

Aus der Klinik für Augenheilkunde  
(Prof. Dr. med. H. Hoerauf)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

**Flimmerverschmelzungsfrequenz  
bei Normalpersonen,  
AMD und Optikopathien**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
für Zahnheilkunde  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Hans Helge Meyer-Rüsenberg**

aus

Münster

Göttingen 2017

Dekan:

Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent:

Prof. Dr. med. M. P. Schittkowski

Ko-/ Referent/in:

Prof. Dr. rer. nat. T. Gollisch

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung:

25. 09. 2017

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Flimmerverschmelzungsfrequenz bei Normalpersonen, AMD und Optikopathien“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Hagen, den

.....

(Unterschrift)

		Seite
	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Definition der kritischen Flimmerfusionsfrequenz (CFF)	1
1.2	Anatomische und physiologische Grundlagen der Flimmerfusionsfrequenz	2
1.2.1	Anatomie der Retina	2
1.2.2	Anatomie des Sehnerven	4
1.2.3	Physiologische Grundlagen zum Verständnis der Flimmerverschmelzungsfrequenz	5
1.2.3.1	Signalverarbeitung in der Retina	5
1.2.3.2	Hell-Dunkel-Sehen	6
1.3	Flimmerfusionsfrequenz (CFF)	7
1.3.1	Wellenlänge des Lichts	8
1.3.2	Adaptationszustand der Retina	8
1.3.3	Lichtintensität, Einfluss auf die CFF	8
1.3.4	Flächenverteilung der Lichtintensität	9
1.3.5	Helligkeit des Lichts	9
1.3.6	Aufmerksamkeit des Beobachters	10
1.3.7	Alter	10
1.4	Altersbedingte Makuladegeneration (AMD)	10
1.4.1	Trockene AMD	11
1.4.1.1	AMD mit Drusen	11
1.4.1.2	Geografische AMD	11
1.4.2	Exsudative AMD	12
1.4.2.1	Chorioidale Neovaskularisation	12
1.4.2.2	Pigmentepithelabhebung (PEA)	12
1.4.2.3	Retinale Angiomatose (RAP)	13
1.4.2.4	Polypoidale chorioidale Vaskulopathie (PCV)	13
1.4.3	Diagnostik der AMD	13
1.4.3.1	Amsler-Gitter	13
1.4.3.2	Funduskopie	14
1.4.3.3	Fluoreszenzangiographie (FAG)	14
1.4.3.4	Optische Kohärenz-Tomographie (OCT)	14
1.5	Optikopathien	18
1.5.1	Neuritis nervi optici (NNO)	18
1.5.1.1	Diagnostik der NNO	19

		Seite
1.5.2	Glaukome	19
1.5.2.1	Diagnostik des Glaukoms	20
1.6	Fragestellung und Ziel der Arbeit	23
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>24</b>
2.1	Studiendesign und Patientengenerierung	24
2.1.1	Normalpersonen (Probanden)	24
2.1.2	Patienten mit AMD	24
2.1.3	Patienten mit Optikopathie	25
2.2	Gerät zur Prüfung der CFF	26
2.3	OCT-Gerät	27
2.4	Ablauf der klinischen Untersuchung	27
2.5	Statistische Auswertung	28
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>30</b>
3.1	Altersverteilung	30
3.2	Geschlechtsverteilung	31
3.3	Visus	32
3.3.1	Normalpersonen	33
3.3.2	AMD	33
3.3.3	Optikopathien	34
3.3.4	Überblick Visus aller drei Studiengruppen	35
3.4	Visus und gemessene Frequenzwerte der kritischen Flimmerfusionsfrequenz (CFF) in Hz	36
3.4.1	Normalpersonen	36
3.4.2	AMD	37
3.4.3	Optikopathien	38
3.4.4	Überblick Visus und CFF für alle drei Studiengruppen	38
3.4.5	Reproduzierbarkeit der Messwerte der CFF	40
3.4.5.1	Zusammenfassung der Messergebnisse zur Reproduzierbarkeit der CFF-Werte	43
3.4.6	Reliabilität der Messwerte der CFF	43
3.4.7	Prüfung der Gleichheit der CFF-Messwerte zwischen den drei Studiengruppen	44
3.4.8	Prüfung der Mittelwerte der CFF aller drei Studiengruppen auf Signifikanzunterschiede	46
3.4.8.1	Vergleich der Mittelwerte der CFF der Gruppen Normalpersonen – AMD	47

		Seite
3.4.8.1.1	Vergleich der Mittelwerte der CFF der Untergruppen AMD feucht und AMD trocken zu den Normalpersonen und untereinander	48
3.4.8.2	Vergleich der Mittelwerte der CFF der Gruppen Normalpersonen – Optikopathie	51
3.4.8.3	Vergleich der Mittelwerte der CFF der Gruppen AMD – Optikopathie	53
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>55</b>
4.1	CFF und Visus	55
4.1.1	Normalpersonen	55
4.1.2	AMD	55
4.1.3	Optikopathien	60
4.1.3.1	Gesamtgruppe der Optikopathien	60
4.1.3.2	NNO	61
4.1.3.3	Glaukom	61
4.1.4	Vergleich der CFF AMD – Optikopathien	62
4.2	Kritische Betrachtung der Studie	62
4.2.1	Alter	62
4.2.2	Refraktion	63
4.2.3	Katarakt	63
4.2.4	Untersuchungsablauf	64
4.3	Fazit und klinischer Ausblick	65
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>67</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>69</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>72</b>
	Anlage 1-13	

AMD	altersbedingte Makuladegeneration
CE-Zeichen	Kennzeichnung, dass das Produkt den geltenden EU-Anforderungen genügt, die in den Harmonisierungsrechtsvorschriften der Gemeinschaft über ihre Anbringung festgelegt sind
CFF	critical flimmer fusion frequency
cm	Zentimeter
CNV	chorioidale Neovaskularisation
df 1	Differenzwert 1
df 2	Differenzwert 2
d. h.	das heißt
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EEG	Elektroencephalogramm
ERG	Elektroretinogramm
evtl.	eventuell
HEP	Heidelberg-Edge-Perimeter
Hz	Hertz
ICG	Indocyaningrün
ILM	Membrana limitans interna
J	Jahre
LED	Licht-emittierende Diode
log.	Logarithmus
mfERG	multifokales Elektroretinogramm
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
n	Anzahl
N.	Nervus
nm	Nanometer
NNO	Neuritis nervi optici
OCT	Optische Kohärenz-Tomographie
p	propability (statistische Signifikanz)
PCV	polypoidale chorioidale Vaskulopathie
PEA	Pigmentepithelabhebung
RAP	retinale angiomatöse Proliferation
RPE	retinales Pigmentepithel
SPSS	Statistikprogramm
Tab.	Tabelle
VEP	visuell evozierte Potentiale
Z. n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1 Einleitung

### 1.1 Definition der kritischen Flimmerfusionsfrequenz (CFF)

Wird den Rezeptoren der Netzhaut ein Lichtsignal geboten, so löst dies in den Nervenzellen eine chemische Reaktion aus. Es resultiert ein elektrisches Signal. Für den Ablauf dieses Prozesses ist eine Mindestzeit erforderlich. Ist das Zeitintervall kürzer als die Mindestzeit der chemischen Reaktion, so können die Reize nicht mehr getrennt wahrgenommen werden. Sie verschmelzen zu einem Signal. Die Frequenz, bei der ein Lichtreiz nicht mehr als Flimmern, sondern als kontinuierlich wahrgenommen wird, bezeichnet man als Flimmerverschmelzungsfrequenz (auch, Flimmerfusionsfrequenz englisch = *critical fusion frequency* – CFF).

Einzelbilder in rascher Abfolge als Film zu sehen, gab es bereits mit Versuchen der sogenannten „Laterna magica“ im 17. Jahrhundert. Ein solches Gerät konnte eine Reihe von Bildern, die auf eine Glasplatte gemalt waren, auf eine Wand projizieren und diese Bilder wurden dann rasch manuell bewegt (Bordwell 2001).

Erste Untersuchungen zur Flimmerfusionsfrequenz wurden von Segner (1740) im Rahmen einer Dissertation in Göttingen veröffentlicht. Er untersuchte mit experimentellen Messungen die Fusionsfrequenz (siehe Abb.1).

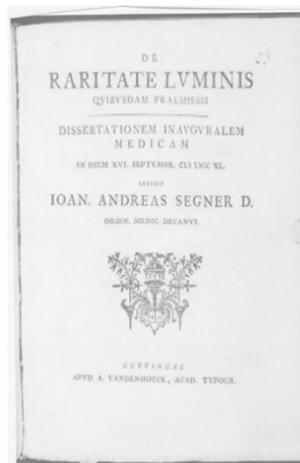


Abb. 1: (De Raritate Luminis, Dissertation, Ioan. Andreas Segner 1740, entnommen: Archiv der Universitätsbibliothek der Universität Göttingen); [http://gdz.sub.uni-goettingen.de/dms/load/img/?PID=PPN653929625&physid=PHYS\\_0002](http://gdz.sub.uni-goettingen.de/dms/load/img/?PID=PPN653929625&physid=PHYS_0002)

In den folgenden 275 Jahren hat sich eine Vielzahl von Wissenschaftlern verschiedener Fachdisziplinen mit den Phänomenen der Flimmerverschmelzung auseinandergesetzt.

Technisch findet man heute dieses Phänomen der Verschmelzung zu einem Signal z. B. bei Leuchtstoffröhren, Bildschirmen jeder Art und bei Filmen.

Der Wert der Flimmerfusionsfrequenz spiegelt die Funktion des gesamten visuellen Systems mit Netzhaut, Sehnerv und visuellem Kortex wider. Sie ist eine in der Neurophysiologie verwandte Untersuchungsmethode (Baatz et al. 2010).

Einzug in die klinische Routine hat diese Diagnostik bis heute nicht gefunden.

## 1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen der Flimmerfusionsfrequenz

### 1.2.1 Anatomie der Retina

Die menschliche Netzhaut wird als ein vorgestülpter Teil des Diencephalons angesehen. Sie weist daher eine ähnliche histologische Schichtung wie die Hirnrinde auf. Aufgebaut ist die Netzhaut aus Sinneszellen, Neuronen und Gliazellen. Die Fotorezeptoren (Stäbchen und Zapfen), die eigentlichen Sinneszellen, liegen – wie bei allen Wirbeltieren – lichtabgewandt, d. h., sie zeigen nach außen zum Pigmentepithel und zur Aderhaut. Durch diese Anordnung der Zellen wird einerseits ein intensiver Stoffwechselfaustausch zwischen Aderhaut und Netzhaut möglich, andererseits liegt der Nachteil darin, dass die übrigen Schichten evtl. hindernd für das durchscheinende Licht wirken (Rohen 1997).

Die neuronalen Signale werden über Bipolar- und Ganglienzellen fortgeleitet (siehe Seite 4).

Die Netzhaut wird in zehn Schichten untergliedert. Auf der zum Pigmentepithel gewandten Seite liegen die Fotorezeptoren. Ihre Außenglieder sind die eigentlichen Lichtsensoren. In den Körnerschichten liegen die Zellkörper der Netzhautneurone und in den Plexiformschichten die Synapsen. Die äußere Körnerschicht enthält die Kerne der Fotorezeptoren, die innere die der intraretinalen Schaltneurone (Bipolarzellen und Ganglienzellen). In der Optikus-

Ganglien-Schicht sind die großen, multipolaren Nervenzellen lokalisiert. Diese sind für die Weiterleitung in den Sehnerven und zum Zwischenhirn verantwortlich. Somit existieren für die projektile Verknüpfung der Retina mit den primären Sehzentren drei Neurone: die Fotorezeptoren, die Bipolarzellen und die multipolaren Optikusganglienzellen. Der Zusammenhalt der zahlreichen Neurone wird in der Retina durch die Neuroglia, vor allem durch die Müller'schen Stützzellen gewährleistet.

Das neuronale Netzwerk, bestehend aus bipolaren Zellen, horizontalen Zellen und amakrinen Zellen, dient der Verarbeitung der optischen Information (Frings und Müller 2010).

Auch durch die Ganglienzellen erfolgt eine Signalverarbeitung. Garvert und Gollisch (2013) beschrieben an der Netzhaut von Salamandern zwei verschiedene Arten spezialisierter Ganglienzellen, die durch Veränderungen des Kontrastes über lokale Hemmungen eine Unterscheidung zwischen größeren und kleineren Objekten unterschiedlicher Helligkeit ermöglichen.

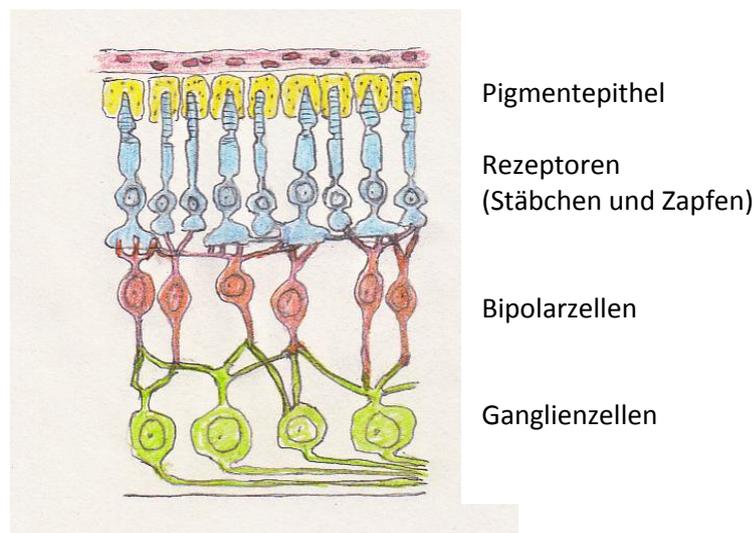


Abb. 2: Zelluläre Struktur der Retina und ihre intraretinale Verschaltung (mit eigener Skizze dargestellt)

Bei den Fotorezeptoren werden drei Arten unterschieden: die Stäbchen (ca. 120 Mio.), periphere und foveale Zapfen (ca. 6 Mio.). Jede Rezeptorzelle besteht aus einem Außen- und einem Innenglied. Das Außenglied bildet den eigentlichen Lichtsensor und besteht bei den Stäbchen aus ca. 1000 flachen Membransäckchen, sogenannten *discs*. Dort ist das Sehpigment, das Rhodopsin, eingelagert. Bei den Zapfen sind die *discs* nicht isoliert angeordnet,

die Plasmamembran ist stapelförmig gefältelt und enthält das Iodopsin. Die Innenglieder umfassen den Zellkörper, das Axon sowie den synaptischen Endfuß. Sie sind reich an Zellorganellen (Mitochondrien, Golgi-Apparat, Granula). Damit sind sie die Stoffwechselorgane der Zellen (Frings und Müller 2010).

Die in den Außengliedern der Fotorezeptoren enthaltenen Sehpigmente werden durch Lichteinfall chemisch verändert. Dies löst den Signalprozess der sogenannten „Fototransduktion“, d. h. der Umwandlung von Lichtreizen in elektrische Signale, aus. Bei diesem Vorgang wird das Membranpotential verändert.

Die Fotorezeptoren sind im Dunkeln depolarisiert und setzen aus ihren Synapsen kontinuierlich den Neurotransmitter Glutamat frei. Die Belichtung führt zur Hyperpolarisation. Das Signal wird auch an die Bipolarzellen und die Horizontalzellen weitergeleitet und bewirkt dort eine Veränderung des Membranpotentials und damit Schaltvorgänge (siehe auch: Rezeptive Felder, Seite 6).

Die zentrale Retina umfasst eine 5-6 mm breite Zone, die den sogenannten gelben Fleck repräsentiert (Macula lutea). Ihre zentrale Eindellung, die Fovea centralis, ist die Stelle des schärfsten Sehens. Hier liegen in höchster Dichte die für das Tages- und Farbsehen wichtigen Zapfen (z. T. 1:1 mit Bipolaren verschaltet). Dies bedingt ein hohes Auflösungsvermögen in der Netzhautmitte. Zur Peripherie hin nimmt das Auflösungsvermögen der Netzhaut und die Häufigkeit der Zapfen ab. Es finden sich hier vorwiegend Stäbchen, die auch eine andere Verschaltung mit den Bipolaren aufweisen.

### 1.2.2 Anatomie des Sehnerven

Der Nervus opticus ist wie die Netzhaut ein vorgeschobener Gehirnteil. Seine ca. 1 Mio. Nervenfasern verbinden die Ganglienzellen der sensorischen Retina mit den primären Sehzentren und der Sehrinde.

Der Sehnervenkopf, die Papille, misst ca. 1,5 mm im Durchmesser. Die zentrale Exkavation ist in ihrer Größe sehr unterschiedlich. Der Sehnerv enthält dünne

markhaltige Nervenfasern ohne Schwanscheiden. Der Nerv wird hinter der Lamina cribrosa von den drei Hirnhäuten, der Dura mater, der Arachnoidea und der Pia mater umhüllt.

Die Axone der peripheren Ganglienzellen nehmen eine tiefe Position in der Nervenfaserschicht ein und liegen weiter außen im Sehnerven, wohingegen höher gelegene Axone des papillomakulären Bündels und der Makula geschützt im Inneren des Sehnerven liegen (Naumann 1997). Die Lage der Sehnervenfasern erklärt die Form typischer Gesichtsfelddefekte, wie z. B. das Bogenskotom beim Glaukom (Kanski und Spitznas 1987).

### 1.2.3 Physiologische Grundlagen zum Verständnis der Flimmerverschmelzungsfrequenz

#### 1.2.3.1 Signalverarbeitung in der Retina

Die Schichtstruktur der Retina beeinflusst entscheidend die Signalverarbeitung. Unterschieden werden ein direkter und ein indirekter Signalfluss. Der direkte Signalfluss erfolgt von den Fotorezeptoren über die Bipolarzellen zur Ganglienzelle, während der indirekte Signalfluss (lateraler Signalfluss) von den Fotorezeptoren erst über die Horizontalzellen die Bipolaren und dann schließlich die Ganglienzellen erreicht.

Man unterscheidet drei große Gruppen von Ganglienzellen (Erb und Göbel 2009, Göbel et al. 2012):

- parvozelluläre,
- magnozelluläre,
- koniozelluläre.

Die größte Gruppe mit ca. 80% stellen die parvozellulären Ganglienzellen dar. Sie sind für kleine rezeptive Felder verantwortlich. Sie haben eine hohe räumliche und eine geringe zeitliche Auflösung sowie eine langsame Leitgeschwindigkeit. Sie sind zuständig für die Verarbeitung der Sehschärfe, des Farbsehens von Rot und Grün sowie in geringem Maße auch für die Kontrastwahrnehmung (Erb und Göbel 2009, Göbel et al. 2012).

Die magnozellulären Ganglienzellen bilden mit gut 10% die zweitgrößte Ganglienzellgruppe. Sie haben große rezeptive Felder (Erb und Göbel 2009).

Sie zeigen eine geringe räumliche und eine hohe zeitliche Auflösung und verarbeiten die Bewegungs-, Tiefen- und Kontrastwahrnehmung.

Die koniozellulären Ganglienzellen bilden die kleinste Gruppe. Sie weisen eine langsame Antwort auf. Die Besonderheit besteht darin, dass sie ausschließlich mit den Zapfen des Blau-Gelb-Systems verschaltet sind. Sie vermitteln die Blau-Gelb-Wahrnehmung (Erb und Göbel, 2009, Göbel et al. 2012).

Funktionell ist die Retina in einzelne rezeptive Felder unterteilt. Per Definition ist ein rezeptives Feld der Bereich der Netzhaut, der die Aktivität einer Ganglienzelle bzw. einer einzelnen Faser des N. opticus beeinflusst (siehe Abb. 3). Die rezeptiven Felder sind Ursache der Signalkonvergenz und ermöglichen eine erste Signalintegration (Müller 2015).

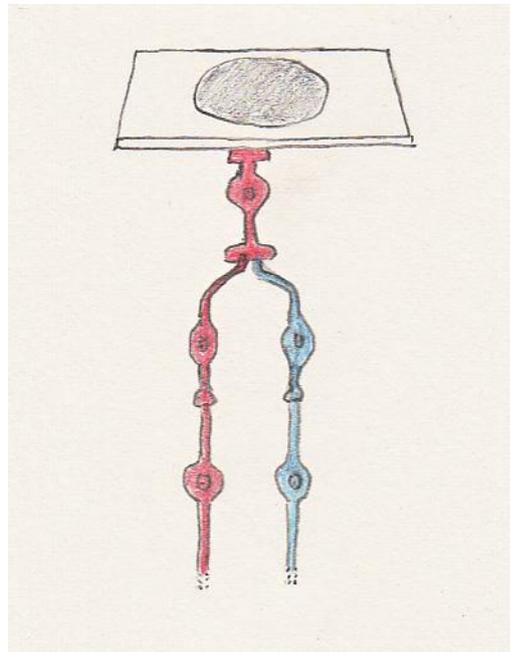


Abb. 3: Retinale Signalverarbeitung im rezeptiven Feld rot = bahnend, blau = hemmend (vereinfachte eigene Darstellung)

#### 1.2.3.2 Hell-Dunkel-Sehen:

Die Netzhaut hat die Fähigkeit, sich an unterschiedliche Lichtintensitäten anzupassen. Man unterscheidet drei Stufen:

- skotopisches Sehen = Nachtsehen,
- mesopisches Sehen = Dämmerungssehen,
- fotopisches Sehen = Tagessehen.

Dieser Vorgang des Hell-Dunkel-Sehens wird durch zwei verschiedene Typen von Ganglienzellen ermöglicht:

On-Zellen, die bei Belichtung depolarisieren und so vermehrt Aktionspotentiale auslösen (lichterregte Zellen) und Off-Zellen, die bei Belichtung hyperpolarisieren und während dieser Phase keine Aktionspotentiale mehr auslösen (lichtgehemmte Zellen) (Müller 2015).

Beim skotopischen Sehen sind die reagierenden Stäbchen schnell gesättigt und reagieren nicht mehr auf höhere Lichtreize. Die Flimmerfusionsfrequenz beträgt in diesen Bereichen nur 20 - 30 Hz. Beim mesopischen Sehen werden Stäbchen und Zapfen aktiviert. Beim fotopischen Sehen sind nur die Zapfen aktiv eingeschaltet, wohingegen die Stäbchen inaktiv sind. Das Zapfensystem hat eine bessere zeitliche Auflösung. Die Flimmerfusionsfrequenz liegt daher bei 50 - 60 Hz (Frings und Müller 2010).

Der Visus wird mithilfe standardisierter Testmuster, z. B. Landolt-Ringen, bestimmt. Dieser ist als Kehrwert des in Winkelminuten angegebenen räumlichen Auflösungsvermögen des Auges definiert (Müller 2015). Der Visus ist ein Maß für die Fähigkeit, zwei Punkte gerade noch als getrennt voneinander wahrzunehmen. Bei vielen Augenerkrankungen kommt es zu einem Verlust von Zellen- oder Leitungsfasern und damit zu Funktionsstörungen mit Auswirkung auf den Visus und das Gesichtsfeld (Frings und Müller 2010).

### 1.3 Flimmerfusionsfrequenz (CFF)

Wie zuvor beschrieben, gilt als Flimmerverschmelzungsfrequenz, wenn aus mehrfach periodisch dargebotenen Lichtreizen ein kontinuierlich wahrgenommenes Licht entsteht. Die Flimmerfusionsfrequenz wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst:

1. Wellenlänge des Lichts (Farbe)
2. Adaptationszustand der Netzhaut
3. Lichtintensität
4. Flächenverteilung der Lichtintensität

5. Aufmerksamkeit des Beobachters

6. Alter des Beobachters

### 1.3.1 Wellenlänge des Lichts

Da das Auge Farben durch unterschiedliche Proteine in den Zapfen und durch Verschaltung auf höherer Ebene wahrnimmt, wird das langwellige rote Licht (790 bis 630 nm mit einer Frequenz von 379.000 bis 476.000 Hz) anders wahrgenommen als z. B. blaues Licht mit einer kurzen Wellenlänge von 480 bis 420 nm, entsprechend einer hohen Frequenz von 624.000 bis 714.000 Hz (Frings und Müller 2010).

### 1.3.2 Adaptationszustand der Retina

Die Netzhaut hat die Fähigkeit, sich an unterschiedliche Lichtintensitäten anzupassen. Wie zuvor unter dem Punkt 1.2.3.2 beschrieben, ist die Flimmerfusionsfrequenz je nach Adaptationszustand unterschiedlich hoch.

### 1.3.3 Lichtintensität, Einfluss auf die CFF

Eine Lichtquelle gibt einen Lichtstrom (gemessen in Lumen) in die Umgebung in verschiedene Richtungen ab. Es ist nicht möglich zu bestimmen, wieviel Lumen in eine bestimmte Richtung abgegeben wird; daher wird ein kleiner Raumwinkel (dreidimensionaler Winkel) in der gewünschten Richtung betrachtet, um für diesen kleinen Ortswert die Lumenmenge zu messen.

