

Perimetrische Frühdiagnostik beim Glaukom

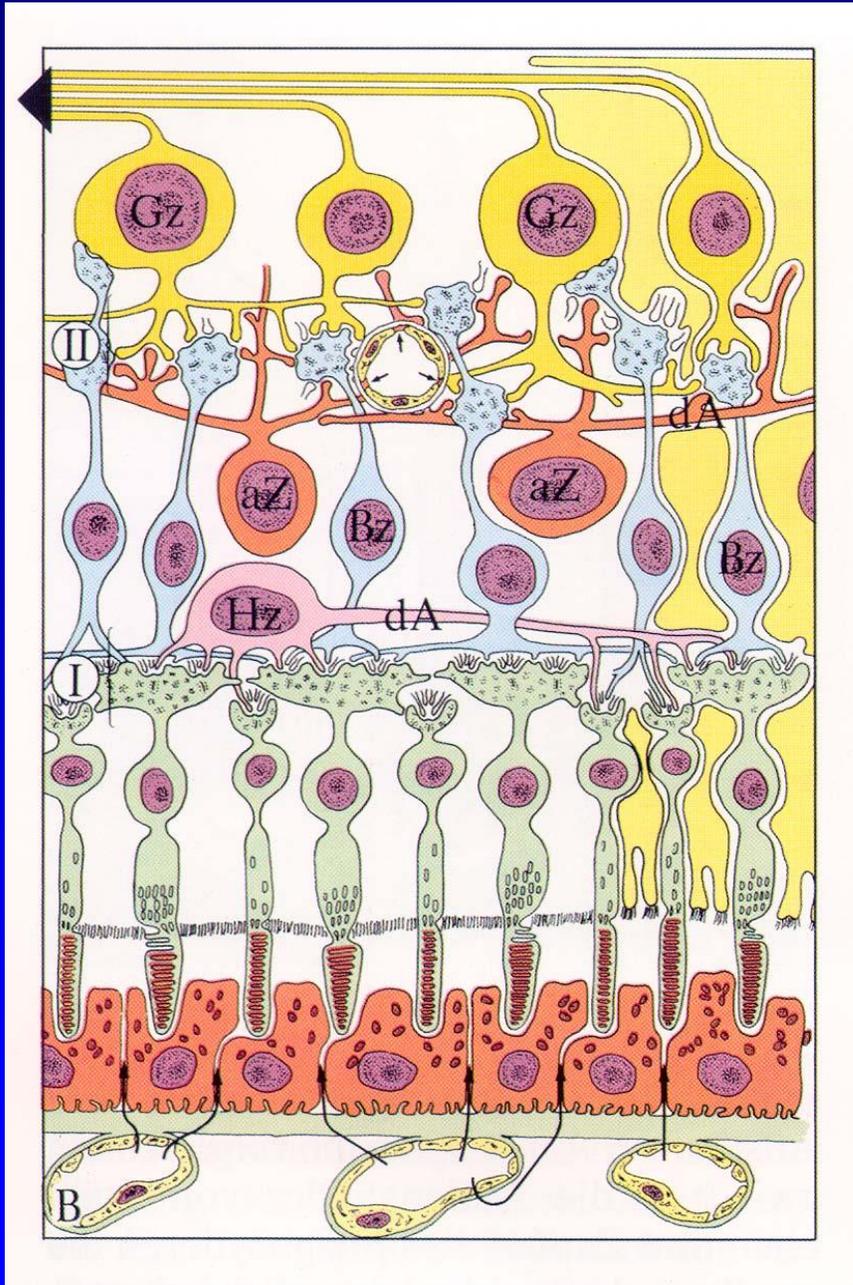
Carl Erb

Augenklinik am Wittenbergplatz, Berlin



Salymbekov University
International Medical
Faculty, Bishkek, Kyrgyzstan

Retinale Ganglienzellen: Einteilung und Projektionen

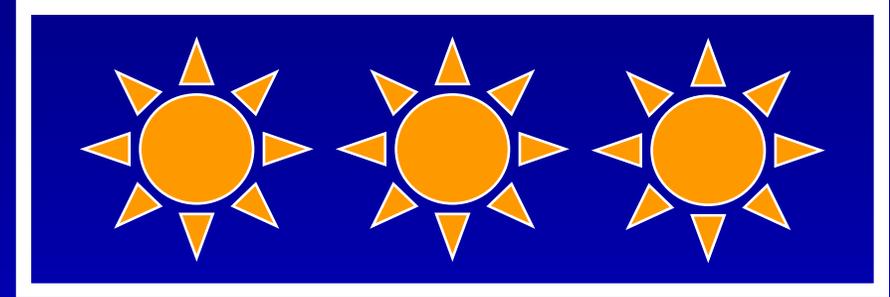


Ganglienzellen = 3. Neuron

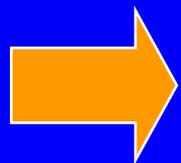
Bipolarzellen = 2. Neuron

Photorezeptoren = 1. Neuron

Das magnozelluläre System (10% aller Nervenfasern)

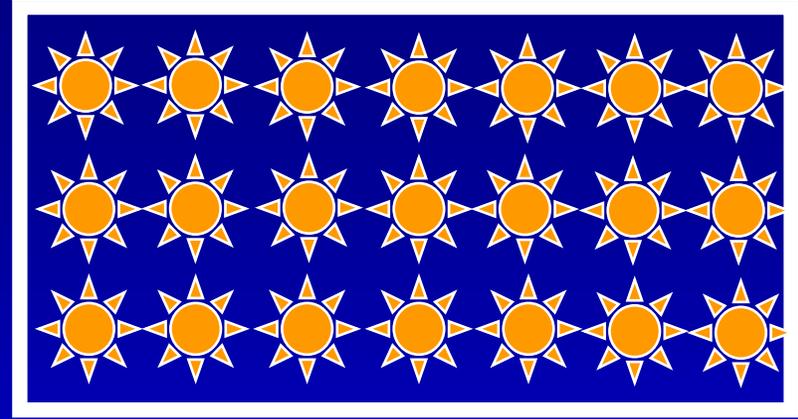


- Geringe räumliche Auflösung
- Hohe zeitliche Auflösung
- Bessere Kontrastunterscheidung:
2% Mindestkontrast; P-Zellen: bis 10%
- Sensitiv auf hohe Zeit- und niedrige Ortsfrequenz-Stimuli

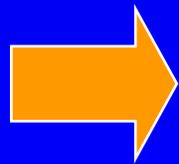


Bewegungs-, Tiefen- und Kontrastwahrnehmung

Das parvozelluläre System (80% aller Nervenfasern)



