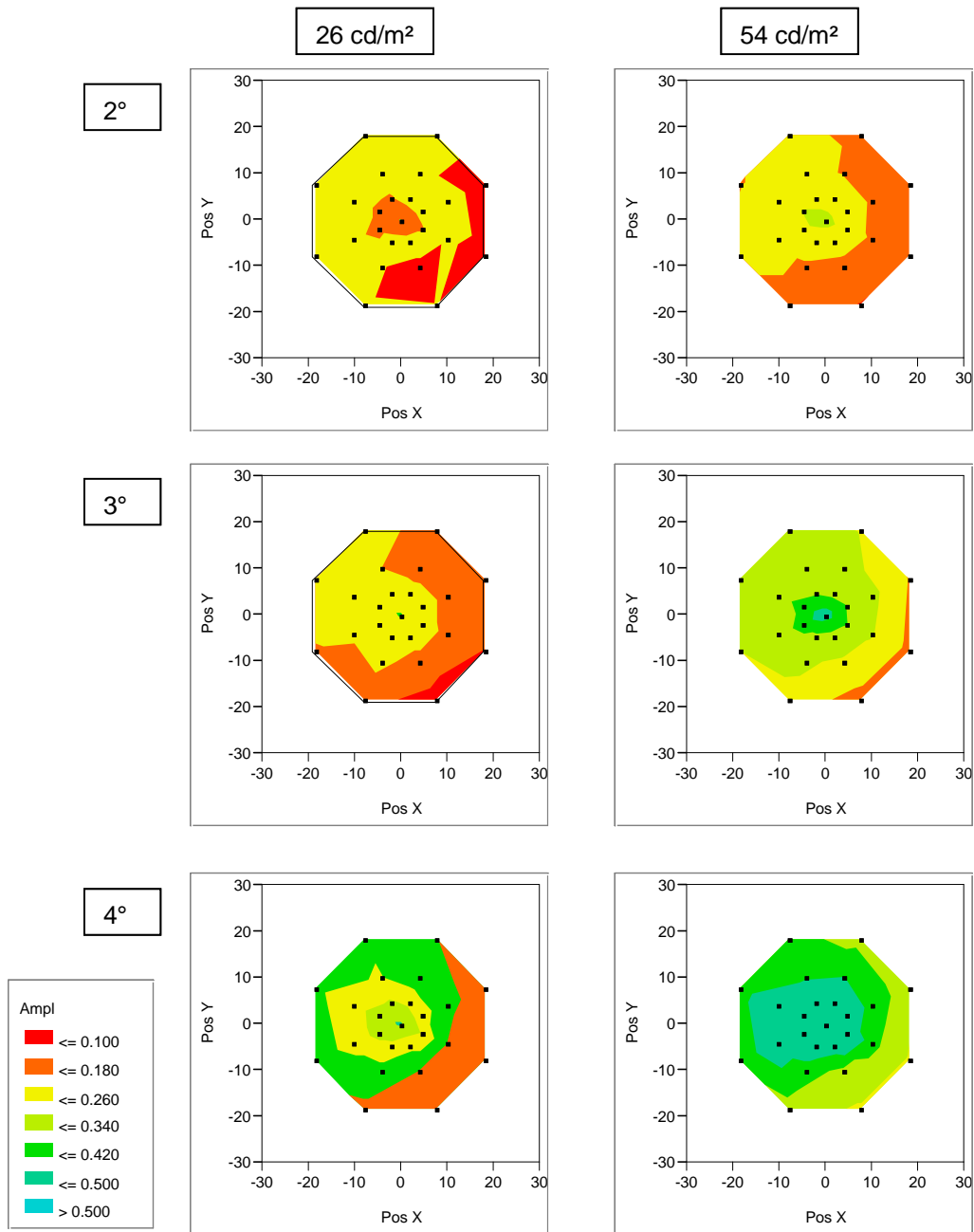


Abb. 3.16 Pupillometrische Gesichtsfeldprofile der Altersgruppe „alt“ repräsentativ für das rechte Auge. Die linke Seite eines Profils bildet den temporalen, die rechte Seite den nasalen Gesichtsfeldabschnitt ab (vgl. 3.4.2). Die linke Spalte zeigt die drei Profile bei 26 cd/m² Stimulusleuchtdichte, die rechte Spalte bei 54 cd/m². Von oben nach unten jeweils aufsteigender Stimulusdurchmesser von 2 bis 4 Grad

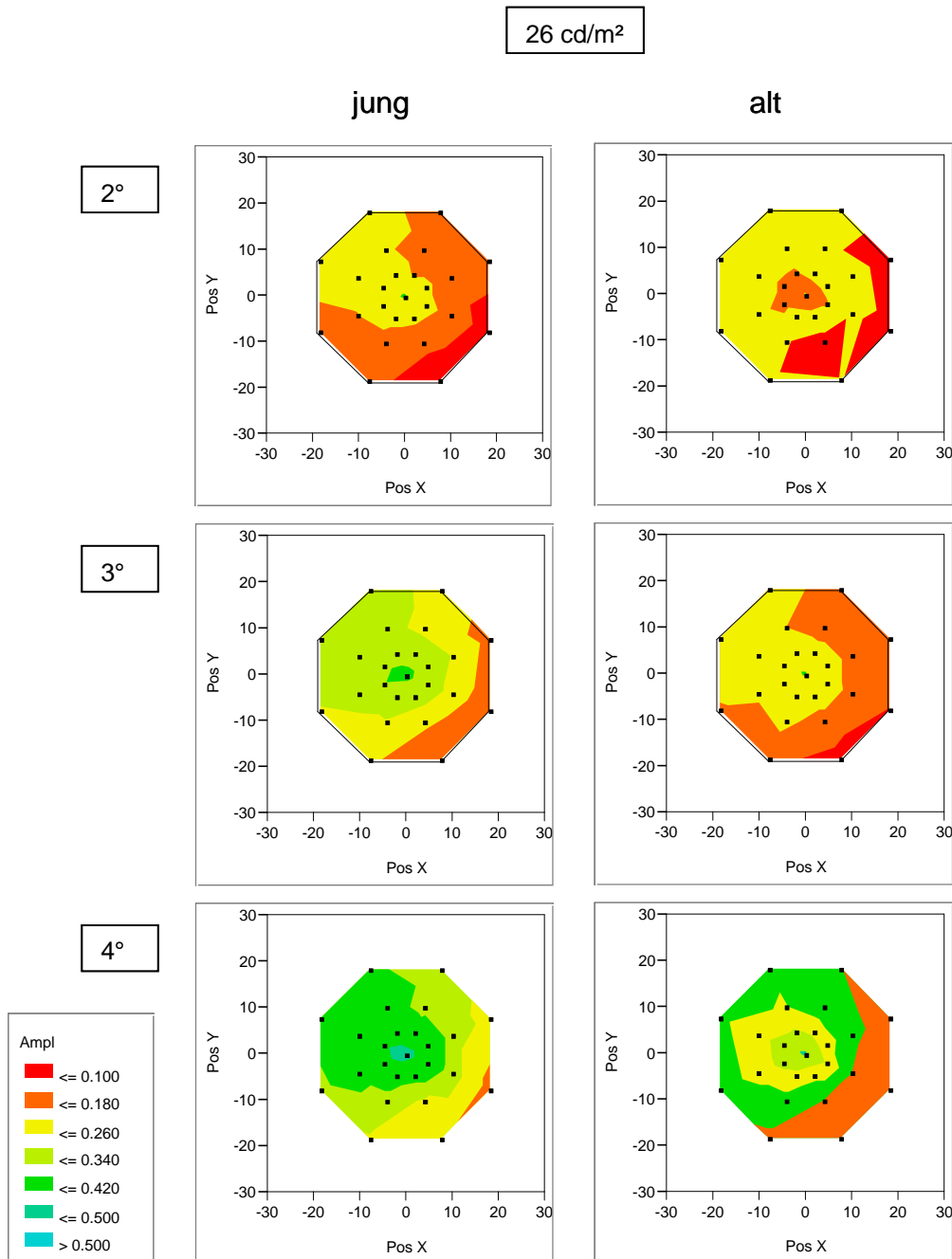
3.4.2.3 Gesichtsfeldprofile bei 26 cd/m²

Abb. 3.17 Pupillometrische Gesichtsfeldprofile beider Altersgruppen bei 26 cd/m² Stimulusleuchtdichte, die rechte Spalte zeigt dabei die älteren, die linke Spalte die jüngeren Probanden. Von oben nach unten jeweils aufsteigender Stimulusdurchmesser von 2 bis 4 Grad. Abbildung repräsentativ für das rechte Auge. Die linke Seite eines Profils bildet den temporalen, die rechte Seite den nasalen Gesichtsfeldabschnitt ab (vgl.3.4.2)

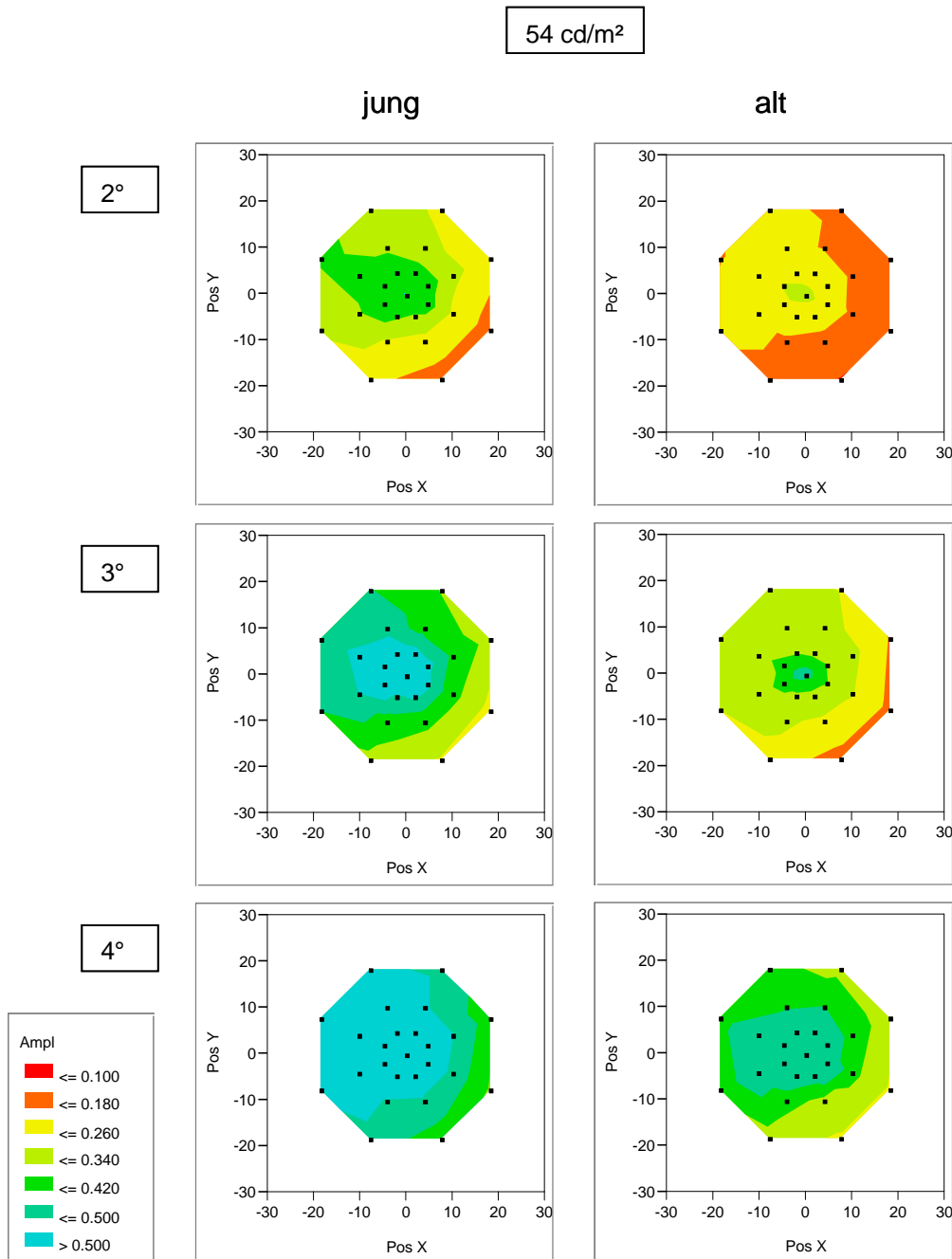
3.4.2.4 Gesichtsfeldprofile bei 54 cd/m²

Abb. 3.18 Pupillometrische Gesichtsfeldprofile beider Altersgruppen bei 54 cd/m² Stimulusleuchtdichte, die rechte Spalte zeigt dabei die älteren, die linke Spalte die jüngeren Probanden. Von oben nach unten jeweils aufsteigender Stimulusdurchmesser von 2 bis 4 Grad. Abbildung repräsentativ für das rechte Auge. Die linke Seite eines Profils bildet den temporalen, die rechte Seite den nasalen Gesichtsfeldabschnitt ab (vgl.3.4.2)