Die abgegebene Lichtmenge wird als Lichtintensität bezeichnet. Sie ist ein Maß für die Menge des Lichts, das in eine bestimmte Richtung abgegeben wird. Die CFF wird von der Lichtintensität beeinflusst. Die CFF liegt bei niedriger Lichtintensität (skotopisches Sehen) bei ca. 20-30 Hz und bei höherer Lichtintensität (fotopisches Sehen) bei ca. 50-60 Hz. Die CFF steigt mit dem Logarithmus der Lichtintensität. Dies beschreibt das sogenannte Ferry-Porter-Gesetz (Batz et al. 2010).

#### 1.3.4 Flächenverteilung der Lichtintensität

Trifft der Lichtstrom auf eine Fläche, so ist die Intensität auf der Fläche an verschiedenen Orten unterschiedlich, das heißt, sie ist abhängig von der Flächenverteilung.

Für die Bestimmung der CFF ist die Fläche des angebotenen Flimmerreizes bestimmend. Eine punktförmige Lichtquelle ergibt eine andere CFF als ein Flimmerreiz, der als Ganzfläche angeboten wird.

Auch die Größe und das Auflösungsvermögen der beleuchteten Netzhautstelle spielen für die Höhe der CFF eine Rolle. Zentral dargebotene Reize haben eine höhere CFF im Vergleich zu 10° exzentrisch angebotenen. Die Abhängigkeit der CFF von der Flächenverteilung der Lichtintensität beschreibt das sogenannte Granit-Harper-Gesetz (Batz et al. 2010).

#### 1.3.5 Helligkeit des Lichts

Ein Lichtsignal mit einer Frequenz oberhalb der CFF wird als kontinuierlich wahrgenommen. Die empfundene Leuchtdichte bestimmt, mit welcher Helligkeit das Auge die Lichtquelle wahrnimmt. Schaltet man ein Licht ein, so erscheint dies dem Beobachter zunächst heller als das gleiche Feld bei längerer Betrachtung. Rabelo und Grüsser (1961) erklärten diesen Effekt mit dem Fehlen einer kurzen Momentadaptation der Netzhaut.

Das Talbot'sche Gesetz beschreibt, dass die Helligkeit des subjektiv verschmolzenen Flimmerlichts und des objektiv von der Lichtquelle abgegebenen Lichtstroms über die Zeit gemittelt die gleiche Leuchtdichte pro Zeiteinheit, gemessen in  $\text{cd}/\text{m}^2$ , haben (Batz et al. 2010).

Wird das Licht in schnellem Wechsel ein- und ausgeschaltet, so variiert die scheinbare Verstärkung der Lichtintensität in Abhängigkeit von der Frequenz des Ein- und Abschaltens. Die so unterschiedlich wahrgenommene Helligkeit (einer objektiv immer gleich hellen Lichtquelle) innerhalb bestimmter Frequenzen wird als Brückeeffekt bezeichnet (Rabelo und Grüsser 1961).

Der Brückeeffekt geht bei Erkrankungen des N. opticus, wie z. B. einer Neuritis nervi optici, verloren (Batz et al. 2010).

#### 1.3.6 Aufmerksamkeit des Beobachters:

Die Aufmerksamkeit des Beobachters spielt für die Wahrnehmung der Flimmerfusionsfrequenz eine Rolle (Baatz et al. 2010).

#### 1.3.7 Alter:

Die Flimmerfusionsfrequenz ist auch abhängig vom Lebensalter. So sinkt die Empfindlichkeit mit einem Wert von 40 - 50 Hz im Alter von zehn Jahren auf Werte von 20 - 40 Hz im Alter von 80 Jahren (Luczak 1998).

#### 1.4 Altersbedingte Makuladegeneration (AMD)

Die altersbedingte Makuladegeneration ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Sie ist in den westlichen Industrieländern die häufigste Erblindungsursache. In Anbetracht der demografischen Entwicklung wird sie weiter an Bedeutung gewinnen. Nach Schätzungen des Bundesausschusses der Ärzte und der Krankenkassen in Deutschland sind ca. 400.000 bis 600.000 Patienten über 55 Jahren an einer AMD-Spätform erkrankt (Meyer-Rüsenberg und Richard 2010). Die Erkrankung hat starke Auswirkungen auf das tägliche Leben der betroffenen Patienten mit Einschränkung der Mobilität, der Autonomie und der psychischen Verfassung. Die Erkrankung ist somit in ihren Auswirkungen vergleichbar mit schweren Systemerkrankungen.

Es werden Erkrankungen im Frühstadium (Drusen und Veränderungen des retinalen Pigmentepithels) von Erkrankungen im Spätstadium mit den beiden Formen der trockenen und der feuchten (exsudativen) altersbedingten Makuladegeneration unterschieden (Wachtlin und Gamulescu 2012).

Daneben werden weitere Subtypen unterschieden:

#### 1.4.1 Trockene AMD

Pigmentepithelverschiebungen, Drusen:

Im Frühstadium der Erkrankung einer AMD zeigen sich am Augenhintergrund Unregelmäßigkeiten des retinalen Pigmentepithels mit Verklumpungen und Hypopigmentierungen sowie Drusen. Drusen entstehen durch Ablagerungen von Stoffwechselendprodukten der Rezeptoren. Vor allem in der weichen konfluierenden Form der Drusen führt dies zu einem Fortschreiten der AMD. Konfluierende Drusen stellen einen hohen okulären Risikofaktor zur Weiterentwicklung der trockenen in die feuchte Form der AMD dar.

##### 1.4.1.1 AMD mit Drusen

- In der Abbildung 4 zeigen sich deutlich die Drusen als Leitstrukturen der trockenen AMD.

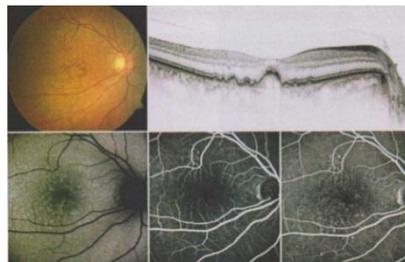


Abb. 4: trockene AMD mit der Darstellung als Foto, OCT-Bild sowie in der Fluoreszenzangiographie (Wachtlin und Gamulescu 2012)

Copyright mit Genehmigung des Thieme-Verlags vom 18.03.2016 (siehe Anhang 12)

##### 1.4.1.2 Geografische AMD

- Leitbild dieses Typs ist der Schwund des Pigmentepithels.

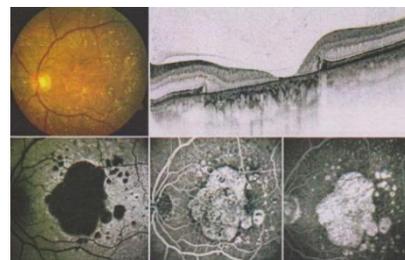


Abb. 5: geografische AMD mit der Darstellung als Foto, OCT-Bild sowie in der Fluoreszenzangiographie (Wachtlin und Gamulescu 2012)

Copyright mit Genehmigung des Thieme-Verlags vom 18.03.2016 (siehe Anhang 12)

### 1.4.2 Exsudative AMD

Neovaskularisationsmembranen verschiedenster Art (klassisch, okkult) sind das Merkmal der exsudativen AMD. Sie speisen sich entweder aus Gefäßen der Choriokapillaris (CNV) oder seltener aus retinalen Kapillaren (RAP). Die neu gebildeten Gefäße zeigen eine erhöhte Permeabilität der Gefäßwand und führen dadurch zu Ödemen und Blutungen in unterschiedlichen Schichten. Diese Flüssigkeitsansammlungen bedingen eine deutliche, oft akute Herabsetzung der zentralen Sehschärfe mit Metamorphopsien und einem Zentralskotom. Sie enden häufig in einer zentralen, disziformen Narbe.

Neovaskularisationen, die durch das Pigmentepithel unter die Netzhaut vorwachsen, sind in der FAG als Hyperfluoreszenz zu sehen.

#### 1.4.2.1 Chorioidale Neovaskularisation

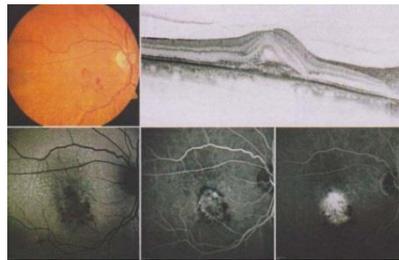


Abb. 6: exsudative AMD mit der Darstellung als Foto, OCT-Bild sowie in der Fluoreszenzangiographie (Wachtlin und Gamulescu 2012)

Copyright mit Genehmigung des Thieme-Verlags vom 18.03.2016 (siehe Anhang 12)

#### 1.4.2.2 Pigmentepithelabhebung (PEA)

Die Pigmentepithelabhebungen werden in eine seröse und in eine fibrovaskuläre Form unterteilt. Die Unterscheidung erfolgt anhand von fluoreszenzangiographischen Bildern der vorliegenden okkulten CNV. Auch Blutungen kommen hierbei vor. Der Visus ist anfangs noch relativ gut (Wachtlin und Gamulescu 2012).

Eine gefürchtete Komplikation ist der Riss des retinalen Pigmentepithels. Ein solcher kann sowohl spontan als auch unter einer Therapie entstehen.

### 1.4.2.3 Retinale Angiomatose (RAP)

Die RAP ist eine spezielle Form der exsudativen AMD und tritt zumeist zeitversetzt bilateral auf. Sie entsteht (wahrscheinlich) durch eine Proliferation von retinalen Kapillaren (Wachtlin und Gamulescu 2012).

### 1.4.2.4 Polypoide chorioidale Vaskulopathie (PCV)

Eine polypoidale chorioidale Vaskulopathie (PCV) wird insbesondere bei dunkel pigmentierten Menschen und hier vornehmlich bei Asiaten beobachtet. Es handelt sich um eine Ektasie innerer chorioidaler Gefäße, häufig peripapillär.

Erstes Anzeichen einer AMD ist das Nachlassen der Sehkraft, insbesondere beim Lesen. Auch Verzerrtsehen (Metamorphopsien), hervorgerufen durch Drusen oder später durch Flüssigkeitsansammlungen, kommt vor.

## 1.4.3 Diagnostik der AMD

### 1.4.3.1 Amsler-Gitter

Das Screening mit dem Amsler-Gitter ist eine Methode zur Suche nach Metamorphopsien. Sie ist nicht spezifisch für das Vorliegen einer AMD. Sie wird auch zur Suche von Metamorphopsien durch andere Erkrankungen, wie z. B. der Retinopathia centralis serosa, verwandt.

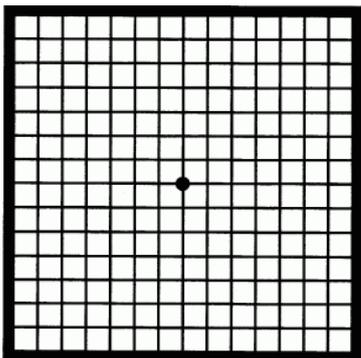


Abb. 7a: Amsler-Gitter;  
Normalbefund,  
([www.altersblindheit-vermeiden.de](http://www.altersblindheit-vermeiden.de);  
Deutsche Seniorenliga e. V.)

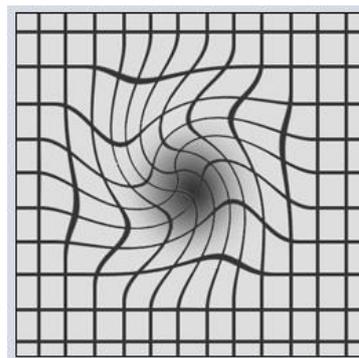


Abb. 7b: pathologischer Befund mit  
Verzerrtsehen des quadratischen  
Musters bei Vorliegen einer AMD

#### 1.4.3.2 Funduskopie:

Die Funduskopie erlaubt die Feststellung einer Vielzahl von morphologischen Veränderungen der Netzhaut wie:

- Drusen,
- Pigmentepithelverschiebungen (Hyper- und Hypopigmentierung),
- Netzhautverdickung,
- Pigmentepithelabhebung,
- sub- und intraretinale Blutungen.

#### 1.4.3.3 Fluoreszenzangiographie (FAG)

Zur Diagnosesicherung einer AMD stellt die Fluoreszenzangiographie nach wie vor eine wichtige Untersuchungsmethode dar. Es handelt sich dabei um eine zeitlich ablaufende Fotodokumentation des Auftretens eines fluoreszierenden Farbstoffs in den gefäßführenden Schichten der Netzhaut (siehe Falldarstellung Seite 11ff, Abb. 4, 5, 6).

Bei der Indocyaninangiographie (ICG) werden Gefäße der Aderhaut, die evtl. eine CNV speisen, genauer dargestellt. Es werden ein anderer Farbstoff und eine andere Lichtquelle verwendet.

#### 1.4.3.4 Optische Kohärenz-Tomographie (OCT)

Einen sehr hohen Stellenwert bei der Diagnostik und der Verlaufsbewertung aller Formen der AMD stellt die Optische Kohärenz-Tomographie (OCT), insbesondere als SD-OCT (Special-Domain-OCT), dar. Das OCT wurde erstmals 1991 beschrieben. Erste Laser-Scanning-Geräte wurden aber bereits 1980 vorgestellt (Guthoff et al. 1999). Ein Laserstrahl wird von einem rotierenden Polygonspiegel und einem oszillierenden Planspiegel in horizontalen Linien über ein zu untersuchendes Areal des Augenhintergrundes geführt. Um Streulicht zu eliminieren, bedient man sich kleiner konfokaler Blenden, welche nur das reflektierte Licht der jeweiligen Fokalebene passieren lassen. Es entsteht zunächst ein zweidimensionales Schnittbild des abgetasteten Objektes. Neuere Geräte erlauben auch eine dreidimensionale

Darstellung. Da es sich bei der Tomographie nicht um eine Reflexion von weißem, sondern von monochromatischem Licht handelt, erfolgt die Darstellung nicht in Originalfarbe, sondern in Schwarz-Weiß- oder Falschfarben. Die Tiefenlokalisierung des OCT ist begrenzt, wird aber durch neuere Versionen ständig verbessert.



Abb. 8: Cirrus-OCT der Firma Zeiss (eigenes Foto)

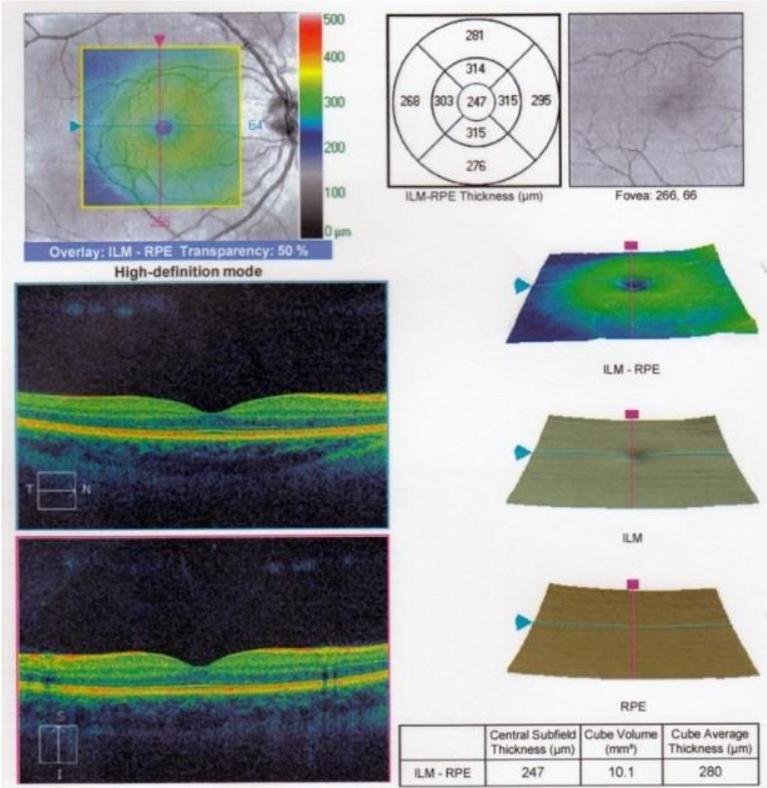


Abb. 9: Ausdruck eines OCT-Befundes (Proband Nr. 37, Alter 25 J.). Es handelt sich um einen physiologischen Befund. Dargestellt werden (von oben nach unten): Die Fläche des Makulakubus, die Netzhautdicke (gemessen in  $\mu\text{m}$ ), die Fläche des Makulakubus. Die farbig markierten Netzhautschichten, die weitgehend identisch mit den histologischen Schichten der Netzhaut sind, werden einmal horizontal und einmal vertikal geschnitten dargestellt. Als Zusatzinformation erfolgt eine bildliche Darstellung der Membrana limitans interna und des Pigmentpithels zusammen sowie der einzelnen Schichten. Die Zahlenwerte unten rechts beziehen sich auf die Schichtdicke der zentralen Netzhaut in  $\mu\text{m}$  sowie das Volumen des Makulakubus in  $\text{mm}^3$  und die durchschnittliche Schichtdicke des Kubus in  $\mu\text{m}$ .

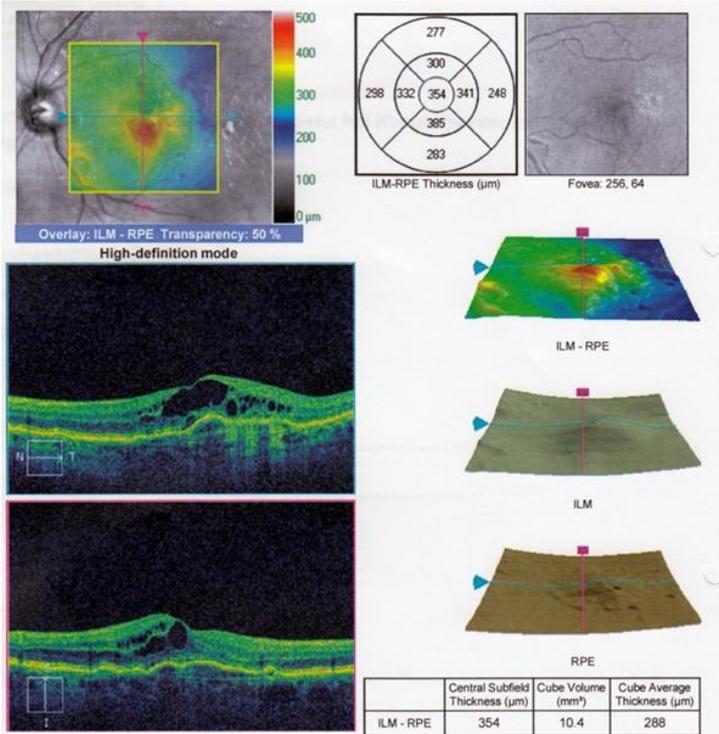


Abb. 10a: OCT einer feuchten Makuladegeneration mit Flüssigkeitsbildung in den Netzhautschichten und Anhebung der Netzhaut sowie pathologische Darstellung von ILM und retinalem Pigmentepithel (Patient Nr. 14, Alter 88J., Visus 0,6p)

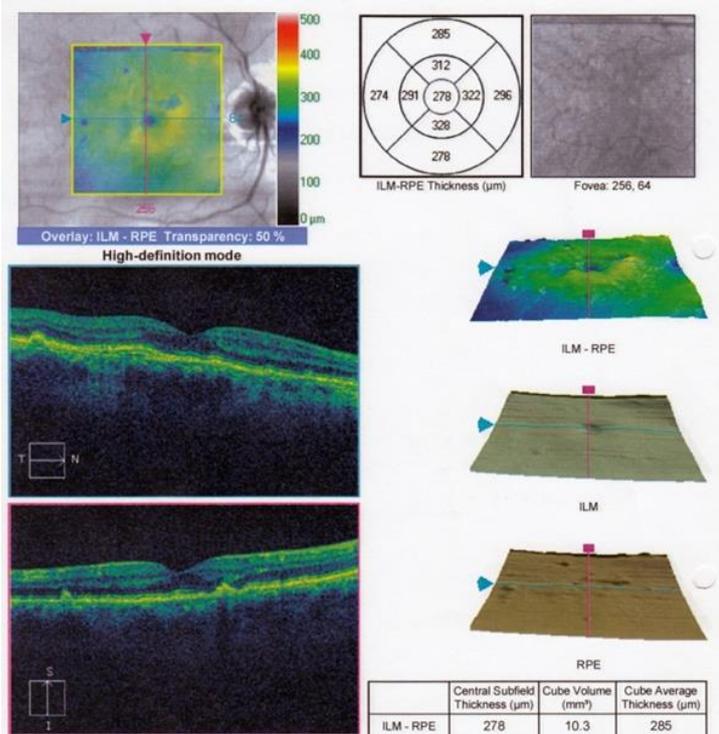


Abb. 10b: Beispiel einer trockenen AMD mit Drusen in und auf dem Pigmentepithel mit unregelmäßiger Oberfläche des retinalen Pigmentepithels (Patient Nr. 13, Alter 77 J., Visus 0,9p)

## 1.5. Optikopathien

Unter dem Begriff der Optikopathien werden Affektionen des N. opticus zusammengefasst. Naumann (1997) unterscheidet:

1. akute Optikusprozesse mit primärer Axonschädigung, hierzu zählt u. a. die Neuritis nervi optici.
2. Optikusatrophien durch chronische Prozesse mit Atrophien und Axonverlust, hierzu zählt u. a. die glaukomatöse Optikusatrophie.

### 1.5.1 Neuritis nervi optici (NNO)

Unter einer Neuritis nervi optici (NNO) versteht man eine primäre Entzündung des Sehnerven (Steffen 2013). Sie tritt als Papillitis (ca. 1/3 der Fälle) mit Schwellung des Sehnervenkopfes oder ohne primäre Papillenveränderung als Retrobulbärneuritis auf.

Die Diagnose einer NNO ist eine der wichtigsten Differentialdiagnosen der akuten Sehverschlechterung im jüngeren und mittleren Erwachsenenalter. Sie erfolgt anhand klinischer Parameter.

Lange Zeit wurde als krankheitsauslösende Ursache eine Demyelinisierung z. B. im Rahmen einer multiplen Sklerose (MS) angesehen. In den letzten Jahren (Steffen 2013) stehen primäre axonale und neuronale Verluste als Ursache der Funktionsbeeinträchtigung im Vordergrund. Die eigentliche Ursache ist nach wie vor unklar.

Eine Neuritis nervi optici kommt nicht nur bei einer MS, sondern auch im Rahmen von Allgemeininfektionen (viral oder bakteriell) und granulomatösen Erkrankungen, wie der Sarkoidose, aber auch z. B. nach Impfungen, vor (Steffen 2013).

Die Inzidenz der NNO wird für die USA mit ein bis fünf Fällen pro 100.000 Einwohner geschätzt. Sie tritt häufiger bei Frauen als bei Männern auf. In ca. 15 bis 20 Prozent der Fälle ist sie die Erstmanifestation einer MS. Nach Erkrankung an einer NNO liegt das Risiko, innerhalb der nächsten drei Jahre an einer MS zu erkranken, bei 50% (Steffen 2013).

Leitsymptom einer NNO ist der akute Visusverlust bis hin zur Erblindung. Die Sehverschlechterung nimmt innerhalb der ersten ein bis zwei Wochen (evtl. auch unter Therapie mit Steroiden) zu. Typischerweise ist die Sehverschlechterung (92% aller NNO-Patienten) von einem dumpfen Schmerz hinter oder über dem Auge begleitet. Dieser Schmerz wird bei Augenbewegungen oder Druck verstärkt. Der Schmerz verschwindet nach ca. drei bis fünf Tagen. Nahezu alle Patienten leiden unter einer Störung des Farbsinns, sowohl im Rot-Grün- als auch im Blau-Gelb-Bereich. Positive visuelle Phänomene wie Lichtblitze kommen vor. Unter körperlicher Belastung nehmen die Sehstörungen zu (Uthoff-Phänomen). Auch wird eine unterschiedliche Leitfähigkeit des Sehnerven beobachtet mit der Folge eines afferenten Pupillendefizits und einer VEP-Latenzverzögerung (Lagrèze 2001).

#### 1.5.1.1 Diagnostik der NNO

Die Diagnose einer NNO erfolgt neben der Symptomatik auch durch Laboruntersuchungen - vor allem des Liquors - ebenso wie durch bildgebende Verfahren. Insbesondere das MRT (Magnetresonanztomographie) dient der Einschätzung des Risikos einer Encephalomyelitis disseminata (MS). Elektrophysiologische Untersuchungen mit dem VEP (Visuell evozierte Potentiale) zeigen die typischen Latenzverlängerungen und bestätigen damit die Diagnose.

#### 1.5.2 Glaukome

Glaukome stellen nach wie vor weltweit die zweithäufigste Erblindungsursache dar (Stellungnahme der DOG 2015). Unter dem Begriff Glaukom wird eine heterogene Gruppe von Augenerkrankungen zusammengefasst, die zu einer progredienten Sehnervenschädigung mit irreversiblen Verlust von retinalen Ganglienzellen und damit zu einem progressiven Axonverlust im Sinne einer glaukomatösen Atrophie führen (Göbel et al. 2012). Die Gruppe der Glaukome umfasst die kindlichen Glaukome, das primäre Offenwinkelglaukom, das primäre Winkelblockglaukom sowie Sonderformen. Die Pathogenese der Glaukomerkrankungen ist bis heute wenig bekannt (Göbel et al. 2012).

