

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
der Universität zu Köln
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr.med. Andrea Steinbicker

Randomisierte kontrollierte Studie zur Bewertung der Beeinträchtigung des Farbsehens während akuter hypobarer Hypoxie in der Aviatik

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der
Universität zu Köln

vorgelegt von
Felix Steffen Liebold
aus Zwickau

promoviert am 17. März 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln Druckjahr
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: † Universitätsprofessor Dr. med. J. Hinkelbein
2. Gutachter: Privatdozent Dr. rer. nat. J. Zange

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe, die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

† Herrn Prof. Dr. med. Jochen Hinkelbein
Herrn Prof. Dr. med. Ludwig Heindl
Frau Prof. Dr. med. Stefanie Jansen
Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Moritz Meyer
Herrn PD Dr. rer. biol. hum. Werner Adler

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die in dieser Arbeit angegebenen Experimente sind nach entsprechender Anleitung durch † Herrn Prof. Dr. med. Jochen Hinkelbein und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Moritz Meyer von mir selbst ausgeführt worden.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen im Plural gelten gleichwohl für jedes Geschlecht.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Leipzig, den 18.07.2024

Unterschrift

Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei † Herrn Prof. Dr. med. Jochen Hinkelbein für die großartige Betreuung. Er war ein herausragender Mentor in wissenschaftlichen wie beruflichen Belangen und hat sowohl durch seine zuverlässige Verfügbarkeit als auch durch seine beständige und konstruktive Kritik maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen. Sein plötzlicher und unerwarteter Tod bedeutet einen großen Verlust.

Ein herzlicher Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Ludwig Heindl für die ebenso zuverlässige und engagierte Co-Betreuung, insbesondere auch in ophthalmologischen Belangen.

Des Weiteren möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Steffi Jansen und Priv.-Doz. Dr. med. Moritz Meyer für das offene Ohr bei Fragen aus dem HNO-ärztlichen Spektrum und für die Supervision der Druckkammeruntersuchungen bedanken.

Zuletzt gebührt meinen Eltern und meiner Schwester sowie Sascha Ketzler, Claudius Jelgersma und Annika Tuschek mein allergrößter Dank. Sie haben mich über die gesamte Zeit hinweg uneingeschränkt unterstützt und so die Arbeit in ihrer heutigen Form erst möglich gemacht.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	11
2.1 Physiologie des Farbsehens	11
2.1.1 Farbreize - Physikalische Grundlagen des Farbsehens	11
2.1.2 Photorezeptoren der Netzhaut und Farbvalenz	13
2.1.3 Farbempfindung und Farbwahrnehmung	14
2.2 Höhenexposition	15
2.3 Physikalische Gesetzmäßigkeiten der hypobaren Hypoxie	16
2.4 Farbsehen unter hypobaren hypoxischen Bedingungen	16
2.5 Operationale Überlegungen zum Farbsehen in der Aviatik	17
2.6 Farbsehtests in der Aviatik	18
2.7 Ziele der Studie	19
2.7.1 Teil 1	19
2.7.2 Teil 2	20
3. MATERIAL UND METHODEN	21
3.1 Verwendete Farbsehtests und methodische Hintergründe	21
3.1.1 Waggoner Computerized Color Vision Test (WCCVT)	21
3.1.2 Waggoner Computerized D15 (WC-D15)	22
3.1.3 Farnsworth Munsell Hue 100	26
3.2 Studienumgebung	28
3.2.1 Versuchsgruppenbildung	28
3.2.1.1 Teil 1	28
3.2.1.2 Teil 2	28
3.2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien	28
3.2.3 Druckkammerprofil und Versuchsaufbau	29
3.2.3.1 Teil 1	29
3.2.3.2 Teil 2	31

