

Reinhard Vonthein

**Biostatistische Modelle für die
Perimetrie**

Aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. Andreas Ziegler

Biostatistische Modelle für die Perimetrie

Habilitationsschrift verfasst an der Sektion Medizin
der
Universität zu Lübeck
zur Erlangung der *venia legendi* für das Fach Medizinische Biometrie und Statistik
vorgelegt von
Dr. rer. pol. Reinhard Vonthein
Lübeck, 2018

Berichte aus der Statistik

Reinhard Vonthein

Biostatistische Modelle für die Perimetrie

Shaker Verlag
Aachen 2019

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Lübeck, Univ., Habil.-Schr., 2018

Copyright Shaker Verlag 2019

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-6467-4

ISSN 1619-0963

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Zusammenfassung

1.1 Zweck

Medizinischer Zweck des hier beschriebenen Forschungsprogramms war es, genauere und flexiblere Messgeräte für die Perimetrie, also die Erfassung von Gesichtsfelddefekten, zu entwickeln. Das erforderte die Erforschung der Quellen systematischer Verzerrung, der Referenzwerte bei Normalsichtigen, der typischen Messergebnisse bei bestimmten Krankheiten, deren Veränderung beim Fortschreiten der Krankheiten und auch der Besserung durch Behandlung. Die Geräte mussten miteinander verglichen werden, auch hinsichtlich der Dauer einer Untersuchung, welche entscheidend ist für die Anwenderzufriedenheit.

Medizintechnisch ging es darum, die handbetriebene, von Arzt und Patient her subjektive, kinetische Perimetrie nach Goldmann durch ein genaueres System mit Computersteuerung zu ersetzen. Dieses sollte nicht nur weniger subjektive, besser wiederholbare, Aufzeichnungen liefern, sondern auch flexibler sein, insbesondere die statische Perimetrie mit umfassen. Auch bei der statischen Perimetrie sollte die Flexibilität größer sein als beim gängigen Gerät, insbesondere was die Positionierung der Stimuli angeht.

Die resultierenden *biometrischen* Aufgaben bestanden hauptsächlich in der Modellierung der gemessenen Schwellenwerte in Abhängigkeit vom Gesichtsfeldort, von Eigenschaften des Stimulus, der Versuchsperson und ggf. des Geräts. Bei der Erforschung der Grundlagen, etwa des Verlaufs der Nervenfaserbündel in der Netzhaut, waren andere Modelle für andere Variablen nötig. Insgesamt erwiesen sich lineare Modelle mit Polynomen als erstaunlich zweckmäßig.

Dieses ist die Geschichte vom linearen Modell, dass die klinische Entwicklung vom Vorgängermodell über den Prototypen hin zum flexiblen, genauen, integrierten Messgerät und dessen erfolgreiche Anwendung bei der Diagnose und Prognose ermöglicht. Das Modell wird dabei abgewandelt für Differenzen, für zeitliche Trends, für Messungen, die an den Gerätegrenzen zensiert sind. Es wird zur Positionierung der Rasterpunkte herangezogen. Sogar die Variable, für die die Gesichtsfeldgrenze bestimmt wird, wandelt sich von der Leuchtdichteunterschiedsempfindlichkeit zur Exzentrizität. Die Idee bleibt jedoch der Gesichtsfeldberg. Bekannte Reiz-Antwort-Gesetzmäßigkeiten werden eingearbeitet. Doch Eins nach dem Anderen.

1.2 Methoden

Die klinische Entwicklung wurde als eine Serie von Teilprojekten durchgeführt zu Kalibrierung, Referenzwerten, Diagnosegenauigkeit, Gerätevergleichen, Veränderungssensitivität und Therapieansprechen. Die Kalibrierung umfasste die möglichen Einflussfaktoren Pupillenweite, blinder Fleck und Reaktionszeit. Die Referenzwerte wurden anhand von Stichproben bestimmt, die nach den Altersdekaden zwischen 10 und 80 Jahren

und dem Geschlecht geschichtet waren. Die Diagnosegenauigkeit wurde für Glaukom, Optikus-Neuritis, u.a. betrachtet. Nachdem das mechanische Handperimeter nach Goldmann, der *Humphrey Field Analyzer* und das *Oculus Twinfield* Perimeter nicht genau bzw. flexibel genug waren, wurde erst ein Prototyp geschaffen, das *Tübinger Computer Campimeter*. An diesem wurden die Grundlagenforschung betrieben, die Raster und Algorithmen verbessert. Wesentlich war die biometrische Modellierung. Die Erfahrungen flossen ein in die Konstruktion der Perimeter *Octopus 101* und *900*. Mittels der biometrischen Modelle konnten nicht nur Raster und Stimuluspräsentation verbessert werden, sondern auch Geräte, die sich darin unterscheiden, mit einander verglichen werden. Dabei wurde nicht nur nach der Messgenauigkeit optimiert, sondern auch nach der Untersuchungsdauer, einem wesentlichen Argument der Gebrauchstauglichkeit. So konnte eine der Verlaufsbeobachtungen lokal verdichtete Prüfpunktraster verwenden. Die Perimetrie wurde von der Gruppe, die die klinische Entwicklung durchführte, in einer Therapiestudie als für Patienten relevante abhängige Variable verwendet.