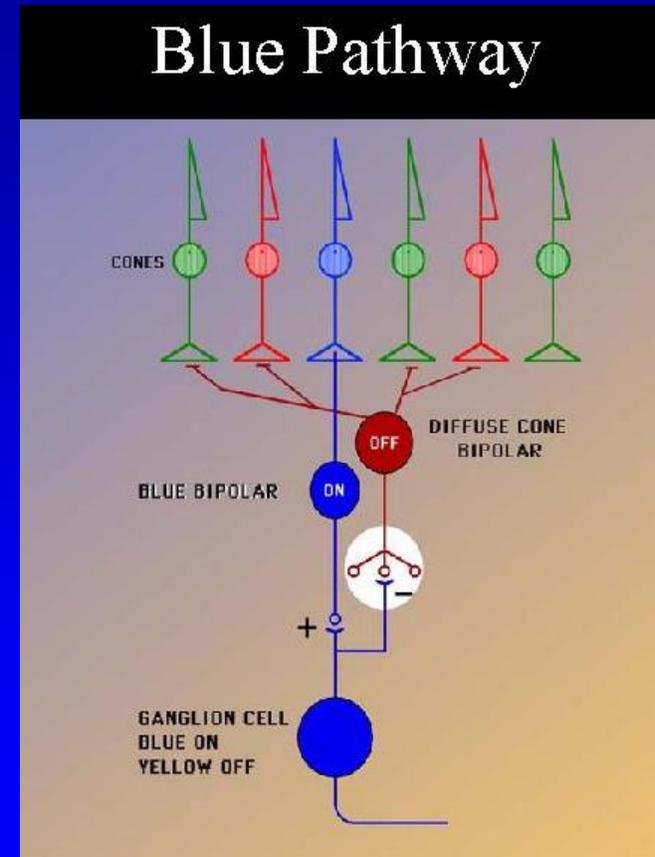
- Hohe räumliche Auflösung
- Geringe zeitliche Auflösung
- Geringe Kontrastunterscheidung:
 - Sensitiv auf niedrige Zeit- und hohe Ortsfrequenz-Stimuli
- Sehr hohe Farbunterscheidung



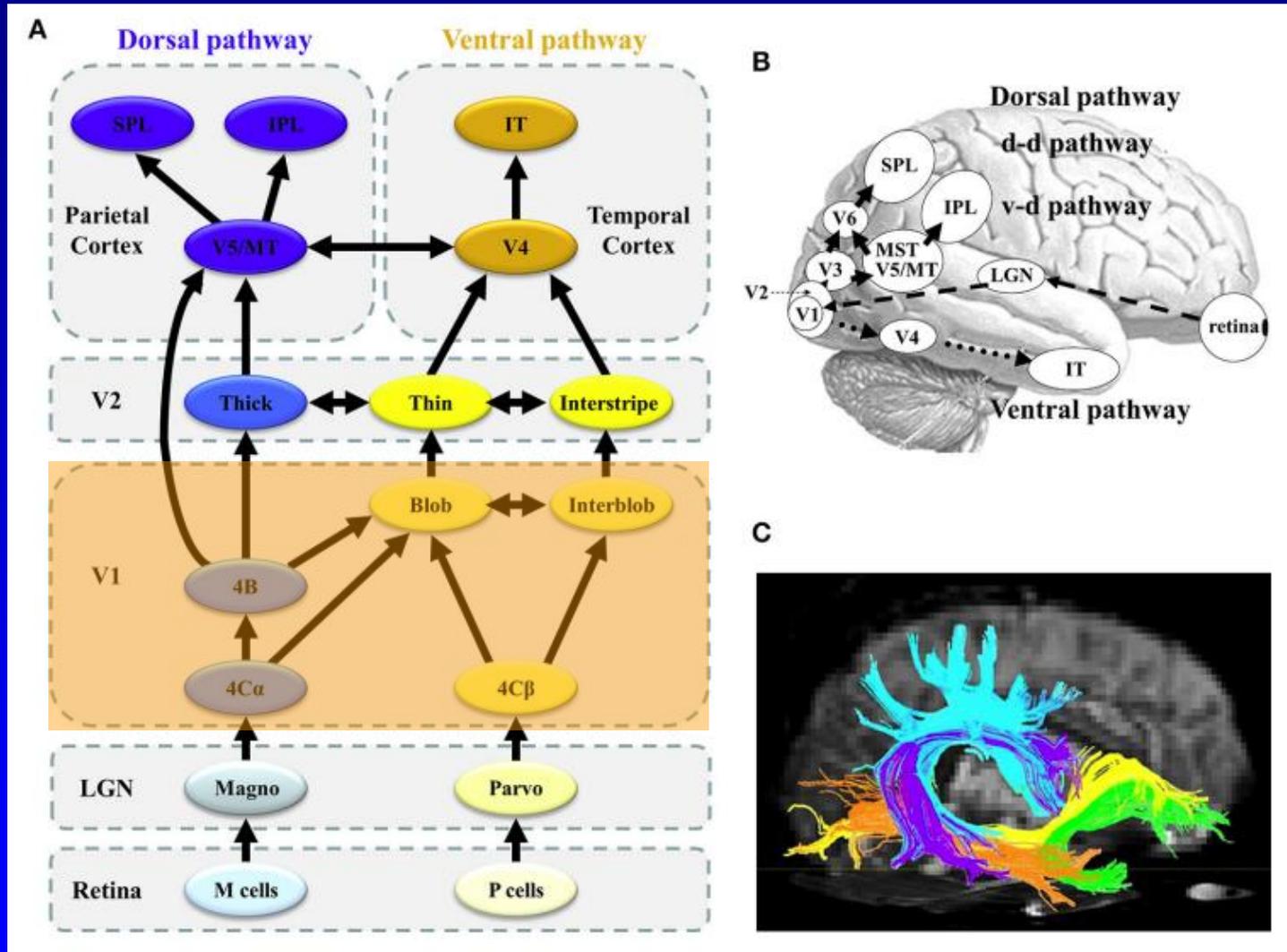
Sehschärfe, Rot/Grün-Farbensehen

Das koniozelluläre System

- Kleine Ganglienzellen mit 2 dendritischen Bäumen
- Direkte Verbindung zu Blauzapfen-Bipolar-Zellen
- Drittes, unabhängiges System