3.3 Studiendurchführung	32
3.3.1 Teil 1	32
3.3.2 Teil 2	34
3.4 Statistische Auswertung	34
3.4.1 Teil 1	34
3.4.2 Teil 2	37
4. ERGEBNISSE	39
4.1 Teil 1	39
4.1.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	39
4.1.2 Demografie und Studienpopulation	39
4.1.3 Testergebnisse	39
4.2 Teil 2	47
4.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	47
4.2.2 Demografie und Studienpopulation	47
4.2.3 Testergebnisse	47
5. DISKUSSION	49
5.1 Teil 1	49
5.1.1 Monokulare versus Binokulare Farbsehtestung ohne Höhenexposition	49
5.1.2 Binokulare Farbsehtestung mit maximaler Höhenexposition	50
5.1.3 Monokulare Farbsehtestung mit maximaler Exposition	50
5.1.4 Farbsehtestergebnisse in Abhängigkeit der Testmethodik	51
5.1.5 Weitere Einflussfaktoren	54
5.1.5.1 Retinaler O ₂ -Metabolismus	54
5.1.5.2 O ₂ -Metabolismus in übergeordneten visuellen Zentren	56
5.1.5.3 Hypoxie Toleranz als interindividuelle Determinante	56
5.1.6 Methoden und Limitationen	57
5.2 Teil 2	62
5.2.1 Normative FM Hue-100 Farbsehtestnormen	62
5.2.2 Monokulare versus Binokulare Farbsehtestung	63
5.2.3 Methoden und Limitationen	63
6. LITERATURVERZEICHNIS	65
7. ANHANG	72

7.1	Abbildungsverzeichnis	72
7.2	Tabellenverzeichnis	73
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN	74

Abkürzungsverzeichnis

AMS	Acute Mountain Sickness
AO H-R-R	Hardy-Rand-Rittler Tafeln
ATP	Adenosintriphosphat
Bi	Binocular
CAD	Colour Assessment and Diagnosis
CCT	Cone Contrast Test
CCVT	Cambridge Colour Vision Test
CIE	Commission internationale de l'éclairage
CVD	Colour Vision Deficient
CVN	Colour Vision Normal
EASA	European Union Aviation Safety Agency
ECAM	Electronic Centralised Aircraft Monitor
EFIS	Electronic Flight Instrument System
EICAS	Engine-Indicating and Crew-Alerting System
eNOS	endothelialer Stickstoffmonoxid-Synthase
ERG	Elektroretinographie
FAA	Federal Aviation Administration
FM Hue-100	Farnsworth Munsell Hue 100
FM Hue-D15	Farnsworth Munsell Hue D15/ Farnsworth-Munsell-Dichotom D-15
ft	Fuß
GC	Ground Control
GPCR	G-protein-coupled receptor
HAPE	High-Altitude Pulmonary Edema
HAR	High Altitude Retinopathy
HRR	Hardy Rand Rittler
LGN	Lateral Geniculate Nucleus
Mo	Monocular
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut
PAPI	Precision approach path indicator
SDCM	Standard Deviation Colour Matching
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung (standard deviation)
TES	Total Error Score
VASI	Visual Approach Slope Indicator
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WCCVT	Waggoner Computerized Color Vision Test

WC-D15 Waggoner Computerized – D15 Test

1. Zusammenfassung

Die zunehmende und intensive Nutzung farbcodierter Informationen rechtfertigt Farbsehtestungen als integralen Bestandteil von Tauglichkeitsuntersuchungen in der Aviatik. Farbsehen beschreibt die Fähigkeit, Licht unterschiedlicher spektraler Komposition voneinander unterscheiden zu können. Der Prozess beruht darauf, dass Lichtwellen unterschiedlicher Wellenlänge von den Photorezeptoren der Retina detektiert, in neuronale Signale translatiert und in die Hirnregionen der visuellen Verarbeitung zur Farbbewertung weitergeleitet werden. Der Kabinendruck eines Passagierflugzeugs beträgt circa das Äquivalent einer Flughöhe von 8.000 ft. In Notfallsituationen oder auch im militärischen Flugbetrieb muss Bordpersonal auch unter erheblichen Druckschwankungen einsatzfähig bleiben. Die Simulation und Untersuchung solcher Extrembedingungen können am Boden durch den Einsatz geeigneter Druckkammern erfolgen. Generell gilt es bei Untersuchungen in der Flug- und Höhenphysiologie, die Gesetzmäßigkeiten der hypobaren Hypoxie zu kennen und zu beachten. Die größten Effekte hypobarer Hypoxie auf das Farbsehen sind durch die Faktoren „große Höhe“, „lange Expositionsdauer“ und „mesopische Bedingungen“ zu erwarten. Die Hintergründe dieser Beobachtungen sind nicht abschließend geklärt, allerdings kommt bei genauerer Betrachtung der Retina eine besondere Rolle zu. Der retinale Sauerstoffmetabolismus ist besonders im Bereich der Photorezeptorzellen sehr störanfällig und weist eine geringe Toleranz gegenüber hypoxischen Bedingungen auf. Dabei scheint das Blausehen besonders früh und ausgeprägt betroffen zu sein. International bestehen keine einheitlichen Standards zur Auswahl von Farbsehtestsystemen, weder im flugmedizinischen noch im wissenschaftlichen Kontext. Dies führt zu einer starken Inhomogenität sowohl bei den Anforderungen einzelner Behörden an ihre Piloten als auch bei den Ergebnissen wissenschaftlicher Untersuchungen zu Farbsehveränderungen unter hypobarer Hypoxie. Die vorliegende Untersuchung verfolgte einerseits das Ziel, mögliche Schwellwerte zu detektieren, ab denen eine flugmedizinisch relevante Verschlechterung des Farbsehvermögens eintritt. Andererseits sollte anhand des Vergleichs eines digitalen Online-Tools zur Farbsehtestung für den Privatgebrauch mit der analogen Originaltestung exemplarisch zu einer Einschätzung der Verlässlichkeit solcher Applikationen gelangt werden. Untersucht wurden im ersten Teil 54 gesunde Probanden unter Nutzung des WCCVT und des WC-D15 in einer Druckkammer. Hier konnte keine signifikante Verschlechterung des Farbsehvermögens bei einer simulierten Expositionshöhe von bis zu 15.000 ft über einen Expositionszeitraum von maximal 60 Minuten detektiert werden. Allerdings zeigten sich positive Hinweise darauf, dass die genannten Expositionsbedingungen als Schwellenwert verstanden werden könnten, ab dem flugmedizinisch relevante Farbsehveränderungen auftreten. Ein besonderer Einfluss hypobarer Hypoxie auf eine bestimmte Farbachse konnte nicht beobachtet werden. Beim