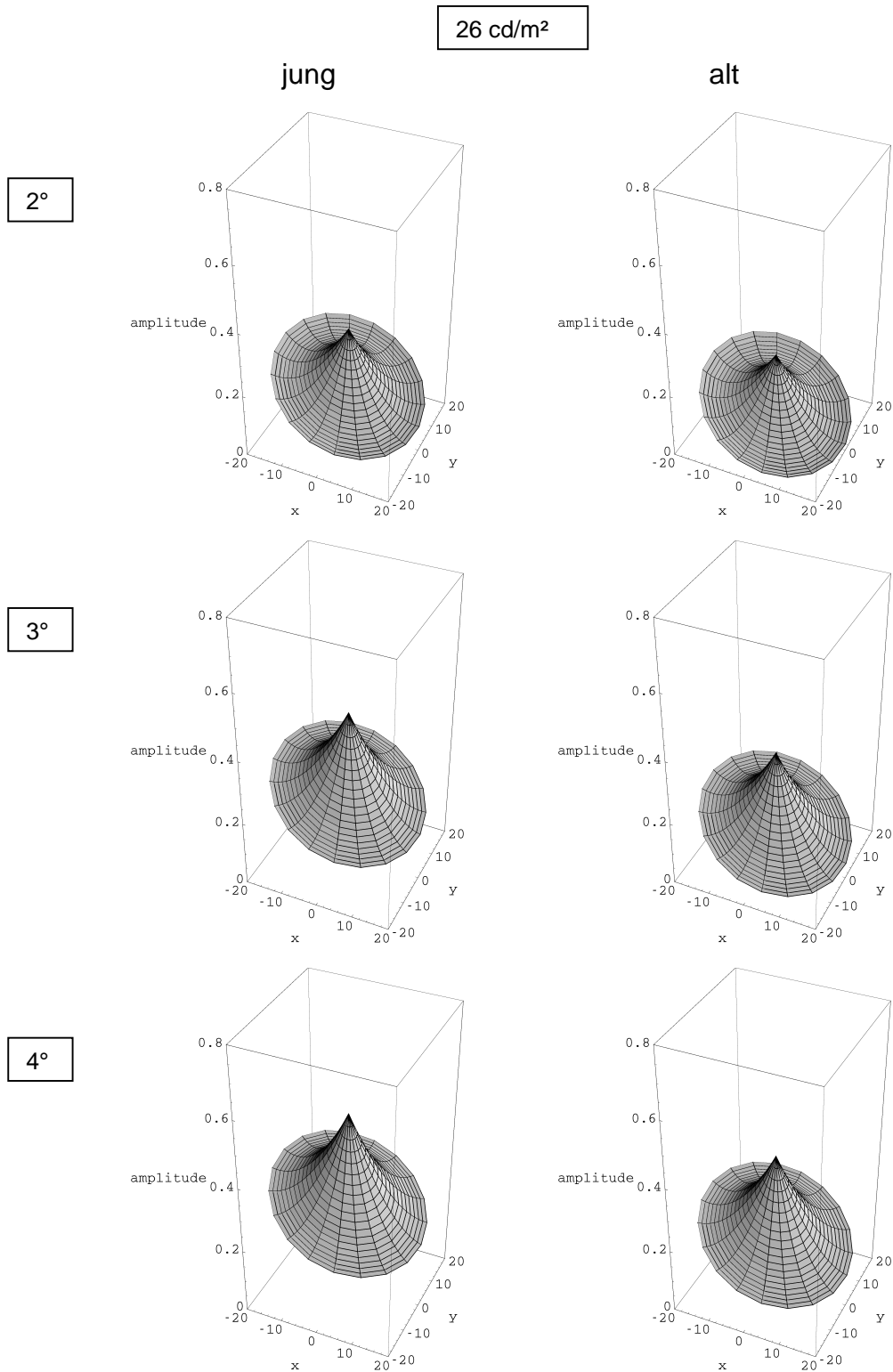
3.4.2.5 3D-Gesichtsfeldprofile bei 26 cd/m²

Abb. 3.19 3D-GF-Profil beider Altersgruppen bei 26 cd/m² mit ansteigender Stimulusgröße. Abbildung repräsentativ für das rechte Auge. Die linke Seite eines Profils bildet den temporalen, die rechte Seite den nasalen Gesichtsfeldabschnitt ab

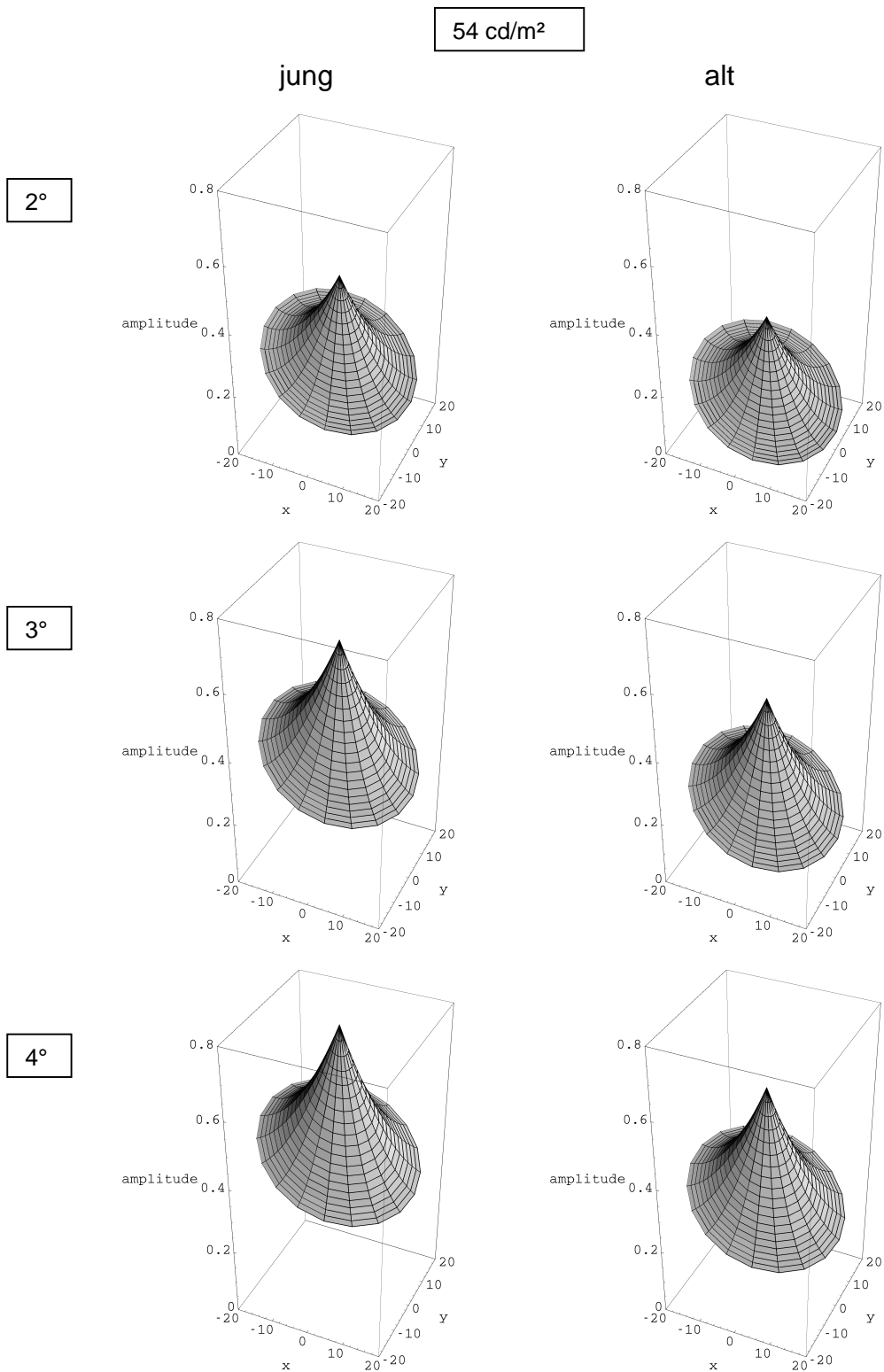
3.4.2.6 3D-Gesichtsfeldprofile bei 54 cd/m^2 

Abb. 3.20 3D-GF-Profil beider Altersgruppen bei 54 cd/m^2 mit ansteigender Stimulusgröße. Abbildung repräsentativ für das rechte Auge. Die linke Seite eines Profils bildet den temporalen, die rechte Seite den nasalen Gesichtsfeldabschnitt ab

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Mit steigender Stimulushelligkeit und Stimulusgröße zeigt sich für das gesamte gemessene Gesichtsfeld ein signifikanter Anstieg der PLR für beide untersuchte Altersgruppen. Ebenso zeigt sich mit einem Anstieg der Parameter ein signifikant steileres Gefälle von den zentralen zu den mehr peripher gelegenen Stimulationsorten. Für die ältere Probandengruppe sind dabei sämtliche PLR signifikant schwächer im gesamten gemessenen Bereich. Auch fällt das erwähnte Gefälle bei dieser Gruppe geringer aus, was die interpolierten dreidimensionalen Gesichtsfeldprofile zeigen (Abb. 3.19, Abb. 3.20). Fasst man die einzelnen Stimulationsorte in Quadranten zusammen, so ist das temporal superiore Gesichtsfeld am empfindlichsten und die PLR für das nasal inferiore Gesichtsfeld am schwächsten. Das gilt für beide Probandengruppen. Nach dem berechneten Modell ergibt sich so ein Empfindlichkeitsmaximum für das Gesichtsfeld bei einem Winkel von 148° (siehe 3.4.1), also im temporal superioren Quadranten.

4.2 Methodische Betrachtungen

4.2.1 Variabilität der Pupillenlichtreaktion

Sowohl inter- als auch intraindividuell besteht eine erhebliche Variabilität der PLR (Loewenfeld 1993).

4.2.1.1 Intraindividuelle Variabilität

Bei repetitiven Messungen der PLR mit gleichen Stimulusmodalitäten an einem Probanden, zeigen sich für die Amplituden Schwankungen um ein mittleres Reaktionsniveau (Loewenfeld 1993).

Aufgrund der großen Variabilität sind repetitive Messungen an jedem Messort für die verschiedenen Stimuluseigenschaften nötig. Wir boten den gleichen Stimulus 100 Mal hintereinander dar; in vier Sequenzen an je 25 Messorten. Um eine „Reflexermüdung“ zu vermeiden, die ab ca. 50 Wiederholungen und besonders bei längeren Darbietungszeiten (≥ 1 s) auftreten kann (Loewenfeld 1993), wurde nach zwei Sequenzen eine kurze Pause gemacht.

Auch bei unseren Messungen zeigte sich eine große intraindividuelle Variabilität der jeweils viermal am selben Messort ermittelten Pupillenreaktionen (vgl. Abb. 3.5).

Hauptursache der wechselnden Reaktivität der Pupille ist die physiologische Pupillenunruhe als Ausdruck der Rückkopplung des Pupillenregelkreises (Loewenfeld 1993). Bei konstanter Umgebungshelligkeit oszillieren dabei die Pupillen mit etwa 2-3 Hz wobei sich auch hier inter- und intraindividuell eine breite Variabilität zeigt (Miller 1985, Thompson 1987). Außer vom dynamischen Zusammenspiel des Vegetativum wird die Pupille über die EW und das Prätektum von inhibitorischen und erregenden Zentren des ZNS beeinflusst (vgl. 1.3).

Borgmann (1972a) führte das unterschiedliche Ausmaß der intra- und interindividuellen Variabilität der Kontraktionsamplitude auf den wechselnden Einfluss der einfallenden Lichtmenge durch verschiedene Ausgangsweiten der Pupille zurück, also auf eine Veränderung der retinalen Leuchtdichte in Abhängigkeit der PAW. Dieses dürfte bei uns nicht ursächlich sein, wurde doch im Gegensatz zu Borgmann keine Ganzfeldbeleuchtung sondern eine fokale, retinotopie Stimulation durchgeführt, bei der die dargebotene Reizdauer mit 200 ms unter der Latenzzeit der Pupillenkonstriktion lag. Dadurch erfolgte keine Reduktion der einfallenden Lichtmenge durch die Blendenwirkung der Pupille (vgl. 4.2.3).

4.2.1.2 Interindividuelle Variabilität

Eine starke interindividuelle Variabilität zeigt die Häufigkeitsverteilung (vgl. Abb. 3.1) sowie die breite Streuung der Reaktionsamplituden für die verschiedenen Probanden (vgl. Abb.3.6).

Auch von anderen Autoren durchgeführte Messungen der PLR zeigen eine große Variabilität der Kontraktionsamplitude im Probandenkollektiv (Ellis 1981, Kardon et al. 1991, Loewenfeld 1993), wobei die Variabilität der Reaktionen bei helleren Stimuli (550 cd/m^2) abnimmt (Ellis 1981). Verglichen mit unserer maximalen Stimulusleuchtdichte von 54 cd/m^2 und zentraler Reizdarbietung werden bei diesen relativ starken Leuchtdichten auch Kontraktionsamplituden um 2 mm erreicht. Dabei gerät man in einen Sättigungsbereich und die Amplitude nimmt auch bei erneuter Steigerung der Leuchtdichte nur noch wenig zu (Loewenfeld 1993). Bei engen Pupillen stößt man dabei zum einen auf die mechanischen Grenzen der Kontraktionsfähigkeit des Sphinkters, zum anderen sind Unterschiede in den verschiedenen Reizantworten nicht mehr auszumachen (Kardon et al. 1991).