Auch die Glaukome gehören zu den Optikopathien (siehe 1.5, Seite 18).

Die häufigste Form der Gruppe der Glaukome stellt das sogenannte primäre Offenwinkelglaukom dar, dessen Pathogenese ist ebenfalls nicht ganz geklärt (Göbel et al. 2012).

Beim Offenwinkelglaukom beruht die Erhöhung des intraokularen Drucks auf einer Verminderung des Kammerwasserabflusses. Dieser Abfluss ist druckabhängig. Formveränderungen, wie z. B. eine Kontraktion der Trabekelzellen, erhöhen den Abflusswiderstand (Lütjen-Drecoll und Kruse 2007). Auch Altersveränderungen im Trabekelwerk ebenso wie Kontraktionsbewegungen des Ziliarmuskels erhöhen den Abflusswiderstand. Am Sehnerven zeigen sich in der Folge beim primären Offenwinkelglaukom Axonverluste ebenso wie bindegewebige Veränderungen und eine Abnahme der Kapillardichte.

Risikofaktoren sind z. B. Alter und intraokularer Druck. Dieser Druck bedingt über einen unklaren Pathomechanismus den sogenannten Glaukomschaden. Auch eine vaskuläre Dysregulation spielt eine Rolle. Der Glaukomschaden entsteht mit einem Zellverlust der Ganglienzellen durch Apoptose, d. h. durch vorprogrammierten Zelltod. Ein weiterer wichtiger Faktor ist der Sauerstoffmangel im Sinne einer Ischämie.

#### 1.5.2.1 Diagnostik des Glaukoms

Die frühzeitige Diagnose des Glaukoms ist aus den dargelegten Gründen wichtig, um rechtzeitig eine erfolgreiche Therapie zur Verhinderung von Glaukomschäden einzuleiten. Die moderne Glaukomdiagnostik umfasst lokale und zeitliche Funktionsuntersuchungen. Zu den lokalen Methoden gehören die Untersuchung von Sehschärfe, Kammerwinkel, Sehnervenkopf, Gesichtsfeld und Lichtunterschiedsempfindlichkeit. Zu den zeitlichen Funktionsuntersuchungen zählen die Kontrastempfindlichkeitsverfahren, die Flimmererschmelzungsfrequenz und die Bewegungswahrnehmung (Göbel et al. 2012).

Aufgrund der morphologischen Voraussetzung der unterschiedlichen Ganglienzellen (siehe Seite 5) erfassen die verschiedenen perimetrischen Verfahren mit ihren unterschiedlichen Stimuli unterschiedliche Ganglienzellgruppen (Erb und Göbel 2009).

Goldstandard aller perimetrischen Untersuchungen ist die achromatische Weiß-Weiß-Perimetrie als statische oder kinetische Perimetrie. Mit einem unspezifischen Stimulus werden unterschiedliche Ganglienzelltypen angeregt. Ein Sehnervenschaden lässt sich aber erst bei weit fortgeschrittener Schädigung (ca. 30 - 50% der Fasern) als Ausfall nachweisen (Göbel 2013). Dennoch bleibt die automatisierte statische Weiß-Weiß-Perimetrie mit schwellenbestimmter Strategie auch heute noch der Goldstandard (Göbel et al. 2012).

Alternative Methoden wie die verschiedenen Arten der Flimmerperimetrie haben eine höhere Sensitivität und unterstützen die Frühdiagnose. Dabei ist die Spezifität zu beachten. Die Untersuchung weist keine typische Topographie in der Frühdiagnostik auf (Göbel et al. 2012). Zu den dynamischen Kontrasttests zählt die Rauschfeld-Kampimetrie und die Flimmerperimetrie. Erste Untersuchungen zur Flimmerperimetrie stammen von Tyler 1981 (Göbel et al. 2012). Seine Arbeit bestätigt, dass eine hohe Zeitfrequenz einen beginnenden Glaukomschaden besonders deutlich werden lassen kann.

Für die Frühdiagnostik wurde eine Vielzahl von Tests verwandt: Die Flimmerreize, sowohl bei der kritischen Flimmerfusionsfrequenz als auch bei der Messung der Modulationsschwelle, spielen hierfür eine wichtige Rolle. Es werden verschiedene Ganglienzelltypen selektiv gereizt. Somit lassen sich frühzeitig Schäden nachweisen.

Lachenmayer und Mitarbeiter beschrieben (Lachenmayr et al. 1989) erstmals die automatisierte Flimmerperimetrie. Hierbei wird die Flimmerverschmelzungsfrequenz im Gesichtsfeld geprüft. Bei Patienten mit okulärer Hypertension und primärem Offenwinkelglaukom konnten Defekte zu einem früheren Zeitpunkt im Vergleich zur achromatischen Weißperimetrie mit dem Octopus 201 nachgewiesen werden.

Ein weiterer Test, bei dem die Flimmerperimetrie eine Rolle spielt, ist die Pulsar-Perimetrie nach Gonzales de la Rosa (Göbel et al. 2012), die u. a. im Octopus 600 verwandt wird. Den Patienten wird ein Flickerstimulus mit einem Reizmuster dargeboten. Dies wird im Kontrast und räumlicher Auflösung moduliert. Der Stimulus zeigt eine magnoparvozelluläre Charakteristik (Göbel et al. 2012).

Eine weitere Entwicklung stellt das Heidelberg-Edge-Perimeter (HEP) dar. Es ist seit 2009 auf dem Markt. Bei dem verwendeten Stimulus zur Flimmerperimetrie handelt es sich um einen sogenannten *contour-illusion-stimulus* oder auch *flicker-define-form-stimulus*. Dieser Reiz spricht hauptsächlich das magnozellanuläre Gangliensystem an. Es wird ein 5° großer Kreisstimulus durch eine Phasenumkehr der schwarzen und weißen Punkte, die in Gegenphase zu den Hintergrundpunkten flackern, geboten. Das Flackern erzeugt eine scheinbare Randkontur, die der Patient wahrnimmt als ein Graufeld oder Kreis gegen die mittlere Leuchtdichte. Der Nachweis früher Gesichtsfelddefekte beim Glaukom mit einer hohen Sensitivität ist gegeben (Göbel et al. 2012). Diese Schäden werden im Vergleich zur achromatischen Perimetrie mit einer höheren Sensitivität festgestellt.

Der große Vorteil der Flimmerkontrasttests liegt in der Früherkennung und den kurzen Untersuchungszeiten (Göbel et al. 2012).

Es gibt darüber hinaus noch eine Reihe anderer Verfahren wie den Ganzfeld-Flimmertest, die Messung der Modulationsschwelle, die Flimmerchronoskopie und das multifokale ERG, ebenfalls unter Verwendung von Flimmerreizen mit einer Flimmerfrequenz von 30 Hz.

### 1.6 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die Bestimmung der Flimmerverschmelzungsfrequenz (CFF) hat bis heute keinen Einzug in die klinische Routine zur Diagnostik von Erkrankungen der Netzhautmitte wie der AMD oder solchen des Sehnerven wie bei den Optikopathien gefunden.

Normwerte der CFF unter physiologischen Bedingungen sind bisher nicht publiziert worden.

Folgendes wurde untersucht:

1. Die CFF für eine Gruppe von 30 Normalpersonen (Probanden) mit einem kommerziell erhältlichen Gerät der Firma Imea wurde bestimmt.
2. Die CFF für die Gruppe von 30 Patienten mit einer AMD (in vorgegebenen Visusgrenzen) untersucht, um zu prüfen, ob sich die CFF bestimmen lässt und ob sie im Vergleich zu Normalpersonen eine Pathologie zeigt, evtl. sogar krankheitsspezifisch.
3. Die gleiche Untersuchungsanordnung wurde für 30 Patienten mit einer Optikopathie verwandt – ebenfalls mit der Frage, ob sich eine Pathologie bestimmen lässt, evtl. sogar krankheitsspezifisch.
4. Auch ein Vergleich der CFF-Werte der beiden Erkrankungsgruppen (AMD und Optikopathien) sollte zur Frage einer krankheitsspezifischen Veränderung der CFF vorgenommen werden.

Es sollte also geprüft werden, ob sich eine Einsatzmöglichkeit des Imea-Geräts zur Bestimmung der CFF für die klinische Routine ableiten lässt.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Patientengenerierung

Für die Durchführung der Studie wurden drei Gruppen geplant:

- Normalpersonen (Probanden)
- Patienten mit AMD (altersbedingter Makuladegeneration)
- Patienten mit einer Optikopathie

Nach Vorberatung durch das Institut für Medizinische Statistik sollte die Gruppengröße je aus 30 Personen bestehen.

#### 2.1.1 Normalpersonen (Probanden)

Die Gruppe der Normalpersonen bestand aus gesunden Studenten der Zahn- und Humanmedizin und Mitarbeitern der Georg-August-Universität Göttingen. Die Normalpersonen mussten über 18 Jahre alt sein und in der Anamnese keine Augenerkrankungen oder Allgemeinerkrankungen (wie Diabetes oder Hypertonus) mit möglichen Auswirkungen auf die brechenden Medien oder die Netzhaut aufweisen. Es wurden in dieser Gruppe grundsätzlich beide Augen untersucht. Das Geschlecht spielte keine Rolle.

#### 2.1.2 Patienten mit AMD

Für die Gruppe der an einer AMD erkrankten Personen wurden 30 Patienten aus der Sprechstunde der Augenpoliklinik der Georg-August-Universität Göttingen ausgewählt.

Einschlusskriterien waren:

- die Diagnose einer AMD (unabhängig vom Typ trocken oder feucht)
- korrigierte Sehschärfe von 0,4 oder besser

Alter und Geschlecht spielten keine Rolle. Die Aufnahme nur eines Auges in die Studie war zulässig.

Ausschlusskriterien waren:

- eine Anamnesedauer über 5 Jahre
- eine korrigierte Sehschärfe unter 0,4
- zusätzlich das Bestehen einer Optikusatrophie oder einer anderen Erkrankung des Augenhintergrundes (z. B. einer diabetischen Retinopathie)
- Vorliegen einer akuten Augenerkrankung oder Zustand nach Operationen, wie z. B. nach einer Keratoplastik (Hornhautverpflanzung).

Eine nicht visusrelevante Katarakt mit einem Visus innerhalb der Spannweite (0,4 und besser) war zulässig.

### 2.1.3 Patienten mit Optikopathie

30 Patienten der Augenpoliklinik der Georg-August-Universität Göttingen wurden in die Gruppe mit Optikopathien aufgenommen.

Einschlusskriterien waren:

- Alter über 18 Jahre
- die Diagnose einer Optikopathie (durch ein Glaukom oder eine Neuritis nervi optici)
- Sehschärfe von 0,4 oder besser.

Ausschlusskriterien waren:

- sichtbare Optikusatrophie
- und/ oder Vorhandensein typischer optikopathieartiger Gesichtsfelddefekte
- eine zusätzliche Netzhauterkrankung, wie z. B. eine Netzhautdystrophie oder eine diabetische Retinopathie
- Vorliegen einer akuten Augenerkrankung oder Zustand nach Operationen, wie z. B. nach einer Keratoplastik (Hornhautverpflanzung).

Alter und Geschlecht spielten keine Rolle. Die Aufnahme bei Erkrankung nur eines Auges war zulässig.

Für jede der drei Gruppen wurde ein Informationsblatt (siehe Anhang Anlage 4, 5, 6) erstellt. In diesem Blatt wurden Ziel der Studie, der zeitliche Ablauf, das fehlende Risiko für die Studienteilnehmer und die Pseudonymisierung der Ergebnisse beschrieben. Hervorgehoben wurden die absolute Freiwilligkeit und die Möglichkeit, ohne persönliche Nachteile die Studie jederzeit zu beenden.

Genehmigung der Studie durch die **Ethikkommission**:

Die Einwilligung der Ethikkommission erfolgte mit Schreiben vom 05.02.2013 (siehe Anhang Anlage 13).

## 2.2 Gerät zur Prüfung der CFF

Für die Untersuchung zur Bestimmung der kritischen Flimmerfusionsfrequenz wurde ein kommerziell erhältliches Gerät mit CE-Zeichen von der Firma Imea verwendet (siehe Abb. 11). Die technischen Daten sind in Tabelle 1 dargestellt.



Abb. 11: Imea-Gerät

Messbereich 2-60 Hz,
Schritt: 1 Hz
Signalwellenform: quadratisch
3 Stück Untersuchungs-LED, Durchmesser 8 mm
Wellenlänge der LEDs:
<b>rot: 635 nm</b>
<b>gelb: 585 nm</b>
<b>grün: 568 nm</b>
maximale Blickwinkel auf die LEDs: 20°
Lichtintensität max. 80 mcd
Untersuchungsabstand: 30-50 cm, optimal 38 cm

Tab. 1: Technische Daten des Imea-Gerätes

Verwendet wurde nur die Wellenlänge „Rot“, d. h. 635 nm. Das Gerät wurde in einem Abstand von 38 cm (gemessen durch ein Maßband) vom Patienten

gehalten. Die untere Frequenz beträgt 5 Hz, die obere Frequenz 60 Hz, die Schrittzeit 1 Sekunde. Gesteigert wird jeweils um 1 Hz. Das Gerät ermöglicht automatisierte Messungen. Der Teilnehmer gibt mithilfe einer externen Taste nur das Erreichen der kritischen Flimmerfusionsfrequenz bekannt. Das Gerät führt automatisch mehrere Messungen durch. Am Ende dieser Messungen wird ein durchschnittlicher Wert als Resultat angegeben. Während der Messung adaptiert sich das Gerät automatisch an den Umfang des zu messenden Bereiches und ggf. an die Geschwindigkeit des Frequenzwechsels.

Als Normwert gilt eine CFF von 35 Hz. Sie sinkt mit zunehmendem Alter (siehe Seite 10).

### 2.3 OCT-Gerät

Die Durchführung der optischen Kohärenz-Tomographie wurde mit dem Cirrus-OCT-Gerät der Firma Zeiss durchgeführt (siehe Seite 15 Abb. 8, Seite 16 Abb. 9 und Seite 17 Abb. 10a und 10b). Die Untersuchung erfolgte durch von der Augenklinik geschultes Fachpersonal.

### 2.4 Ablauf der klinischen Untersuchung

Jeder Studienteilnehmer wurde zunächst durch ärztliches Fachpersonal der Augenklinik untersucht.

Aus den Anamnesedaten wurden durch den Doktoranden auf den gesonderten Untersuchungsbogen (siehe Anhang Anlage 10, 11) übertragen:

- Allgemeinerkrankungen
- Medikamente
- Augenerkrankungen
- Augenoperationen
- Sehschärfe für Ferne und Nähe mit bester Korrektur
- Augenhintergrundbefund
- OCT
- Diagnose
- ob ein oder zwei Augen für die Studie verwendet werden konnte(n).

Alle Befunde wurden durch den Studienarzt kontrolliert.

Die Bestimmung der CFF erfolgte eigenständig durch den Doktoranden (siehe Abb. 12a und b). Alle Untersuchungen fanden im selben, halbdunklen Raum unter Vermeidung externer Lichtquellen, wie Neonlicht oder anderem flackerndem Licht, statt.

Der Patient wurde auf dem Untersuchungsstuhl platziert und ein Auge durch den Untersucher abgedeckt. Dann wurde dem Patienten nochmals der Studienablauf erklärt und das Gerät in den empfohlenen 38 cm Abstand gehalten. Der Teilnehmer wurde angewiesen, nur die rote Leuchtdiode zu beachten. Nach Einschalten des Gerätes wurde er befragt, ob er die rote Diode erkennen kann. Nun wurde zunächst das langsam flackernde rote Licht durch den Untersucher stetig in 1 Hz-Schritten in seiner Frequenz gesteigert, bis der Patient angab, nur noch ein durchgängiges nicht flackerndes Licht zu sehen. An diesem Punkt war die CFF erreicht und die Untersuchung für den ersten Durchgang beendet. Jede Untersuchung wurde insgesamt dreimal durchgeführt. Die Frequenzwerte der kritischen Flimmerfusionsfrequenz wurden in Hz notiert. Wenn es möglich war, wurden beide Augen untersucht.



Abb. 12a und b: Beispiel für eine Untersuchung mit dem Imea-Gerät

## 2.5 Statistische Auswertung

Zur Bewertung aller gemessenen Parameter wurden statistische Berechnungen vorgenommen. Dazu wurde das Statistikprogramm SPSS Version 23 verwendet.

Für die metrisch skalierten Variablen wurden folgende deskriptive Maßzahlen berechnet und in Tabellenform dargestellt: Mittelwert, Standardabweichung,

Median, Minimum und Maximum. Für kategoriale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet sowie Kreuztabellen erstellt.

Tests auf Normalverteilung wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test durchgeführt.

Hierbei wurde das Signifikanzniveau auf 0,2 festgesetzt. Für Tests auf Mittelwertsunterschiede wurden Kruskal-Wallis-Tests für unabhängige Stichproben verwendet. Bei einem signifikanten p-Wert wurden anschließend paarweise Vergleichstests (Mann-Whitney-U) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests auf Unterschiede mit 0,05 festgesetzt.

Für die Überprüfung der Vergleichbarkeit der drei Messungen wurden Bland-Altman-Plots erstellt und die *limits of agreement* berechnet. Als quantitatives Maß wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient berechnet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Altersverteilung

Die Altersverteilung der drei Gruppen wird in Tabelle 2 und Abbildung 13 dargestellt.

	Alter					
	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	Gültige N
Gruppe Normalpersonen	24,9	3,4	24,5	19	32	30
AMD	78,9	7,7	78,0	64	94	30
Optikopathie	64,4	17,8	68,5	22	86	30

Tab. 2: Alter der Studienteilnehmer: Normalpersonen, AMD und Optikopathien (n = 90)

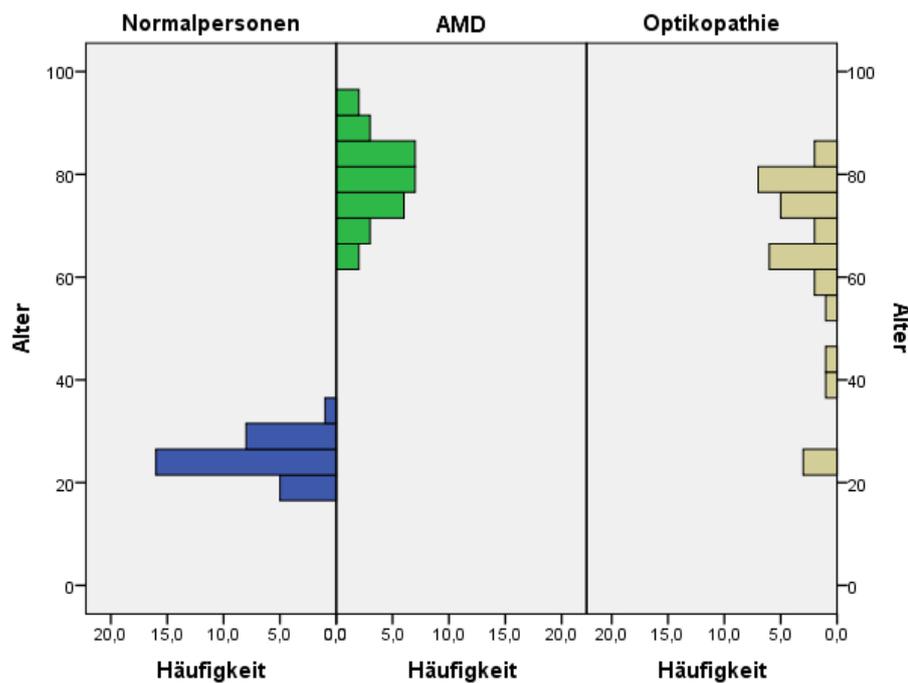


Abb.13: Balkendiagramm der Altersverteilung von Normalpersonen , AMD und Optikopathien (n = 90)

Deutlich ist eine ungleichmäßige Altersverteilung zwischen den Gruppen zu erkennen.

Während es sich bei den Normalpersonen überwiegend um jüngere Teilnehmer handelt mit einem Durchschnittsalter von 24,5 Jahren (19-32 Jahre), lag es bei der AMD bei 78,9 Jahren (64-94 Jahre) und bei den Optikopathien bei 64,4 Jahren (22-86 Jahre), d. h., es bestanden zwei Gruppen älterer und eine Gruppe jüngerer Studienteilnehmer.

### 3.2 Geschlechtsverteilung

Tabelle drei und Abbildung 14 (siehe Seite 32) zeigen die Geschlechtsverteilung aller drei Untersuchungsgruppen.

		Geschlecht			
		männlich	weiblich	Gesamt	
Gruppe	Normalpersonen	Anzahl	16	14	30
		%	53,3%	46,7%	100,0%
	AMD	Anzahl	12	18	30
		%	40,0%	60,0%	100,0%
	Optikopathie	Anzahl	8	22	30
		%	26,7%	73,3	100,0%
Gesamt		Anzahl	36	54	90
		%	40,0%	60,0%	100,0%

Tab. 3: Geschlechtsverteilung der 3 Studiengruppen: Normalpersonen, AMD und Optikopathien (n = 90)

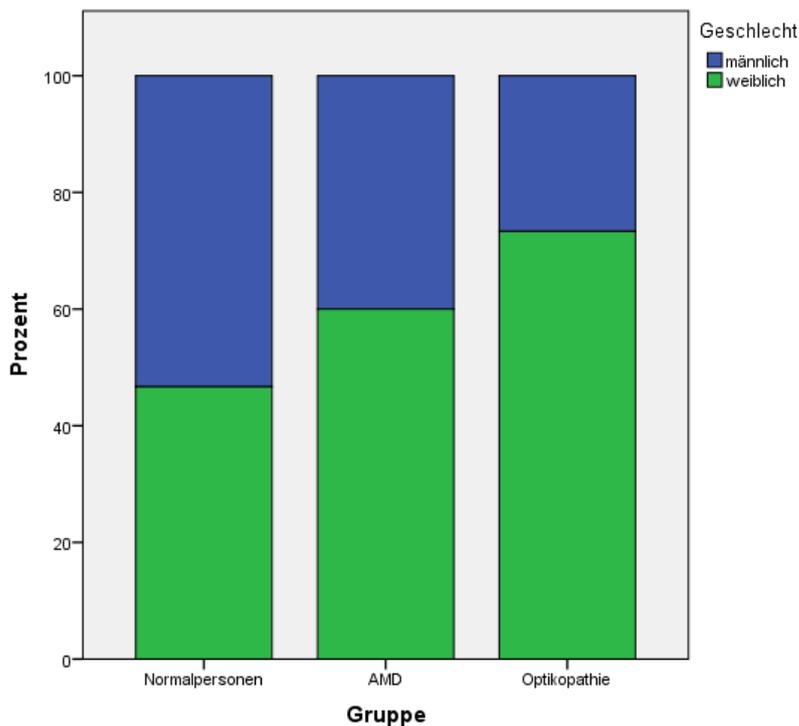


Abb. 14: Gruppiertes Balkendiagramm der drei untersuchten Studiengruppen nach Geschlecht

Bei den Normalpersonen ist das Verhältnis von Männern zu Frauen nahezu ausgeglichen. In der Gruppe der AMD überwiegen die Frauen (18:12) ebenso wie in der Gruppe der Optikopathien (22:8).

### 3.3 Visus

Die Visuswerte aller drei Studiengruppen werden zunächst einzeln deskriptiv betrachtet (Tab. 4, 5, 6, 7, 8) und grafisch in der Abbildung 16 auf Seite 36 als Boxplot dargestellt.

Es ist möglich, dass ein Patient auf einem Auge einen Visus von 1,0 und auf dem anderen von 0,4 z. B. durch eine Erkrankung einer AMD aufwies und mit beiden Augen in die Studiengruppe AMD, je nach Diagnose des Augenhintergrunds aufgenommen werden konnte, d. h. es erfolgt innerhalb der Gruppe nur eine Betrachtung der Augen und nicht der Patienten.

### 3.3.1 Normalpersonen

In der Gruppe der 30 Normalpersonen (n = 60 Augen) lag die korrigierte Sehschärfe zwischen 0,7 und 1,6. Tabelle 4a zeigt die gemessenen Werte und die Anzahl der Augen je Visusstufe und Tabelle 4b die Mittelwerte.

Visus	Auge
1,6	1
1,25	24
1,0	26
0,9	5
0,8	3
0,7	1

30 Normalpersonen  
n = 60 Augen

Tab. 4a:  
Visuswerte und Anzahl der Augen  
je Visusstufe der 30 Normalpersonen

Visus					
Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	Gültige N
1,09	0,17	1,0	0,70	1,60	60

Tab. 4b:  
Mittelwerte des Visus  
der Normalpersonen

### 3.3.2 AMD

In der Gruppe der 30 Patienten mit einer AMD wurde ein Visus zwischen 0,4 und 1,0 gefunden. Insgesamt konnten 42 Augen eingeschlossen werden (siehe Tabelle 5a und 5b).