Vergleich zwischen der digitalen App Version des FM Hue-100 und seiner analogen Originaltestung konnte durch die Untersuchung von 12 zusätzlichen Probanden exemplarisch gezeigt werden, dass eine wissenschaftliche Validierung digitaler Farbsehtests zwingend notwendig erscheint, um fehlerhaften Ergebnissen vorzubeugen. Werden kostenlose Online-Tools im privaten Kontext verwendet, sollte der Unterhaltungswert im Vordergrund stehen und Testergebnisse nur unter Vorbehalt interpretiert werden. Letztlich hängt die experimentell bestimmte Farbsehfähigkeit eines Piloten von einer Vielzahl von Einflussfaktoren ab, darunter neben dem Sauerstoffpartialdruck und dem atmosphärischen Druck auch von der Art des Farbsehtests, Umgebungslichtbedingungen, technischer Besonderheiten (z.B. digitaler Displays) und nicht zuletzt kognitiver Voraussetzungen. Diese werden aktuell über die Studienlandschaft hinweg unzureichend homogenisiert, sodass sich Vergleiche zwischen einzelnen Untersuchungen nur bedingt erlauben. Neue digitale Medien wie Tablet-Computer bieten die Möglichkeit, professionelle Farbsehtestungen auch in extremen Umwelten wie Hochgebirgen oder in Flugzeugen ohne großen apparativen Aufwand durchzuführen. Diese neuen Technologien erweitern den Anwendungsbereich von Farbsehtests im wissenschaftlichen Kontext, bringen aber gleichzeitig abermals neue Variablen mit sich, von denen die erhobenen Ergebnisse abhängig sind, und die Vergleiche mit Voruntersuchungen erschweren. Eine international stärkere Standardisierung von Farbsehtestungen in der Aviatik könnte diesem Umstand entgegenwirken ¹.

2. Einleitung

Die moderne Einsatzumgebung für sowohl zivile als auch militärische aviatische Operationen ist heute geprägt von einer Vielzahl von Instrumenten und Informationssystemen, deren Erkennung und Interpretation hohe Anforderungen an das visuelle System der Piloten stellen. Im Flugzeugcockpit werden farbcodierte elektronische Fluginstrumente (Electronic Flight Instrument System, EFIS) zunehmend zum Standard. Das sogenannte „Full Glass Cockpit“ beschreibt die moderne, voll digitalisierte Bedienumgebung zur Steuerung von Luftfahrzeugen mithilfe großer Multifunktionsdisplays zur Auswertung und Steuerung elektronischer Flugsoftware (Flight Management System).