Außer der physiologischen Variabilität besteht für die Netzhaut eine interindividuell unterschiedliche Zahl und Verteilung der Photorezeptoren (Curcio et al. 1990, Jonas et al. 1992) und Ganglienzellen (Curcio & Allen 1990). Entsprechend verschieden sind die Faserstärken des Sehnervs (Panda-Jonas et al. 1994). Ebenso finden sich Unterschiede in der Dichte des Pigmentepithels (Panda-Jonas et al. 1996), das für die Lichtempfindlichkeit und Funktion der Rezeptoren wesentlich ist. Die Menge an Melanin scheint dabei mit dem Ausmaß der chiasmalen Faserkreuzung zu korrelieren (Colello & Jeffery 1991, Jeffery 1997). Untersuchungen an von Albinismus betroffenen Personen haben dabei eine vermehrte, wohl spezifische Kreuzung von temporalen Fasern im Chiasma opticum gezeigt (Apkarian 1992). Außerdem hat ein Fehlen von Melanin während der Netzhautentwicklung, z. B. bei Personen mit Albinismus, eine geringere Anzahl an Stäbchen und

Ganglienzellen zur Folge sowie eine geringere Zelldichte der zentralen Netzhaut (Jeffery et al. 1997, Ilia & Jeffery 1996).

Auch bei anderen an der PLR beteiligte Strukturen ist eine morphologische und funktionelle Vielfalt wahrscheinlich (Kourouyan & Horton 1997).

4.2.2 Pupillenperimetrie

In den letzten Jahren wurden verschiedene Apparaturen entwickelt, um videogestützte Pupillenperimetrien durchzuführen. Dabei wird ein Videopupillograph oder eine Infrarot-Kamera an herkömmliche automatische Perimeter angeschlossen, wie dem „Octopus 2000“ (Alexandridis & Krastel 1989), dem „Humphrey Field Analyzer“ (Kardon et al. 1991) oder dem „Octopus 1-2-3“ (Turtschi et al. 1995). Zumeist werden unserer Studie vergleichbare Stimulusgrößen von Goldmann V ($1,72^\circ$) bis zu 3° verwendet, ebenso Stimuluszeiten von 100-200 ms. Die Hintergrundleuchtdichten liegt mit Werten um 1 cd/m^2 ebenfalls im mesopischen Bereich. Bei Probemessungen mit stärkerer Hintergrundleuchtdichte (ca. 10 cd/m^2) ist die PAW der Probanden teilweise zu gering, um verlässliche Pupillenantworten auszuwerten (Kardon et al. 1991, Turtschi et al. 1995). Zum Großteil werden bei der Reizdarbietung viel hellere Stimuli benutzt, z.B. 10 dB ($=100 \text{ cd/m}^2$), was auch mehr Streulicht erzeugt. Kleine Reize müssen jedoch relativ hell sein, um überschwellig eine Pupillenantwort hervorzurufen. Es besteht also stets die Schwierigkeit überschwellig zu stimulieren, aber möglichst wenig Streulicht zu erzeugen. Auch liegen pupillomotorische Schwelle und Streulichtschwelle oft nah beisammen (Wilhelm 1996). Unsere Stimuli von maximal 54 cd/m^2 scheinen hinsichtlich der Streulichtgefahr ein günstiger Kompromiss zu sein. Bei hoher Schwelle erscheint eher eine Erhöhung der Reizgröße von 2° auf 3° oder 4° sinnvoll, anstatt die Leuchtdichte zu erhöhen. Erfahrungen mit der Pupillenperimetrie haben gezeigt, dass für die PLR eine größere räumliche Summation in der Netzhaut stattfindet als für visuelle Eindrücke (Loewenfeld 1993, Kardon et al. 1995) und sich so ein Raster mit weniger und größeren

Stimuli empfiehlt. Ein zu enges Prüfraster kann eher zu Ungenauigkeiten mit überlappender Stimulation der rezeptiven Felder führen, da Streulicht bis zu einem gewissen Umkreis wirksam ist (Wilhelm 1996).

Unsere Messapparatur beruht auf der Einstellung und Erfahrung aus einer vorangegangenen Studie (Schmid 1998), wobei die Messorte und teilweise auch die Stimuluseigenschaften, modifiziert wurden.

Das Raster unserer 25 perimetrischen Prüfpunkte (Abb. 2.2) - strenggenommen handelt es sich hier um eine Kampimetrie (Dannheim 1995) - ist im Vergleich zu den oben genannten modifizierten Perimetriegeräten, die ein der Lichtsinperimetrie ähnliches Punkteraster aufweisen, relativ grob, obwohl der „Octopus 2000“ auch nur 12 Reizorte testet. Das jedoch vorrangig im Hinblick auf die Messdauer und eine mögliche Ermüdung der Probanden. Es handelt sich hierbei um eine Schwellenbestimmung, bei welcher der Untersucher eine Taste als Signal drückt, wenn er meint ein Pupillogramm gesehen zu haben.

Unsere Stimulusbedingungen mit wiederholtem Abrufen einzelner Prüfpunkte und verschiedenen Intensitäten, Größen und größerem Raster sind somit für eine orientierende Prüfung des Netzhautprofils geeignet. Durch Zusammenfassen einzelner Messpunkte sind Aussagen über die Sensitivität einzelner Quadranten oder Vergleiche zwischen Mitte und Peripherie (innerhalb des 20° Gesichtsfeldes) der Netzhaut mit unserer Methode möglich.

4.2.3 Probandenbedingte Fehlerquellen

Die Pupillenausgangswerte (PAW) ist für die Stimulation im zentralen 20° Gesichtsfeld mit Lichtreizen unserer Größe nicht von Bedeutung, da auch bei kleiner PAW noch punktförmig retinotop beleuchtet werden kann. Ebenso besteht kein Einfluss auf die einfallende Lichtmenge, wie er für Ganzfeldbeleuchtungen beschrieben wird (Borgmann 1972a). Allerdings sind Publikationen über den Einfluss der Pupillenweite auf die Lichtunterschieds-Empfindlichkeit (LUE), und damit auch auf die pupillomotorische Schwelle, widersprüchlich. Wahrscheinlich liegt die Schwelle bei Miosis aufgrund retinaler

Adaptationsvorgänge und besserer Abbildung der Reizpunkte niedriger (Lindenmuth et al. 1990). Jedoch wird auch bei einer pharmakologisch induzierten Mydriasis ein Anstieg der Netzhautsensitivität beobachtet und die Schwelle der Lichtsinnperimetrie geringer. Die Schwellenabsenkung bezieht sich dabei vor allem auf das periphere Gesichtsfeld zwischen 20° und 30 ° im Vergleich mit dem zentralen 20° Gesichtsfeld (Park & Yo un 1994), ist aber vermutlich ohne klinische Konsequenz (Kudrna et al. 1995).

Wichtig für die Messung ist, dass die Probanden nicht müde sind. Bei großer Müdigkeit wird die Pupillenreaktion von sogenannten Ermüdungswellen überlagert (Yoss et al. 1970, Wilhelm B et al. 1999, Warga 2002). Zudem fällt es müden Probanden schwerer, das Auge offen zu halten und die Fixationsfähigkeit leidet. Weiterhin hat Müdigkeit eine mangelhafte Produktion des Tränenfilms zur Folge und somit eine schlechtere Abbildung des Auges mittels des bildverarbeitenden System. Das kann wiederum zu Fehlern bei der Aufzeichnung der Pupillenreaktion führen. Ein trockenes, brennendes Auge führt auch zu vermehrten Blinzelartefakten.

Bei Müdigkeit nimmt die zentrale Inhibition der EW ab, was engere Pupillen und ausgiebigere Lichtreaktionen zur Folge hat (Loewenfeld 1993). Weiter hat sich ein Anstieg der Latenzzeiten der PLR nach Schlafentzug gezeigt (Krichmar et al. 1997). Zudem können messtechnische Probleme bei der Aufzeichnung und Auswertung der PLR entstehen.

Der große Vorteil der Pupillenperimetrie als objektive Untersuchungsmethode (verglichen etwa mit der Lichtsinnperimetrie) besteht darin, dass außer der Fixation keinerlei Mitarbeit des Patienten erforderlich ist. Konzentrationsschwierigkeiten bei Ermüdung kommen somit nicht zum Tragen. Indessen ermüdet die PLR wohl schneller als die Lichtreiz-Diskrimination (Alexandridis & Krastel 1989), wobei hierzu sehr viele repetitive Reize nötig sind (Loewenfeld 1993). Daher erfordert die Pupillographie eine kürzere Untersuchungsdauer und gegebenenfalls Pausen (siehe 4.2.1). Kaffeetrinken (in gewohntem Ausmaß) vor den Untersuchungen war erwünscht, da Koffein

die Aufmerksamkeit verstärkt und bei den von uns dargebotenen Stimuli zu geringerer Variabilität der PLR führen soll (Moore & Kardon 1994).

Unerwünschte Pupillenverengung durch Akkommodation auf den Fixationspunkt (Naheinstellungsreaktion) konnte ausgeschlossen werden, wenn im Pupillogramm ein Plateau der Ausgangsweite vor dem Einsetzen der Kontraktion bestand (vgl. 2.2.5). Durch Ruhen des Auges auf dem Fixationspunkt war die Beeinflussung der Pupillenweite während der Messung durch eine Nahreaktion ohnehin sehr unwahrscheinlich.

In unserer Messapparatur war kein Platz für vorgeschaltete Gläser, weshalb ohne Korrektur gemessen wurde. Die Refraktionsfehler unserer Probanden hatten keine nachteilige Auswirkung auf die Fixation. Zu Auswirkungen von Refraktionsanomalien auf die normale Lichtsinperimetrie gibt es zahlreiche Untersuchungen. Theoretisch sollte eine unkorrigierte Refraktionsanomalie die LUE vermindern, da die Prüfpunkte unscharf abgebildet werden und damit kontrastärmer sind. Das dürfte jedoch nur für sehr kleine Prüfpunkte ($<0,5^\circ$) bei der Lichtsinperimetrie gelten (Wilhelm 2003). Allerdings scheint im zentralen 21° Gesichtsfeld eine unkorrigierte Refraktionsanomalie keinen Abfall der LUE zu bewirken (Henson & Morris 1993) und auch in mehr peripher gelegenen Netzhautarealen (30°) erwiesen sich zumindest relativ große Stimuli ($1,6^\circ$) als unproblematisch (Anderson et al. 2001). Für das periphere Gesichtsfeld (30° - 50°) wurde ein signifikanter Schwellenanstieg und somit Abfall der LUE bei Probanden mit Refraktionsfehlern gefunden (Koller et al. 2001). Dieser Sensitivitätsverlust ist jedoch auch mit entsprechender Refraktionskorrektur (Brille oder Kontaktlinsen) bei mittlerer bis starker Myopie nicht zu korrigieren (Aung et al. 2001) und somit wohl nicht optisch sondern retinal bedingt. Für die Parameter der PLR sind keine signifikanten Differenzen bei emmetropen und myopen Personen gefunden worden (Borgmann 1972b).

Mit unserer Reizdarbietung im zentralen Gesichtsfeld, den entsprechenden Stimuluseigenschaften und den Ausschlusskriterien (vgl. 2.1) waren keine Nachteile bei den Messungen zu erwarten.

Bei den meisten Probanden wurde das linke Auge gemessen. Es sind keine Unterschiede in Bezug auf die Amplituden der Pupillenreaktion zwischen linkem und rechtem Auge zu erwarten (Hong et al. 2001). Nur wenige Probanden wurden am rechten Auge gemessen, so hatte beispielsweise ein Proband links eine Hornhautnarbe nach Fremdkörperverletzung. Durch den Auswertungsmodus wurden die rechten Augen in linke transformiert (vgl. 2.2.6). Auch wurden bei der Voruntersuchung keine signifikanten Anisokorien festgestellt und so waren intraindividuell keine Unterschiede bei der PAW zu erwarten.

Die Fixationskontrolle des Probandenauges erfolgte während der Messung direkt durch den Untersucher an einem gesonderten Monitor (Abb. 2.1). Vor Beginn der eigentlichen Aufzeichnung wurden Probestimuli dargeboten, damit sich der Proband mit dem Ablauf der Messung vertraut machen konnte und der Untersucher etwaige Unklarheiten im Ablauf detailliert erklären konnte.

4.2.4 Messung und Auswertung

4.2.4.1 Messapparatur

Der Winkel zwischen der Achse Auge-Fixationspunkt und der Achse Auge-Kamera ist bei nicht exakter Ausrichtung der Kopfposition des Probanden natürlich leicht unterschiedlich zwischen den einzelnen Probanden und gemessenen Augen. Durch die Parallaxe zwischen optischer Achse des Auges und optischer Achse der Kamera kann das Pupillenbild perspektivisch verzerrt werden. Geringe Augenbewegungen können so Pupillenbewegungen vortäuschen. Dies könnte die Messung und Auswertung der Lichtreaktion beeinflussen was Ausgangsweite oder Kontraktionsamplitude angeht. Dieser mögliche Fehler durch die unterschiedlichen Winkel zwischen Kamera und Auge ist bei einem Abstand Kamera-Auge von 1 m und einem Augenabstand von 6-7 cm mit weniger als 1 ‰ allerdings zu vernachlässigen.

4.2.4.2 Auswertung der PLR

Durch Mehrfachmessungen (4 x) der PLR an jedem Messort wurde versucht, zufällige Pupillenbewegungen zu relativieren und trotz möglicher Blinzelartefakte noch mindestens drei verwertbare Pupillogramme je Messort aufzuzeichnen.

Die Bildwandlerkarte war mit 25 Hz getaktet, der Pupillendurchmesser wurde damit alle 40 ms ermittelt und so eine ausreichende Anzahl Messpunkte für die Auswertung der PLR ermittelt, sofern die Auswertungskriterien erfüllt waren (siehe 2.2.5).