Zerebrale Repräsentation des magno- und parvozellulären Systems



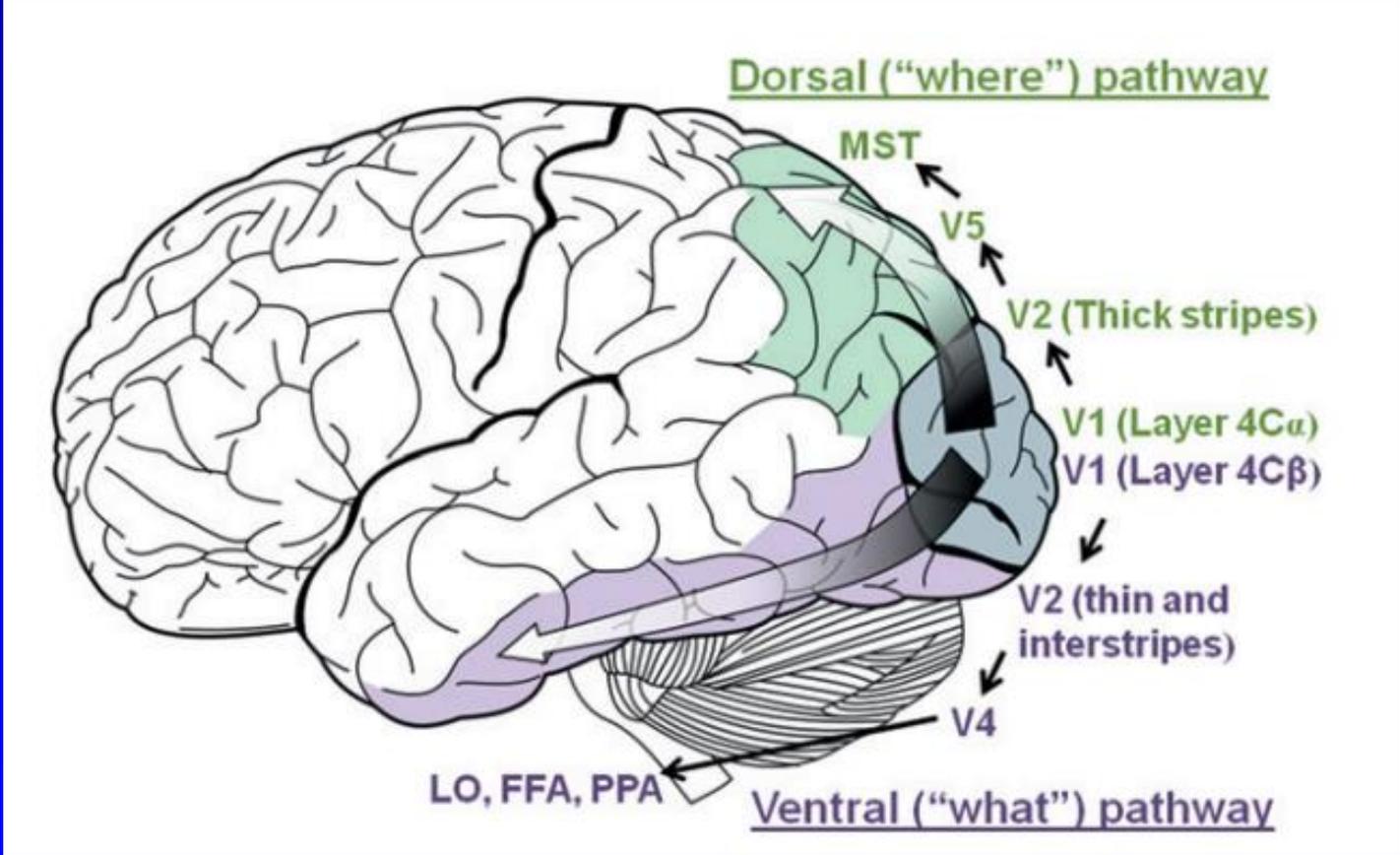
Yamasaki T, Maekawa T, Fujita T, Tobimatsu S. Connectopathy in Autism Spectrum Disorders: A Review of Evidence from Visual Evoked Potentials and Diffusion Magnetic Resonance Imaging. *Front Neurosci.* 2017 Nov 9;11:627.

Zerebrale Repräsentation des magno- und parvozellulären Systems

Handbook of Clinical Neurology, Vol. 102 (3rd series)
Neuro-ophthalmology
C. Kennard and V.J. Leigh, Editors
© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved

Chapter 1
Anatomy and physiology of the afferent visual system

SASHANK PRASAD^{1*} AND STEVEN L. GALETTA²



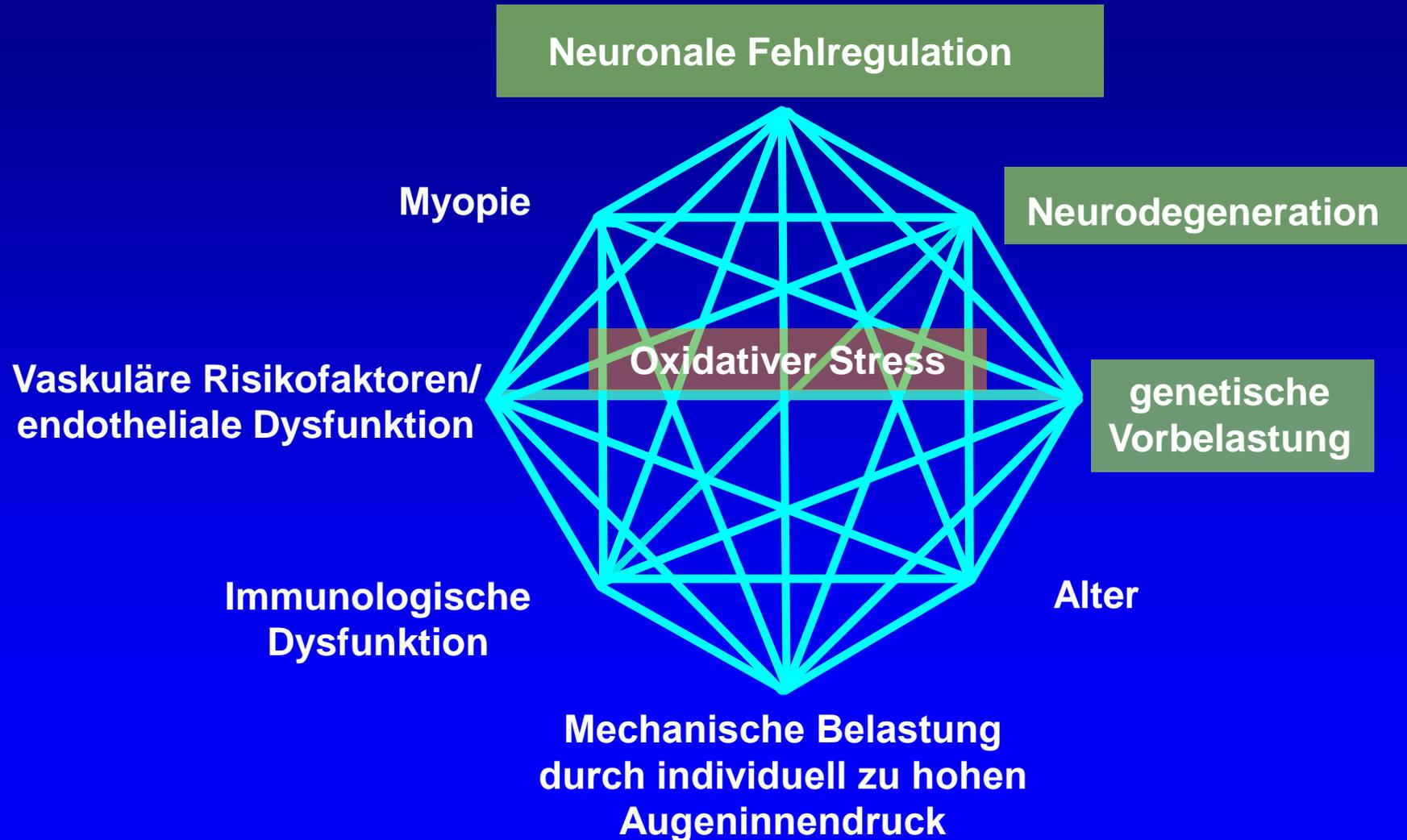
Zerebrale Repräsentation des magno- und parvozellulären Systems

Table 2. Temporal pole visual functions

Study (year)	Type of study	Function
Pinto Hamy (1957)	Primate, lesional study	Visual discrimination (food type)
Delacour (1976)	Primate, lesional study	Short-term visual memory
Gaffan (1994)	Primate, lesional study	Visual complex scene discrimination, long-term visual memory for complex two-dimensional objects
Horel (1982)	Primate, inactivation	Short-term visual memory
Horel (1984a and 1984b)	Primate, inactivation	Visual discrimination for complex scene
Horel (1987)	Primate, inactivation	Face discrimination
Nakamura (2016)	Primate, intracranial recording	Complex visual stimuli
Roland (1990)	Human, PET (healthy subjects)	Visual learning and visual mnemonic association
Sergent (1992)	Human, PET (healthy subjects)	Face recognition
Vandenbergue (1995)	Human, PET (healthy subjects)	Abstract and novel two-dimensional figure recognition task
Busigny (2009)	Human, MRI (neurodegenerative disorder)	Face recognition
Josephs (2008)	Human, MRI (neurodegenerative disorder)	Face recognition
Nilakantan (2017)	Human, MRI (neurodegenerative disorder)	Object recognition and memory