Visus	Auge
1,0	2
0,9	4
0,8	2
0,7	2
0,6	11
0,5	16
0,4	5

AMD n = 42

Tab. 5a:  
Visuswerte und Anzahl  
der Augen je Visusstufe  
der 30 AMD-Patienten

Visus					
Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	Gültige N
0,60	0,17	0,60	0,40	1,00	42

Tab. 5b: Mittelwerte des Visus der AMD-Patienten

Die Gruppe der AMD-Patienten wurde weiter noch in zwei Subgruppen (feuchte AMD und trockene AMD) unterteilt (siehe Tabelle 6 und 7, Seite 34).

Eine feuchte AMD fand sich bei 16 Augen und eine trockene AMD bei 26 Augen. Die Visuswerte der beiden Subgruppen AMD feucht und AMD trocken sind in den Tabellen 6 und 7 dargestellt.

In der Gruppe der feuchten AMD ( $n = 16$ ) lag die Sehschärfe zwischen 0,4 und 0,6, im Durchschnitt bei 0,5. Bei den 26 Augen mit der Diagnose einer trockenen AMD lag die Sehschärfe zwischen 0,4 und 1,0 mit einem Durchschnitt von 0,6.

#### Feuchte AMD

Visus	Auge
0,6	4
0,5	10
0,4	2

$n = 16$

#### Trockene AMD

Visus	Auge
1,0	2
0,9	4
0,8	2
0,7	2
0,6	7
0,5	6
0,4	3

$n = 26$

Tab. 6:

Visuswerte und Anzahl der 16 Augen je Visusstufe der Patienten mit feuchter AMD

Tab. 7:

Visuswerte und Anzahl der 26 Augen je Visusstufe der Patienten mit trockener AMD

### 3.3.3 Optikopathien

In der Gruppe der Patienten mit Optikopathien wurden 49 Augen von 30 Studienteilnehmern ausgewertet (siehe Tab. 8a und 8b, Seite 35). Die Sehschärfe lag zwischen 0,4 und 1,25.

Visus	Auge
1,25	2
1,0	7
0,9	4
0,8	2
0,7	13
0,6	6
0,5	8
0,4	7

n = 49

Tab. 8a:  
Visuswerte und Anzahl der  
49 Augen je Visusstufe der  
Patienten mit Optikopathie

Visus						
Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	Gültige	N
0,70	0,22	0,70	0,40	1,25	49	

Tabelle 8b:  
Mittelwerte des Visus der Patienten mit Optikopathie

In der Mehrzahl der Fälle (43 von 49 Augen) lag als Diagnose der Optikopathien ein chronisches Offenwinkelglaukom vor.

Bei drei Patienten (fünf Augen) bestand die Diagnose einer Neuritis nervi optici. Wegen der geringen Anzahl dieser Gruppe sind die Visuswerte dieser drei Patienten einzeln dargestellt.

Patient 1: RA: 1,25 LA: 1,25 (24 Jahre)  
 Patient 2: RA: 0,9 LA: 0,5 (26 Jahre)  
 Patient 3: RA: 0,4 LA: 0,7 (43 Jahre)

### 3.3.4 Überblick Visus aller drei Studiengruppen

Zusammenfassend fanden sich deutliche Unterschiede des Visus in den drei Studiengruppen. Die zentrale Sehschärfe der Normalpatienten war deutlich besser als die Sehschärfe der Optikopathien, noch schlechter war die Sehschärfe in der Gruppe der AMD (siehe Abb. 15, Seite 36).

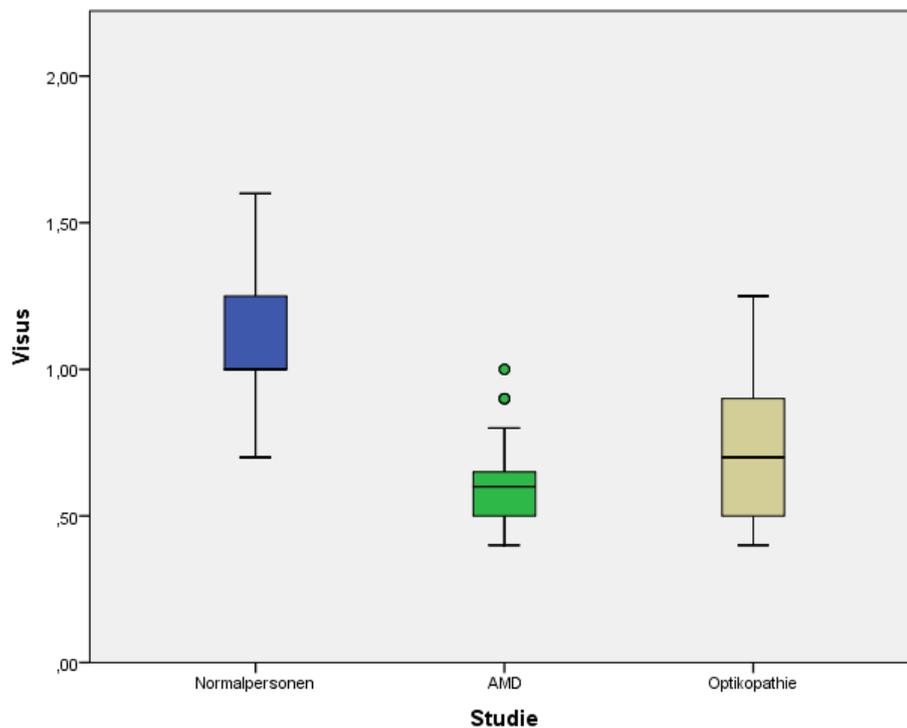


Abb. 15: Boxplots der Visuswerte nach Untersuchungsgruppen: Normalpersonen, AMD, Optikopathien

### 3.4 Visus und gemessene Frequenzwerte der kritischen Flimmerfusionsfrequenz (CFF) in Hz

Im Folgenden werden die Ergebnisse der gemessenen Visuswerte zur gemessenen kritischen Flimmerfusionsfrequenz - angegeben in Hz - dargestellt. Die Wertepaare beziehen sich immer auf die Anzahl der Augen, nicht auf die der Patienten.

#### 3.4.1 Normalpersonen

In der Gruppe der Normalpersonen finden sich die gemessenen Visusstufen und CFF-Werte sowie die Mittelwerte der CFF in Hz in der Tabelle 9 (siehe Seite 37). Die Mittelwerte berechnen sich aus der Summe der CFF-Werte in Hz geteilt durch die Anzahl der Bestimmungen pro Visusgruppe.

Visus	CFF in Hz	Mittelwert der CFF in Hz
1,6	46	46
1,25	38-54	44,25
1,0	36-56	42,92
0,9	37-55	45
0,8	41-53	45,33
0,7	43	43

n = 60 Augen von 30 Normalpersonen

Tab. 9: Visus, CFF-Werte sowie Mittelwerte der CFF in Hz je Visusstufe

Die gemessenen Werte der CFF in Hz lagen zwischen 36 und 56 Hz. Bei einem Visus von 1,6 lag der Wert bei 46 Hz mit einem Mittelwert aus den drei Messungen von 46 Hz, bei einer Sehschärfe von 0,9 zwischen 37 und 55 Hz mit einem Durchschnitt von 45 Hz, bei einem Visus von 0,8 zwischen 41 und 53 Hz. Diese Werte zeigen die Streubreite dieser sehr kleinen Visusstufen-Gruppen; dies erschwert die Vergleichbarkeit.

Mit Einschränkung galt, je besser der Visus, desto höher war der Wert der CFF in Hz.

### 3.4.2 AMD

Tabelle 10 zeigt die Beziehung zwischen den gemessenen Visusstufen und den CFF-Werten sowie den Mittelwerten der CFF in Hz der 42 Augen (30 Patienten) mit der Diagnose einer AMD.

Visus	CFF in Hz	Mittelwert der CFF in Hz
1,0	35,36	35,5
0,9	30-38	33,5
0,8	28-32	30
0,7	30,31	30,5
0,6	26-37	31,36
0,5	26-32	29,88
0,4	26-31	28,8

n = 42 Augen von 30 Patienten mit AMD

Tab. 10: Visus, CFF-Werte sowie Mittelwerte der CFF in Hz je Visusstufe

Die gemessenen Werte der CFF in Hz lagen zwischen 26 und 38 Hz, bei einem Visus von 1,0 zwischen 35 und 36 Hz mit einem Mittelwert von 35,5 Hz, bei

einem Visus von 0,6 zwischen 26 und 37 Hz mit einem Mittelwert von 31,36 Hz und bei einem Visus von 0,4 zwischen 26 und 31 Hz bei einem Mittelwert von 28,8 Hz; d. h. je besser der Visus war, desto höher war der gemessene Wert der kritischen Flimmerfusionsfrequenz in Hz. Auch hier gab es eine gewisse Streubreite der CFF-Werte.

### 3.4.3 Optikopathien

Tabelle 11 zeigt die Beziehung zwischen den Visusstufen und den Werten der CCF gemessen in Hz und den Mittelwerten der CCF aller 49 Augen (30 Patienten) mit der Diagnose einer Optikopathie.

Visus	CFF in Hz	Mittelwert (Hz)
1,25	36,39	37,5
1,0	30-33	31,57
0,9	30-35	33,5
0,8	30,36	33
0,7	26-36	31,31
0,6	27-36	31,5
0,5	25-34	30
0,4	24-36	30,29

n = 49 Augen von 30 Patienten mit Optikopathie

Tab. 11: Visus, CFF-Werte sowie Mittelwerte der CFF in Hz je Visusstufe

Die gemessenen Werte der CFF lagen zwischen 24 und 39 Hz, bei einem Visus von 1,25 zwischen 36 und 39 Hz mit einem Mittelwert von 37,5 Hz, bei einem Visus von 0,7 lagen sie zwischen 26 und 36 Hz mit einem Mittelwert von 31,31 Hz und bei einem Visus von 0,4 zwischen 24 und 36 Hz mit einem Mittelwert von 30,29 Hz; d. h. je besser der Visus war, desto höher lagen die Messwerte der CFF in Hz. Auch hier gab es eine gewisse Streubreite.

### 3.4.4 Überblick Visus und CFF für alle drei Studiengruppen

Tabelle 12 (siehe Seite 39) zeigt Mittelwerte, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum und Anzahl der Augen je Gruppe.

		Mittelwert der CFF in Hz					
Gruppe		Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	Gültige N
Gruppe	Normalpatienten	43,8	4,6	43,2	36,00	56,00	60
	AMD	30,9	2,7	31,0	25,67	38,00	43
	Optikopathie	31,3	3,8	31,8	22,00	38,67	50
	Gesamt	36,1	7,3	34,7	22,00	56,00	153

Tab. 12: Mittelwerte der CFF in Hz der drei Studiengruppen mit Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum

Grafisch ist das Ergebnis als Boxplots in Abbildung 16 dargestellt.

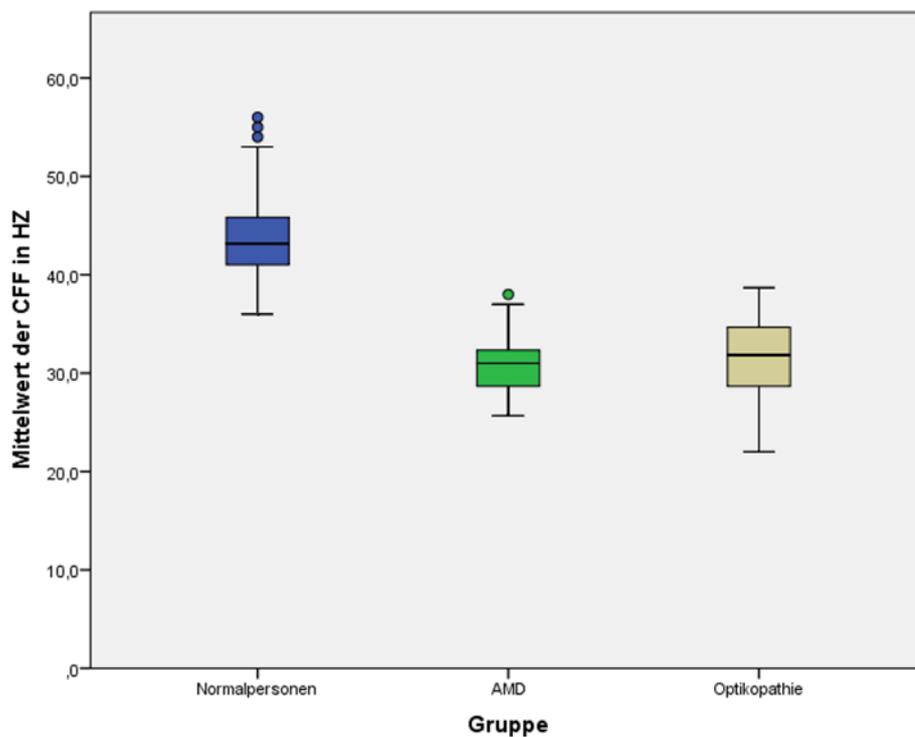


Abb. 16: Mittelwerte der CFF in Hz für die drei Gruppen Normalpersonen, AMD und Optikopathien

Die Boxplotdarstellung verdeutlicht die Variabilität der Ergebnisse. Die Standardabweichung ist bei den Normalpersonen am höchsten, in der Gruppe der AMD ist sie deutlich geringer und dazwischen liegt die der Gruppe der Optikopathien.

### 3.4.5 Reproduzierbarkeit der Messwerte der CFF

Die Reproduzierbarkeit der Messwerte der CFF wird im Folgenden betrachtet. Die Frequenzwerte der CFF wurden in allen drei Gruppen - wie auf Seite 28 beschrieben - dreimal gemessen. Um die Übereinstimmung der wiederholten Messungen zu überprüfen, wurden paarweise Vergleiche der Messwerte (Zeitpunkt 1 gegen Zeitpunkt 2, Zeitpunkt 1 gegen Zeitpunkt 3 und Zeitpunkt 2 gegen Zeitpunkt 3) grafisch dargestellt. Hierzu wurden Bland-Altman-Plots erstellt. Bei guter Übereinstimmung der Messwerte sollten sich nahezu alle Werte (95%) innerhalb der gestrichelten Linie, der so genannten *limits of agreement* finden (siehe Abb. 17, 18, 19 und Tab. 13, 14, 15, Seite 40 - 43), die mittleren Differenzen (schwarze, horizontale Linien) sollten dicht an der „Nulllinie“ (rote, horizontale Linie) liegen.

Abbildung 17 zeigt das Bland-Altman-Plot für die Paare HZ1 zu HZ2, Tabelle 13 die zugehörige Bland-Altman-Analyse.

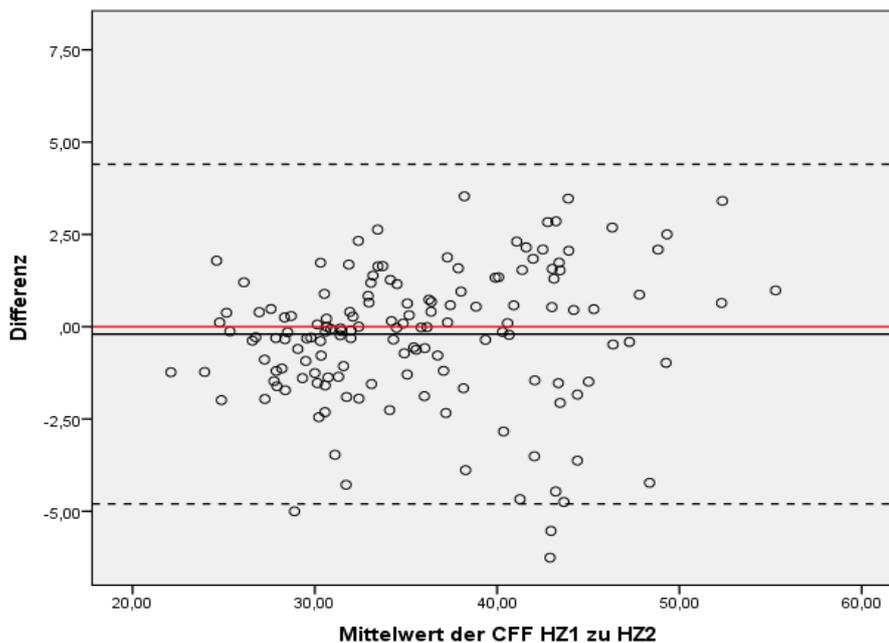


Abb. 17: Bland-Altman-Plot der CFF mit Prüfung auf Reproduzierbarkeit der CFF-Mittelwerte HZ1 zu HZ2

<b>Bland-Altman-Analyse</b>	
Differenz der Messungen	-0,21
Standardabweichung	2,31
t-Test (p-Wert)	0,263
Bias/Regression der Differenzen auf Durchschnitte (p-Wert)	0,015
Gültige N	152

Tab.13: Bland-Altman-Analyse der Mittelwertbetrachtung HZ1 zu HZ2

Es zeigten sich also weder signifikant von Null verschiedene Differenzen noch ein Bias der gemessenen Werte, d. h. keine störenden systematischen Effekte mit einer Grundtendenz. Abbildung 18 zeigt das Bland-Altman-Plot für die Paare HZ1 zu HZ3, Tabelle 14 die zugehörige Bland-Altman-Analyse.

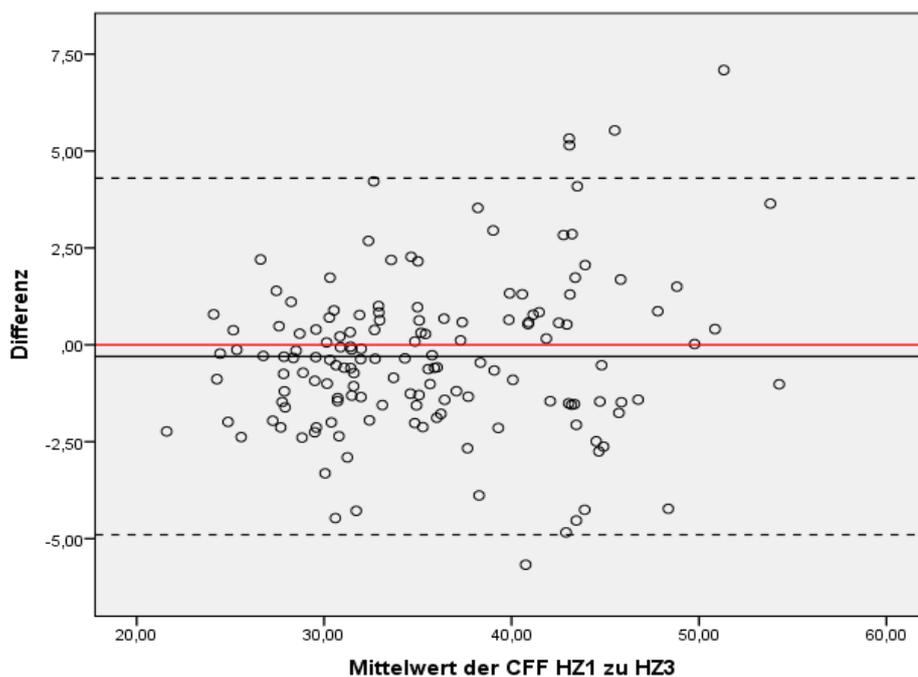


Abb. 18: Bland-Altman-Plot der CFF mit Prüfung auf Reproduzierbarkeit der CFF-Mittelwerte HZ1 zu HZ3

<b>Bland-Altman-Analyse</b>	
Differenz der Messungen	-0,33
Standardabweichung	2,35
t-Test (p-Wert)	0,087
Bias/Regression der Differenzen auf Durchschnitte (p-Wert)	0,017
Gültige N	152

Tab. 14: Bland-Altman-Analyse der Mittelwertbetrachtung HZ1 zu HZ3

Es ist eine leichte Differenz der Messungen erkennbar. Es zeigen sich daher keine signifikant von Null verschiedene Differenzen, jedoch ist ein Bias der gemessenen Werte erkennbar. Mit zunehmender CFF werden die Differenzen größer und demzufolge die Übereinstimmung schlechter. Fast alle Werte liegen jedoch innerhalb der *limits of agreement* (siehe Abb. 18, Seite 41). Abbildung 19 zeigt das Bland-Altman-Plot für die Paare HZ2 zu HZ3 und Tabelle 15 (siehe Seite 43) die zugehörige Bland-Altman-Analyse.

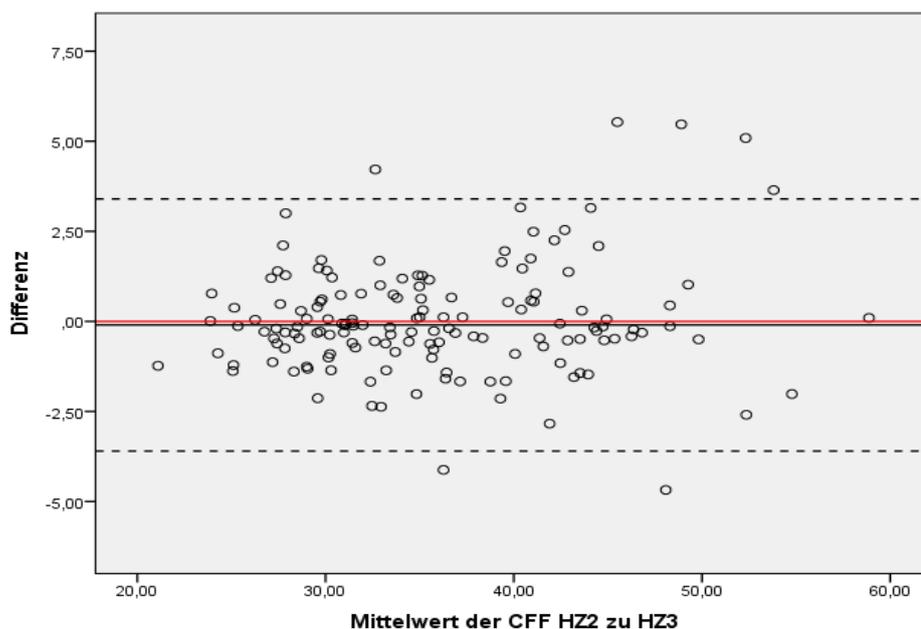


Abb. 19: Bland-Altman-Plot der CFF mit Prüfung auf Reproduzierbarkeit der CFF-Mittelwerte HZ2 zu HZ3

<b>Bland-Altman-Analyse</b>	
Differenz der Messungen	-0,12
Standardabweichung	1,76
t-Test (p-Wert)	0,407
Bias/Regression der Differenzen auf Durchschnitte (p-Wert)	0,987
Gültige N	152

Tab. 15: Bland-Altman Analyse der Mittelwertbetrachtung HZ2 zu HZ3

Es zeigen sich also weder signifikant von Null verschiedene Differenzen noch ein Bias der gemessenen Werte.

#### 3.4.5.1 Zusammenfassung der Messergebnisse zur Reproduzierbarkeit der CFF-Werte

Mithilfe der Bland-Altman-Plots und der Bland-Altman-Analysen konnte belegt werden, dass die Messwerte weitgehend in den sogenannten *limits of agreement* liegen. Nur geringe Bias zwischen -0,12 und -0,33 der Messwerte waren vorhanden, somit waren die Messwerte verlässlich reproduzierbar.

#### 3.4.6 Reliabilität der Messwerte der CFF

Zur Messung der Reliabilität (Zuverlässigkeit) der CFF-Messwerte wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient berechnet (siehe Tab. 16).

#### **Korrelationskoeffizient in Klassen**

	Korrelation innerhalb der Klasse	95%-Konfidenzintervall		F-Test mit wahrem Wert 0			
		Untergrenze	Obergrenze	Wert	df1	df2	Sig.
Einzelne Maße	<b>0,958</b>	0,946	0,968	69,635	151	302	,000
Durchschnittliche Maße	0,986	0,981	0,989	69,635	151	302	,000

Tab. 16: Korrelationskoeffizient in Klassen der Mittelwerte der CCF, gemessen in Hz

Der Korrelationskoeffizient lag bei 0,958. Bei einer guten Übereinstimmung sollte der Wert in der Nähe von 1,0 liegen. Somit ist eine hohe Zuverlässigkeit der Messwerte der CFF nachweisbar.

### 3.4.7 Prüfung der Gleichheit der CFF-Messwerte zwischen den drei Studiengruppen

Es folgte nun eine statistische Überprüfung hinsichtlich der Gleichheit der CFF zwischen den drei Studiengruppen. Als Erstes erfolgte eine Untersuchung, ob eine Normalverteilung vorliegt. Die hierfür verwendeten deskriptiven Kennwerte der CFF finden sich in Tabelle 17.