Die räumliche Auflösung von 0,05 mm lieferte dabei ausreichend genaue Ergebnisse hinsichtlich der Kontraktionsamplitude.

4.2.5 Parameter

4.2.5.1 Amplitude

Sowohl die Amplituden der PLR als auch die PAW werden von zahlreichen extrinsischen und intrinsischen Faktoren modifiziert. Für die Amplitude stellen die Stimuluseigenschaften (Dauer, Größe und Intensität) den stärksten extrinsische Einfluss dar (Wilhelm H et al.1999). Der retinale Adaptationszustand als extrinsischer Faktor nimmt großen Einfluss sowohl auf die PAW als auch auf die Amplitude. Ein dunkeladaptiertes Auge reagiert viel stärker auf Lichtreize als ein helladaptiertes Auge (Loewenfeld 1993).

Die Kontraktionsamplitude der PLR ist bei überschwelligen Reizen ein sensitiver Parameter und zeigt eine starke Abhängigkeit von der Stimulusintensität. Dabei führt ein hellerer Stimulus auch zu einer stärkeren Pupillenkonstriktion. Außer für sehr schwache und sehr helle Lichtreize bewegt sich die Beziehung zwischen dem Logarithmus der Stimulusintensität und der Kontraktionsamplitude in einem annähernd linearen Bereich. Die pupillomotorische Schwelle weist dabei ebenso wie die Amplitude eine interindividuelle Variabilität auf (Alexandridis 1971, Wilhelm H et al. 1999). Mit

unseren Stimulushelligkeiten (vgl. 2.2.2) stellt die Amplitude einen sensitiven und aussagekräftigen Parameter dar.

4.2.5.2 Pupillenausgangsweite (PAW)

Die PAW erlaubt Rückschlüsse auf die Verhältnisse zwischen den sympathischen und parasympathischen Komponenten des autonomen Nervensystems (vgl. 1.1.2) und beeinflusst als Ausgangsweite vor der PLR die anschließende Kontraktionsamplitude. Der psychische Zustand des Probanden (z. B. Angst, Erregung, Müdigkeit) als intrinsischer Einfluss ist dabei nicht zu unterschätzen und schwer kontrollierbar. Stress führt beispielsweise über den Sympathikus zu einer Pupillendilatation und verkleinert die Kontraktionsamplitude. Eintretende Müdigkeit reduziert einerseits die PAW und kann weiterhin durch auftretende Schläfrigkeitwellen (Wilhelm et al. 1998) die PLR beeinflussen. Andererseits wird durch eine Abnahme der zentralen Hemmung bei sinkendem Vigilanzniveau die Kontraktion erleichtert und somit die Amplitude erhöht sein. Diese Einflüsse könnten sich demnach neutralisieren.

Mit zunehmendem Alter sinkt außerdem die durchschnittliche PAW (um 0,4 mm/Dekade, Loewenfeld 1993) wohingegen die Reaktionsamplitude weit weniger altersabhängig ist und erst um das 60 Lebensjahr beginnt abzusinken (Borgmann 1972a, Loewenfeld 1979). Durch unsere Messbedingungen (siehe 2.1.2) wurde versucht, einflussnehmende Faktoren bestmöglich zu kontrollieren. Der Untersuchungsraum war sehr gut gegen äußere Einflüsse, wie plötzlichen Lärm oder ähnliche Störfaktoren, abgeschirmt, alle Probanden wurden für den gleichen Zeitraum von 10 Minuten dunkeladaptiert und ausführlich über den Messablauf instruiert. Durch leise Hintergrundmusik und Kaffeetrinken in gewohntem Ausmaß wurde versucht, ein möglichst gleichbleibendes Vigilanzniveau zu garantieren.

4.3 Beurteilung der Ergebnisse

4.3.1 Modell-Ergebnisse

Für die berechneten Modellergebnisse (siehe 2.2.6, 3.1.3) ergab sich durchgehend ein hohes Signifikanzniveau.

Zusammenfassend zeigt sich dabei: sowohl ein Anstieg der Stimulushelligkeiten als auch -größen führt zu einer signifikant stärkeren PLR bei beiden Altersgruppen. Allerdings findet sich für die älteren Probanden eine im gesamten gemessenen Bereich kleinere PLR verglichen mit der jungen Gruppe. Man sieht weiterhin, dass höhere Stimulushelligkeiten und -größen zu einem steileren Netzhautprofil mit relativ größeren Differenzen zwischen Zentrum und Peripherie führen - auch hier signifikant deutlicher für die Gruppe der jungen Probanden.

4.3.2 Pupillenausgangsweite (PAW)

Die ermittelten PAW lagen zwischen 1,79 und 7,54 mm (siehe 3.2.1) und umfassen damit nahezu den gesamten möglichen Bereich der Pupillengröße von ca. 1,5 - 8 mm (Alexandridis 1982, Wilhelm 1991). Als Ausgangsweite vor der PLR beeinflusst die PAW die anschließende Kontraktionsamplitude. Die Pupillengröße wird mechanisch durch die beiden antagonistischen Muskeln Sphinkter und Dilatator hergestellt und von unterschiedlichen Faktoren modifiziert. Modulierende Einflüsse sind dabei die retinale Beleuchtungsstärke bzw. der Lichteinfall (Wyatt & Musselmann 1981), der Akkommodationszustand des Auges (Koch et al. 1991), verschiedene psychosensorische Bedingungen (Wilhelm H et al. 1999) und die Altersabhängigkeit der Pupillenweite (Loewenfeld 1979).

Über die physiologische Pupillenweite sind in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben gemacht worden, vor allem weil unterschiedliche Untersuchungsbedingungen (Messungen bei verschiedenen Hintergrundleuchtdichten, Dunkelmessungen etc.) vorlagen, die zusätzlich oft nicht

kontrolliert waren (Loewenfeld 1993). Des Weiteren besteht für die PAW eine große inter- und intraindividuelle Variabilität (siehe 1.1.2, 3.2), selbst unter konstanten Untersuchungsbedingungen, die aber mit ansteigender Umgebungshelligkeit abnimmt (Winn et al. 1994). Die Arbeitsgruppe um Irene Loewenfeld führte in den Jahren 1969-1972 entsprechende Untersuchungen an über 1400 Probanden durch. Dabei wurde der Pupillendurchmesser in Dunkelmessungen ermittelt. Es fand sich eine annähernd lineare Abnahme der Pupillendurchmesser um 0,4 mm/Dekade zwischen dem 20. bis 60. Lebensjahr (Loewenfeld 1979). Auch unsere Studie zeigt dieses Ergebnis mit einer Abnahme um ca. 0,36 mm/Dekade (3.2.2), wobei unsere Werte nicht in vollständiger Dunkelheit, sondern unter mesopischen Bedingungen bei 1 cd/m² Hintergrundleuchtdichte ermittelt wurden und deshalb womöglich etwas kleiner sind.

4.3.2.1 Altersabhängigkeit der PAW

Für die Abnahme des Pupillendurchmessers mit zunehmendem Lebensalter sind vor allem zwei Mechanismen verantwortlich (vgl. Einleitung, 1.3): zum einen eine Abnahme der mesenzephalen Hemmung des parasympathisch innervierten Sphinkter-Muskels (Loewenfeld 1993), zum anderen eine Abnahme der sympathischen diencephalen Aktivität (Korczyński 1976, Wilhelm 1991). Eine vermehrte Iris-Rigidität oder -Atrophie spielt erst jenseits des 70. Lebensjahres eine Rolle (Loewenfeld 1979). Auch scheint keine Atrophie des Dilator-Muskels relativ zum Sphinkter als Ursache vorzuliegen, was pharmakologische Untersuchungen gezeigt haben (Lange 1954).

4.3.3 Netzhautsensitivität: Amplituden

4.3.3.1 Alterseinfluss, PAW und Alter

Betrachtet man die PLR getrennt für beide Altersgruppen, so zeigt sich eine signifikant höhere Kontraktionsamplitude für die jüngeren Probanden (siehe 3.3.2).

Die Abnahme der Kontraktionsamplitude mit höherem Lebensalter soll hier in Zusammenhang mit der kleineren Pupillengröße bzw. PAW betrachtet werden. Allerdings scheint die PLR weit weniger von der PAW abhängig zu sein, als die Ergebnisse vermuten lassen. So folgte bei Untersuchungen von Borgmann (1972a) die Lichtreaktion im Gegensatz zur Grundweite der Pupille keiner altersabhängigen Kurve. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Loewenfeld (1973) beschrieben. Weitere Untersuchungen von Loewenfeld (1979) zeigten zwar für helle und lange Lichtreize eine Abhängigkeit der Amplituden von der jeweiligen Pupillenweite, jedoch nicht für schwächere und kurze Stimulation. (Unsere dargebotenen Lichtreize lagen dabei sowohl von der Helligkeit als auch von der Dauer noch deutlich unter denen von Loewenfeld.) Bei letzterer verlaufen die durchschnittlichen Amplituden nahezu gleich, bis nach dem 60. Lebensjahr die Amplituden ebenso wie die PAW zurückgehen. Dabei ist zu beachten, dass die ermittelte PLR auf schwache Stimulation um 1 mm lag, verglichen mit ≥ 2 mm Amplitude auf sehr starke Stimulation. So scheint bis zu einer gewissen Amplitudengröße eine kleine PAW keinen Einfluss auf relativ schwache Kontraktionsamplituden zu haben, da sich die Iris noch in ihrem mechanisch linearen Bereich bewegt (Newsome & Loewenfeld 1971, Heth & Kardon 1994).

Es zeigten sich bei unseren Messungen hoch signifikante Unterschiede ($p < 0,0026$) in den Kontraktionsamplituden beider Altersgruppen von durchschnittlich 0,12 mm (Abb. 3.6, Abb. 3.7).

4.3.3.2 PAW und Amplitude

Ein Anstieg der Kontraktionsamplituden zeigte sich sowohl für eine größere PAW als auch bei den jüngeren Probanden. Da die jüngeren Probanden ebenfalls über eine größere PAW verfügen und stärkere PLR zeigen, stellt sich nun die Frage, ob deren stärkere PLR nur durch eine größere PAW bedingt ist, oder ob die Amplituden in der jüngere Altersgruppe prinzipiell größer sind als in der älteren Altersgruppe?

Loewenfeld (1979) und Borgmann (1972a) fanden in ihren Untersuchungen, wie bereits erwähnt, keine Altersabhängigkeit der Lichtreaktion, wobei Loewenfeld bei den über 60-jährigen durchaus einen Abfall der PLR feststellte. Im Gegensatz zu unseren Untersuchungen wurden bei den erwähnten Autoren stärkere Stimuli verwendet.

4.3.4 Einfluss der Stimulusmodalitäten

4.3.4.1 Stimulushelligkeit

Der Anstieg der Stimulushelligkeit hat erwartungsgemäß auch einen hoch signifikanten Anstieg der Reaktionsamplitude zur Folge (siehe 3.3.4).

Wie Abb. 3.9 gezeigt hat, erfolgt der Anstieg der Amplituden bei einem Anstieg der Stimulushelligkeit von 26 cd/m² auf 54 cd/m² nicht linear zum Logarithmus der Stimulusintensität. Wir befinden uns mit unseren Leuchtdichten (26 cd/m² und 54 cd/m²) demnach noch unter dem linearen Bereich der PLR, also schwelennah. Der Anstieg von 26 auf 54 cd/m² entspricht dabei etwa einer Verdopplung der Intensität. Folglich müsste bei einer Steigerung im linearen Bereich und direkter Proportionalität der Amplitude der PLR zum Logarithmus der Stimulusintensitäten (vgl. 1.2.3.2) bei Verdopplung der Intensität und logarithmischer Berechnung die Amplitude um etwa den Faktor 1,3 (entsprechend $\log_{10} + \log_2$) ansteigen. Das ist hier jedoch nicht gegeben.

Trotz Stimulation im schwelennahen Bereich unterhalb des Proportionalitätsbereiches erhielten wir ausreichend große und reproduzierbare PLR. Der Vorteil der schwelennahen Lichtreizdarbietung liegt in der Minimierung der Streulichtgefahr (vgl. 1.6), denn Streulicht kann eine lokale Antwort vortäuschen (Wilhelm H et al. 1999) obwohl in Wirklichkeit gar nicht mehr retinotop stimuliert wurde.

Da im nichtlinearen Bereich der Pupillenreaktion stimuliert wird, schränkt dies natürlich die Möglichkeit ein, von der Amplitude ganz genau auf die retinale Empfindlichkeit zu schließen. Ideal wäre es natürlich sagen zu können, dass eine Amplitudenminderung von z.B. 0,3 auf 0,15 mm einer logarithmischen

Stufe der Lichtempfindlichkeit der Netzhaut entspricht. Dies ist allerdings nur mit Vorbehalt möglich.

Sehr viel besser korrelieren die Ergebnisse mit der theoretischen Voraussage, wenn man die Größe der Stimuli zugrunde legt. Bezieht man sich auf das *Pipersche Gesetz* (siehe 1.2.3.1, für große Reize ist die Schwellenleuchtdichte dem Reizdurchmesser umgekehrt proportional), so stimmen die Ergebnisse fast exakt mit der Voraussage überein. Wendet man das *Riccocche Gesetz* an (siehe 1.2.3.1, für kleine Reize ist die gerade überschwellige Reizintensität umgekehrt proportional der Reizfläche), übertreffen die Ergebnisse die Voraussage. Für Reize dieser Größe kann das Pipersche Gesetz aber durchaus schon gelten.