Primäres Offenwinkelglaukom:
zerebrale neurodegenerative Erkrankung

Pathophysiologische Einflussgrößen beim POWG

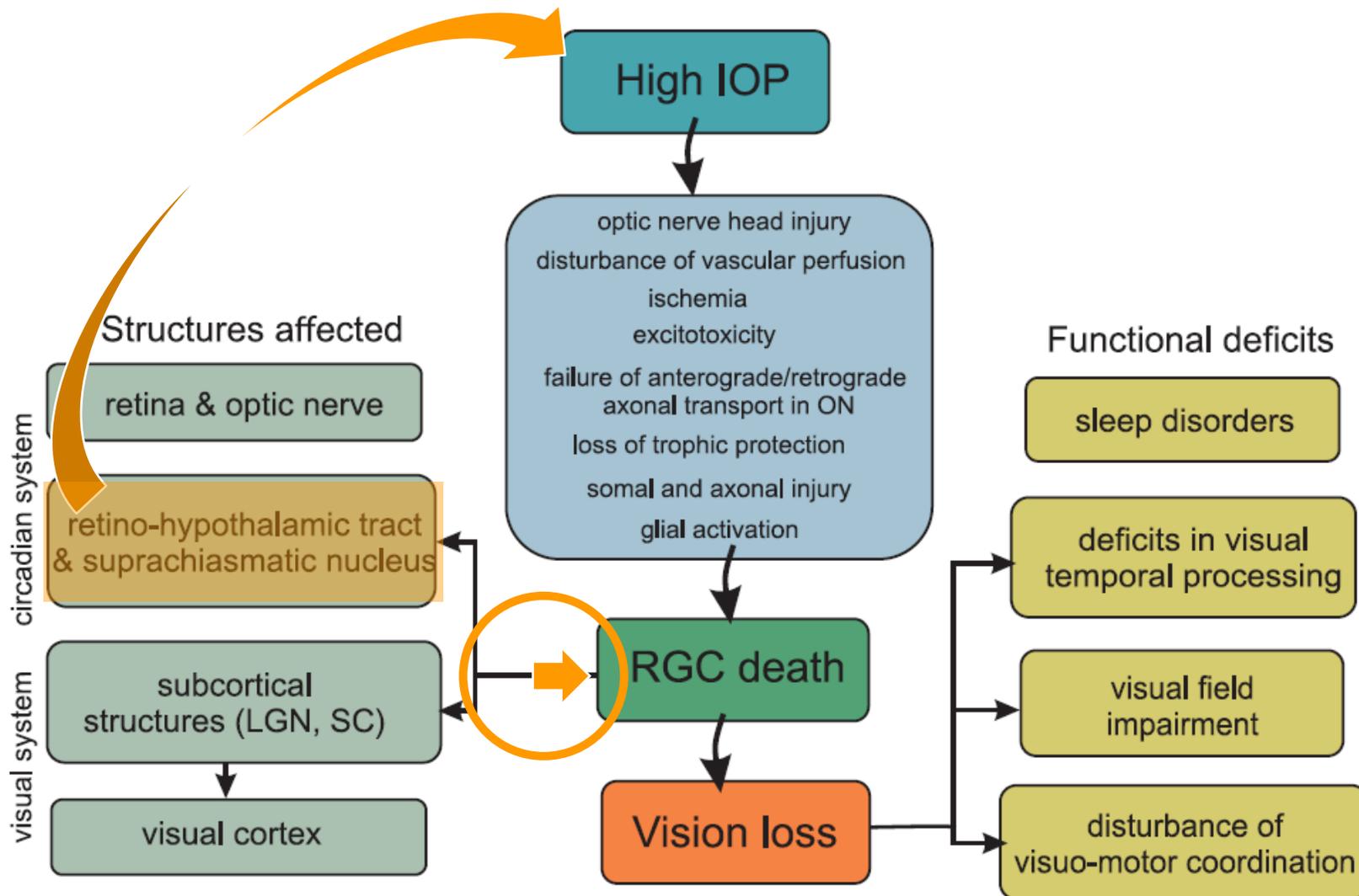


Glaucoma as Neurodegeneration in the Brain

This article was published in the following Dove Press journal:
Eye and Brain

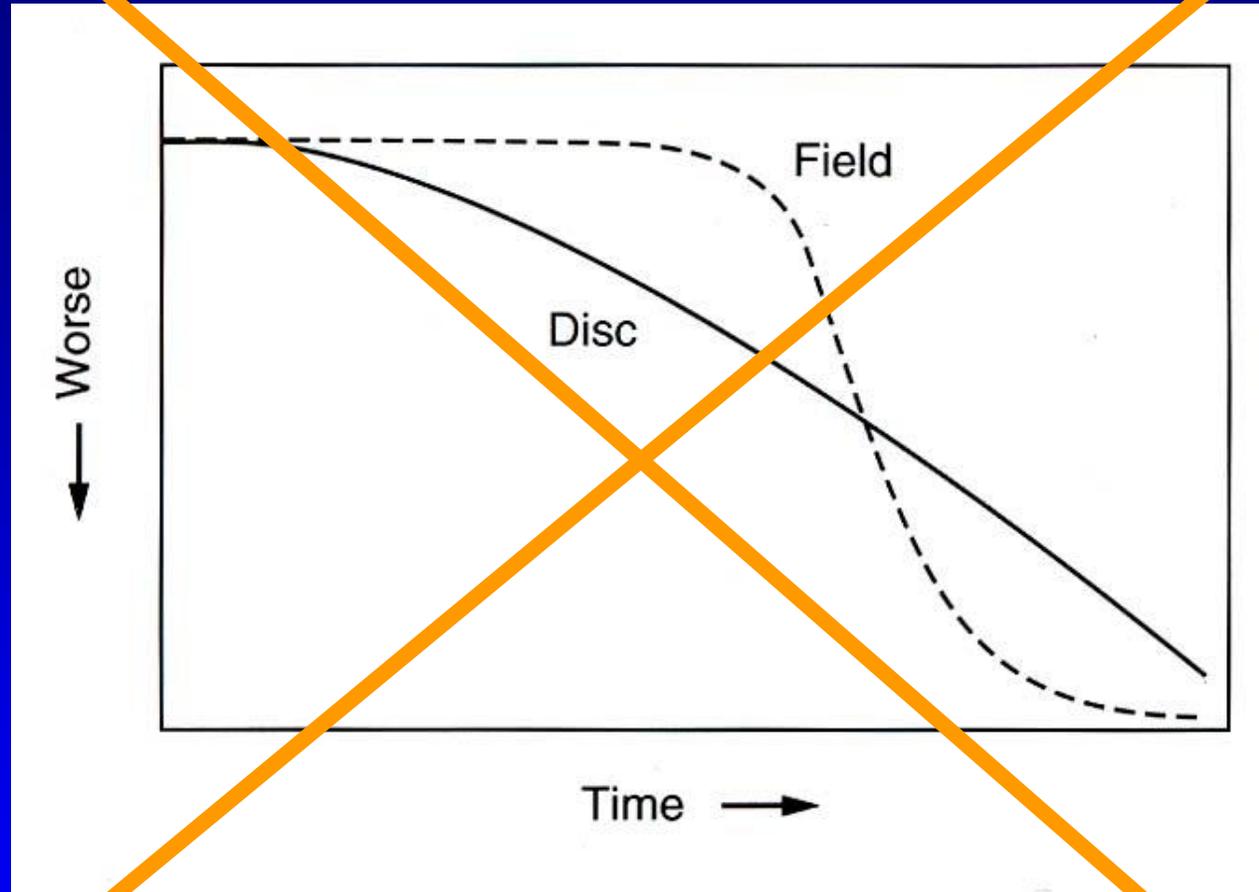
Jane W Chan ¹
Noel CY Chan²
Alfredo A Sadun^{1,3}

Abstract: Glaucoma, a group of diseases characterized by progressive optic nerve degeneration that results in irreversible blindness, can be considered a neurodegenerative disorder of both the eye and the brain.