Mittelwert in Hz

		Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	Gültige N
Gruppe	Normalpersonen	43,8	4,6	43,2	36,00	56,00	60
	AMD	30,9	2,7	31,0	25,67	38,00	43
	Optikopathien	31,3	3,8	37,8	22,00	38,67	50
	Gesamt	36,1	7,3	34,7	22,00	56,00	153

Tab. 17: Mittelwerte der CFF in Hz aller drei Studiengruppen (Normalpersonen, AMD, Optikopathien)

Eine grafische Darstellung der Gleichheit findet sich in Abbildung 20a (siehe Seite 45) als Balkendiagramm. Abbildung 20b (siehe Seite 45) gibt einen Überblick, ob eine Normalverteilung vorliegt mit einer theoretisch zu erwartenden Gauß'schen Verteilung.

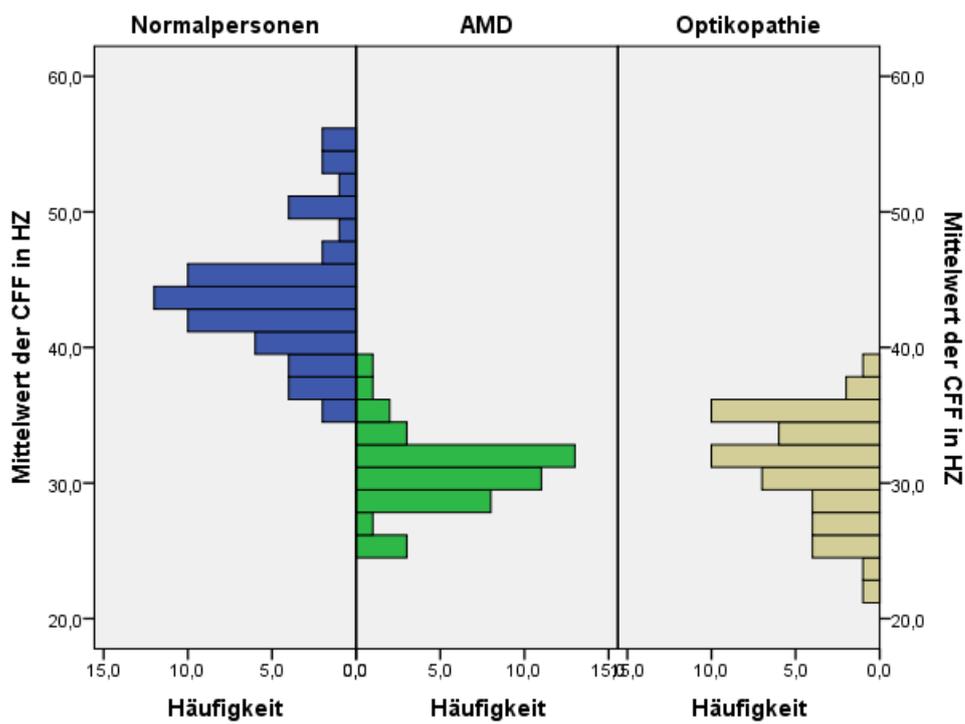


Abb. 20a: Balkendiagramm: Häufigkeit der Mittelwerte der CFF in Hz für die drei Studiengruppen Normalpersonen, AMD und Optikopathien

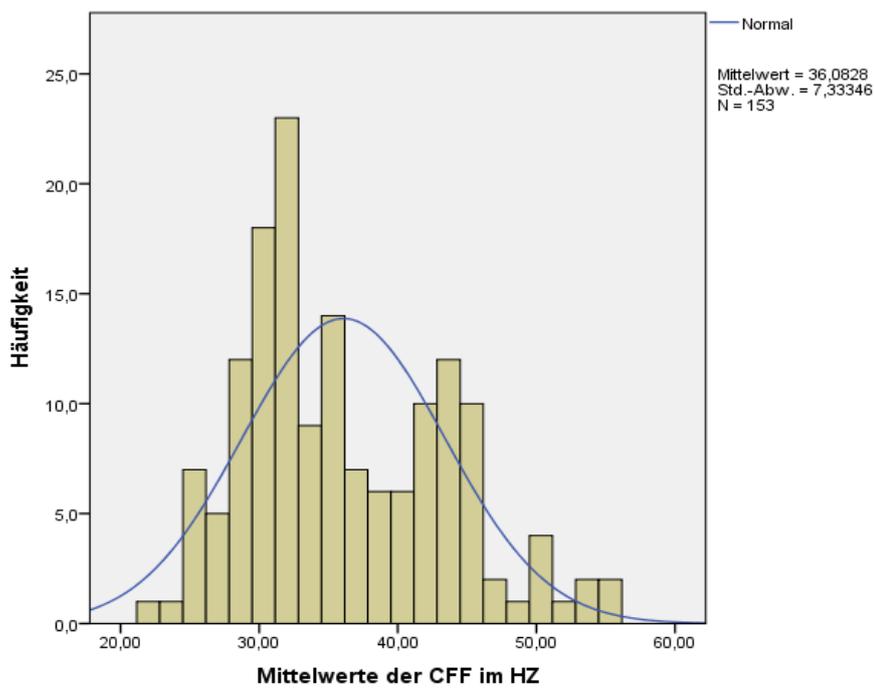


Abb. 20b: Histogramm der Häufigkeit der Mittelwerte der CFF in Hz der drei Studiengruppen Normalpersonen, AMD und Optikopathien

Die Abbildung 20b (siehe Seite 45) zeigt eine deutliche Abweichung der Messwerte von der Normalverteilung.

Auch der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zeigt eine signifikante Abweichung der Messwerte (siehe Tab. 18).

#### Test auf Normalverteilung

Shapiro-Wilk			
	Statistik	df	Signifikanz
Mittelwerte der CFF in Hz	0,957	153	0,000

Tab. 18: Shapiro-Wilk-Test zur Prüfung der Normalverteilung

#### 3.4.8 Prüfung der Mittelwerte der CFF aller drei Studiengruppen auf Signifikanzunterschiede

Im Folgenden wird untersucht, ob sich die mittleren CFF-Werte zwischen den Gruppen signifikant unterscheiden. Hierzu werden zunächst alle drei Gruppen simultan mit dem Kruskal-Wallis-Test auf Mittelwertgleichheit überprüft. Bei signifikantem Resultat (was wiederum bedeutet, dass sich mindestens zwei der drei Gruppen signifikant unterscheiden) werden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests paarweise Vergleiche durchgeführt.

Mit dem Kruskal-Wallis-Test (siehe Tab. 19a und b, Seite 46 und 47) finden sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p < 0,001$ ).

	Gruppe	N	Mittlerer Rang
Mittelwert der CFF in HZ	Normalpersonen	60	123,05
	AMD	43	44,16
	Optikopathie	50	49,98
	Gesamt	153	

Tab. 19a: Kruskal-Wallis-Test aller drei Studiengruppen

	Mittelwert der CFF in HZ
Chi-Quadrat	107,062
df	2
p-Wert	< 0,001

Tab. 19b: Signifikanzberechnung für alle drei Studiengruppen

Das bedeutet, dass sich mindestens zwei der drei getesteten Gruppen in Bezug auf den Parameter Mittelwert der CFF signifikant voneinander unterscheiden. Welche Gruppen dies sind, wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben untersucht.

### 3.4.8.1 Vergleich der Mittelwerte der CFF der Gruppen

#### Normalpersonen - AMD

Als Erstes erfolgte ein Vergleich zwischen AMD und Normalpersonen. Die Abbildung 21 zeigt die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests und Tabelle 20a und b (siehe Seite 48) die statistische Berechnung.

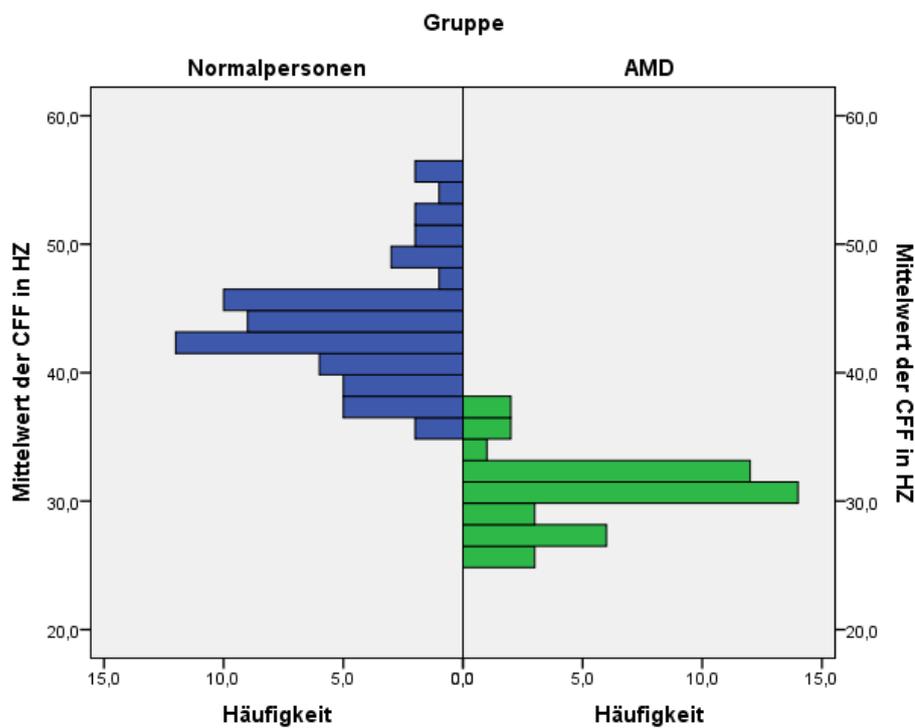


Abb. 21: Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben von AMD gegen Normalpersonen (im Vergleich der gemessenen Mittelwerte der CFF).

Ränge				
	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Mittelwert der CFF in HZ	AMD	43	22,27	957,50
	Normalpersonen	60	73,31	4398,50
	Gesamt	103		

Tab. 20a: Vergleich der Studiengruppen AMD zu Normalpersonen

	Mittelwert der CFF in HZ
Mann-Whitney-U	11,500
Wilcoxon-W	957,500
Z	-8,552
p-Wert	< 0,001

Tab. 20b: Berechnung der statistischen Signifikanz

Die gemessenen Mittelwerte der CFF der Gesamtgruppe von Patienten mit AMD unterscheidet sich deutlich von der bei Normalpersonen. Der Vergleich ergab einen statistisch hoch signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ).

#### 3.4.8.1.1 Vergleich der Mittelwerte der CFF der Untergruppen AMD feucht und AMD trocken zu den Normalpersonen und untereinander

Da in der Gruppe der AMD die zwei Subgruppen AMD feucht und AMD trocken unterschieden wurden, erfolgte auch für diese ein Vergleich zu den Normalpersonen (siehe Abb. 22 und Tab. 21a und b sowie 21c und d, Seite 49 und 50).

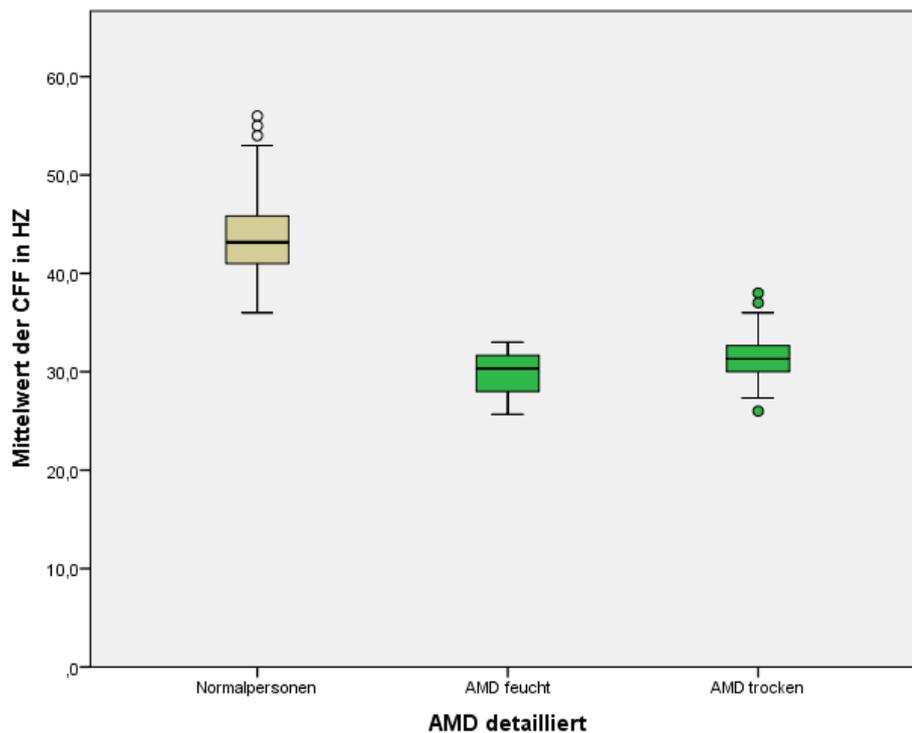


Abb. 22: Boxplots der Mittelwerte der CFF der Normalpersonen und der beiden AMD-Gruppen feucht und trocken

Die Abbildung 22 zeigt die große Streubreite der CFF-Mittelwerte, vor allem in der Gruppe der trockenen AMD und bei den Normalpersonen.

Der Vergleich der Mittelwerte der CFF von Normalpersonen zu denen der CFF der AMD feucht ergab einen statistisch hoch signifikanten Unterschied von  $p < 0,001$  (siehe Tab. 21a und b, Seite 49 und 50).

	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Mittelwert der CFF in HZ	Normalpersonen	60	46,50	2790,00
	AMD feucht	16	8,50	136,00
	Gesamt	76		

Tab. 21a: Vergleich der Studiengruppen Normalpersonen zu AMD feucht

	Mittelwert der CFF in HZ
Mann-Whitney-U	0,000
Wilcoxon-W	136,000
Z	-6,118
p-Wert	< 0,001

Tab. 21b: Signifikanzberechnung Normalpersonen zu AMD feucht

Der Vergleich der Mittelwerte der CFF von Normalpersonen zu denen der AMD trocken ergab ebenfalls einen hoch signifikanten Unterschied von  $p < 0,001$  (siehe Tab. 21c und d).

	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Mittelwert der CFF in HZ	Normalpersonen	60	56,31	3378,50
	AMD trocken	26	13,94	362,50
	Gesamt	86		

Tab. 21c: Vergleich der Studiengruppen Normalpersonen zu AMD trocken

	Mittelwert der CFF in HZ
Mann-Whitney-U	11,500
Wilcoxon-W	362,500
Z	-7,228
p-Wert	< 0,001

Tab. 21d: Signifikanzberechnung Normalpersonen zu AMD trocken

Es erfolgte eine Betrachtung der CFF-Werte der beiden Subgruppen AMD feucht und AMD trocken untereinander grafisch (siehe Abb. 22, Seite 49) und rechnerisch (Tab. 21e und f, Seite 51).

Ränge				
	Gruppe	N	Mittlerer	Rangsumme
Mittelwert der CFF in HZ	AMD feucht	16	17,56	281,00
	AMD	26	23,92	622,00
	Gesamt	42		

Tab. 21e: Vergleich der Studiengruppen AMD feucht zu AMD trocken

	Mittelwert der CFF in HZ
Mann-Whitney-U	145,000
Wilcoxon-W	281,000
Z	-1,635
p-Wert	0,102

Tab. 21f: Signifikanzberechnung AMD feucht zu AMD trocken

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen AMD feucht und AMD trocken von  $p < 0,102$ . Somit ist mithilfe der Bestimmung des Mittelwerts der CFF eine Unterscheidung des Subtyps der AMD nicht möglich; allerdings findet sich eine deutliche Abweichung der Messwerte beider Subgruppen von denen der Normalpersonen.

### 3.4.8.2 Vergleich der Mittelwerte der CFF der Gruppen

#### Normalpersonen - Optikopathien

Abbildung 23 (siehe Seite 52) zeigt die Mittelwerte der CFF mit dem Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben für den Vergleich von Optikopathien zu Normalpersonen sowie in Tabelle 22a und b (siehe Seite 52) rechnerisch die statistische Überprüfung auf Signifikanz mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests.

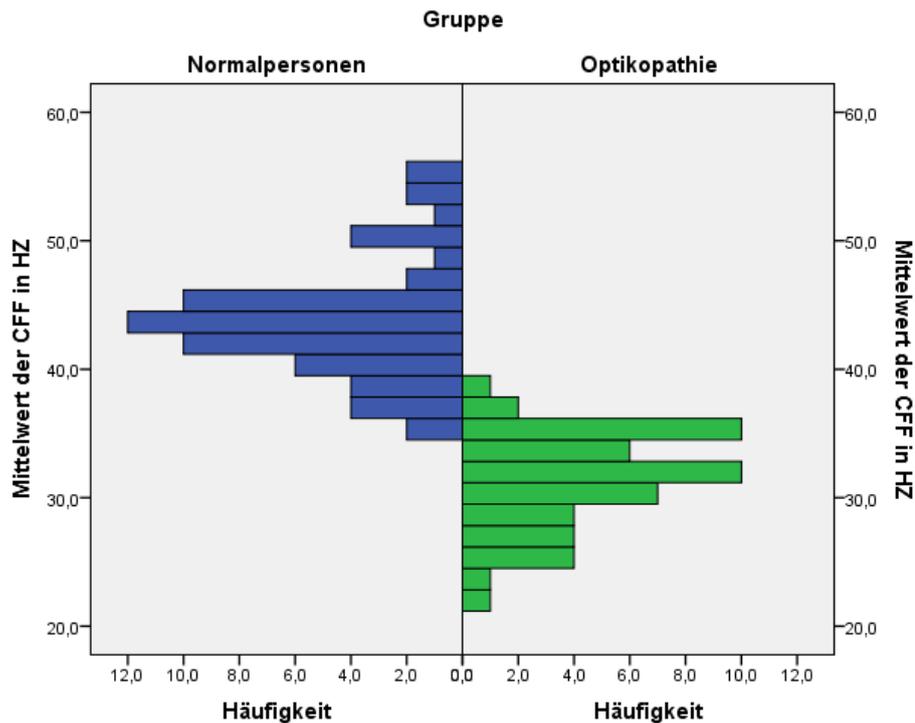


Abb. 23: Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben für die Mittelwerte der CFF in Hz bei Optikopathien im Vergleich zu Normalpersonen

	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Mittelwert der CFF in HZ	Optikopathie	50	25,81	1290,50
	Normalpersonen	60	80,24	4814,50
	Gesamt	110		

Tab. 22a: Vergleich Optikopathien zu Normalpersonen

	Mittelwert der CFF in HZ
Mann-Whitney-U	15,500
Wilcoxon-W	1290,500
Z	-8,913
p-Wert	< 0,001

Tab. 22b: Berechnung der statistischen Signifikanz Optikopathien zu Normalpersonen

Es findet sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied beider Untersuchungsgruppen mit einem p-Wert von  $p < 0,001$ . Somit waren die Messwerte

der CFF-Mittelwerte bei den Optikopathien statistisch deutlich different zu denen der Normalpersonen.

### 3.4.8.3 Vergleich der Mittelwerte der CFF der Gruppen AMD - Optikopathien

Im Folgenden wird betrachtet, ob die gemessenen Mittelwerte der CFF der beiden Gruppen AMD und Optikopathien sich so voneinander unterscheiden, dass daraus eine Diagnose abgeleitet werden kann. Hierzu wurden beide Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test untersucht (siehe Abb. 24). Zusätzlich wurde die statistische Signifikanz berechnet (siehe Tab. 23a und b, Seite 53 und 54).

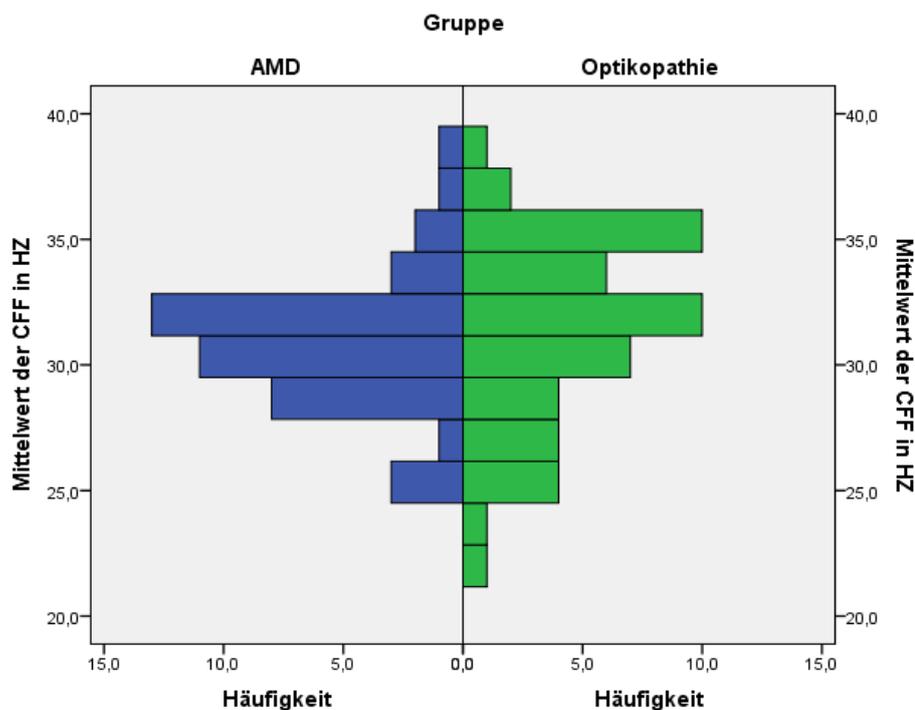


Abb. 24: Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben AMD im Vergleich zu Optikopathien

	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Mittelwert der CFF in HZ	AMD	43	43,90	1887,50
	Optikopathie	50	49,67	2483,50
	Gesamt	93		

Tab. 23a: Vergleich AMD zu Optikopathien

---

	Mittelwert der CFF in HZ
Mann-Whitney-U	941,500
Wilcoxon-W	1887,500
Z	-1,030
p-Wert	0,303

Tab. 23b: Berechnung der statistischen Signifikanz zwischen AMD und Optikopathien

Es zeigte sich, dass die Unterschiede zwischen den Gruppen AMD und Optikopathien statistisch nicht signifikant sind ( $p = 0,303$ ).

Der Messwert der CFF erlaubt also keine diagnosespezifische Aussage für das Vorliegen einer AMD oder einer Optikopathie. Es zeigten sich aber im Vergleich mit den Messwerten der CFF bei Normalpersonen pathologische Werte.

## 4 Diskussion

Die Bestimmung der Flimmerverschmelzungsfrequenz (CFF) ist eine in der Neurophysiologie verwendete Untersuchungsmethode, die das gesamte visuelle System von den Netzhautrezeptoren über den Seh-nerven bis hin zum visuellen Kortex erfasst.

### 4.1 CFF und Visus

#### 4.1.1 Normalpersonen

Es wurde die CFF bei 30 Normalpersonen mit 60 Augen untersucht. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe betrug ca. 25 Jahre. Die Streubreite des Visus lag zwischen 0,7 und 1,6, im Median bei 1,0. Da es sich bei den Visusstufen um eine logarithmische Einteilung handelt, ist eine Betrachtung des Durchschnittswertes ungenau, aber eine Medianbetrachtung zulässig.

Die gemessenen Werte der CFF in den einzelnen Visusstufen zeigten eine deutliche Streubreite, daher wurde aus den Messungen der Einzelwerte der CFF ein Mittelwert berechnet. Wegen der zum Teil sehr kleinen Anzahl innerhalb der Visusgruppen zeigte sich hier eine kleine Streubreite; es wurde gefunden: je besser der Visus, umso höher war der Wert der gemessenen CFF in Hz. Median wurde 43,2 Hz gemessen. Da nach der Untersuchung von Luczak (1998) in der Altersgruppe der 20 - 30jährigen Patienten eine zu erwartende CFF zwischen 40 und 50 Hz angegeben wurde, deckten sich die ermittelten Werte mit dieser Angabe der zitierten Literatur.

#### 4.1.2 AMD

Bei den 42 Augen (30 Patienten) mit der Diagnose einer AMD wiesen die meisten einen Visus zwischen 0,5 und 0,6 auf; der Medianwert lag bei 0,6. Wurde die Gruppe der AMD-Patienten noch in die Subgruppen AMD feucht und AMD trocken unterteilt, so lag der Visus für die Patienten mit feuchter AMD zwischen 0,4 und 0,6, median bei 0,5 sowie bei der trockenen AMD zwischen 0,4 und 1,0, median bei 0,6.

Die CFF-Werte der einzelnen Visusstufen der Gesamtgruppe der 42 Augen mit einer AMD ergaben eine große Streubreite.

Betrachtet man die Berechnung der Mittelwerte analog zu denen der Normalpersonen, gilt: je höher der Visus, desto höher der Wert der CFF. Der Medianwert der CFF lag bei 31,0 Hz. Da es sich in dieser Gruppe der AMD um ältere Patienten mit einem Durchschnittsalter von fast 79 Jahren handelte, muss auch hier eine alterskorrigierte CFF zum Vergleich herangezogen werden. Luczak (1998) gibt bei seinen Untersuchungen für ein Alter von ca. 80 Jahren einen korrigierten Wert von 20 bis 40 Hz an. Somit waren die gemessenen Werte unserer Studie in der zu erwartenden Spanne.