Da nun bei Betrachtung der unterschiedlichen Stimulushelligkeiten die Amplitude deutlich stärker ansteigt, als man es erwarten würde, bei Betrachtung der Stimulusgröße das Pupillenverhalten fast genau dem Piperschen Gesetz folgt, so lässt dies nur einen Schluss zu: Streulicht scheint selbst bei diesen schwachen Stimuli eine Rolle zu spielen. Bei Verdoppelung der Stimulusleuchtdichte werden anscheinend nicht nur die Ganglienzellen der gereizten rezeptiven Felder erregt. Es muss angenommen werden, dass durch Streulicht zusätzlich Ganglienzellen umgebender rezeptiver Felder aktiviert werden.

4.3.4.2 Stimulusgröße

Ein Anheben der Stimulusgröße zeigt ebenfalls den zu erwartenden Anstieg, hoch signifikant für die aufgezeichneten Pupillenreaktionen (siehe 3.3.4).

Dabei wurden die ersten beiden Stimulusdurchmesser von 2° und 3° aufgrund von früheren Untersuchungen mit der verwendeten Messapparatur gewählt (siehe 2.2.2, Schmid 1998). Der kleinste verwendete Stimulus mit 2° entspricht dabei annähernd dem oft verwendeten Goldmann V Standard-Stimulus von $1,72^\circ$. Kleinere Stimuli erscheinen wenig sinnvoll. So ist bei dunkeladaptierten Augen, wie sie auch bei unseren Untersuchungen nach Dunkeladaptation im mesopischen Bereich vorliegen, eine Ausweitung der rezeptiven Felder retinaler

Ganglienzellen für die Vermittlung der PLR anzunehmen, wobei allerdings genaue Daten hierzu fehlen (vgl. 1.2.2). Um den Untersuchungsbereich (auch im Hinblick auf vergrößerte rezeptive Felder für die PLR) noch zu erweitern, wurde unsererseits noch ein 4° Stimulus hinzugefügt, für den sich ebenfalls gut reproduzierbare Lichtreaktionen ergaben.

4.3.5 Altersabhängigkeit des pupillometrischen Gesichtsfeldes

Die vorliegenden Untersuchungen haben einen signifikanten Einfluss des Alters auf das pupillometrische Gesichtsfeld gezeigt. Die Reaktionsamplituden der älteren Probanden sind dabei durchgehend geringer im betrachteten zentralen 20°-Gesichtsfeld, als die der jüngeren Probanden. Der Unterschied in der PLR für beide Probandengruppen zeigt sich am deutlichsten bei den dargebotenen Lichtreizen mit 3° Durchmesser und einer Leuchtdichte von 54 cd/m² (siehe Abb. 3.12).

Es stellt sich nun die Frage nach der Ursache für diesen Unterschied, wobei folgende mögliche Ursachen für die Ergebnisse näher betrachtet werden müssen:

1. Einfluss der sinkenden Pupillenausgangsweite mit ansteigendem Lebensalter
2. Zunahme der Trübung der lichtbrechenden Medien des Auges mit ansteigendem Lebensalter
3. Abnahme der Reaktionsfähigkeit des pupillomotorischen Systems mit ansteigendem Lebensalter
4. Abnahme der retinalen Rezeptor- und Ganglienzellzahl mit höherem Lebensalter

Wie bereits unter 4.2.3 erwähnt, reduziert der bekannte Abfall der PAW mit steigendem Lebensalter, den auch die vorliegenden Messungen bestätigt haben, die retinale Leuchtdichte (Loewenfeld 1993). Das scheint jedoch bei fokaler Stimulation der Netzhaut, wie hier angewandt, keinen Einfluss auf die

PLR zu haben. Nichts desto trotz zeigt sich in den vorliegenden Ergebnissen ein diskreter Zusammenhang zwischen der PAW und der Kontraktionsamplitude (siehe 3.3.3), der sich jedoch mit statistischen Betrachtungen hier nicht vom Alterseinfluss auf die PAW trennen lässt.

Eine mechanische Komponente der Iris bei kleinerer PAW (Newsome & Loewenfeld 1971) hat auf die Amplituden keinen gesteigerten Einfluss, da die mechanische Grenze der Kontraktionsfähigkeit der Iris hierbei nicht erreicht wurde. Auch haben pharmakologische Untersuchungen am Auge (sowohl mit sympathomimetischen als auch mit parasympholytischen Mydriatika) gezeigt, dass keine gesteigerte Rigidität der Iris-Muskulatur in höherem Alter anzunehmen ist (Lange 1954, Korczyn et al. 1976) auch wenn sich histologisch im Iris-Gewebe eine Vermehrung des kollagenen Bindegewebes in höherem Lebensalter zeigt (Lange 1954).

Ein Absinken der zu erreichenden retinalen Leuchtdichte bei der fokalen Stimulation durch mit dem Alter zunehmende Glaskörper- oder Linsentrübungen scheint auch keinen Einfluss auf die geringere PLR der älteren Probanden zu haben. Zum einen war die Voraussetzung an die Probanden eine Sehschärfe von mindestens 0,8 in der durchgeführten Eingangsuntersuchung (vgl. 2.1.1), so dass bei unseren Probanden keine höhergradigen Medientrübungen zu erwarten waren. Zum anderen ist bei einer Zunahme der intraokulären Trübungen eher der Effekt eines Diffusors zu erwarten, also ein Anstieg des Streulichtes (Wilhelm 1996). Das hätte wiederum Einfluss auf die fokale, retinotopie Stimulation. Es würde also eher zu einer diffusen Stimulation größerer Netzhautareale oder fovealer Anteile bei peripherer Stimulation kommen und könnte dadurch sogar zu stärkeren Pupillenreaktionen führen (Hennelly et al. 1998). Wie die Übereinstimmung der Netzhautprofile im Vergleich zeigen (siehe 3.4.2), scheint aber die retinotopie Stimulation für beide Altersgruppen nahezu gleich zu sein, bei durchgehend reduzierter PLR der älteren Gruppe.

Weiterhin haben Untersuchungen des sensorischen Gesichtsfeldes und der Kontrastempfindlichkeit im Hinblick auf eine Minderung der sensorischen Wahrnehmung mit höherem Lebensalter gezeigt, dass präretinale Faktoren, wie geringere Pupillendurchmesser oder Trübungen der brechenden Medien mit höherem Lebensalter, als Ursache nicht in Frage kommen (Johnson et al. 1989, Elliott et al. 1990). Diese Autoren legen vielmehr eine neuronale Ursache zugrunde und sehen den Grund in Veränderungen des neuronalen Netzwerkes der Retina und höher liegender Strukturen.

Betrachtet man nun dahingehend den dritten Punkt so liegen mit zunehmendem Alter den abnehmenden Pupillenreaktionen Veränderungen im pupillomotorischen System und hierbei insbesondere der neuronalen Komponenten zugrunde, entsprechend des vierten Punktes einschließlich retinaler Faktoren. So zeigt sich eine Abnahme der retinalen Neuronendichte mit zunehmendem Lebensalter (Gao & Hollyfield 1992). Dabei nimmt auch die Dichte der Axone des Sehnerven mit steigendem Lebensalter signifikant ab (Balazsi et al. 1984, Johnson et al. 1987). Ebenso wird für den Abfall der skotopischen Empfindlichkeit mit höherem Alter eine neuronale Ursache angenommen. In den Untersuchungen von Curcio et al. (1993) geht man dabei aber von postrezeptoralen Ursachen aus, da der retinalen Neuronendichte auch in höherem Alter eine gewisse Plastizität zugrunde gelegt wird, die eine Abnahme der Sehsinneszellen bis zu einem gewissen Grad kompensiert.

Ergänzend zu den afferenten strukturellen Veränderungen des Nervensystems mit zunehmendem Lebensalter, müssen auch Veränderungen am autonomen Nervensystem mit zunehmendem Lebensalter betrachtet werden. Der Pupillenregelkreis unterliegt nach heutigen Erkenntnissen einem Wechselspiel von Sympathikus und Parasympathikus, wie bereits in vorhergehenden Abschnitten ausführlich erläutert. Einer Abnahme der PLR und der PAW bei älteren Personen scheint demzufolge auch ein schwerpunktmäßig verändertes Zusammenspiel der beiden Komponenten des autonomen Nervensystems zugrunde zu liegen. Dabei wurde in den meisten vorliegenden Studien eine

Verminderung des sympathischen Tonus mit entsprechend kleinerer Pupille zugrunde gelegt (Lange 1954, Korczyn et al. 1976, Bitsios et al. 1996, Pozzessere et al. 1996), der parasympathische Einfluss auf das pupillomotorische System scheint jedoch ebenfalls vermindert zu sein (Lange 1954, Pfeifer et al. 1983). Ob dabei allerdings degenerative oder funktionelle Veränderungen zu einem Absinken der Sympathikuswirkung führen, kann nach bisherigen Erkenntnissen nicht beurteilt werden (Korczyn et al. 1976).

Aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse ist davon auszugehen, dass der Zellverlust des afferenten Regelkreises (sowohl retinal als auch postretinal) mit ansteigendem Lebensalter zu einer Abnahme der Reaktionsamplituden der Pupille führt. Dahingegen kommt mit ansteigendem Lebensalter auch der Verlust der zentralen Hemmung zum Tragen, was folgerichtig zu einem Anstieg der Pupillenreaktion führen sollte. Ob sich diese Wechselwirkungen jedoch teilweise ausgleichen ist derzeit nicht sicher zu sagen. Aufgrund der ermittelten abgeschwächten PLR der älteren Probanden ist zumindest von einem Überwiegen der degenerativ veränderten Afferenz auszugehen. Die verminderte PAW hingegen wird jedoch überwiegend durch den mit zunehmendem Alter absinkenden Sympathotonus bedingt sein.

4.3.6 Altersabhängige sinnes- und elektrophysiologische Veränderungen

Auch andere Untersuchungen in Bereichen der Elektro- und Sinnesphysiologie haben Veränderungen am Auge mit steigendem Lebensalter aufgezeigt. Ein Abfall der Netzhautempfindlichkeit im normalen zentralen Gesichtsfeld mit zunehmendem Alter haben zahlreiche Untersuchungsmethoden mittels verschiedener Formen der Computer-Perimetrie, wie eingangs beschrieben (vgl. 1.5, 1.6), nachgewiesen (Haas et al. 1986, Brenton & Phelps 1986, Katz & Sommer 1986, Heijl et al. 1987, Zulauf 1994, Dietrich et al. 1999).

In allen betrachteten Studien findet sich hierbei eine Abnahme der LUE mit höherem Lebensalter. Teilweise wurden dabei die Gesichtsfelder noch in

Quadranten und Halbfelder unterteilt. Dabei zeigt sich eine stärkere Abschwächung vor allem für die obere Gesichtsfeldhälfte (Haas et al. 1986, Katz & Sommer 1986, Zulauf 1994, Dietrich et al. 1999). Unsere Untersuchungen haben für ältere Probanden einen geringeren Abfall der pupillometrischen Empfindlichkeit vom Zentrum zur Peripherie ergeben als bei der jüngeren Gruppe (vgl. Ergebnisse). Im Gegensatz dazu zeigen die meisten sinnesphysiologischen Gesichtsfelduntersuchungen einen steileren Abfall vom Zentrum zur Peripherie mit steigendem Alter (Katz & Sommer 1986, Heijl et al. 1987), was sich in einem stärkeren Niedergang der Stäbchen und retinalen Ganglienzellen mit ansteigendem Alter widerspiegelt, verglichen mit der Zapfenzahl der Netzhaut.

Betrachtet man elektrophysiologische Untersuchungen der Netzhaut in Abhängigkeit des Lebensalters, so fand sich bei Untersuchungen mit dem mfERG (multifokalen Elektroretinogramm, vgl. 1.6) eine Abschwächung der Amplituden und ein Anstieg der Latenzzeit, für letztere jedoch keine größeren topographischen Unterschiede. Weiter liegt bei diesen Untersuchungen mit dem mfERG der stärkste Abfall der Amplituden in der fovealen Region. Dieser Abfall verringert sich mit zunehmender Exzentrizität. Damit nimmt das Empfindlichkeits-Gefälle, verglichen mit unseren Untersuchungen, mit zunehmendem Alter beim mfERG ebenfalls ab (Jackson et al. 2002).

Bei ERG Untersuchungen mit Muster-Reizen (zumeist schachbrettartig oder wabenförmig) fanden sich durchgehend abgeschwächte Amplituden bei älteren Probanden. Diese konnten aber nicht durch Unterschiede in der Qualität der retinalen Abbildung erklärt werden (Trick 1987, Porciatti et al. 1992). Auch hierbei werden altersabhängige neuronale Veränderungen der Retina oder postretinaler Strukturen angenommen (Trick 1987). In Ganzfelduntersuchungen mit dem ERG zeigten sich abgeschwächte b-Wellen für Stäbchen und Zapfen. Ein Ansteigen der absoluten Zeiten wird jedoch im Gegensatz zum mfERG (siehe oben) angezweifelt. Bei VEP (visuell evozierte Potenziale) ist ein altersabhängiger Anstieg der Latenzzeiten zu finden, scheint aber eher von den

Stimuluseigenschaften denn vom Alter abhängig zu sein obwohl auch hier über postretinale Ursachen diskutiert wird (Porciatti et al. 1992).

Wie bereits erwähnt wird durch die Pupillenperimetrie das ganze visuelle System in die Untersuchung integriert (Cibis et al. 1975, Kardon 1992). Dabei sind jedoch nach wie vor die Anteile der neuronalen Strukturen nicht endgültig geklärt. Möglicherweise unterscheiden diese sich, zumindest teilweise, von den Mechanismen, die durch sinnes- und elektrophysiologische Untersuchungen erfasst werden. So können hierbei keine absolut gültigen Rückschlüsse gezogen werden. Anregungen für weitere Untersuchungen und Vermutungen zu neurologischen Abläufen können aber trotz allem formuliert werden.