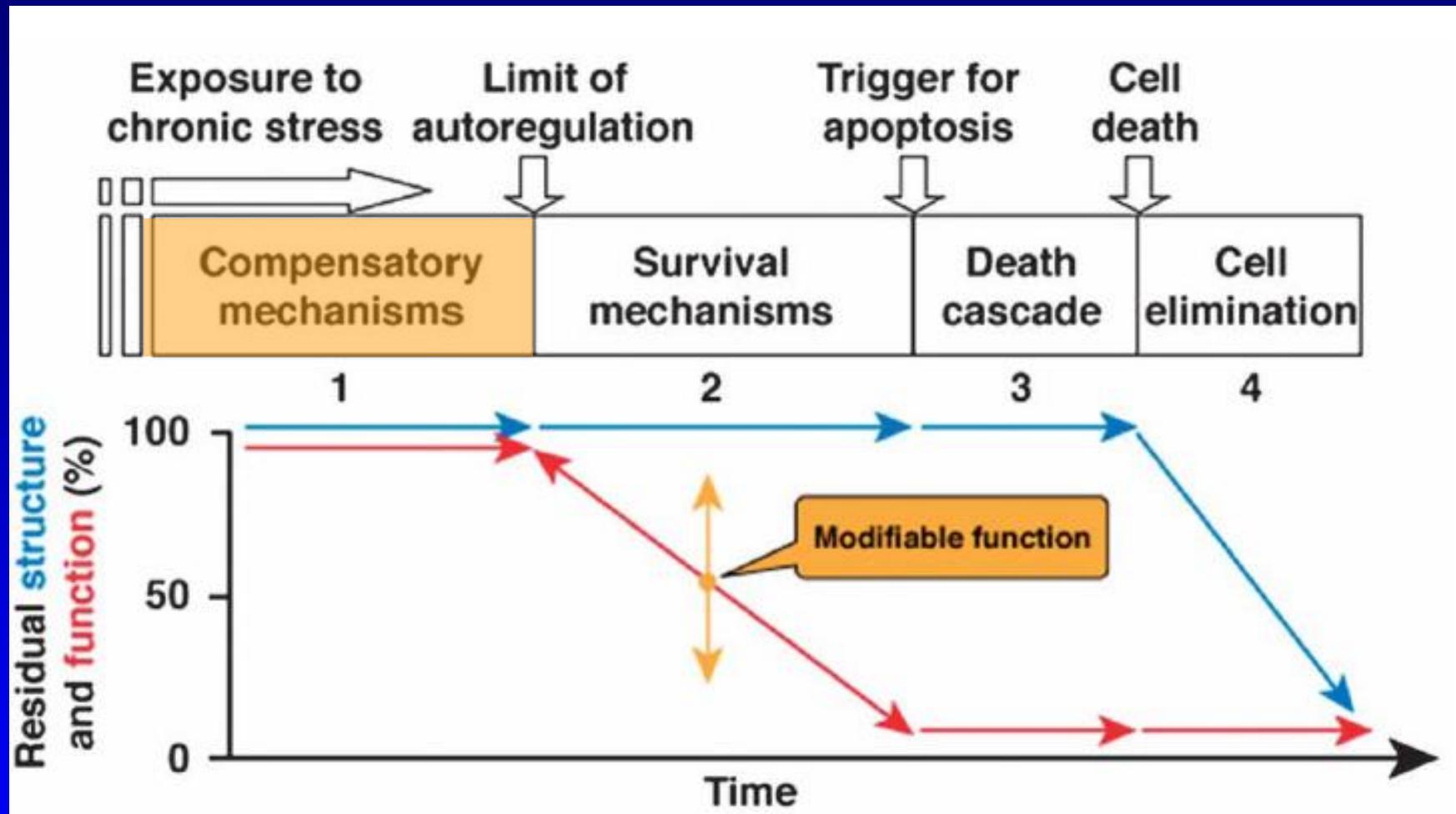


nicht visuelle Hirnstrukturen	
anteriorer cingulärer Kortex	<ul style="list-style-type: none"> ▪ veränderte spontane Gehirnaktivität
Insula	<ul style="list-style-type: none"> ▪ veränderte funktionelle Konnektivität ▪ veränderte spontane Gehirnaktivität
Gyrus angularis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Volumenzunahme der grauen Substanz ▪ Amplitudenreduktion niedrigfrequenter Fluktuationen
Gyrus fusiformis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kortikale Ausdünnung ▪ veränderte spontane Gehirnaktivität ▪ veränderte funktionelle Konnektivität
Gyrus precentralis/postcentralis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ veränderte funktionelle Konnektivität ▪ Volumenabnahme der grauen Substanz ▪ veränderte spontane Gehirnaktivität
Cerebellum	<ul style="list-style-type: none"> ▪ veränderte funktionelle Konnektivität zu V1 ▪ veränderte spontane Gehirnaktivität
Precuneus/Cuneus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Volumenveränderungen der grauen Substanz ▪ veränderte spontane Gehirnaktivität ▪ veränderte funktionelle Konnektivität
Gyri frontales	<ul style="list-style-type: none"> ▪ veränderte spontane Gehirnaktivität (Gyrus frontalis superior und medius) ▪ veränderte funktionelle Konnektivität (Gyrus frontalis medius und inferior) ▪ Volumenabnahme der grauen Substanz (Gyrus frontalis superior und inferior) ▪ Reduktion kortikaler Dicke (Frontalpol)
Gyri temporales	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kortikale Ausdünnung (Gyrus temporalis medius) ▪ veränderte funktionelle Konnektivität ▪ Volumenzunahme der grauen Substanz (Gyrus temporalis medius)
Gyri occipitales	<ul style="list-style-type: none"> ▪ veränderte spontane Gehirnaktivität ▪ veränderte funktionelle Konnektivität ▪ Volumenveränderungen der grauen Substanz
Amygdala	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Volumenabnahme

Grundsätzliches Verständnis zur Funktions-Struktur-Beziehung



Aber diese Vorstellung ist falsch !