1.3 Ergebnisse

Die Pupillenweite beeinflusst zwar die Leuchtdichteunterschiedsempfindlichkeit, jedoch selbst unter gezielter Arzneimittelgabe in wenig relevantem Ausmaß. Die Ergebnisse der kinetischen Perimetrie hängen in relevanter Weise von der Reaktionszeit ab. Wenn man nach dieser adjustiert, erhält man wesentlich genauere Ergebnisse, wie unter anderem anhand des blinden Flecks gezeigt wurde. Für verschiedene Perimeter wurden altersspezifische Referenzgrenzen und nötigenfalls Umrechnungsformeln angegeben. Dieses gelang unabhängig vom verwendeten Raster mittels glatter Interpolation. Dazu wurden lineare Modelle zyklischer und polynomialer Trends auf Polarkoordinaten entwickelt.

1.4 Schlussfolgerungen

Diese Modellklasse konnte statische und kinetische Perimetrie sowie den Verlauf der Nervenfaserbündel beschreiben. Bei der kinetischen Perimetrie sollte die individuelle Reaktionszeit berücksichtigt werden. Die verbesserten Prüfprogramme verkürzen die Untersuchungszeit wesentlich.

Das Tübinger Mobil-Campimeter weist im Vergleich mit dem stationären Octopus 101 eine geringere Diagnosegenauigkeit auf, die für die Verwendung bei Schwerkranken jedoch hinnehmbar ist.

Das Ansprechen auf das Visual Restitution Training nach homonymer Hemianopsie kann mittels der Perimetrie als statistische signifikant, aber klinisch irrelevant eingestuft werden.

1.5 Diskussion

Inzwischen berufen sich Therapiestudien für ihren primären Endpunkt auf das Gesichtsfeldbergmodell. Das Model für die Nervenfaserbündel wurde schon zur Verbesserung eines statistischen Verfahrens zur Klassifikation von Gesichtsfelddefekten verwendet. Die lokale Varianz der kinetischen Perimetrie ist Gegenstand weiterer Forschung.

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
1.1	Zweck	1
1.2	Methoden	1
1.3	Ergebnisse	2
1.4	Schlussfolgerungen	2
1.5	Diskussion	2
	Inhaltsverzeichnis	3
2	Einleitung	7
2.1	Ziel und Zweck	7
2.2	Augenheilkunde	7
2.2.1	Grundlagen der Perimetrie	7
2.2.2	Zwischenziele	9
	Voruntersuchungen	9
	Referenzwerte	10
	Diagnosegenauigkeit	10
	Gerätevergleich	10
	Veränderungssensitivität	10
	Klinischer Nutzen	10
2.3	Klinische Entwicklung von Medizintechnik	11
2.3.1	Hintergrund	11
2.3.2	Medizinprodukte hoher Risikoklasse	11
2.3.3	Medizinprodukte niedriger Risikoklasse und Biomarker	12
2.3.4	Perimetrie	13
2.3.5	Perimeter	14
2.3.6	Zwischenziele	14
	Raster	14
	Algorithmen	15
	Stimuluspräsentation	15
2.4	Aufgaben der Biometrie	16
2.4.1	Hintergrund	16
2.4.2	Teilaufgaben	16
	Modell für die statische Perimetrie	16
	Raster für die statische Perimetrie	16
	Modell für die kinetische Perimetrie	16
	Versuchsplan für die kinetische Perimetrie	17
	Routineaufgaben	17
3	Methoden	18
3.1	Augenheilkunde	18
3.1.1	Voruntersuchungen	18
	Pupillenweite	19
	Blinder Fleck	19
	Nervenfaserbündel	19
	Reaktionszeit	20
	Stato-kinetische Dissoziation	21
	Referenzwerte kinetische Perimetrie Octopus 101	21