Der Unterschied der CFF-Mittelwerte zwischen den Gruppen Normalpersonen und AMD war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Die Untersuchung der CFF zur Beurteilung der AMD wurde in zahlreichen Studien vorgenommen.

Littlewood et al. (1999) untersuchten Patienten, die an einem Auge an einer atrophischen Form der AMD erkrankt waren. Diese Patienten wurden in dreimonatigem Abstand mit einem Visustest, Amslertest und Prüfung der CFF untersucht. Als bester Test schnitt die Untersuchung mit dem Amslernetz ab. Alle anderen Tests - auch die CFF - waren zur Beurteilung der AMD ungeeignet.

Mayer et al. (1992) untersuchten die Flackerempfindlichkeit als Test zur Vorhersage des Risikos, an einer exsudativen Makuladegeneration zu erkranken. Ihr Kollektiv umfasste 13 Patienten, die an einem Auge bereits an einer exsudativen Makuladegeneration erkrankt waren. Das andere – d. h. das sogenannte „gute Auge“ – wies keinerlei Krankheitssymptome auf. Das Durchschnittsalter der Patienten dieser Studie betrug 71,7 Jahre. Zusätzlich wurde zum Vergleich eine altersentsprechende Kontrollgruppe mit einem Durchschnittsalter von 70,3 Jahren herangezogen.

Bei der Untersuchung der Flackerempfindlichkeit wurde ein Stimulus mit einem langwelligen Licht und einer 2,8° großen, runden Elektrode als Reizlicht verwendet und den Patienten in einer photopischen Umgebung gezeigt.

In der AMD-Gruppe erkrankten innerhalb von zwei Jahren zwei Augen an einer exsudativen Makulopathie. Die beiden später erkrankten Augen zeigten schon neun Monate vor Ausbruch der Erkrankung eine geringere Empfindlichkeit bei der Wahrnehmung der Flackerempfindlichkeit im mittleren Frequenzbereich zwischen 10 und 40 Hz.

Die Autoren halten die Methode der Messung der Flackerempfindlichkeit für geeignet, das Risiko, an einer exsudativen Makuladegeneration zu erkranken, vorherzusagen.

Die deutsche Gruppe Maier et al. kam 2010 zu gänzlich anderen Resultaten. Sie untersuchten die kritische Flimmerfusionsfrequenz an 28 Patienten mit einer feuchten AMD und an weiteren 12 Patienten mit einer trockenen Makuladegeneration und verglichen diese beiden Gruppen mit 45 Patienten einer altersentsprechenden Kontrollgruppe.

Die CFF wurde in dieser Studie zum einen zentral gemessen – und dies mit verschiedenfarbigen Leuchtdioden, nämlich rot, grün und blau – zum anderen aber zusätzlich auch exzentrisch bei 10° angeboten, aber nur mit rotem Licht. Die angebotenen Leuchtdioden mit einem Durchmesser von 5 mm hatten im Rotbereich eine Wellenlänge von 630 nm, im Grünbereich 515 nm und im Blaubereich 460 nm.

Das Durchschnittsalter betrug in der Gruppe der exsudativen AMD 76,8 Jahre, in der Gruppe der trockenen AMD 76,7 Jahre.

Die zentrale Sehschärfe betrug in der Gruppe der trockenen AMD 0,2 bis 0,6 und in der Gruppe der feuchten AMD 0,2 bis 0,5. In der Kontrollgruppe betrug der Altersdurchschnitt 73,7 Jahre. Der Visus in der Kontrollgruppe lag bei 0,6 und besser. Kein Patient wies eine AMD auf. Toleriert wurde in der Studie eine geringfügige Katarakt. Die Patienten wurden befragt, ob sie ein Flackern oder ein Dauerlicht wahrnehmen.

Bei gesunden Augen fand sich eine CFF von 26 Hz +/- 3 Hz mit einer linearen Regression – wie auch sonst in der Literatur beschrieben – ohne statistische Signifikanz.

Die zentrale CFF war für Augen mit einer trockenen AMD bei rotem und blauem Licht herabgesetzt (1,3 Hz für rotes Licht, 1,4 Hz für grünes Licht). Die exzentrisch gemessene CFF war dagegen geringer verändert. Bei der exsudativen AMD betrug die CFF 2,2 Hz für rotes Licht und 2,9 Hz für blaues Licht.

Der Unterschied war statistisch nicht signifikant!

Ein Vergleich der beiden Formen der AMD (trocken und feucht) mit einem Visus zwischen 0,1 und 0,5 ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei der trockenen AMD zeigte sich sogar eine stärkere Veränderung der CFF als bei der feuchten.

Anschließend wurden statistisch Augen von Patienten mit einer trockenen AMD mit denen gesunder Augen verglichen.

Für alle geprüften Farben war nur ein geringer, statistisch nicht signifikanter Unterschied zu finden.

Die Autoren resümieren, dass der CFF-Wert die komplexe, ganzheitliche Funktion des gesamten visuellen Systems widerspiegelt. Es ist nicht möglich, Veränderungen der CFF einer speziellen morphologischen Veränderung auf einem bestimmten Level der Signalveränderung, z. B. der Netzhaut, zuzuordnen. Die Autoren stellten fest, dass auch ERG-Untersuchungen von Patienten mit AMD ähnliche Ergebnisse ohne exakte Zuordnung zeigen. Somit ist mit Bestimmung der CFF eine frühzeitige Aussage zur AMD nicht möglich.

Die Gruppe der an einer AMD erkrankten Patienten unserer Studie wies im Vergleich zu den Patienten von Mayer et al. (1992) und von Maier et al. (2010) vergleichbare epidemiologische Daten auf. Beide Untersucherguppen testeten - wie auch wir - mit einem roten langwelligen Licht. Die Subgruppen unserer Studie (trocken 26 AMD-Augen und feucht 16 AMD-Augen) waren unterschiedlich groß im Vergleich zu denen von Maier et al. (2010) mit 12 trockenen bzw. 28 feuchten AMD-Augen.

Auch wir fanden beim Vergleich der gemessenen Hz-Werte unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gesamtgruppe der AMD-Patienten und den Normalpersonen ( $p > 0,001$ ).

Das heißt, die Pathologie der AMD als zentrale Läsion der Netzhaut wurde mit der CFF erfasst.

Ein Vergleich zwischen der feuchten und der trockenen Form der AMD ergab einen p-Wert von 0,102 und war somit statistisch nicht signifikant. Damit konnte eine Zuordnung der Form der Makuladegeneration anhand der gemessenen Hz-Werte nicht erfolgen. In unserer Studie ergab sich das gleiche Ergebnis, das auch Maier et al. (2010) fanden.

Da eine eventuelle Veränderung der Leuchtdiode mit anderen Wellenlängen, die Maier et al. Zusätzlich untersucht haben, statistisch keine signifikanten Unterschiede zeigt, bietet dies für die Zukunft keine weiteren Ansätze. Somit scheidet die CFF als Prognosefaktor der AMD in Richtung der Entwicklung von einer trockenen zu einer feuchten Form aus. Änderungen der CFF zeigen nur eine Pathologie des Auges, lassen sich aber hier nicht konkret einer bestimmten anatomischen Struktur zuordnen.

In der Literaturübersichtsarbeit von Baatz et al. (2010) kommen die Autoren zu der Aussage, dass sich für die CFF schon sehr früh und mit hoher Verlässlichkeit Veränderungen bei einer AMD zeigen. Es gibt aber keine spezifischen AMD-Veränderungen der CFF.

Läsionen der zentralen Retina - mit starker Visusreduktion - bedingen häufig nur eine geringe Minderung der CFF. Dies lässt sich auch an den Visuswerten unserer Untersuchungen belegen. So finden sich bei allen Patienten mit einer AMD Augen mit einem Visus von 0,4 bis 1,0, jedoch kann der Visus sowohl in der Gruppe der feuchten AMD als auch bei der trockenen AMD zwischen 0,4 und 0,6 liegen. Die gemessenen Hz-Werte der Studie lassen eine Differenzierung zwischen trockener und feuchter AMD nicht zu; daher stimmen wir dem Resümee von Baatz et al. (2010) zu, dass die CFF als klinische Untersuchungsmethode zur Bestimmung einer spezifischen Form der AMD ungeeignet ist. Die CFF kann nur im Vergleich zu Normalpersonen eine Pathologie aufzeigen.

### 4.1.3 Optikopathien

#### 4.1.3.1 Gesamtgruppe der Optikopathien

Es wurde die CFF bei 30 Patienten mit 49 Augen mit Optikopathien untersucht. In dieser Gruppe waren Patienten mit zwei unterschiedlichen Erkrankungen zusammengefasst. 27 Patienten (46 Augen) litten an einem primären Offenwinkelglaukom und drei Patienten (fünf Augen) waren an einer Neuritis nervi optici erkrankt. Gemäß dem Studiendesign wurden sie aber in der Gruppe der Optikopathien zusammengefasst.

Das Durchschnittsalter der Gesamtgruppe der Optikopathien lag bei ca.64 Jahren, median bei 68,5. Die drei Patienten mit der Diagnose einer Neuritis nervi optici waren deutlich jünger (24, 26 und 43 Jahre).

Der Visus lag für die Gesamtgruppe der Optikopathien zwischen 0,4 und 1,25, median bei 0,7.

Die CFF-Werte der einzelnen Visusstufen zeigten eine deutliche Streubreite, z. B. findet sich eine CFF von 36 Hz mit einem Visus von 0,4 ebenso wie bei einem Visus von 1,25. Eine Berechnung der Mittelwerte der CFF ergab für die Optikopathien, dass bei höherem Visus auch eine höhere CFF gemessen wurde. Ein Vergleich der CFF-Mittelwerte der Gruppe der Patienten mit Optikopathien mit den Mittelwerten der Gruppe der Normalpersonen mittels des Mann-Whitney-U-Tests ergab einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ) für die Gesamtgruppe der Optikopathien.

Da das Durchschnittsalter in dieser Gruppe bei 65 Jahren lag, muss auch hier eine Korrektur unter Berücksichtigung des Alters erfolgen, um den Medianwert von 37,8 zu vergleichen. Da die Gruppe aber inhomogen ist und zudem unterschiedliche Diagnosen aufweist, ist solch ein Vergleich nicht sinnvoll.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Bestimmung der CFF bei den Optikopathien zwar Pathologien erfasst, deren Zuordnung zu einer anatomischen Struktur aber nicht möglich ist. Die gemessenen CFF-Werte erlauben nicht, die Diagnose eines Glaukoms zu stellen!

#### 4.1.3.2 NNO

Die drei Patienten mit einer abgelaufenen Neuritis nervi optici zeigten am erkrankten Auge jeweils eine reduzierte CFF. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer japanischen multizentrischen Studie (Wakakura et al. 1999). Diese fand bei allen 56 Patienten eine reduzierte CFF.

Aufgrund der geringen Fallzahl unserer Studie kann keine Berechnung mit statistischen Methoden erfolgen. Es zeigte sich eine reduzierte CFF bei den fünf erkrankten Augen (drei Patienten).

Da es sich bei der NNO zumeist um eine entzündliche Erkrankung des gesamten Cerebrums handelt, belegen die Ergebnisse der reduzierten CFF, dass man mit der Messung der CFF eine komplexe Funktion des gesamten visuellen Systems prüft, aber Änderungen (Baatz et al. 2010) nicht einem Defekt auf einer bestimmten Ebene zugeordnet werden können. Bei einer floriden NNO, die in der vorliegenden Studie bei keinem Patienten vorlag, ist die Prüfung der CFF nach Wakakura et al. (1999) aber sehr geeignet!

#### 4.1.3.3 Glaukom

In der Glaukomdiagnostik wird die Flimmerverschmelzungsfrequenz verwendet, um Schäden der unterschiedlichen Typen von Ganglienzellen frühzeitig nachzuweisen.

Während in unserer Untersuchung zentral eine punktförmige Lichtquelle zur Bestimmung der CFF verwandt wurde, wird in der Glaukomdiagnostik bei den Geräten zur Gesichtsfeldbestimmung in der Regel eine flächenhafte Darstellung mit mehreren Lichtstimuli – zentral und peripher – angewandt.

Somit liegen keine Vergleichsstudien zu der hier verwendeten Versuchsanordnung und zu den Messungen beim Glaukom vor.

Bei den Glaukomen handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen, die vor allem pathophysiologisch die Axone der Ganglienzellen durch Druck und Mangelernährung schädigen. Die zentrale Sehschärfe bleibt lange unbeeinflusst.

Bei der NNO spielen entzündliche Veränderungen eine wesentliche Rolle. Somit liegt bei der NNO ein anders gelagerter Krankheitsprozess vor. Dieser tritt

zumeist im Rahmen einer Erkrankung des gesamten Gehirns auf. Im Gegensatz zum Glaukom ist die zentrale Sehschärfe bei der NNO frühzeitig herabgesetzt.

Die geringe Anzahl von drei Patienten in unserer Studie erlaubt keine statistische Aussage, doch belegen anderen Studien wie die von Wakakura et al. (1999) den hohen Stellenwert der Messung der CFF.

In Zukunft sollten die Sehnervenkrankungen in einzelnen, voneinander getrennten, genauer nach Diagnose definierten Gruppen untersucht werden.

#### 4.1.4 Vergleich der CFF AMD - Optikopathien

Es wurde ein Vergleich der Mittelwerte der CFF in Hz der an einer AMD leidenden Patienten mit denen an einer Optikopathie erkrankten Patienten vorgenommen. Jede der beiden Gruppen weist einen statistisch signifikanten Unterschied der CFF zu der gesunder Normalpersonen auf. Ein Vergleich untereinander zeigt jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Somit kann zwar mit der Messung der CFF eine Pathologie im Vergleich zu Normalpersonen festgestellt werden, eine genaue Diagnose der Erkrankung ist aber durch Bestimmung der CFF nicht möglich.

## 4.2 Kritische Betrachtung der Studie

### 4.2.1 Alter

Die vorliegende Studie umfasst drei Gruppen (Normalpersonen, AMD und Optikopathien). Bei den Normalpersonen waren nur junge, gesunde Studienteilnehmer beteiligt. Wegen der Problematik der altersbedingten Veränderungen der CFF sollte in zukünftigen Untersuchungen eine besser altersgematchte Gruppe zum Vergleich rekrutiert werden.

Die Gruppe der AMD-Patienten wird durch die zwei Subgruppen „feucht“ und „trocken“ noch kleiner. Statistische Aussagen müssen daher mit großer Vorsicht getroffen werden. Es handelt sich hierbei auch um eine sehr inhomogene Gruppe. Exakter zur statistischen Berechnung wäre es gewesen, von jeder Gruppe je 30 Patienten zu untersuchen.

Die Optikopathien umfassen zwei sehr verschiedene Krankheitsbilder. Die Mehrzahl der Patienten (27 von 30) litt an einem chronischen Weitwinkelglaukom; lediglich bei drei Patienten (fünf Augen) lag die Diagnose einer abgelaufenen Neuritis nervi optici vor.

#### 4.2.2 Refraktion

In der vorliegenden Studie wurde für alle drei Studiengruppen der bestkorrigierte Visus verwendet. Die Frage, ob das Refraktionsdefizit eine Bedeutung für die Bestimmung der CFF hat, wurde nicht untersucht.

In einer experimentellen Studie an 20 Augen von 20 gesunden Probanden untersuchten Lachenmayer und Glissner (1992) den Einfluss der Refraktion auf die CFF durch Vorhalten von Gläsern (+1, +2, +3, +6, +9). Sie fanden eine logarithmische Beziehung zwischen der durchschnittlichen Lichtempfindlichkeit und dem Refraktionsdefizit. Bei Prüfung der kritischen Flimmerfusionsfrequenz an bestimmten Testpunkten blieb die Refraktion aber ohne Einfluss. Dies stand in Übereinstimmung mit anderen Studien (Baatz et al. 2010). Die Autoren bestätigen, dass sogar hohe Fehlsichtigkeiten keinen Einfluss auf die CFF haben. Somit ist das Studiendesign, das Refraktionsdefizit unberücksichtigt zu lassen, korrekt.

#### 4.2.3 Katarakt

Das Vorliegen einer Katarakt (Linsentrübung) innerhalb der vorgegebenen Visusbegrenzungen (0,4 und besser) war nur ein relatives Ausschlusskriterium. Dennoch bleibt die Frage, ob eine Linsentrübung Einfluss auf die Bestimmung der CFF hat.

Das Vorliegen einer Katarakt und ihr Einfluss auf die CFF wird in der Literatur auch mehrfach behandelt. Simonson und Wohlrabe (1963) fanden keinen Einfluss einer Katarakt auf die CFF, sofern der Lichtreiz ausreichend hell angeboten wird.

Neben der Untersuchung des Einflusses durch die Refraktion haben Lachenmayer und Mitarbeiter (1989) experimentell auch den Einfluss einer artifiziellen Sehverschlechterung durch Medientrübung auf die CFF untersucht. Sie setzten den Visus von 20 gesunden Probanden durch Vorhalten von Filtergläsern auf 0,46 und 0,08 und 0,02 herab. Die durchschnittliche Lichtempfindlichkeit sank linear mit dem Leuchtdichtekoeffizienten. Hingegen war die temporale Perimetrieschwelle der Flicker-Fusionsperimetrie relativ unabhängig von der Dichte der Medien und spielte nur bei sehr ausgeprägten Trübungen eine Rolle. Dieses Ergebnis korreliert mit Untersuchungen anderer Autoren (Douthwaite et al. 2007). Diese fordern sogar die Ergebnisse der Flimmerfusionsfrequenz evtl. anstelle der Laser-Interferrometrie als Vorhersage des postoperativ möglichen Visus nach einer Katarakt-Operation zu verwenden. Shankar und Pesudovs (2007) erstellten eine linear regressive Ausgangstabelle, gefunden durch Messung „gesunder Augen“. Sie stellten fest, dass der Visuserfolg mithilfe der Flimmerfusionsfrequenz bei Patienten ohne Netzhauterkrankungen vorhersagbar sei. Somit war eine Berücksichtigung einer Katarakt für die Studie in den vorgegebenen Visusgrenzen ohne Bedeutung.

#### 4.2.4 Untersuchungsablauf

Gerät, Raum, Raumbelichtung und Untersuchungssituation waren, wie auf Seite 25 ff beschrieben, standardisiert. Aufmerksamkeit, Medikamenteneinfluss und Übungseffekte wurden jedoch nicht untersucht. Langecker und Mitarbeiter (2001) untersuchten den Einfluss von Reaktionsvermögen, Befindlichkeit und kognitiver Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit auf die Flimmerverschmelzungsfrequenz bei 65 gesunden, infektionsfreien Probanden. Sie führten acht Messungen über eine Stunde durch. Es fanden sich keine Unterschiede in der Messung bei behutsamen gegenüber risikofreudigen Probanden. Das aktuelle Befinden Angst/ Deprimiertheit im Vergleich zum allgemeinen Wohlbefinden hatte keinen Einfluss auf die Flimmerverschmelzungsfrequenz. Nur gering war der Einfluss der allgemeinen Desaktivität. Nachweisen ließ sich aber ein Übungsfaktor bereits ab der zweiten Messung; in diesem Fall wurde die Flimmerfusionsfrequenz höher angegeben. Die Autoren kamen zu dem

Ergebnis, dass ähnlich wie beim EEG zwar die allgemeine Aktivität und cerebrale Leistungsfähigkeit eine Rolle spielen, die Untersuchung zur kritischen Flimmerfusionsfrequenz jedoch zur Bestimmung dieser Leistungsfähigkeit nicht geeignet ist. Es muss dem Faktor Aufmerksamkeit bei kurzzeitigen Untersuchungen keine Beachtung geschenkt werden.

In der vorliegenden Studie wurde ein möglicher Einfluss von Pharmaka, wie Tranquilizer oder Koffein, nicht untersucht. Fruehauf und Mitarbeiter (1971) fanden bei der Bestimmung der kritischen Flimmerfusionsfrequenz an 20 Probanden im Vergleich nach Placebogabe, dass Koffein einer Ermüdung entgegenwirkt und ein Absinken der kritischen Flimmerfusionsfrequenz verhindert, wohingegen der Tranquilizer Meprobramat eine Absenkung der kritischen Flimmerfusionsfrequenz verursachte.

In der vorliegenden Studie wurde zwar eine Medikamentenanamnese erhoben, eine gezielte Frage nach Koffein oder dämpfenden Medikamenten spielte jedoch keine Rolle für die Aufnahme in die Studie.

In Zukunft sollten Studien daher den Aspekt der Medikamenteneinnahme oder anderer, die Aufmerksamkeit beeinflussenden Stoffe, vor allem von Koffein, berücksichtigen.

#### 4.3 Fazit und klinischer Ausblick

Mit den im gewählten Studienprotokoll festgelegten Untersuchungen zur Bestimmung der CFF im Zentrum der Makula konnte die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der CFF-Werte mit Verwendung des Imea-Gerätes bei Normalpersonen belegt werden.

Eine Aussage über das Vorliegen einer AMD oder gar eine Unterscheidung zwischen einer feuchten oder trockenen Form ist durch Messung der Flimmerverschmelzungsfrequenz nicht möglich.

Bei Vorliegen eines Glaukoms finden sich pathologische Werte der CFF im Vergleich zu den Messungen bei jungen Normalpersonen. Die Diagnose „Glaukom“ lässt sich mithilfe der Bestimmung der CFF allerdings nicht stellen.

Eine Unterscheidung zwischen einem Glaukom oder einer AMD als Diagnose ist durch Bestimmung der CFF ebenfalls nicht möglich.

Für die Diagnose einer NNO spielt die Bestimmung der CFF als Screening – wie in der Literatur beschrieben – eine wichtige Rolle und gibt wertvolle Hinweise. Dies gilt vor allem im Erkrankungsbeginn sowie im weiteren Verlauf. Umfangreichere Studien mit höheren Patientenzahlen sollten die Studienergebnisse verifizieren.

Mit dem verwendeten Gerät der Firma Imea können pathologische Veränderungen sowohl bei Erkrankungen der Makula als auch bei Erkrankungen des Sehnerven festgestellt werden. Sie bedürfen allerdings stets einer Korrektur in Bezug auf das Alter der Patienten.

Zur genauen Diagnosestellung der Erkrankung sind stets weitere klinische Untersuchungen, wie z. B. die Funduskontrolle, eine Fluoreszenzangiographie, ein OCT oder elektrophysiologische Untersuchungen, notwendig.

## 5 Zusammenfassung

Die Bestimmung der Flimmerverschmelzungsfrequenz (CFF) ist eine erprobte neurophysiologische Untersuchungsmethode. Der Wert der Flimmerfusionsfrequenz in Hz spiegelt die Funktion des gesamten, komplexen, visuellen Systems wider – nämlich die Funktion von Netzhaut, Sehnerv und visuellem Kortex.

Ziel der vorliegenden Arbeit war zunächst, mittels eines kommerziell erhältlichen Gerätes der Firma Imea die CFF bei Normalpersonen zu bestimmen. Anschließend wurde die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der Messergebnisse geprüft.

Weiter sollte untersucht werden, ob die Bestimmung der CFF ein diagnostischer Parameter für das Vorliegen einer AMD oder einer Optikopathie ist.

Die Prüfung der Reproduzierbarkeit unter Verwendung von Bland-Altman-Plots sowie der Bland-Altman-Analyse ergab verlässliche Werte mit sehr guter Reproduzierbarkeit.

Die Zuverlässigkeit der CFF-Werte wurde durch Bestimmung des Intraklassenkorrelationskoeffizienten geprüft und ergab eine hohe Zuverlässigkeit.

Die Gruppe der Normalpersonen umfasste 30 junge Probanden mit einem Durchschnittsalter von ca. 25 Jahren. Da die CFF mit zunehmendem Lebensalter abnimmt, sollte in einer zukünftigen Studie eine altersgematchte Vergleichsgruppe herangezogen werden.

Ein Vergleich der CFF-Werte der drei Studiengruppen (Normalpersonen, AMD und Optikopathien) ergab eine ungleichmäßige Verteilung. Die Messwerte wichen deutlich von einer theoretisch vorliegenden Gauß'schen Normalverteilung ab.

Die statistische Berechnung ergab signifikante Unterschiede der CFF-Mittelwerte der Normalpersonen im Vergleich zu den Werten der AMD ( $p < 0,001$ ). Der Vergleich der CFF-Werte der Subgruppen AMD feucht und AMD trocken zeigte keine Signifikanz ( $p = 0,102$ ).

Eine diagnostische Aussage bei Vorliegen einer pathologischen CFF ist möglich, eine genaue Diagnose, d. h. das Vorliegen einer AMD oder gar das Vorliegen ihrer Subgruppen AMD feucht oder AMD trocken, ist nicht möglich.