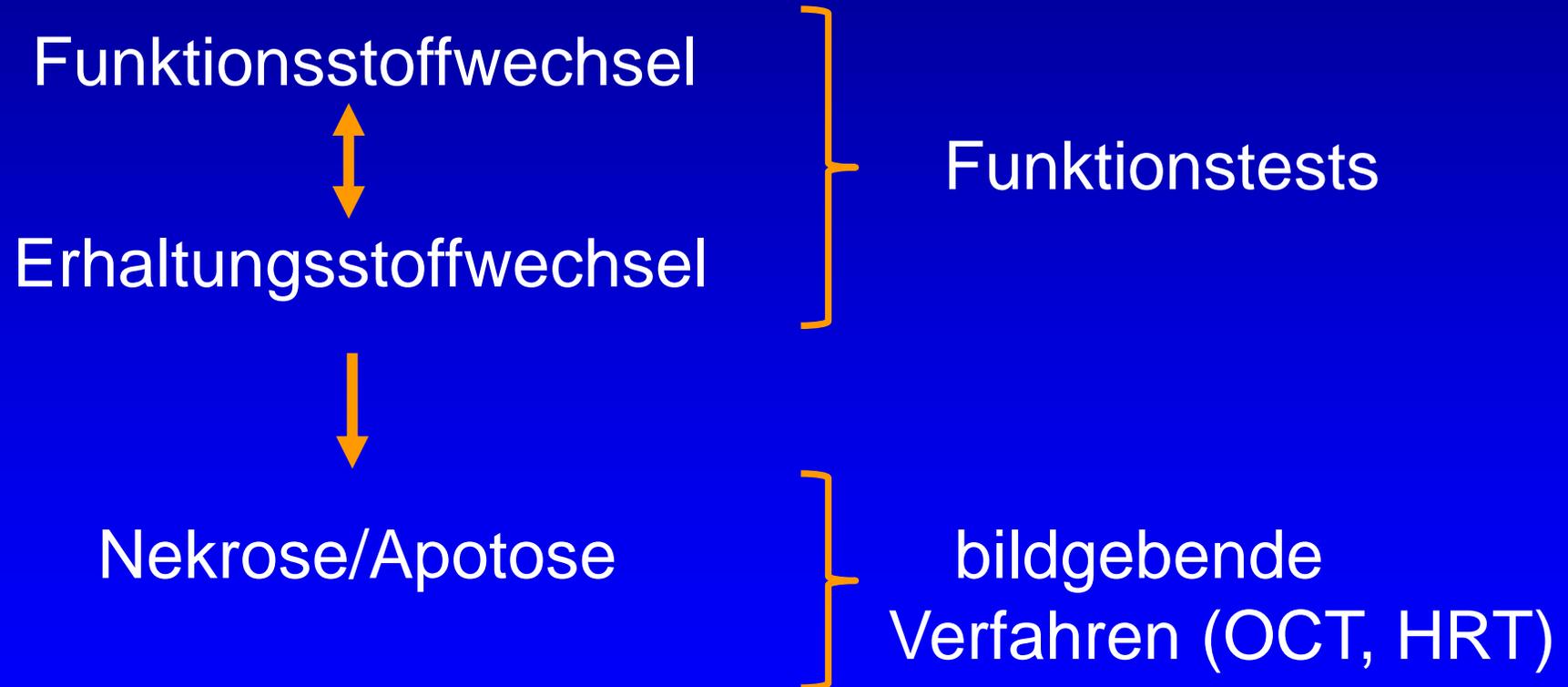


Published in final edited form as:
J Neuroophthalmol. 2012 December ; 32(4): 354–358. doi:10.1097/WNO.0b013e3182745600.

Retinal Ganglion Cell Functional Plasticity and Optic Neuropathy: A Comprehensive Model

Vittorio Porciatti, DSc and Lori M. Ventura, MD
 Bascom Palmer Eye Institute, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida

Neurobiologische Kaskade

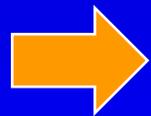


Perimetrische Frühdiagnostik

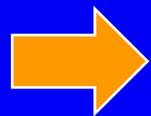
Weiß/Weiß-Perimetrie

- Nachteile -

- Achromatische Stimuli (weißer Stimulus auf weißem Hintergrund) sind unspezifisch und stimulieren unterschiedliche Ganglienzellen (Schiller 1990), zum Teil auch magnozelluläre Ganglienzellen (Swanson 2011)



Dadurch kommt es zu einer großflächigen Überlappung der rezeptiven Felder



Erst ab 40% Verlust der retinalen Ganglienzellen kommt es zu relativen Skotomen

Verhältnis Anzahl Retinaler Ganglienzellen im OCT – Mean Defekt (achromatische Perimetrie) (Medeiros 2012)

Stage of Disease		Change in MD, dB, for a Change of:		
MD, dB	Estimated RGC Count	10,000 RGCs	35,000 RGCs	100,000 RGCs
0.4*	1,020,000	0.04	0.11	0.33
-2	710,000	0.15	0.56	1.79
-5	560,000	0.25	0.94	2.98
-10	403,000	0.39	1.34	3.99
-15	281,000	0.47	1.78	5.78
-20	193,000	0.64	2.35	7.02
-25	121,000	0.71	2.53	7.25

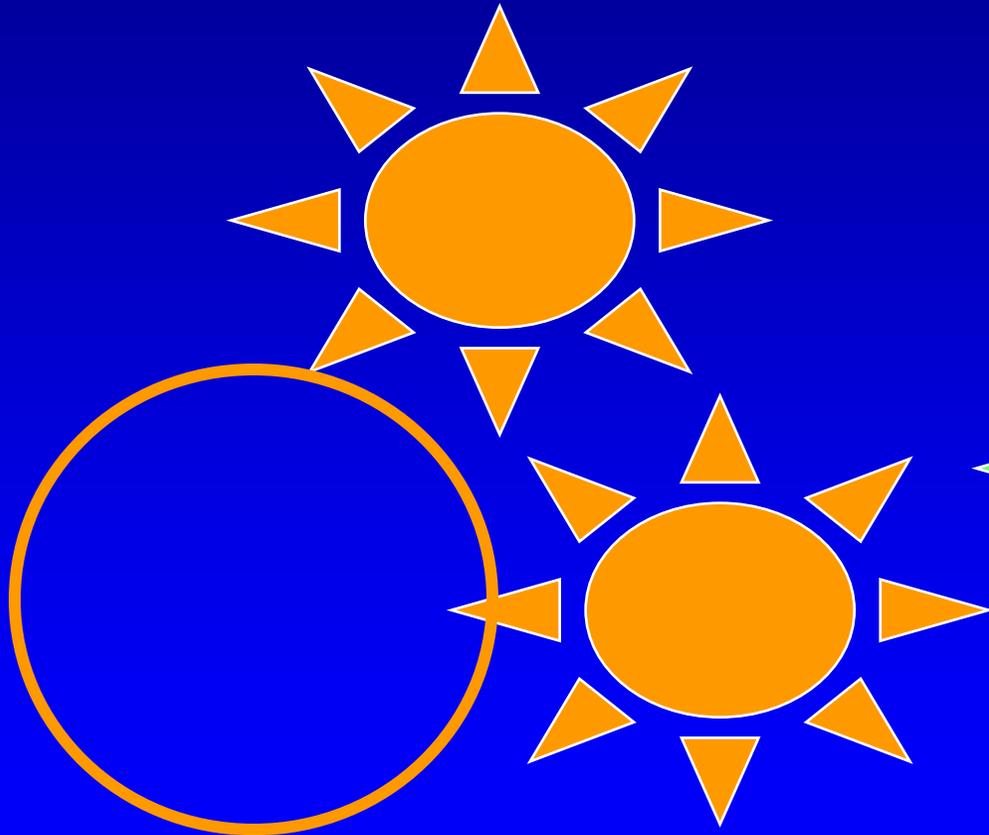
* Average MD of the healthy eyes included in the study.