Referenzwerte statische Perimetrie Octopus 101	22
3.1.2 Validierung.....	22
Optikus-Neuritis	22
Schlaganfall	22
Glaukom	23
3.1.3 Gerätevergleiche	23
Referenzwerte von Field Analyzer und Twinfield	23
Referenzwerte von Field Analyzer und TCC	24
Diagnosegenauigkeit von Mobilkampimeter und Octopus 101.....	25
Algorithmen von Field Analyzer II und Octopus 101.....	25
Genauigkeit von Goldmann-Apparat und Octopus 101	26
Progressionsdetektion von Field Analyzer, TCC und Octopus 101.....	27
3.1.4 Klinischer Nutzen	27
Visual Restitution Training	28
Vigabatrin.....	28
Fortgeschrittenes Glaukom.....	28
3.2 Klinische Entwicklung von Medizintechnik	29
3.2.1 Raster	30
3.2.2 Algorithmen	31
3.2.3 Stimuluspräsentation.....	32
3.2.4 Gerätekonstruktion	32
3.3 Biometrie	33
3.3.1 Schätzung von Schwellen (Algorithmen)	33
3.3.2 Referenzgrenzen	34
3.3.3 Lineare Modelle	35
Das lineare Modell	36
Polynom-Regression	37
Response Surface	37
Zyklische Trends.....	39
Polarkoordinaten	40
Variablenselektion	40
3.3.4 Nichtlineare Modelle	41
3.3.5 Messgenauigkeit und Veränderungssensitivität.....	42
3.3.6 Vergleich von Messmethoden	43
3.3.7 Diagnosegenauigkeit.....	43
3.3.8 Untersuchungsdauer	44
3.3.9 Therapiestudien.....	44
4 Ergebnisse.....	45
4.1 Klinische Entwicklung	45
4.2 Augenheilkunde.....	46
4.2.1 Vorstudien	46
Pupillenweite	46
Blinder Fleck.....	47
Nervenfaserbündel	47
Reaktionszeit.....	48
Stato-kinetische Dissoziation	49
4.2.2 Referenzwerte	49
Referenzgrenzen statisch für Field Analyzer	49

Referenzgrenzen statisch für Oculus Twinfield.....	50
Referenzgrenzen statisch für das TCC.....	50
Referenzgrenzen statisch mit Octopus 101	53
Referenzgrenzen statisch mit Octopus 900	53
Referenzgrenzen kinetisch mit Octopus 101	54
4.2.3 Diagnosegenauigkeit.....	54
Optikus-Neuritis.....	54
4.2.4 Gerätevergleiche	54
Referenzwerte von Field Analyzer und Twinfield	54
Referenzwerte von Field Analyzer und TCC.....	54
Diagnosegenauigkeit von Mobilkampimeter und Octopus 101.....	55
Algorithmen von Field Analyzer II und Octopus 101.....	56
Genauigkeit von Goldmann-Apparat und Octopus 101.....	56
Progressionsdetektion mit Field Analyzer, TCC und Octopus 101	57
Veränderungssensitivität statischer und kinetischer Perimetrie mit Octopus 101	58
4.2.5 Klinischer Nutzen	59
Untersuchungsdauer.....	59
Visual Restitution Training	61
Vigabatrin.....	61
4.2.6 Raster.....	62
4.3 Medizintechnik	62
4.3.1 Raster.....	62
4.3.2 Stimuluspräsentation.....	62
4.4 Biometrie	62
4.4.1 Gesichtsfeldbergmodelle für die statische Perimetrie und ihre Anwendung.....	62
4.4.2 Gesichtsfeldbergmodelle für die kinetische Perimetrie mit verschiedenen Stimuli	66
4.4.3 Modelle für den Verlauf von Nervenfaserbündeln in der Netzhaut und deren Anwendung.....	70
4.4.4 Veränderungssensitivität	71
5 Diskussion	72
5.1 Augenheilkunde.....	72
5.1.1 Vorstudien	72
Nervenfaserbündel	72
Reaktionszeit.....	72
Stato-kinetische Dissoziation	72
5.1.2 Referenzwerte	72
5.1.3 Diagnosegenauigkeit.....	73
5.1.4 Gerätevergleich	73
Field Analyzer vs. Twinfield.....	73
Mobiles Kampimeter vs. Octopus 101	74
Goldmann-Apparat vs. Octopus 101.....	74
Progressionsdetektion mit Field Analyzer, TCC und Octopus 101	74
5.1.5 Veränderungssensitivität	74
5.1.6 Klinischer Nutzen	75
5.2 Medizintechnik	76
5.2.1 Algorithmen	76
5.2.2 Raster.....	77

5.2.3	Stimuluspräsentationen.....	77
5.3	Biometrie	77
5.3.1	Gesichtsfeldbergmodelle für die statische Perimetrie und ihre Anwendung.....	77
5.3.2	Gesichtsfeldbergmodelle für die kinetische Perimetrie mit verschiedenen Stimuli	78
5.3.3	Modelle für den Verlauf von Nervenfaserbündeln in der Netzhaut und deren Anwendung.....	78
5.3.4	Weitere Aufgaben.....	79
6	Literatur.....	80