4.3.7 Vergleich des pupillometrischen Gesichtsfeldes mit der Lichtsinperimetrie

Für die perimetrischen Untersuchungen zeigt sich, wie auch erwartet, ein Anstieg der durchschnittlichen PLR mit steigender Stimulusintensität (sowohl Größe als auch Helligkeit). Die Empfindlichkeitsunterschiede zeigen ein grundlegend ähnliches Profil (siehe 3.4.2). Die stärkste Empfindlichkeit der PLR findet sich dabei für das zentrale Gesichtsfeld in der fovealen Region. Mehr peripher findet sich die stärkste pupillomotorische Empfindlichkeit im superioren temporalen Gesichtsfeld, die schwächste im inferioren nasalen Quadranten übereinstimmend mit früheren Untersuchungen (Kardon 1991, Schmid 1998).

Nur teilweise stimmen diese Ergebnisse für Untersuchungen zur Pupillenperimetrie mit Ergebnissen bei Untersuchungen der Lichtsinperimetrie für gesunde Gesichtsfelder überein. So zeigt sich bei der automatischen Computerperimetrie für das untere Gesicht-Halbfeld im Vergleich mit dem oberen Halbfeld eine stärkere Empfindlichkeit (Haas et al. 1986, Katz & Sommer 1986, Zulauf 1994, Dietrich et al. 1999). Betrachtet man dahingehend unsere Netzhautquadranten und -profile, so finden sich gerade gegensätzliche Ergebnisse, nämlich eine stärkere Empfindlichkeit der inferioren Netzhaut,

entsprechend des oberen Gesichtsfeldes verglichen mit dem unteren Gesichtsfeld (siehe 3.4). Im Vergleich der nasalen mit der temporalen Gesichtsfeldhälfte zeigen sich sogar gegensätzliche Ergebnisse innerhalb der betrachteten Studien. Die meisten sinnesphysiologischen oder konventionellen Perimetrien zeigen eine höhere Empfindlichkeit des temporalen Halbfeldes (Brenton & Phelps 1986, Heijl et al. 1987). Dietrich et al. (1999) führten dahingehend Untersuchungen mit abgestufter LUE vor einem 10 cd/m^2 Hintergrund als Kampimetrie des zentralen 21° Gesichtsfeldes durch. Dabei nahm die LUE mit steigendem Lebensalter ab sowohl für zunehmende Leuchtdichten als auch abnehmende Leuchtdichten relativ zur Hintergrundleuchtdichte. Ebenso wie für die PLR zeigten sich dabei auffällige interindividuelle Unterschiede, sogar innerhalb der gleichen Altersgruppe. Gegensätzlich zu unseren Ergebnissen der PLR zeigt sich dabei (wie oben bereits erwähnt) die superiore Netzhaut sensitiver bezogen auf die LUE durchgehend für alle Altersgruppen, wenn auch mit zunehmendem Alter weniger deutlich. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen zeigt sich dabei für die LUE eine höhere Empfindlichkeit des temporalen Gesichtsfeldes entsprechend der nasalen Netzhaut. Auch hier zeigt sich der Unterschied mit steigendem Lebensalter weniger deutlich. Das korreliert gut mit einer höheren Dichte an Photorezeptoren und Ganglienzellen, wie sie für die nasale Netzhaut gefunden wurden (Curcio & Allen 1990, Curcio et al. 1990, Jonas et al. 1992). Auch unsere Ergebnisse zeigen größere PLR bei Stimulation der nasalen Netzhaut (siehe 3.4).

4.3.7.1 Pupillometrische Profile

Unsere Messungen ergaben für die foveale Lichtreizdarbietung die weit größten Amplituden mit einem Gefälle in der PLR hin zur Peripherie. Analog dazu haben Untersuchungen an der Netzhaut eine Abnahme der Zapfendichte von der Fovea zur Peripherie hin gezeigt, die größte Stäbchendichte tritt hingegen etwa 20° parafoveolär auf (Curcio et al. 1990, Jonas et al. 1992). In der Foveola selbst gibt es keine Stäbchen. Auch sind die Stäbchen pupillomotorisch weniger

wirksam, wenn sie auch eine niedrigere Schwelle als die Zapfen besitzen (Loewenfeld 1993). Somit scheint die Pupillenantwort zapfendominiert zu sein und das ermittelte pupillomotorische Netzhautprofil entspricht in etwa der topographischen Anordnung entsprechender Rezeptoren und deren Ganglienzellen. Die hier gefundenen Ergebnisse stimmen dabei gut mit anderen Pupillenperimetrien überein (Kardon et al. 1991, Turtschi et al. 1994). Entsprechende Ergebnisse finden sich bekanntermaßen auch bei der Lichtsinnperimetrie.

Der steilere Abfall im Netzhautprofil, oder anders betrachtet, ein stärkerer Anstieg von der Peripherie zum Zentrum für die PLR der jungen Probanden verglichen mit der älteren Gruppe lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass mit höherem Alter der neuronale Verlust sich zentral stärker niederschlägt, z.B. durch eine subklinische, altersbedingte Makuladegeneration. So erfolgt die neuronale Verschaltung der Sinneszellen in der Foveola noch 1:1, wohingegen die Verschaltung und die rezeptiven Felder zur Netzhautperipherie hin größer werden (vgl. 1.2.1.2). Somit kann sich der Verlust in der Neuronen- bzw. Ganglienzelldichte an der zentralen Netzhaut stärker bemerkbar machen und damit das Gefälle in der Netzhautempfindlichkeit mit zunehmendem Alter abflachen. Das korreliert auch mit den Ergebnissen der mfERG Untersuchungen durch Jackson et al. (2002) (siehe 4.3.6), die zentral in der fovealen Region den stärksten Amplitudenabfall mit höherem Lebensalter zeigen.

Auch Johnson et al. (1989) führen fortschreitende Gesichtsfeld-Verluste mit zunehmendem Alter eher auf eine neuronale Basis zurück als auf präretinale Faktoren.

Obwohl wir primär nicht von einem Streulichteffekt ausgehen (vgl. 4.3.5), lässt sich ein Einfluss durch eine Trübung der lichtbrechenden Medien, von der mit höherem Alter ausgegangen werden muss, nicht sicher ausschließen. Dadurch kann jedoch ein (wenn auch nur geringer) Streulichteffekt entstehen, der bei mehr peripherer Stimulation auch eine foveale Beteiligung oder erweiterte

Stimulation anderer Netzhautareale nicht sicher ausschließen lässt. Damit würde bei peripherer Stimulation eine stärkere PLR erfolgen, bei allgemein verminderten Reizantworten in höherem Lebensalter relativ zu zentraler Stimulation. Das kann als mögliche Ursache für ein flacheres Gefälle des pupillometrischen Netzhautprofils bei den älteren Probanden angesehen werden, gegensätzlich zu Ergebnissen bei konventionellen perimetrischen Untersuchungen. Dort zeigt sich ein stärkeres Gefälle der LUE vom Zentrum zur Peripherie mit ansteigendem Lebensalter (Katz & Sommer 1986, Heijl et al. 1987), obwohl auch Untersuchungen vorliegen, die Veränderungen des Gesichtsfeldgefälles mit steigendem Lebensalter verneinen (Brenton & Phelps 1986).

4.4 Schlussfolgerung

Unsere untersuchten Stimuluseigenschaften zeigen bei guter Reproduzier- und Verwertbarkeit klar die Unterschiede in der Pupillenperimetrie bei den untersuchten Altersgruppen auf und bieten die Möglichkeit der retinotopen objektiven Stimulation verschiedener Netzhautareale und zugehöriger zentraler Strukturen. Dabei konnten die physiologischen Pupillenreaktionen für alle dargebotenen Lichtreize gut ausgewertet werden. Am meisten verwertbare Reaktionen wurden bei der Stimulation mit 54 cd/m^2 und 3° Lichtreizen für beide Altersgruppen ermittelt. Mit dieser Stimuluseigenschaft zeigten sich auch im Durchschnitt die größten Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen auf. Somit erscheint uns mit dieser Stimuluseigenschaft eine gute Grundlage für weitere klinische Untersuchungen gegeben, auch wenn intra- und interindividuell eine große Variabilität besteht. Allerdings war bei unseren repetitiven Messungen die kurzzeitige Reproduzierbarkeit gut und die meisten Pupillenreaktionen zu verwerten (93%).

Das pupillomotorische Gesichtsfeld ist strukturell weitgehend ähnlich für beide Gruppen mit den stärksten Reaktionen im temporal superioren Gesichtsfeld und den schwächsten im nasal inferioren Gesichtsfeld. Grundsätzlich sind die

Lichtreaktionen bei der älteren Probandengruppe für alle Stimuluseigenschaften schwächer als für die jüngere Gruppe. Die Lichtreaktionen der älteren Gruppe sind dabei allgemein reduziert, mit einem schwächeren Gefälle vom zentralen Gesichtsfeld zur Peripherie (bis 20°). Das ist, auch im Vergleich mit vorliegenden Studien zur Sinnes- und Elektrophysiologie, auf neuronale altersbedingte Veränderungen der Retina und axonaler degenerativer Veränderungen zurückzuführen. Über mehr zentrale zerebrale und kortikale Veränderungen kann nur spekuliert werden, da bisher keine sicheren anatomischen Korrelate nachgewiesen wurden.

Man muss bedenken, dass die physiologische Asymmetrie des pupillometrischen Gesichtsfeldes, verglichen mit klinischen Pupillen-Untersuchungen bei Gesichtsfelddefekten wie sie bereits von einigen Autoren beschrieben worden sind (Kardon et al. 1991, Kardon 1992, Yoshitomi 1999), sehr diskret ist, wenn auch in den vorliegenden Untersuchungen statistisch signifikant. Daher sollten diese Asymmetrien bei pupillometrischen Untersuchungen von Patienten nicht außer acht gelassen werden. Ebenso darf der aufgezeigte Altersunterschied bei möglichen klinischen Untersuchungen nicht unberücksichtigt bleiben.

4.4.1 Ausblick

Im Anschluss an die vorliegende Arbeit sollen jetzt Patienten mit Gesichtsfelddefekten, vergleichend zur durchgeführten Lichtsinnperimetrie, pupillometrisch untersucht werden. Zur Anwendung kommt hierbei der von uns verwendete Stimulus von 54 cd/m² und 3° Durchmesser bei einer Hintergrundleuchtdichte von 1 cd/m². Für Patientenuntersuchungen erscheint es sinnvoll das doch relativ grobe Raster unserer Prüfpunkte noch etwas zu verfeinern und mehr Lichtreize darzubieten. Ebenfalls soll bei der nachfolgend entwickelten Messeinheit über das Auswertungsprogramm eine online Fehlerkorrektur eingebaut werden, so dass wirklich jede von Artefakten überlagerte PLR wiederholt werden kann um eine annähernd 100%-ige

Verwertbarkeit der Amplituden zu erreichen. Gegen Ende dieser Studie konnte bereits ergänzend begonnen werden, einzelne Patienten mit Gesichtsfeldausfällen zu untersuchen. Erste Ergebnisse sind sehr vielversprechend wobei sich bisher nur ausgedehnte Gesichtsfelddefekte reproduzieren lassen. Bei subjektiven Befragungen empfanden die Patienten die pupillometrische Untersuchung im Vergleich mit der herkömmlichen Lichtsinn-Perimetrie als angenehm. Weitere Untersuchungen mit einem großen Patientenkollektiv für verschiedene Gesichtsfelddefekte verglichen mit der konventionellen Lichtsinn-Perimetrie sollen folgen, um die Pupillenperimetrie als klinische Untersuchungsmethode zu etablieren.

5 Zusammenfassung

Die Pupillenperimetrie findet bisher in der klinischen Routineuntersuchung noch keine Anwendung. Um sie als Untersuchungsverfahren für Erkrankungen des visuellen Systems zu etablieren und mit ihrer Hilfe pathologische Ergebnisse differenzieren zu können, müssen die Verhältnisse bei Normalpersonen bekannt sein. Dafür wurden in der vorliegenden Studie verschiedene Stimulusmodalitäten angewandt und verglichen, um möglichst viele reproduzierbare Pupillenantworten zu erhalten und den Einfluss unterschiedlicher Stimuli auf das pupillomotorische Profil der Netzhaut zu zeigen. Durch die Auswahl verschiedener Altersgruppen sollte auch dieser mögliche Einfluss auf die Pupillenantworten und das pupillomotorische Netzhautprofil dargestellt werden.

Es wurden 43 Normalpersonen in zwei verschiedenen Altersgruppen untersucht, 23 junge Probanden von 19-28 Jahren sowie 20 ältere Probanden von 50-67 Jahren. Aufgezeichnet wurde die Pupillenlichtreaktion (PLR) mit einer computergestützten Infrarot-Videopupillographie. Bei der Hintergrundleuchtdichte des Messmonitors von 1 cd/m^2 kamen Stimulushelligkeiten von 26 und 54 cd/m^2 zur Anwendung mit Stimulusdurchmessern von 2° , 3° und 4° . Gemessen wurde an 25 Messorten im zentralen 20° Gesichtsfeld. Die verschiedenen Stimuli wurden insgesamt viermal an den vorgegebenen Messorten mit einer Reizdauer von 200 ms dargeboten und aufgezeichnet, die Auswertung erfolgte offline an einer gesonderten Rechner-Einheit. Dabei wurden die Parameter Pupillenausgangswerte (PAW) und Amplitude der Pupillenlichtreaktion (PLR) ermittelt und mittels MANOVA für repetitive Messungen statistisch ausgewertet. Nach den vorliegenden Ergebnissen zeigte sich für sämtliche ermittelte Parameter eine große inter- und intraindividuelle Variabilität. Das von einer

früheren Studie bekannte Absinken der PAW mit ansteigendem Lebensalter konnte bei der vorliegenden Arbeit gut dargestellt und reproduziert werden.