Bewegungs-Perimetrien

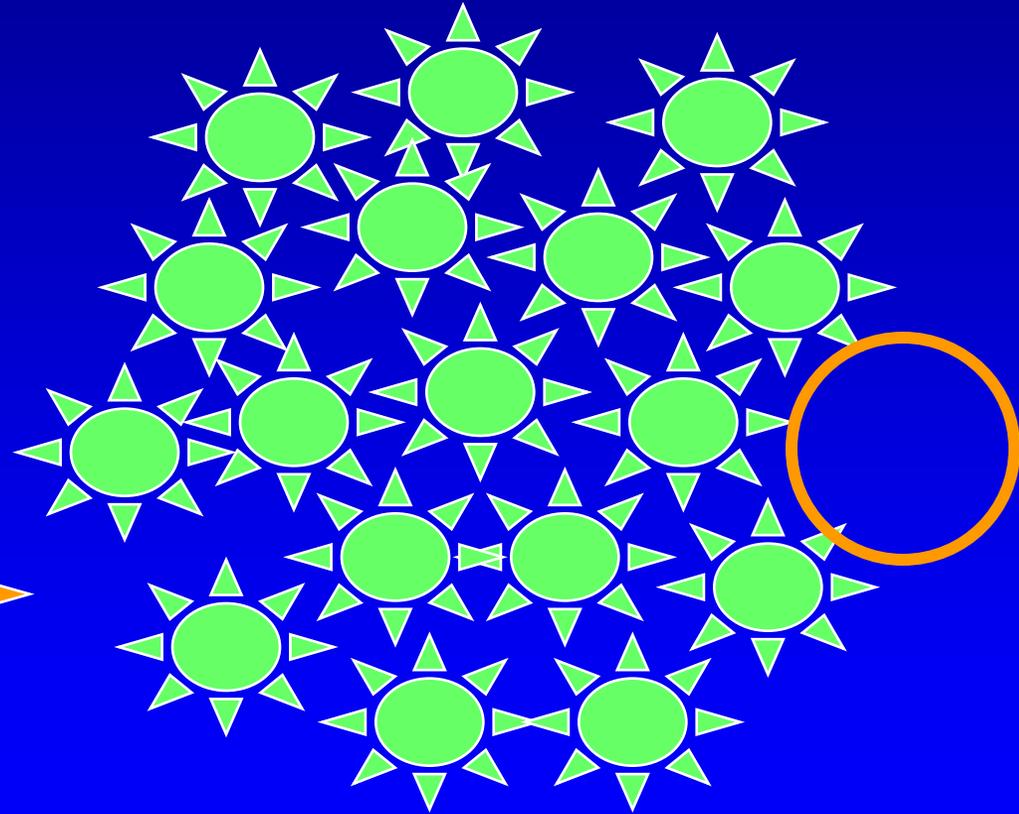
Bewegungs-Perimetrien - Theorie

- Stimulation einer Subpopulation der M-Zellen, den sog. M_{γ} -Zellen (10-25% der M-Zellen)
- Hypothese der reduzierten Redundanz: Störungen in einer kleinen Zellpopulation fallen früher auf (Johnson 1999)

Ganglienzellschaden bei Glaukom



magnozelluläre Ganglienzellen

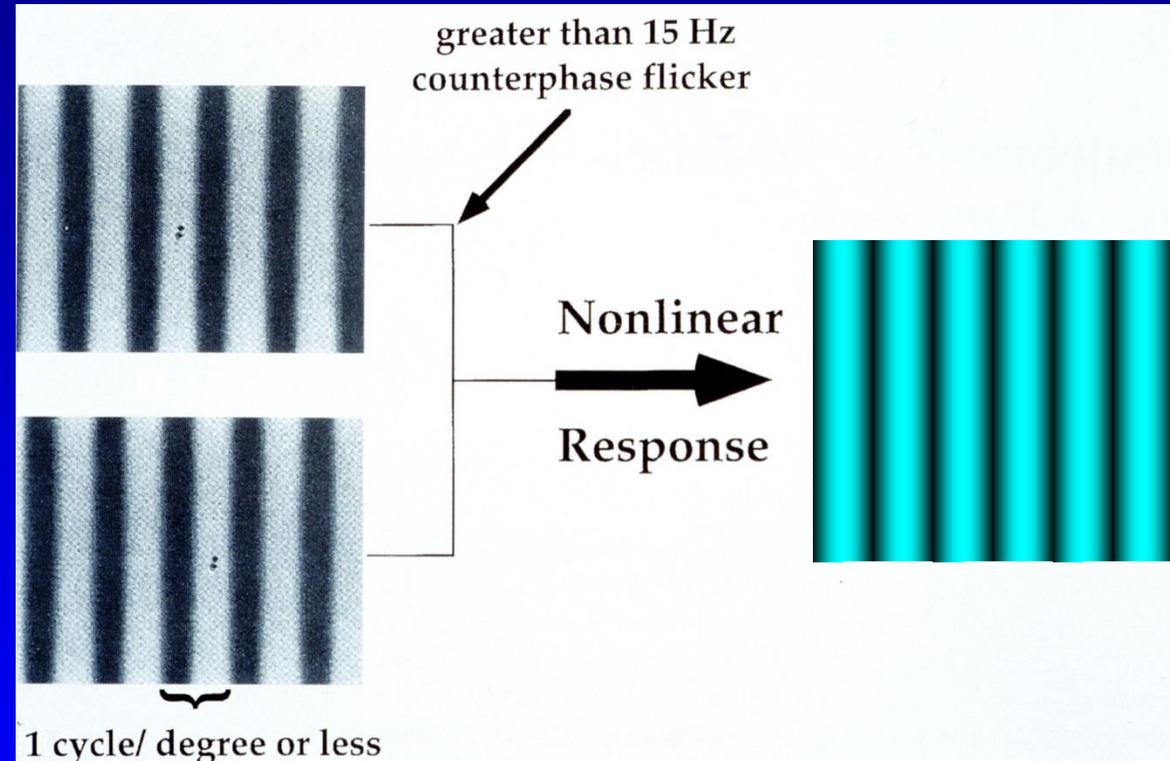


parvozelluläre Ganglienzellen

Frequenzverdopplungs-Perimetrie

Frequenzverdoppelte Perimetrie

- Prinzip:
 - Niedrige Ortsfrequenz ($< 1 \text{ Periode}/^\circ$)
 - Darbietung mit $\geq 15 \text{ Hz}$



Gegenphasenflimmern mit Kontrastumkehr führt bei hohem Kontrast zu einem Frequenzverdopplungsphänomen

Einflüsse auf die Frequenzverdoppelte Perimetrie

- Pupillenweite (Parikh 2008)
- Korrekturgläser (Contestabile 2013)
 - immer gleiche Untersuchungsbedingungen !
- Ermüdungseffekt:
 - Die Ergebnisse des zweiten Auges sind weniger verlässlich (Mukai 2005)

Einflüsse auf die Frequenzverdoppelte Perimetrie

- Lerneffekt berücksichtigen
 - FDT (Iester 2000, Horn 2007)
 - Matrix (Contestabile 2007, Hong 2007, Centofanti 2008)
 - erst ab 2. Untersuchung bekommt man verlässliche Werte für Verlaufsbeobachtungen
 - Gilt für MD, PSD und GHT

Systemische Einflüsse auf die Frequenzverdoppelte Perimetrie

- Diabetes mellitus (Realini 2004, Parikh 2006)
- HIV-Infektion (Faria 2010)
- Hydrochloroquin-Therapie (Tanga 2011)
- Neurodegenerative Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer (Valenti 2013, Cesareo 2015)
- ...