Die Vergleichsberechnung der CFF-Werte bei den Optikopathien ergab einen statistisch signifikanten Unterschied der Normalpersonen und der Optikopathien. Auch hier galt, dass zwar pathologische CFF-Werte bei den Optikopathien im Vergleich zu den Normalpersonen gemessen wurden (statistisch signifikant,  $p < 0,001$ ), jedoch eine genaue Diagnose nicht möglich ist.

Dies wird durch einen statistischen Vergleich der CFF-Werte der beiden Gruppen AMD und Optikopathien (statistisch nicht signifikant,  $p = 0,303$ ) bestätigt.

Im Ergebnis zeigt die Studie, dass die mit dem verwendeten Gerät gemessenen CFF-Werte sowohl bei Vorliegen einer AMD als auch einer Optikopathie pathologisch verändert sind. Die Werte müssen zusätzlich gemäß Lebensalter der untersuchten Personen korrigiert werden.

Für eine genaue Diagnose müssen jedoch weitere Untersuchungen, wie Funduskontrolle, Fluoreszenzangiographie, OCT oder elektrophysiologische Messungen, erfolgen.

## 6 Literaturverzeichnis

Baatz H, Raak P, de Ortueta D, Mirshahi A, Scharioth G (2010): Praktische Bedeutung der Flimmerfusionsfrequenz (CFF). *Ophthalmologie* 107, 715-719

Bordwell D: *Visual Style in Cinema. Vier Kapitel Filmgeschichte.* Verlag der Autoren, Frankfurt 2001

Douthwaite WA, Vianya-Estopà M, Elliott DB (2007): Predictions of postoperative visual outcome in subjects with cataract: a preoperative and postoperative study. *Br J Ophthalmol* 91, 638-643

Erb C, Göbel K (2009): Funktionelle Glaukomdiagnostik. *Ophthalmologie* 106, 375-386

Frings S, Müller F: Visuelles System – Auge und Sehen. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F et al. (Hrsg.): *Duale Reihe Physiologie.* Thieme, Stuttgart 2010, 624-673

Fruehauf A, Graupner K, Kálmán E, Wilde E (1971): Die Flimmer-Verschmelzungsfrequenz unter dem Einfluss verschiedener Pharmaka. *Psychopharmacologia* 21, 382-389

Garvert M, Gollisch T (2013): Local and global contrast adaption in retinal ganglion cells. *Neuron* 77, 915-928

Göbel K (2013): Flimmerperimetrie beim Glaukom. *Ophthalmologie* 110(2), 105-106

Göbel K, Polloschek CM, Erb C, Bach M (2012): Bedeutung der Flimmer-Kontrasttests in der funktionellen Glaukomdiagnostik. *Ophthalmologie* 109 (4), 319-324

Guthoff R, Pauleikhoff D, Hingst V: Optische Tomographie des Augenhintergrundes. In: Guthoff R, Pauleikhoff D, Hingst V (Hrsg.): *Bildgebende Diagnostik in der Augenheilkunde.* Enke, Stuttgart 1999, 29-30

Kanski JJ, Spitznas, M: Glaukom. In: Kanski JJ, Spitznas M (Hrsg.): *Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie.* Thieme, Stuttgart 1987, 158-160

Lachenmayr B, Gleissner M (1992): Flicker Perimetry resists retinal image degradation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33(13), 3539-3542

Lachenmayr B, Gleissner M, Rothbächer H (1989): Automatisierte Flimmerperimetrie. *Fortschr. Ophthalmol* 86, 695-701

Lagrèze WA (2001): Differentialdiagnose der Papillenschwellung. *Ophthalmologie* 98(4), 417-433

Langecker M, Linzmayer L, Semlitsch HV (2001): Mögliche Einflussvariablen auf die Flimmer- und Verschmelzungs-Frequenz. *Zeitschrift für Experimentelle Psychologie* 48(4), 317-326

Littlewood R, Johnson G, House P (1999): Vision testing in atrophic macular degeneration. *Australian and New Zealand J of Ophthalmol* 24(1), 47-51

- Luczak H: Arbeitswissenschaft. Springer, Berlin 1998
- Lütjen-Drecoll E, Kruse FE (2007): Primäres Offenwinkelglaukom. *Ophthalmologie* 104, 167-179
- Maier M, Groneberg T, Specht H, Lohmann CP (2010): Critical flicker-fusion frequency in age related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248, 409-413
- Mayer MJ, Spiegler SI, Ward B, Glucs A, Kim CB (1992): Preliminary evaluation of flicker sensitivity as a predictive test for exsudative age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33, 3150-3155
- Meyer-Rüsenberg B, Richard G (2010): Neue Erkenntnisse zur unterschätzten Beeinträchtigung der Lebensqualität bei altersbedingter Makuladegeneration - ein Literaturüberblick. *Klin Mbl Augenheilkd* 227, 646-652
- Müller M (2015): Vorlesung Auge: Stud. neuro-physiol. med. uni-goettingen.de. uploads/WiS 2015/2016/Müller/Vorlesung\_Auge.pdf
- Naumann GOH, Apple DJ, Wenkel H: Nervus opticus. In: Naumann GOH (Hrsg.): *Pathologie des Auges II*. 2. Auflage; Springer, Berlin 1997, 1180ff
- Rabelo C, Grüsser OJ (1961): Die Abhängigkeit der subjektiven Helligkeit intermittierender Lichtreize von der Flimmerfrequenz (Brückeeffekt, "Brightness enhancement"). Untersuchungen bei verschiedener Leuchtdichte und Feldgröße. *Psychologische Forschung* 26, 299-312
- Rohen JW: Morphologie und Embryologie des Sehorgans. In: François J, Hollwich F (Hrsg.): *Augenheilkunde in Klinik und Praxis*, Bd. 1. Thieme, Stuttgart 1977, 1.1-1.22
- Segner JA: De Raritate Luminis Quibusdam Praemissis. Med. Diss. Göttingen 1740
- Shankar H, Pesudovs K (2007): A critical Flicker Fusion (CFF) test of potential vision. *J Cataract Refract Surgery* 33(2), 232-239
- Simonson E, Wohlrabe RG (1963): The flicker fusion frequency in different testing arrangements, of healthy older persons, of patients with cataracts and patients with retinal disorders. *Am J Ophthalmol* 55, 1023-1032
- Steffen H (2013): Neuritis nervi optici. *Ophthalmologie* 110, 789-794
- Wachtlin J, Gamulescu MA (2012): Altersabhängige Makuladegeneration Teil 1: Grundlagen und Diagnostik. *Klin Mbl Augenheilkd* 229, 943-957
- Wakakura M, Minei-Higa R, Oono S, Matsui Y, Tabuchi A, Kani K, Shikishima K, Kawai K, Nakao Y, Tazawa Y (1999): Baseline features of idiopathic optic neuritis as determined by a multicenter treatment trial in Japan. *Jpn J of Ophthalmol* 43(2), 127-132
- www. altersblindheit-vermeiden.de/info.php; Deutsche Seniorenliga e. V. <https://www.google.de/#9=Altersblindheit-vermeiden.de>, Zugriff am 24.08.2015

<http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/08/Glaukomvorsorge-Stand-August-2012.pdf>: Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft zur Glaukomvorsorge, Zugriff am 24.08.2015

## 7 Anhang

## Anlage 1 bis 13

## Anlage 1

## Normalpersonen

Lfd. Nr.	Geschl.	Alter	RA Visus	LA Visus	RA HZ1	RA HZ2	RA HZ3	RA HZ(MW)	LA HZ1	LA HZ2	LA HZ3	LA HZ(MW)
1	m	28	1,00	1,00	40,00	40,00	39,00	40	38	39	39	39
2	m	30	1,25	1,25	40,00	42,00	41,00	41	43	42	42	42
3	w	28	1,25	1,25	50,00	49,00	50,00	50	45	47	46	46
4	w	19	1,00	1,25	42,00	42,00	42,00	42	45	41	43	43
5	m	24	1,00	1,00	37,00	37,00	36,00	37	35	36	37	36
6	w	25	1,00	1,25	43,00	45,00	45,00	44	44	44	49	46
7	w	27	0,80	0,90	44,00	40,00	39,00	41	37	38	37	37
8	w	24	0,90	0,90	42,00	40,00	40,00	41	48	57	46	50
9	m	29	1,25	1,25	55,00	47,00	47,00	50	45	43	40	43
10	w	28	1,25	1,00	47,00	41,00	43,00	44	42	44	43	43
11	m	31	1,25	1,25	42,00	38,00	38,00	39	40	40	39	40
12	m	20	1,00	1,00	39,00	40,00	38,00	39	42	42	40	41
13	m	21	1,00	1,00	43,00	45,00	47,00	45	49	51	56	52
14	m	20	1,25	1,25	44,00	44,00	42,00	43	41	44	44	43
15	w	23	1,25	1,00	41,00	51,00	46,00	46	43	47	53	48
16	m	32	1,00	1,25	45,00	39,00	40,00	41	36	39	39	38
17	m	26	1,00	1,00	43,00	40,00	43,00	42	42	43	42	42
18	m	26	1,00	1,00	47,00	46,00	45,00	46	44	46	46	45
19	w	26	1,00	1,00	47,00	45,00	44,00	45	46	42	45	44
20	m	26	1,25	1,00	49,00	51,00	50,00	50	50	59	59	56
21	w	24	0,90	0,80	55,00	56,00	54,00	55	52	55	52	53
22	m	22	1,00	1,00	38,00	36,00	36,00	37	39	40	42	40
23	m	24	1,25	1,00	37,00	38,00	38,00	38	37	35	36	36
24	w	23	1,00	0,80	46,00	42,00	43,00	44	42	42	43	42
25	w	22	1,25	1,25	43,00	45,00	44,00	44	46	44	44	45
26	w	19	1,00	1,00	48,00	49,00	49,00	49	42	44	43	43
27	w	26	1,25	1,25	41,00	42,00	42,00	42	42	45	45	44
28	m	23	0,70	0,90	46,00	41,00	43,00	43	40	42	45	42
30	m	28	1,25	1,25	53,00	53,00	56,00	54	49	45	45	46
31	w	24	1,60	1,25	46,00	46,00	45,00	46	46	45	44	45

## Anlage 2

## AMD

Lfd. Nr.	Ge- schlecht	Alter	RA Visus	LA Visus	RA HZ1	RA HZ2	RA HZ3	RA HZ(MW)	LA HZ1	LA HZ2	LA HZ3	LA HZ(MW)	RA Diagnose	LA Diagnose
4	m	82	0,50		34	30	30	31					AMD trocken	-
7	w	71	0,80		29	28	28	28					AMD trocken	-
10	w	85		0,70					30	31	31	31	-	AMD trocken
11	m	77	0,90	0,60	34	33	33	33	32	33	32	32	AMD trocken	AMD trocken
14	w	88		0,50					33	28	31	31	-	AMD feucht
15	w	75		0,50					26	26	25	26	-	AMD feucht
17	w	79	0,50		33	29	28	30					AMD feucht	-
18	w	79	0,50		32	32	32	32				32	AMD feucht	-
19	m	72	0,80		32	34	31	32				0	AMD trocken	-
20	w	91	0,50		28	28	29	28				26	AMD trocken	-
21	m	75	0,90	0,50	38	40	36	38	32	30	31	31	AMD trocken	AMD feucht
22	m	78	0,50		32	31	31	31					AMD trocken	-
23	m	71	0,70	0,50	32				28	28	28	28	-	AMD feucht
24	m	84	0,60	0,50	32	32	31	32	28	28	28	28	AMD trocken	AMD trocken
26	w	94	0,60		33	33	32	33					AMD trocken	-
27	w	77	0,50	0,60	31	31	32	31	32	33	34	33	AMD feucht	AMD feucht
28	w	83	0,60		31	29	30	30					AMD trocken	-
29	w	83		0,90					31	31	29	30	-	AMD trocken
30	m	75	0,50		28	28	28	28					AMD feucht	-
31	w	87	0,40	0,60	26	26	26	26	31	30	29	30	AMD feucht	AMD feucht
32	w	78		0,60					34	32	32	33	-	AMD feucht
34	w	82	0,50	0,60	31	32	32	32	38	37	36	37	AMD trocken	AMD trocken
35	w	73	1,00	0,50	36	36	36	36	32	31	30	31	AMD trocken	AMD feucht
36	m	67	0,50		28	28	28	28					AMD feucht	-
37	m	85	0,40	0,70	31	30	30	30	30	30	31	30	AMD trocken	AMD trocken
38	m	64	0,40	1,00	29	29	29	29	36	35	34	35	AMD trocken	AMD trocken
39	m	76	0,60		32	33	32	32					AMD feucht	-
40	w	78	0,90	0,40	33	34	32	33	28	28	28	28	AMD trocken	AMD feucht
41	w	64	0,60	0,60	28	27	27	27	26	26	26	26	AMD trocken	AMD trocken
42	w	93	0,50	0,40	32	31	32	32	31	32	30	31	AMD trocken	AMD trocken

### Anlage 3 Optikopathien

Lfd. Nr.	Ge-schlecht	Alter	RA Visus	LA Visus	RA HZ1	RA HZ2	RA HZ3	RA HZ(MW)	LA HZ1	LA HZ2	LA HZ3	LA HZ(MW)	RA Diagnose	LA Diagnose
1	w	70	1,00	1,00	34	33	33	33	30	30	34	31	POW	POW
2	w	74	0,60	0,50	32	32	31	32	30	29	28	29	POW	POW
4	w	63	0,60	0,60	37	37	35	36	35	36	35	35	POW	POW
5	w	79	0,70	0,70	27	26	26	26	26	25	26	26	POW	POW
6	w	24	1,25		39	38	39	39					Z.n. NNO	
7	m	77	0,90		33	34	34	34					POW	
8	m	66	1,00	0,60	32	33	34	33	29	28	28	28	POW	POW
10	m	62	0,70	0,90	32	32	32	32	35	34	35	35	POW	POW
11	w	57	1,00		33	32	31	32					POW	
12	w	81	0,40	0,40	34	32	33	33	31	31	30	31	POW	POW
13	m	61	1,00		30	29	30	30					POW	
14	m	77		1,00	23	22	21	22	31	30	29	30		POW
15	w	78	0,50		33	34	35	34					POW	
16	w	53	0,70	0,70	35	35	35	35	37	37	35	36	POW	POW
17	w	26	0,90	0,50	32	30	29	30	26	24	24	25	Z.n. NNO	Z.n. NNO
18	w	86	0,70	0,70	32	32	32	32	31	33	31	32	POW	POW
19	w	67	0,40		37	36	35	36					POW	
20	w	65	0,80	0,50	36	36	36	36	33	33	34	33	POW	POW
21	m	79	0,50	0,50	33	32	32	32	31	29	30	30	POW	POW
22	w	22	0,70	0,70	36	36	36	36	36	36	35	36	POW	POW
23	w	73	0,60		31	31	31	31					POW	
24	m	37	1,25	0,90	36	36	36	36	35	35	35	35	POW	POW
25	w	72	0,70	0,40	27	26	24	26	24	26	25	25	POW	POW
26	w	62	0,70	0,70	33	31	30	31	32	32	32	32	POW	POW
27	w	75	0,80		31	30	30	30					POW	
28	m	74	1,00	0,40	32	32	33	32	36	35	35	35	POW	POW
29	w	62	0,60	0,50	27	26	28	27	28	28	27	28	POW	POW
30	w	86		0,50					30	28	28	29		POW
33	w	43	0,40	0,70	24	24	24	24	28	26	27	27	Z.n. NNO	Z.n. NNO
34	w	81	0,40		27	28	29	28					POW	

**Anlage 4****Bereich Strabologie, Neuroophthalmologie u. okuloplastische Chirurgie  
Ärztl. Leitung: Prof. Dr. med. M.P. Schittkowski**

Adresse Robert – Koch – Straße 40, 37075 Göttingen  
Telefon 0551 / 39-6142  
Fax 0551 / 39-6093  
E-mail strabo@med.uni-goettingen.de

**„Flimmer-Verschmelzungs-Frequenz bei Normalpersonen, AMD und  
Optikopathien“****Informationsdatenblatt für Probanden (Normalpersonen)**

Sehr geehrte/r Teilnehmer/in,

Sie haben sich freundlicherweise bereiterklärt an dieser Untersuchung teilzunehmen.

Wir möchten Ihnen im Folgenden Sinn und Inhalt dieser Studie vorstellen.

**Was ist eine Flimmer-Verschmelzungs-Frequenz?**

Schnell wiederholt dargebotene Lichtreize werden über einer bestimmten Frequenz (Häufigkeit) vom menschlichen Auge nicht mehr als Einzelbild sondern als kontinuierliches (dauerhaftes) Licht wahrgenommen. Die Frequenz, bei der ein Lichtreiz nicht mehr als Flimmern, sondern als kontinuierlich wahrgenommen wird, bezeichnet man als Flimmerfusionsfrequenz (auch Flimmerverschmelzungsfrequenz). Im täglichen Leben gibt es viele Beispiele für dieses Phänomen, genannt seien Leuchtstoffröhren, Computerbildschirme, Kinofilme und Fernsehbildschirme. Die Flimmerverschmelzungsfrequenz hängt von der Wellenlänge des Lichtes, dem Anpassungszustand der Netzhaut (Nervenschicht) sowie von der Aufmerksamkeit des Beobachters ab. Die Messwerte hängen vordergründig auch von der Umgebungslichtintensität (Lichthelligkeit) ab.

**Studienziel**

Gegenstand der geplanten Studie ist es, eine Untersuchung an Normalpersonen (gesunden Personen) sowie Patienten mit einer altersabhängigen Störung des Stoffwechsels an der Stelle des schärfsten Sehens (AMD) sowie mit Erkrankungen des

Sehnervens (Optikopathien), um hieraus ggf. Einsatzmöglichkeiten in der klinischen Routine ableiten zu können.

Durch die Untersuchung von gesunden Teilnehmern soll zunächst die normal (physiologische) Verteilung der Flimmerverschmelzungsfrequenz bestimmt werden.

Ggf. könnte diese Untersuchungsmethode ergänzend oder ersetzend zur bisherigen, sehr zeitaufwendiger und z.T. belastender klinischer Untersuchungen zur Erkennung einer Sehnervenkrankung herangezogen werden.

### **Durchführung, Zeitbedarf, Risiken**

Sie schauen bei der Untersuchung in ein Testgerät auf ein Prüflicht, das mit wechselnder Frequenz angeboten wird, bis sie schließlich an Stelle des blickenden ein nicht blickendes/scheinbar dauerhaftes Signal wahrnehmen. - Sie benötigen für diese Untersuchung ca. 15min Zeit. - Ein unmittelbarer Nutzen für Sie persönlich entsteht nicht. – Diese Untersuchung ist weder für gesunde Normalpersonen, noch für Patienten mit Optikopathien in irgendeiner Weise schädlich!

Die Teilnahme an dieser Studie ist absolut freiwillig und kann von Ihnen jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden, ohne dass Ihnen daraus irgendwelche Nachteile für Ihre Behandlung oder sonstiger Art entstehen.

Die Verwaltung, Auswertung, Archivierung und eventuell Publikation findet in pseudonymisierter Form statt.

(Pseudonymisierung bedeutet Verschlüsselung von Daten ohne Namensnennung, nur mit Nummern codiert. Die Zuordnung der Daten zu einer Person ist nur möglich, wenn hierfür der Schlüssel eingesetzt wird, mit dem die Daten pseudonymisiert wurden. Die personenbezogenen Daten werden unter besonderen Schutzvorkehrungen getrennt von der Schlüsselliste aufbewahrt. Eine Entschlüsselung ist nur durch die verantwortlichen Studienärzte möglich. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen.)

Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen der Studie geschieht dies ebenfalls anonym; d.h. es werden keine Namen genannt.

Prof. Dr. med. M.P. Schittkowski

FA für Augenheilkunde

**Anlage 5****Bereich Strabologie, Neuroophthalmologie u. okuloplastische Chirurgie  
Ärztl. Leitung: Prof. Dr. med. M.P. Schittkowski**

Adresse Robert – Koch – Straße 40, 37075 Göttingen  
Telefon 0551 / 39-6142  
Fax 0551 / 39-6093  
E-mail strabo@med.uni-goettingen.de

**„Flimmer-Verschmelzungs-Frequenz bei Normalpersonen, AMD und Optikopathien“  
Informationsdatenblatt für AMD Patienten**

Sehr geehrter Teilnehmer/in, Sie haben sich freundlicherweise bereiterklärt an dieser Untersuchung teilzunehmen.

Wir möchten Ihnen im Folgenden Sinn und Inhalt dieser Studie vorstellen.

**Was ist eine Flimmer-Verschmelzungs-Frequenz?**

Schnell wiederholt dargebotene Lichtreize werden über einer bestimmten Frequenz (Häufigkeit) vom menschlichen Auge nicht mehr als Einzelbild sondern als kontinuierliches (dauerhaftes) Licht wahrgenommen. Die Frequenz, bei der ein Lichtreiz nicht mehr als Flimmern, sondern als kontinuierlich wahrgenommen wird, bezeichnet man als Flimmerfusionsfrequenz (auch Flimmerverschmelzungsfrequenz). Im täglichen Leben gibt es viele Beispiele für dieses Phänomen, genannt seien Leuchtstoffröhren, Computerbildschirme, Kinofilme und Fernsehbildschirme. Die Flimmerverschmelzungsfrequenz hängt von der Wellenlänge des Lichtes, dem Anpassungszustand der Netzhaut (Nervenschicht) sowie von der Aufmerksamkeit des Beobachters ab. Die Messwerte hängen vordergründig auch von der Umgebungslichtintensität (Lichthelligkeit) ab.

**Studienziel**

Gegenstand der geplanten Studie ist es, eine Untersuchung an Normalpersonen (gesunden Personen) sowie Patienten mit einer altersabhängigen Störung des Stoffwechsels an der Stelle des schärfsten Sehens (AMD) sowie mit Erkrankungen des Sehnervens (Optikopathien), um hieraus ggf. Einsatzmöglichkeiten in der klinischen Routine ableiten zu können.

Es wird vermutet, dass falls eine Netzhauterkrankung, wie sie bei der AMD (Erkrankungen am Punkt des schärfsten Sehens) zugrunde liegt, zu einer geringen Absenkung der Flimmerverschmelzungsfrequenz führt, da diese erst im späteren Verlauf zu einer Beeinträchtigung des Sehnervens führt.

Ggf. könnte diese Untersuchungsmethode ergänzend oder ersetzend zur bisherigen, sehr zeitaufwendiger und z.T. belastender klinischer Untersuchungen zur Erkennung einer Sehnervenkrankung herangezogen werden.

### **Durchführung, Zeitbedarf, Risiken**

Sie schauen bei der Untersuchung in ein Testgerät auf ein Prüflicht, das mit wechselnder Frequenz angeboten wird, bis sie schließlich an Stelle des blickenden ein nicht blickendes/scheinbar dauerhaftes Signal wahrnehmen. - Sie benötigen für diese Untersuchung ca. 15min Zeit. - Ein unmittelbarer Nutzen für Sie persönlich entsteht nicht. – Diese Untersuchung ist weder für gesunde Normalpersonen, noch für Patienten mit Optikopathien in irgendeiner Weise schädlich!

Die Teilnahme an dieser Studie ist absolut freiwillig und kann von Ihnen jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden, ohne dass Ihnen daraus irgendwelche Nachteile für Ihre Behandlung oder sonstiger Art entstehen.

Die Verwaltung, Auswertung, Archivierung und eventuell Publikation findet in pseudonymisierter Form statt.

(Pseudonymisierung bedeutet Verschlüsselung von Daten ohne Namensnennung, nur mit Nummern codiert. Die Zuordnung der Daten zu einer Person ist nur möglich, wenn hierfür der Schlüssel eingesetzt wird, mit dem die Daten pseudonymisiert wurden. Die personenbezogenen Daten werden unter besonderen Schutzvorkehrungen getrennt von der Schlüsselliste aufbewahrt. Eine Entschlüsselung ist nur durch die verantwortlichen Studienärzte möglich. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen.)

Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen der Studie geschieht dies ebenfalls anonym; d.h. es werden keine Namen genannt.

Prof. Dr. med. M.P. Schittkowski  
FA für Augenheilkunde

**Anlage 6****Bereich Strabologie, Neuroophthalmologie u. okuloplastische Chirurgie  
Ärztl. Leitung: Prof. Dr. med. M.P. Schittkowski**

Adresse Robert – Koch – Straße 40, 37075 Göttingen  
Telefon 0551 / 39-6142  
Fax 0551 / 39-6093  
E-mail strabo@med.uni-goettingen.de

**„Flimmer-Verschmelzungs-Frequenz bei Normalpersonen, AMD und  
Optikopathien“****Informationsdatenblatt für Patienten mit Sehnervenkrankung (Optikopathien)**

Sehr geehrter Teilnehmer/in, Sie haben sich freundlicherweise bereiterklärt an dieser Untersuchung teilzunehmen.

Wir möchten Ihnen im Folgenden Sinn und Inhalt dieser Studie vorstellen.