Für alle Stimuluseigenschaften waren die PLR signifikant größer für die jungen im Vergleich mit den älteren Probanden bei ähnlicher retinotoper Verteilung. Die verwendeten Stimuli zeigten bei guter Reproduzierbarkeit die Unterschiede zwischen beiden Altersgruppen deutlich auf, am deutlichsten für den Stimulus mit 54 cd/m² Leuchtdichte und 3° Durchmesser. Am empfindlichsten zeigte sich für alle ermittelten interpolierten Netzhautprofile nach dem zentralen Stimulus der nasal-inferiore Netzhaut-Quadrant. Die schwächsten PLR lagen im temporal-superioren Quadranten. Weiter ergab sich für die Gruppe der älteren Probanden ein generell abgeflachtes Netzhautprofil mit geringerem Gefälle vom Zentrum zur Peripherie für sämtliche dargebotene Reize.

Dieser Unterschied ist zurückzuführen auf eine Abnahme der Reaktionsfähigkeit des pupillomotorischen Systems mit ansteigendem Lebensalter durch eine Abnahme der retinalen Rezeptor- und Ganglienzellzahl und axonaler degenerativer Veränderungen. Das wird auch in betrachteten Studien der Sinnes- und Elektrophysiologie zugrunde gelegt.

Auch die im Alter zunehmende Medientrübung kann durch Streulicht an der Profilabflachung beteiligt sein.

Das hier gefundene Profil der pupillomotorischen Empfindlichkeit der normalen Netzhaut ist wichtig für die Interpretation pathologischer Pupillenperimetrie-Befunde. Unterschiede zum Profil der Lichtunterschiedsempfindlichkeit deuten auf eine unterschiedliche Verteilung der jeweils vermittelnden Netzhautneuronen hin.

Auch wenn die hier aufgezeigte physiologische Asymmetrie des pupillomotorischen Gesichtsfeldes und der Altersunterschied sehr diskret sind, waren sie statistisch signifikant. Bei pupillometrischen Untersuchungen an Probanden und Patienten sollten diese Unterschiede daher nicht unberücksichtigt bleiben.

In zukünftigen Studien sollen Patienten mit Gesichtsfelddefekten pupillometrisch untersucht werden, vergleichend zur ebenfalls durchgeführten Lichtsinperimetrie. Eine Verfeinerung des Prüfpunkterasters und eine größere Stimulusanzahl erscheinen dabei sinnvoll, um möglicherweise auch subtilere Defekte aufdecken zu können. Der hier ermittelte Stimulus mit 54 cd/m^2 und 3° Durchmesser erwies sich als der am besten geeignete. Vorteile der Pupillenperimetrie als Untersuchungsmethode sind dabei die Objektivierbarkeit, die einfache Durchführung und die geringe Anstrengung für die Probanden bzw. Patienten.

6 Literaturverzeichnis

Anderson RS, McDowell DR, Ennis FA (2001) Effect of localized defocus on detection thresholds for different sized targets in the fovea and periphery. *Acta Ophthalmol Scand* 79(1):60-3

Alexandridis E (1971) Pupillographie – Anwendungsmöglichkeiten als objektive Untersuchungsmethode der Netzhautsinnesfunktion. Dr. Alfred Hüthig, Heidelberg

Alexandridis E (1973) Lichtsinn und Pupillenreaktion. In: Dodt E, Schrader KE (Hrsg.) Die normale und die gestörte Pupillenbewegung. J.F.Bergmann, München, 58-71

Alexandridis E, Krastel H, Reuther R (1979) Pupillenreflexstörungen bei Läsionen der oberen Sehbahn. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 209:199-208

Alexandridis E (1982) Die Pupille. Springer, Berlin, Heidelberg, New York

Alexandridis E, Krastel H, Reuther R (1983) Inwieweit sind die Pupillenlichtreflexe bei der kortikalen Amaurose gestört? *Fortschr Ophthalmol* 80:79-81

Alexandridis E, Krastel H (1989) Pupillographische Perimetrie mit dem „Octopus“. *Fortschr Ophthalmol* 86:692-4

Apkarian P (1992) A practical approach to albino diagnosis. VEP misrouting across the age span. *Ophthalmic Paediatr Genet* 13:77-88

Aung T, Foster PJ, Seah SK, Chan SP, Lim WK, Wu HM, Lim AT, Lee LL, Chew SJ (2001) Automated static perimetry: the influence of myopia and its method of correction. *Ophthalmology* 108(2):290-5

Balazsi AG, Rootman J, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR (1984) The effect of age on the nerve fiber population of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol* 97:760-766

Benevento LA, Rezak M, Santos A (1977) An autoradiographic study of the projections of the pretectum in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*): evidence for sensorimotor links to the thalamus and oculomotor nuclei. *Brain Res* 127:197-218

- Bergamin O, Schoetzau A, Sugimoto K, Zulauf M (1998) The influence of iris color on the pupillary light reflex. *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 236:567-570
- Bergmann, Schaefer (1993) *Lehrbuch der Experimentalphysik, Band 3: Optik*, 9. Aufl., De Gruyter, Berlin, New York, 35-48
- Bitsios P, Prettyman R, Szabadi E (1996) Changes in autonomic function with age: a study of pupillary kinetics in healthy young and old people. *Age Ageing* 25(6):432-8
- Borgmann H (1972a) Grundlagen für eine klinische Pupillographie. III. Abhängigkeit der Parameter der Lichtreaktion vom Lebensalter. *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 185:1-10
- Borgmann H (1972b) Grundlagen für eine klinische Pupillographie. IV. Abhängigkeit der Pupillenweite und der Lichtreaktion von Geschlecht, Irisfarbe und Refraktion. *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 185:11-21
- Brenton RS, Phelps CD (1986) The normal visual field in the Humphrey Field Analyzer. *Ophthalmologica* 193:56-74
- Burde RM (1983) The visceral nuclei of the oculomotor complex. *Trans Am Ophthalmol Soc* 81:532-48
- Bynke (2000) *Neuroophthalmologie*. Kohlhammer, Stuttgart.
- Campbell G, Lieberman AR (1985) The olivary pretectal nucleus: experimental anatomical studies in the rat. *Phil Trans R Soc Lond*, B310:573-609
- Carpenter MB, Pierson RJ (1973) Pretectal region and the pupillary light reflex. An anatomical analysis in the monkey. *J Comp Neurol* 149:271-300
- Cibis GW, Campos EC, Aulhorn E (1975) Pupillary hemiakinesia in suprageniculate lesions. *Arch Ophthalmol* 93:1322-7
- Cibis GW, Campos EC, Aulhorn E (1977) Pupillomotor latent period. *Vision Res* 17:737-8
- Clarke RJ, 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. *Exp Brain Res* 57:224-232
- Clarke RJ, Gamlin PDR (1995) The role of the pretectum in the pupillary light reflex. In: Robbins J et al. (Hrsg.) *Basic and Clinical Perspectives in Vision Research*. Plenum Press, New York, 149-59

Clarke RJ, Zhang HY, Gamlin PDR (1994) The pupillary light reflex of the alert rhesus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 35:1279

Curcio CA, Allen KA (1990) Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol* 300:5-25

Curcio CA, Millican CL, Allen KA, Kalina RE (1993) Aging of the human photoreceptor mosaic: evidence for selective vulnerability of rods in central retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34:3278-96

Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE (1990) Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol* 292:497-523

Dannheim F (1995) Perimetrie. In: Straub W, Kroll P, Küchle HJ (Hrsg.) *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*, 2. Aufl., Enke, Stuttgart, 477-516

Dietrich TJ, Ata N, Sängler A, Selig B, Schiefer U, Benda N (1999) Age influences asymmetry in differential luminance sensitivity. In: Wall M, Wild JM, eds. *Perimetry Update 1998/1999, Proceedings of the XIIIth International Perimetric Society*. The Hague, NL: Kugler; 223-7

Distler C, Hoffmann KP (1989a) The pupillary light reflex in normal and innate microstrabismic cats, I: Behavior and receptive-field analysis in the nucleus praetectalis olivaris. *Vis Neurosci* 3:127-38

Distler C, Hoffmann KP (1989b) The pupillary light reflex in normal and innate microstrabismic cats, II: Retinal and cortical input to the nucleus praetectalis olivaris. *Vis Neurosci* 3:138-53

Distler C, Hoffmann KP (1999) Tiermodelle für das optokinetische System des Menschen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 215:78-85

Drischel H (1957) Untersuchungen über die Dynamik des Lichtreflexes der menschlichen Pupille. *Pflügers Arch* 264:145-168

Elliott D, Whitaker D, MacVeigh D (1990) Neural contribution to spatiotemporal contrast sensitivity decline in healthy ageing eyes. *Vision Res* 30:541-7

Eysel U (1995) Sehen. In: Schmidt RF (Hrsg.) *Neuro- und Sinnesphysiologie*, 2. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York

Frydrychowicz G, Harms H (1940) Ergebnisse pupillomotorischer Untersuchungen bei Gesunden und Kranken. *Ver Dtsch Ophthalmol Ges* 53:71-80

Fink W, Wilhelm H, Wilhelm B, Schmid EW (1996) Multi-layered perceptron as a model for the pupillary pathway. *German J Ophthalmol* 5:160-67

Gamlin PD, Clarke RJ (1995) The pupillary light reflex pathway of the primate. *J Am Optom Assoc* 66:415-8

Gamlin PD, Zhang H, Clarke RJ (1995) Luminance neurons in the pretectal olivary nucleus mediate the pupillary light reflex in the rhesus monkey. *Exp Brain Res* 106:177-80

Gao H, Hollyfield JG (1992) Aging of the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33:1-17

Grüsser O-J, Grüsser-Cornehls U (1995) Gesichtssinn und Okulomotorik. In: Schmidt RF, Thews G (Hrsg.) *Physiologie des Menschen*, 26. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York

Haas A, Flammer J, Schneider U (1986) Influence of age on the visual fields of normal subjects. *Am J Ophthalmol* 101:199-203

Hamann KU, Hellner K, Müller-Jensen A, Zschocke S (1979) Videopupillographic and VEP investigations in patients with congenital and acquired lesions of the optic radiation. *Ophthalmologica* 178:348-56

Happe W (1996) *Augenheilkunde*. Chapman and Hall, London, Glasgow, Weinheim

Harms H (1937) Ort und Wesen der Bildhemmung beim Schielenden. *Albrecht von Graefes Arch 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* 149:1-48

Harms H, Aulhorn E, Ksinsik R (1973) Die Ergebnisse pupillomotorischer Perimetrie bei Sehirnverletzten und die Vorstellungen über den Verlauf der Lichtreflexbahn.

In: Dodt E, Schrader KE (Hrsg.) *Die normale und die gestörte Pupillenbewegung*. J.F.Bergmann, München, 72-82

Heijl A, Lindgren G, Olsson J (1987) Normal variability of static perimetric threshold values across the central visual field. *Arch Ophthalmol* 105:1544-9

Heller PH, Perry F, Jewett DL, Levine JD (1990) Autonomic components of the human pupillary light reflex. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31:156-62

Hellner KA, Sautter H (1978) Pupillen- und Lichtsinperimetrie bei Hell- und Dunkeladaptation. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 173:653-7

Hennelly ML, Barbur JL, Edgar DF, Woodward EG (1998) The effect of age on the light scattering characteristics of the eye. *Ophthalmic Physiol Opt* 18:197-203

Henson DB, Morris EJ (1993) Effect of uncorrected refractive errors upon central visual field testing. *Ophthalmic Physiol Opt* 13(4):339-43

Heth J, Kardon RH (1994) Iris mechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 35:1279

Hong S, Narkiewicz J, Kardon RH (2001) Comparison of pupil perimetry and visual perimetry in normal eyes: decibel sensitivity and variability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:957-965

Huber A (1986) Neuroophthalmologie. In: François J, Hollwich F (Hrsg.) *Augenheilkunde in Klinik und Praxis in vier Bänden. Band 3/Teil 2*, Thieme, Stuttgart, New York.