Frequenzverdoppelte Perimetrie

- **Prädiktiver Nachweis** von glaukomatösen Skotomen **um 1-3 Jahre** im Vergleich zur Weiß/Weiß-Perimetrie (Bayer&Erb 2002, Haymes 2005, Kunimatsu 2005, Kogure 2006, Kamantigue 2006)

Frequenzverdoppelte Perimetrie

Perimetrische Früherkennung

- Lokalisierte Nervenfaserbündeldefekte mit normaler Weiß/Weiß-Perimetrie (HFA C30-2 SITA) zeigen in 54% der Fälle Auffälligkeiten im FDT (Lee 2007)

Frequenzverdoppelte Perimetrie

Perimetrische Früherkennung

- Nachweis von Gesichtsfelddefekten im Partnerauge in Glaukompatienten mit unilateralem W/W-Gesichtsfeldschaden (Fan 2018)
 - N=48 Patienten
 - Nachbeobachtungszeit: 8 Jahre
 - Baseline FDP abnormal in 33 Augen (68%), in 15 Augen normal
 - Von den 33 FDP+-Augen → 22 WWP+(67%)
 - Von den 15 FDP--Augen → keine WWP-Defekte

Frequenzverdoppelte Perimetrie

Perimetrischer Progressionsnachweis

- Nachweis der Glaukomprogression bei 33 Glaukompatienten über $21,1 \pm 1,8$ Monate (Xin 2011):
 - FDT : 13 Augen (23,6%) (MD)
 - Multifokales VEP : 9 Augen (16,4%)
 - OCT : 9 Augen (16,4%) (verringerte RNFL)
 - Humphrey 24-2 SAP : 8 Augen (14,5%) (MD)

Frequenzverdoppelte Perimetrie

Perimetrischer Progressionsnachweis

- besserer Nachweis einer Gesichtsfeldprogression mit dem Matrix im Vergleich zur achromatischen Perimetrie (Liu 2014)
 - N=217 Augen
 - Beobachtungszeitraum ≥ 36 Monate
 - Progression definiert an Testorten als ≤ -1 dB/Jahr innerhalb des Gesichtsfeldes und ≤ -2 dB/Jahr am Gesichtsfeldrand
 - Progressionsnachweis
 - Konservativ (≥ 3 benachbarte Testorte, nicht am Rand): FDT 6,1%, WWP 3,9%
 - Moderat (3 beliebige Testorte) : FDT 14,5%, WWP 5,6%
 - Liberal (2 beliebige Testorte) : FDT 20,1%, WWP 11,7%

Summary of Glaucoma Diagnostic Testing Accuracy: An Evidence-Based Meta-Analysis

Saad Ahmed^a, Zainab Khan^b, Francie Si^a, Alex Mao^a, Irene Pan^a, Fatemeh Yazdi^c, Alexander Tsertsvadze^c, Cindy Hutnik^a, David Moher^c, David Tingey^a, Graham E. Trope^d, Karim F. Damji^e, Jean-Eric Tarride^f, Ron Goeree^f, William Hodge^{a, g, h}

Table 5. Number of Cutoffs Used Stratified by Technology

Technology	Number of methods/cutoffs encountered
OCT	52
GDx	66
Blue on yellow	4
FDT	52
HRT I and II	43
HRT III	6

Ahmed et al

J Clin Med Res. 2016;8(9):641-649

Table 2. Accuracy of Diagnostic Technologies (Listed By Number of Studies Reviewed)

	# Studies		Pooled results		
	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	Diagnostic odds ratio
Primary analysis					
HRT	132	132	78.8 (76.6 - 80.8)	82.8 (80.6 - 84.7)	17.8 (15.2 - 20.8)
GDx (FCC and VCC)	103	103	84.5 (81.7 - 87.0)	85.6 (82.9 - 87.9)	32.4 (25.6 - 40.9)
OCT (all types)	84	84	83.2 (80.7 - 85.4)	89.4 (87.5 - 91.0)	41.8 (33.5 - 52.0)
FDT	57	57	84.7 (79.1 - 89.0)	91.2 (88.2 - 93.5)	57.7 (35.8 - 92.9)
Blue on yellow	5	6	87.2 (67.2 - 95.8)	83.2 (68.4 - 91.9)	46.7 (7.58 - 288.2)
Secondary analysis					
HRT I and II	102	102	77.8 (75.3 - 80.0)	84.5 (82.2 - 86.6)	19.1 (15.7 - 23.1)
HRT III	30	30	81.9 (77.3 - 85.7)	76.3 (71.7 - 80.4)	14.6 (11.4 - 18.6)
GDx-VCC	98	98	84.9 (82.1 - 87.3)	85.7 (83.0 - 88.0)	33.7 (26.4 - 42.9)
GDx-FCC	5	5	76.6 (60.0 - 87.7)	84.2 (61.5 - 94.7)	17.5 (8.9 - 34.1)
OCT time domain stratus	67	67	83.2 (80.4 - 85.6)	88.7 (86.5 - 90.6)	38.7 (30.2 - 49.7)
OCT spectral domain cirrus	17	17	83.3 (77.2 - 88.0)	91.6 (87.8 - 94.2)	54.1 (34.9 - 83.9)
OCT-spectralis	1	1	Only one study - no pooled results		
FDT	57	57	84.7 (79.1 - 89.0)	91.2 (88.2 - 93.5)	57.7 (35.8 - 92.9)
Blue on yellow	5	6	87.2 (67.2 - 95.8)	83.2 (68.4 - 91.9)	46.7 (7.58 - 288.2)

Zusammenfassung

- Die retinalen Ganglienzellen sind grob in 3 große Systeme einzuteilen:
 - Magnozelluläres Zellsystem (10%) : Bewegung, Kontrast
 - Parvozelluläres Zellsystem (80%) : Visus, Rot, Grün
 - Koniozelluläres Zellsystem (10%) : Blau/Gelb
- Die visuelle Verarbeitung erfolgt neben V1 über das ganze Gehirn (parietal, temporal)
- Das Primäre Offenwinkelglaukom ist eine zerebrale neurodegenerative Erkrankung

Zusammenfassung

- Das Zentralnervensystem ist beteiligt an der Verarbeitung der perimetrischen Informationen
- Eine experimentelle unilaterale Sehnervenschädigung führt zu einer kontralateralen neuronalen Degeneration
- Die perimetrischen Ergebnisse sind eine Summe aus lokaler Sehnervenschädigung und zerebraler Verarbeitungsprozesse

Zusammenfassung

- Funktionelle Defekte treten immer vor messbaren strukturellen Veränderungen auf
- Unklar ist, wie die neuronalen Schädigungsmuster beim Glaukom entstehen:
 - In der Schädigung der unterschiedlichen Ganglienzellsysteme selbst (Yucel 2001, Erb 2013)
 - In der verminderten Auslotreserve der einzelnen Ganglienzellen mit Entstehung eines Anstiegs des Signal-Rausch-Verhältnisses (Lamparter 2012)
 - Absteigend im Rahmen der zerebralen Neurodegeneration

Zusammenfassung

- Frequenzverdopplungs- und Flimmerperimetrie sind sinnvolle perimetrische Ergänzungen
- Nur in der Kombination der einzelnen Diagnoseverfahren wird man zuverlässig **frühzeitige** Glaukomveränderungen nachweisen können (Mowatt 2008, Erb 2013)