**Was ist eine Flimmer-Verschmelzungs-Frequenz?**

Schnell wiederholt dargebotene Lichtreize werden über einer bestimmten Frequenz (Häufigkeit) vom menschlichen Auge nicht mehr als Einzelbild, sondern als kontinuierliches (dauerhaftes) Licht wahrgenommen. Die Frequenz, bei der ein Lichtreiz nicht mehr als Flimmern, sondern als kontinuierlich wahrgenommen wird, bezeichnet man als Flimmerfusionsfrequenz (auch Flimmerverschmelzungsfrequenz). Im täglichen Leben gibt es viele Beispiele für dieses Phänomen, genannt seien Leuchtstoffröhren, Computerbildschirme, Kinofilme und Fernsehbildschirme. Die Flimmerverschmelzungsfrequenz hängt von der Wellenlänge des Lichtes, dem Anpassungszustand der Netzhaut (Nervenschicht) sowie von der Aufmerksamkeit des Beobachters ab. Die Messwerte hängen vordergründig auch von der Umgebungslichtintensität (Lichthelligkeit) ab.

**Studienziel**

Gegenstand der geplanten Studie ist es, eine Untersuchung an Normalpersonen (gesunden Personen) sowie Patienten mit einer altersabhängigen Störung des Stoffwechsels an der Stelle des schärfsten Sehens (AMD) sowie mit Erkrankungen des

Sehnervens (Optikopathien), um hieraus ggf. Einsatzmöglichkeiten in der klinischen Routine ableiten zu können.

Es wird vermutet, dass Sehnervenerkrankungen zu einer deutlichen Absenkung der Flimmerverschmelzungsfrequenz führen.

Ggf. könnte diese Untersuchungsmethode ergänzend oder ersetzend zur bisherigen, sehr zeitaufwendiger und z.T. belastender klinischer Untersuchungen zur Erkennung einer Sehnervenerkrankung herangezogen werden.

### **Durchführung, Zeitbedarf, Risiken**

Sie schauen bei der Untersuchung in ein Testgerät auf ein Prüflicht, das mit wechselnder Frequenz angeboten wird, bis sie schließlich an Stelle des blickenden ein nicht blickendes/scheinbar dauerhaftes Signal wahrnehmen. - Sie benötigen für diese Untersuchung ca. 15 min Zeit. - Ein unmittelbarer Nutzen für Sie persönlich entsteht nicht. – Diese Untersuchung ist weder für gesunde Normalpersonen, noch für Patienten mit Optikopathien in irgendeiner Weise schädlich!

Die Teilnahme an dieser Studie ist absolut freiwillig und kann von Ihnen jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden, ohne dass Ihnen daraus irgendwelche Nachteile für Ihre Behandlung oder sonstiger Art entstehen.

Die Verwaltung, Auswertung, Archivierung und eventuell Publikation findet in pseudonymisierter Form statt.

(Pseudonymisierung bedeutet Verschlüsselung von Daten ohne Namensnennung, nur mit Nummern codiert. Die Zuordnung der Daten zu einer Person ist nur möglich, wenn hierfür der Schlüssel eingesetzt wird, mit dem die Daten pseudonymisiert wurden. Die personenbezogenen Daten werden unter besonderen Schutzvorkehrungen getrennt von der Schlüsselliste aufbewahrt. Eine Entschlüsselung ist nur durch die verantwortlichen Studienärzte möglich. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen.)

Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen der Studie geschieht dies ebenfalls anonym; d.h. es werden keine Namen genannt.

Prof. Dr. med. M.P. Schittkowski  
FA für Augenheilkunde

**Anlage 7**

**Bereich Strabologie, Neuroophthalmologie u. okuloplastische Chirurgie**  
**Ärztl. Leitung: Prof. Dr. med. M.P. Schittkowski**

Adresse Robert – Koch – Straße 40, 37075 Göttingen  
Telefon 0551 / 39-6142  
Fax 0551 / 39-6093  
E-mail strabo@med.uni-goettingen.de

**„Flimmer-Verschmelzungs-Frequenz bei Normalpersonen, AMD und  
Optikopathien“**

Einverständniserklärung für Flimmer-Verschmelzungs-Frequenz bei Normalpersonen

Patientennr.: (Lfd. Nr.)

Mit meiner Unterschrift willige ich ein, an einer Untersuchung der Flimmerfusions-Frequenz teilzunehmen. Ich bin ausführlich über die Durchführung, Nutzen, Ziele und ggf. Risiken der Untersuchung informiert worden. Das dazugehörige Informationsblatt wurde mir ausgehändigt und habe ich gelesen und all meine Fragen wurde beantwortet. Mir ist bewusst, dass die Teilnahme auf freiwilliger Basis ist und jeder Zeit von mir widerrufen werden kann ohne dass es sich nachteilig auf meine Person auswirkt.

Darüber hinaus gestatte ich die Verwaltung, Auswertung, Archivierung und eventuell Publikation in pseudonymisierter Form der erhobenen Daten.

(Pseudonymisierung bedeutet Verschlüsselung von Daten ohne Namensnennung, nur mit Nummern codiert. Die Zuordnung der Daten zu einer Person ist nur möglich, wenn hierfür der Schlüssel eingesetzt wird, mit dem die Daten pseudonymisiert wurden. Die personenbezogenen Daten werden unter besonderen Schutzvorkehrungen getrennt von der Schlüsselliste aufbewahrt. Eine Entschlüsselung ist nur durch die verantwortlichen Studienärzte möglich. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen.)

Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen der Studie geschieht dies ebenfalls anonym; d.h. es werden keine Namen genannt.

**Außerdem ist mir bekannt, dass im Rahmen dieses Forschungsvorhabens personenbezogenen Daten erhoben und in pseudonymisierter (verschlüsselter) Form aufgezeichnet und gespeichert werden. Die Datenspeicherzeit beträgt 10 Jahre, eine Datenweitergabe an Dritte findet nicht statt.**

**Ich weiß, dass ich mein Einverständnis zur Speicherung der personenbezogenen Daten jederzeit widerrufen kann. Bei Widerruf der Studienteilnahme werden alle personenbezogenen Daten gelöscht.**

Ort und Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_

Prof. Dr. med. M.P. Schittkowski  
FA für Augenheilkunde

**Anlage 8****Bereich Strabologie, Neuroophthalmologie u. okuloplastische Chirurgie**  
**Ärztl. Leitung: Prof. Dr. med. M.P. Schittkowski**

Adresse Robert – Koch – Straße 40, 37075 Göttingen  
Telefon 0551 / 39-6142  
Fax 0551 / 39-6093  
E-mail strabo@med.uni-goettingen.de

**„Flimmer-Verschmelzungs-Frequenz bei Normalpersonen, AMD und  
Optikopathien“****Einverständniserklärung für AMD Patienten**

Patientennr.: (Lfd. Nr.)

Mit meiner Unterschrift willige ich ein, an einer Untersuchung der Flimmerfusions-Frequenz teilzunehmen. Ich bin ausführlich über die Durchführung, Nutzen, Ziele und ggf. Risiken der Untersuchung informiert worden. Das dazugehörige Informationsblatt wurde mir ausgehändigt und habe ich gelesen und all meine Fragen wurde beantwortet. Mir ist bewusst, dass die Teilnahme auf freiwilliger Basis ist und jeder Zeit von mir widerrufen werden kann ohne dass es sich nachteilig auf meine Person auswirkt.

Darüber hinaus gestatte ich die Verwaltung, Auswertung, Archivierung und eventuell Publikation in pseudonymisierter Form der erhobenen Daten.

(Pseudonymisierung bedeutet Verschlüsselung von Daten ohne Namensnennung, nur mit Nummern codiert. Die Zuordnung der Daten zu einer Person ist nur möglich, wenn hierfür der Schlüssel eingesetzt wird, mit dem die Daten pseudonymisiert wurden. Die personenbezogenen Daten werden unter besonderen Schutzvorkehrungen getrennt von der Schlüsselliste aufbewahrt. Eine Entschlüsselung ist nur durch die verantwortlichen Studienärzte möglich. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen.)

Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen der Studie geschieht dies ebenfalls anonym; d.h. es werden keine Namen genannt.

**Außerdem ist mir bekannt, dass im Rahmen dieses Forschungsvorhabens personenbezogenen Daten erhoben und in pseudonymisierter (verschlüsselter) Form aufgezeichnet und gespeichert werden. Die Datenspeicherzeit beträgt 10 Jahre, eine Datenweitergabe an Dritte findet nicht statt.**

**Ich weiß, dass ich mein Einverständnis zur Speicherung der personenbezogenen Daten jederzeit widerrufen kann. Bei Widerruf der Studienteilnahme werden alle personenbezogenen Daten gelöscht.**

Ort und Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_

Prof. Dr. med. M.P. Schittkowski  
FA für Augenheilkunde

**Anlage 9****Bereich Strabologie, Neuroophthalmologie u. okuloplastische Chirurgie****Ärztl. Leitung: Prof. Dr. med. M.P. Schittkowski**

Adresse Robert – Koch – Straße 40, 37075 Göttingen

Telefon 0551 / 39-6142

Fax 0551 / 39-6093

E-mail strabo@med.uni-goettingen.de

**„Flimmer-Verschmelzungs-Frequenz bei Normalpersonen, AMD und Optikopathien“****Einverständniserklärung für Patienten mit Optikopathien**

Patientennr.: (Lfd. Nr.)

Mit meiner Unterschrift willige ich ein, an einer Untersuchung der Flimmerfusions-Frequenz teilzunehmen. Ich bin ausführlich über die Durchführung, Nutzen, Ziele und ggf. Risiken der Untersuchung informiert worden. Das dazugehörige Informationsblatt wurde mir ausgehändigt und habe ich gelesen und all meine Fragen wurde beantwortet. Mir ist bewusst, dass die Teilnahme auf freiwilliger Basis ist und jeder Zeit von mir widerrufen werden kann ohne dass es sich nachteilig auf meine Person auswirkt.

Darüber hinaus gestatte ich die Verwaltung, Auswertung, Archivierung und eventuell Publikation in pseudonymisierter Form der erhobenen Daten.

(Pseudonymisierung bedeutet Verschlüsselung von Daten ohne Namensnennung, nur mit Nummern codiert. Die Zuordnung der Daten zu einer Person ist nur möglich, wenn hierfür der Schlüssel eingesetzt wird, mit dem die Daten pseudonymisiert wurden. Die personenbezogenen Daten werden unter besonderen Schutzvorkehrungen getrennt von der Schlüsselliste aufbewahrt. Eine Entschlüsselung ist nur durch die verantwortlichen Studienärzte möglich. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen.)

Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen der Studie geschieht dies ebenfalls anonym; d.h. es werden keine Namen genannt.

**Außerdem ist mir bekannt, dass im Rahmen dieses Forschungsvorhabens personenbezogenen Daten erhoben und in pseudonymisierter (verschlüsselter) Form aufgezeichnet und gespeichert werden. Die Datenspeicherzeit beträgt 10 Jahre, eine Datenweitergabe an Dritte findet nicht statt.**

**Ich weiß, dass ich mein Einverständnis zur Speicherung der personenbezogenen Daten jederzeit widerrufen kann. Bei Widerruf der Studienteilnahme werden alle personenbezogenen Daten gelöscht.**

Ort und Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift \_\_\_\_\_

Prof. Dr. med. M.P. Schittkowski  
FA für Augenheilkunde

## Anlage 10

### **Bereich Strabologie, Neuroophthalmologie u. okuloplastische Chirurgie**

**Ärztl. Leitung: Prof. Dr. med. M.P. Schittkowski**

Adresse Robert – Koch – Straße 40, 37075 Göttingen

Telefon 0551 / 39-6142

Fax 0551 / 39-6093

E-mail strabo@med.uni-goettingen.de

### **„Flimmer-Verschmelzungs-Frequenz bei Normalpersonen, AMD und Optikopathien“**

#### **Probandendatenblatt**

**Probandenr. : (lfd. Nr.):**

**Geschlecht:**

**Alter:**



#### **Normalpersonen**

(Ausschlusskriterium bestkorrigierte Sehschärfe < 0,8)



#### **Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)**

(Ausschlusskriterien: Sehschärfe > 0,4, glaukomatöse Optikusatrophie oder andere Sehnervenerkrankung, Anamnesedauer > 5 Jahre)



#### **Optikopathie**

(Ausschlusskriterium keine sichtbare Opticusatrophie und / oder kein optikopathietypischer Gesichtsfelddefekt)

- Allgemein-Erkrankungen
  
- Medikamente
  
- Augenerkrankungen

- Augentropfen/ salbe
  
- Vorgegangene Augenoperationen

### **Sehschärfe**

- Ferne sc (ohne Korrektur)

RA

LA

- Ferne cc (mit bester Korrektur)

RA

LA

- Nähe sc (ohne Korrektur)

RA

LA

- Nähe cc (mit bester Korrektur)

RA

LA

### **Diagnose (RA/LA)**

Prof. Dr. med. M.P. Schittkowski  
FA für Augenheilkunde

## Anlage 11

### **Bereich Strabologie, Neuroophthalmologie u. okuloplastische Chirurgie**

**Ärztl. Leitung: Prof. Dr. med. M.P. Schittkowski**

Adresse Robert – Koch – Straße 40, 37075 Göttingen

Telefon 0551 / 39-6142

Fax 0551 / 39-6093

E-mail strabo@med.uni-goettingen.de

## **„Flimmer-Verschmelzungs-Frequenz bei Normalpersonen, AMD und Optikopathien“**

### **Patientendatenblatt**

**Patientenr. : (lfd. Nr.):**

**Geschlecht:**

**Alter:**



#### **Normalpersonen**

(Ausschlusskriterium bestkorrigierte Sehschärfe < 0,8)



#### **Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)**

(Ausschlusskriterien: Sehschärfe > 0,4, glaukomatöse Optikusatrophie oder andere Sehnervenerkrankung, Anamnesedauer > 5 Jahre)



#### **Optikopathie**

(Ausschlusskriterium keine sichtbare Optikusatrophie und / oder kein optikopathietypischer Gesichtsfelddefekt)

- Allgemein-Erkrankungen
  
- Medikamente
  
- Augenerkrankungen

- Augentropfen/ salbe
  
- Vorgegangene Augenoperationen

### **Sehschärfe**

- Ferne sc (ohne Korrektur)

RA

LA

- Ferne cc (mit bester Korrektur)

RA

LA

- Nähe sc (ohne Korrektur)

RA

LA

- Nähe cc (mit bester Korrektur)

RA

LA

### **Diagnose (RA/LA)**

Prof. Dr. med. M.P. Schittkowski  
FA für Augenheilkunde

## Anlage 12



## Per E-Mail

An: Herrn Hans-Helge Meyer-Rösenberg  
Göttingen

Selbst: 1

Barbara Elias  
Tel.: +49 (0) 711 8931 681  
Fax: +49 (0) 711 8931 143  
Barbara.Elias@thieme.de

18.03.2016

## Lizenzgenehmigung

Firma: Georg Thieme Verlag KG

Ansprechpartner: Barbara Elias

Straße: Rüdigerstr. 14

PLZ / Ort: 70469 Stuttgart

Wir sind mit der Veröffentlichung der Abbildungen 1-5 aus

**Wachtlin / Camulescu, Altersabhängige Makuladegeneration, Teil 1: Grundlagen und Diagnostik, Klin Monatsbl Augenheilkd 2012; 229(09): 941-957, DOI: 10.1055/s-0032-1315136, © Georg Thieme Verlag, Stuttgart**

In den Pflichtexemplaren Ihrer Dissertation an der Georg-August-Universität Göttingen für die Printnutzung und die elektronische Nutzung kostenlos einverstanden.

Diese Einwilligung gilt für diese Abbildung für die Nutzung in Print und in elektronischer Form in den Pflichtexemplaren der o.g. wissenschaftlichen Arbeit. Weitere Verwertungsrechte werden nicht erteilt. Eine Veröffentlichung als Open Access-Publikation (z. B. in Form einer CC-Lizenz) ist von dieser Genehmigung ausdrücklich ausgeschlossen. Sollten Sie eine Open Access-Veröffentlichung beabsichtigen, wenden Sie sich bitte an [permision@thieme.de](mailto:permision@thieme.de). Genaue Quellenangabe setzen wir voraus.

Stuttgart, 18.03.2016

Ort, Datum  
Georg Thieme Verlag KG

Unterschrift

Barbara Elias  
Lizenzen

Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstraße 14 · 70469 Stuttgart  
P.O. Box 30 11 20 · 70461 Stuttgart  
Germany

Tel: +49(0)711 89 31-0  
Fax: +49(0)711 89 31-308  
Internet: [www.thieme.de](http://www.thieme.de)

Stamm-Nr. 37108/08804  
Ust-Id-Nr. DE147638687  
Registered office  
HR, Stuttgart A 3489

Deutsche Bank Stuttgart  
Account No.: 14 30 017  
Bank ID. No.: 600 700 70  
BIC: DEUT3333  
IBAN: DE44 2507 0070 0014 3001 000

## Anlage 13

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG  
GÖTTINGEN

Ethikkommission der Med. Fakultät, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

Herrn  
Prof. Dr. med. Michael Peter Schittkowski  
Abt. Augenheilkunde

- im Hause -

Medizinische Fakultät  
Ethikkommission  
Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Brockmöller  
Referentin  
Regierungsrätin Doris Wettschereck  
0551 / 39-8644 Telefon37099 Göttingen Briefpost  
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen  
Adresse  
0551 / 39-8629 Telefon  
0551 / 39-9536 Fax  
ethik@med.uni-goettingen.de E-Mail  
www.ethikkommission.med.uni-goettingen.de

05.02.2013 br - fr - g6 Datum

vorab per Fax: 8093

**Antragsnummer:** 9/8/12 (bitte stets angeben)  
**Studientitel:** Filmmerschmelzungsfrequenz bei Normalpersonen, AMD und Optikopathien  
**Antragsteller:** Prof. Dr. med. Michael Peter Schittkowski, Abt. Augenheilkunde, UMG  
 Doktorand: Hans Helge Meyer-Rüsenberg

Folgende Unterlagen wurden zur Bewertung nachgereicht:

- Anschreiben mit Stellungnahmen vom 15.01.2013
- Überarbeitete Einverständniserklärungen (Normalpersonen – Patienten mit Optikopathien – AMD Patienten)
- Überarbeitete Informationen für Normalpersonen – Patienten mit Optikopathien – AMD Patienten

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Schittkowski, sehr geehrte Damen und Herren,

nach Ergänzung der o.g. Dokumente und Beantwortung der im vorläufigen Votum aufgeführten Fragen in Ihrem Schreiben vom 15.01.2013 bestehen nunmehr keine ethischen und rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung des oben genannten Forschungsvorhabens.

Dieses Votum steht unter der **Bedingung**, dass Sie die Informationsschriften nochmals in folgenden Punkten überarbeiten und der Kommission diese geänderten Unterlagen einreichen:

1. Die Angaben zum Datenschutz in den Informationsschriften müssen grundlegend überarbeitet werden. In der Informationsschrift sollen die Angaben zum Datenschutz für den Studienteilnehmer erklärt werden und der Zusammenfassung in der Einverständniserklärung entsprechen. Die Angaben zu folgenden Punkten sind unvollständig oder fehlen:
  - Erklärung Pseudonymisierung: z.B. *Pseudonymisierung bedeutet Verschlüsselung von Daten/Proben ohne Namensnennung nur mit Nummern codiert. Die Zuordnung der Daten oder Proben zu einer Person ist nur möglich, wenn hierfür der Schlüssel eingesetzt wird, mit dem die Daten pseudonymisiert wurden. Die personenbezogenen Daten/Proben werden unter besonderen Schutzvorkehrungen getrennt von der Schlüsseliste aufbewahrt. Eine Entschlüsselung ist nur durch die verantwortlichen Studienärzte möglich. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen.*
  - Speicherzeit: z.B. *Nach Beendigung des Forschungsvorhabens werden alle personenbezogenen Daten gelöscht. (Hier findet eine Anonymisierung der Daten statt.)*  
oder  
*Die Datenspeicherungszeit beträgt 10 Jahre.*
  - Datenweitergabe: z.B. *Eine Datenweitergabe an Dritte findet nicht statt, oder Die anonymisierten/pseudonymisierten Daten werden nur in anonymisierter/pseudonymisierter Form an ... zum Zwecke ..... weitergegeben.*
  - Widerruf: z.B. *Bei Widerruf der Studienteilnahme werden die personenbezogenen Daten gelöscht.*

Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität Stiftung Öffentlichen Rechts Vorstand Prof. Dr. Heiko K. Kroemer (Forschung & Lehre, Sprecher des Vorstands)  
Dr. Martin Siess (Krankenversorgung) Dr. Sebastian Freytag (Wirtschaftsführung & Administration) Sparkasse Göttingen (2605001) Kto: 448

+49 551 399536

S. 01/02

ETHIKKOMMISSION UMG

11/02/2013 14:54 +49-551-399536



---

Seite 2 zu Schreiben vom 05.02.2013 zu Studie 9/8/12

---

- Veröffentlichung: z.B. Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen der Studie wird der Name ebenfalls nicht genannt. oder  
Eine Veröffentlichung findet nur mit anonymen Daten statt.

2. Bitte überprüfen Sie den letzten Satz in der Informationsschrift („Alle erhobenen Befunde werden anonymisiert und absolut vertraulich behandelt“), da Sie doch mit pseudonymisierten Daten arbeiten wollen (siehe auch Punkt 1).

Wir wünschen Ihnen viel Erfolg bei der Durchführung Ihres Projektes.

Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Ethik-Kommission darauf aufmerksam, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer wissenschaftlichen Studie beim verantwortlichen Studienarzt und aller an der Studie beteiligten Ärzte liegt.

Alle Änderungen im Studienprotokoll müssen der Ethik-Kommission vorgelegt werden und dürfen erst nach der zustimmenden Bewertung umgesetzt werden.

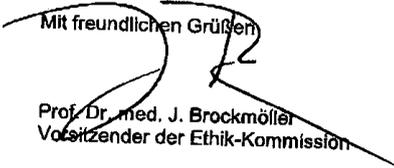
Über alle schwerwiegenden unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, muss die Ethik-Kommission unterrichtet werden.

Der Abschluss/Abbruch der Studie ist mitzuteilen und ein Abschlussbericht vorzulegen.

Auf die Einhaltung einschlägiger Gesetze und Rechtsvorschriften wird hingewiesen. Die nach Rechtslage notwendigen Unterrichtungen (u. A. Änderung des Studienprotokolls, Meldung von Zwischenfällen, neue Datenlage, Nachmeldung von Prüfzentren, Abschlussbericht) sind der Ethik-Kommission unverzüglich vorzulegen.

Die Ethik-Kommission bestätigt, dass sie auf Grundlage nationaler Gesetze, Vorschriften sowie der GCP/ICH-Richtlinie arbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. med. J. Brockmöller  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität Stiftung Öffentlichen Rechts Vorstand Prof. Dr. Heyo K. Kroemer (Forschung & Lehre, Sprecher des Vorstands),  
Dr. Martin Siess (Krankenversorgung) Dr. Sebastian Freytag (Wirtschaftsführung & Administration) Sparkasse Göttingen (260 500 01) Kto: 448

+49 551 399536

S. 02/02

ETHIKKOMMISSION UMG

+49-551-399536 14:54 11/02/2013

Herrn Prof. Dr. M. P. Schittkowski möchte ich Dank sagen für die Überlassung des Themas sowie die stets freundliche und intensive Betreuung, die positiven Anregungen und die Durchsicht der Arbeit.

Ich danke dem Institut für Medizinische Statistik für die Beratung und Hilfestellung bei der Auswertung.

## **Lebenslauf**

Am 31. Oktober 1984 wurde ich in Münster als zweites Kind von Dr. med. Gabriele und Prof. Dr. med. Hans-Werner Meyer-Rüsenberg geboren.

Wegen beruflicher Veränderungen meiner Eltern zog die Familie nach Hagen, wo ich meine gesamte Schullaufbahn verbrachte.

Von 1991 bis 1995 besuchte ich die Grundschule Boloh. Anschließend wechselte ich auf das Albrecht-Dürer-Gymnasium, das ich von 1995 bis 2002 besuchte, unterbrochen vom einem sechsmonatigen Aufenthalt in einem englischen Schulinternat in Bruton/ Somerset.

Um Sport als Leistungsfach belegen zu können, wechselte ich 2002 auf die Fritz-Steinhoff-Schule; dort legte ich 2004 die Reifeprüfung ab.

Von 2004 bis 2008 absolvierte ich eine Zahntechniker-Ausbildung, die ich mit der Gesellenprüfung und der Prüfung zum Fachkaufmann im Handwerk abschloss.

Anschließend studierte ich von 2008 bis 2014 Zahnmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Dort legte ich 2014 das Staatsexamen ab.

Nach erteilter Approbation war ich zwei Jahre als Vorbereitungsassistent in der Zahnarztpraxis R. Girgenrath/ Dr. G. Billerbeck in Hagen tätig.

Seit dem 01. November 2016 arbeite ich als angestellter Zahnarzt in der Praxis Dr. R. Stein in Dortmund.