Isenberg SJ, Dang Y, Jotterand V (1989) The pupils of term and preterm infants. *Am J Ophthalmol* 110:168-171

Jackson GR, Ortega J, Girkin C, Rosenstiel CE, Owsley C (2002) Aging-related changes in the multifocal electroretinogram. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 19(1):185-9

Johnson BM, Miao M, Sadun AA (1987) Age-related decline of human optic nerve axon populations. *Age* 10:5

Johnson CA, Adams AJ, Lewis RA (1989) Evidence for a neural basis of age related visual field loss in normal observers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30:2056-64

Jonas JB, Schneider U, Naumann GO (1992) Count and density of human retinal photoreceptors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 230:505-10

Jones R (1990) Do women and myopes have larger pupils? *Invest Ophthalmol* 31:1413-1415

Kardon RH, Kawashima S (1996) Inhibition of the pupillary light reflex by transcranial magnetic stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 37:S159

- Kardon RH, Kirkali PA, Thompson HS (1991) Automated pupil perimetry. Pupil field mapping in patients and normal subjects. *Ophthalmology* 98:485-95
- Katz J, Sommer A (1986) Asymmetry and variation in the normal field of vision. *Arch Ophthalmol* 104:65-8
- Kimura E, Young RS (1995) Nature of the pupillary responses evoked by chromatic flashes on a white background. *Vision Res* 35:897-906
- Kimura E, Young RS (1996) A chromatic-cancellation property of human pupillary responses. *Vision Res* 36:1543-50
- Klooster J, Vrensen GFJM, Müller LJ, van der Want JJL (1995a) Efferent projections of the olivary pretectal nucleus in the albino rat subserving the pupillary light reflex and related reflexes. A light and microscopic tracing study. *Brain Res* 688:34-46
- Klooster J, Vrensen GFJM, van der Want JJL (1995b) Efferent synaptic organization of the olivary pretectal nucleus in the albino rat. An ultrastructural study. *Brain Res* 688:47-55
- Klooster J, Vrensen GFJM (1997) The ultrastructure of the olivary pretectal nucleus in rats. A tracing and GABA immunohistochemical study. *Exp Brain Res* 114:51-62
- Klooster J, Vrensen GFJM (1998) New indirect pathways subserving the pupillary light reflex: projections of the accessory oculomotor nuclei and the periaqueductal gray to the Edinger-Westphal nucleus and the thoracic spinal cord in rats. *Anat Embryol* 198:123-32
- Koch DD, Samuelson SW, Haft EA, Merin LM (1991) Pupillary size and responsiveness. Implications for selection of a bifocal intraocular lens. *Ophthalmology* 98:1030-1035
- Koller G, Haas A, Zulauf M, Koerner F, Mojon D (2001) Influence of refractive correction on peripheral visual field in static perimetry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239(10):759-62
- Korczyk AD, Laor N, Nemet P (1976) Sympathetic pupillary tone in old age. *Arch Ophthalmol* 94:1905-6
- Kourouyan HD, Horton JC (1997) Transneural retinal input to the primate Edinger-Westphal nucleus. *J Comp Neurol* 381:86-80

Krastel H, Alexandridis E, Gertz J (1985) Pupil increment thresholds are influenced by color opponent mechanisms. *Ophthalmologica* 191:35-8

Krastel H, Alexandridis E (1986) Isolierte Prüfung der spektralen Empfindlichkeit der pupillomotorisch wirksamen Photorezeptoren beim Menschen durch chromatische Adaptation. *Fortschr Ophthalmol* 83:363-5

Krichmar JL, Thomas ML, Rowland L, Sing HC, Thorne DR (1997) Pupil dynamics and eye movements as indicators of fatigue and sleepiness. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 38:S71

Kudrna GR, Stanley MA, Remington LA (1995) Pupillary dilation and its effects on automated perimetry results. *J Am Optom Assoc* 66(11):675-680

Lange F (1954) Über die Pupillomotorik im Alter. *Klin Mbl Augenheilkd* 124:76-81

Laughlin SB (1992) Retinal information capacity and the function of the pupil. *Ophthalmic Physiol Opt* 12(2):161-4

Lindenmuth KA, Skuta GL, Rabbani R, Musch DC, Bergstrom TJ (1990) Effects of papillary dilation on automated perimetry in normal patients. *Ophthalmology* 97:367-70

Loewenfeld IE (1973) Diskussionsbeitrag zu Harms et al. In: Dodt E, Schrader KE (Hrsg.) *Die normale und die gestörte Pupillenbewegung*. J.F. Bergmann, München, 82f.

Loewenfeld IE (1979) Pupillary changes related to age. In: Thompson HS, Daroff R, Frisén L, Glaser JS, Sanders MD (eds.) *Topics in neuroophthalmology*. Williams and Wilkins, Baltimore, 124-150

Loewenfeld IE (1993) *The Pupil. Anatomy, Physiology and Clinical Applications*, Vol. 1. Wayne State University Press, Detroit

Loewenstein O, Kawabata H, Loewenfeld IE (1964) The pupil as indicator of retinal activity. *Am J Ophthalmol* 57:569-96

Lüdtke H (2001) Persönliche Mitteilung

Lui F, Gregory KM, Blanks RHI, Giolli RA (1995) Projections from visual areas of the cerebral cortex to pretectal nuclear complex, terminal accessory optic nuclei, and superior colliculus in macaque monkey. *J Comp Neurol* 363:439-460

Miller NR (1985) Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology, Vol. 2. Williams and Wilkins, Baltimore, 400-441, 469-556

Neitzel J, Wilhelm H, Wilhelm B, Kretschmann U, Lüdtko H, Beuel S, Zrenner E (1997) Pupillographic visual field mapping using m-sequence technique. Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl) 38:S392

Newsome DA, Loewenfeld IE (1971) Iris mechanics. II. Influence of pupil size on details of iris structure. Am J Ophthalmol 71:553-73

Park HJ, Youn DH (1994) Quantitative analysis of changes of automated perimetric thresholds after papillary dilation and induced myopia in normal subjects. Korean J Ophthalmol 8(2):53-60

Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook D, Best JD, Reenan A, Halter JB (1983) Differential changes of autonomic system function with age in man. Am J Med 75:249-258

Pierson RJ, Carpenter MB (1974) Anatomical analysis of pupillary reflex pathways in the rhesus monkey. J Comp Neurol 158:121-44

Pong M, Fuchs AF (2000a) Characteristics of the pupillary light reflex in the macaque monkey: metrics. J Neurophysiol 84:953-963

Pong M, Fuchs AF (2000b) Characteristics of the pupillary light reflex in the macaque monkey: discharge patterns of pretectal neurons. J Neurophysiol 84:964-974

Pozzessere G, Valle E, Rossi P, Petrucci B, Ambrosini A, D'Alessio M, Pierelli F, Giacomini P (1996) Pupillometric evaluation and analysis of light reflex in healthy subjects as a tool to study autonomic nervous system changes with aging. Aging Clin Exp Res 8:55-60

Reeves P (1918) Rate of pupillary dilation and contraction. Psychological Rev 25:330-340

Scalia F (1972) The termination of retinal axons in the pretectal region of mammals. J Comp Neurol 145:223-57

Schmid R (1998) Naso-temporale Asymmetrie des Pupillensystems: Konsequenzen für den Verlauf der Pupillen-Lichtreflexbahn. Shaker-Verlag, Aachen

Smith SA, Ellis CJK, Smith SE (1979) Inequality of direct and consensual light reflexes in normal subjects. Br J Ophthalmol 63:523-527

Steiger HJ, Büttner-Ennever JA (1979) Oculomotor nucleus afferents in the monkey demonstrated with horseradish peroxidase. *Brain Res* 160:1-15

Szabadi E, Bradshaw CM (1996) Autonomic pharmacology of α_2 -adrenoceptors. *J Psychopharmacol* 10 Suppl 3:6-18

Thompson HS (1973) Diskussionsbeitrag zu Harms et al. In: Dodt E, Schrader KE (Hrsg.) Die normale und die gestörte Pupillenbewegung. J.F. Bergmann, München, 82f

Thompson HS (1987) The pupil. In: Moses RA, Hart WM (Hrsg) Adler's physiology of the eye. Mosby, Saint Louis, Washington, Toronto, 311-338

Trejo LJ, Cicerone CM (1984) Cells in the pretectal olivary nucleus are in the pathway for the direct light reflex of the pupil in the rat. *Brain Res* 300(1):49-62

Trepel M (1995) Neuroanatomie. Struktur und Funktion. Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 119-136, 271-72

Turtschi S, Bergamin O, Dubler B, Schötzau A, Zulauf M (1994) Pupillenperimetrie mit dem OCTOPUS 1-2-3. Erste Erfahrungen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 204:398-9

Wannek U (1994) Modellentwicklung eines Regelkreises der Pupillomotorik. Phys. Dissertation, Universität Tübingen

Warga M (2002) Spontanzillationen der Pupillenweite: Untersuchung unter konstanten Beleuchtungsbedingungen bei unterschiedlicher zentralnervöser Aktivierung. Med. Dissertation, Universität Tübingen. <http://w210.ub.uni-tuebingen.de/dbt/volltexte/2002/565>

Wernicke C (1883) Über hemiopische Pupillenreaction. *Fortschr Med* 1:49-53

Wilhelm B, Wilhelm H, Lüdtke H, Streicher P, Adler M (1998) Pupillographic assessment of sleepiness in sleep-deprived healthy subjects. *Sleep* 21(3):258-65

Wilhelm B, Lüdtke H, Wilhelm H (1999) Spontaneous pupillary oscillations—An objective measure for the level of tonic central nervous activation. In: Kuhlmann J, Böttcher M (eds.) *Pupillography: Principles, methods and applications*. W. Zuckschwerdt Verlag, München, Wien, Bern, New York

Wilhelm BJ, Wilhelm H, Moro S, Barbur JL (2002) Pupil response components: studies in patients with Parinaud's syndrome. *Brain* 125:2296-2307

Wilhelm H (1991) Pupillenreaktionen – Pupillenstörungen. Kohlhammer, Stuttgart

Wilhelm H (1996) Pupille und retrogenikuläre Sehbahn. Überblick. *Ophthalmologie* 93:319-24

Wilhelm H (2003) Persönliche Mitteilung

Wilhelm H, Wilhelm B, Lüdtke H (1999) Pupillography—principles and applications in basic and clinical research. In: Kuhlmann J, Böttcher M (eds.) *Pupillography: Principles, methods and applications*. W. Zuckschwerdt Verlag, München, Wien, Bern, New York

Winn B, Whitaker D, Elliott DB, Phillips NJ (1994) Factors affecting light-adapted pupil size in normal human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35:1132-7

Wyatt HJ (1995) The form of the human pupil. *Vision Res* 35:2021-36

Wyatt HJ, Musselmann JF (1981) Pupillary light reflex in humans: evidence for an unbalanced pathway from nasal retina, and for signal cancellation in brainstem. *Vision Res* 21:513-525

Young MJ, Lund RD (1994) The anatomical substrate subserving the pupillary light reflex in rats: origin of the consensual pupillary response. *Neuroscience* 62:481-96

Yoshitomi T, Matsui T, Tanakadate A, Ishikawa S (1999) Comparison of threshold visual perimetry and objective pupil perimetry in clinical patients. *J Neuroophthalmol* 19(2):89-99

Zhang H, Clarke RJ, Gamlin PD (1996) Behavior of luminance neurons in the pretectal olivary nucleus during the pupillary near response. *Exp Brain Res* 112:158-62

Zilles K, Rehkämper G (1998) Funktionelle Neuroanatomie. Lehrbuch und Atlas, 3. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York

Zulauf M (1994) Normal visual fields measured with Octopus programm G1. I. Differential light sensitivity at individual test locations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 232:509-515

Danksagung

Bei der Entstehung dieser Arbeit haben viele Personen mitgewirkt, denen ich recht herzlich danken möchte:

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Helmut Wilhelm, geschäftsführender Oberarzt der Abteilung II der Universitäts-Augenklinik Tübingen, und seiner Frau Dr. med. Barbara Wilhelm für die Überlassung des Themas und die intensive, ideenreiche und vorbildliche Betreuung bei der Durchführung der Arbeit danken. Durch ihre überaus freundliche und motivierende Art und Weise ist es ihnen gelungen, die regelmäßigen Treffen der Pupillen-Arbeitsgruppe für alle Teilnehmer zu einem besonderen Ereignis zu gestalten. Des weiteren wurde mir auch die Mitarbeit an weiteren Projekten ermöglicht, wovon ich sehr profitieren konnte.

Herrn Dipl. phys. H. Lüdtker gilt mein besonderer Dank für die unermüdliche Hilfe beim Lösen computertechnischer Probleme und Schwierigkeiten und bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Dr. med. R. Schmid für die Einarbeitung in die Messmethodik, die vielen wichtigen Tipps sowie die Voruntersuchung der Probanden.

Herr Prof. Dr. R. Schwabe, Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen, hat mir große Hilfe bei der statistischen Auswertung geleistet.

Des weiteren möchte ich meinen Freunden und Probanden für die bereitwillige und ausgezeichnete Mitarbeit danken.

Schließlich danke ich meiner Freundin Judith für die Unterstützung bei der Arbeit sowie für ihre Geduld und ihr Verständnis während dieser arbeitsintensiven Zeit.

Meinen Eltern möchte ich herzlich dafür danken, dass sie mir mein Studium und letztendlich diese Dissertation ermöglicht haben. Sie haben mich in jeder Hinsicht unterstützt und nahmen regen Anteil am Fortschritt der Arbeit.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Per Ceurremans
geb. am 27. Juni 1974 in Thun/Schweiz

Schulbildung

1980-82	Grundschule Würzburg
1982-84	Grundschule Hechingen
1984-93	Gymnasium Hechingen, Abitur 1993

Zivildienst

10/93-12/94	Kreiskrankenhaus Hechingen, OP & Pflegedienst
-------------	---

Studium

04/95	Beginn des Medizinstudiums an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen
03/97	Ärztliche Vorprüfung
03/98	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/01	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/01-03/02	Praktisches Jahr in Wattwil/Schweiz, Dublin/Irland und Stuttgart mit Wahlfach Anästhesie
26.04.2002	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Abschluss des Studiums

Berufliche Tätigkeit

12/02-05/04	Arzt im Praktikum, Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Klinikum Ludwigsburg
seit 07/04	Assistenzarzt, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Klinikum am Steinenberg, Reutlingen