Historisch fanden sich die längste Zeit analoge Anzeige- und Steuerinstrumente in Flugzeugcockpits, die wenige Informationen vermittelten und allenfalls einfache Farbcodierungen nutzten. In der modernen, zunehmend vordigitalisierten Aviatik findet durch die simultane Anwendung vieler verschiedener Farbtöne und Sättigungsgrade eine ausgeprägte Informationsverdichtung statt, von der nur durch prompte und akkurate Farberkennung profitiert werden kann.

Hinzukommen die Einflussfaktoren Höhe und Hypoxie, unter deren physiologischer Wirkung Piloten operieren und die nachweislich einen Einfluss auf das Farbsehvermögen zeigen (siehe 2.4). Gemäß FAA (Federal Aviation Administration) Richtlinie dürfen Piloten und Besatzung unterhalb eines Kabinendrucks äquivalent zu 12.500 ft über dem Meeresspiegel ohne additiven Sauerstoff operieren. Darüber gilt die verpflichtende Nutzung zusätzlichen Sauerstoffs bis zu einem Kabinendruck Äquivalent zu 14.000 ft erst ab einer Dauer von 30 Minuten². Vor diesem Hintergrund kommt der Detektion von Farbfehlsichtigkeiten im Rahmen von Flugtauglichkeitstests und der Untersuchung des Einflusses von hypobarer Hypoxie auf das visuelle System eine wachsende Bedeutung zu¹.

2.1 Physiologie des Farbsehens

2.1.1 Farbreize - Physikalische Grundlagen des Farbsehens

Das Sehen, in der Physiologie auch visuelle Wahrnehmung genannt, beschreibt die Aufnahme von Licht durch das Auge auf die Netzhaut, sowie weiterführend die Detektion und Verarbeitung der hierdurch ausgelösten Nervenimpulse im Gehirn zu Bildern. Der Begriff des Lichts definiert sich in diesem Zusammenhang als jener Anteil des elektromagnetischen Spektrums, der für das Auge detektierbar ist und umfasst alle Wellenlängen zwischen ~380 und ~750 nm. Lange galt die Annahme, dass weißes Licht die reinste Form des Lichts darstellt und keiner Modifikation unterworfen werden kann³. Erst Isaac Newton erkannte, dass weißes Licht aus Spektralfarben zusammengesetzt ist, und durch Prismen beliebig in diese zerlegt und wieder zusammengesetzt werden kann⁴.

Die physikalische Grundlage für Newtons Entdeckungen bildet das Prinzip der Dispersion. Hierunter versteht man in der Optik die Abhängigkeit der Frequenz einer Lichtwelle von deren Ausbreitungsgeschwindigkeit in einem Medium. Am konkreten Beispiel von Newtons Beobachtung der Dispersion des weißen Lichts bedeute das:

Beim Durchtritt eines Lichtstrahls durch ein Prisma wird dieser im Allgemeinen zweimal gebrochen. Bei beiden Strahlenbrechungen gilt das Snelliussche Brechungsgesetz. Demnach ändern Lichtstrahlen bei schrägem Auftreffen auf die Grenzfläche zwischen einem optisch dünneren Medium und einem optischen dichteren Medium (also z.B. beim Übergang von Luft in ein Prismaglas) ihre Richtung und werden zum Lot hin gebrochen. Die Ursache der Brechung ist die unterschiedliche Lichtgeschwindigkeit in den Medien. Diese ist umso geringer, je dichter das Medium ist.

Der Brechungsindex n ist dabei der Quotient der Lichtgeschwindigkeiten im Vakuum und im jeweiligen Medium und beträgt für Wasser beispielsweise 1,3. Der Wert des Brechungsindex ist damit gemäß der Definition der Dispersion direkt abhängig von der Frequenz der Lichtwelle. Je kürzer die Wellenlänge, desto höher ist der Brechungsindex. Blaues Licht wird somit stärker gebrochen als rotes Licht, was die Aufspaltung des weißen Lichtstrahls in seine Spektralfarben beim Durchtritt durch das Prisma zur Folge hat ⁵.

Die lichtbrechenden Strukturen des menschlichen Auges bezeichnet man als dioptrischen Apparat, bestehend aus Hornhaut (Cornea), Kammerwasser (Humor aquosus), Augenlinse (Lens oculi) und Glaskörper (Corpus vitreum). Hier erfolgt die Refraktion aller auf das Auge treffenden Lichtstrahlen von einem betrachteten Objekt, welches dabei auf einem Punkt auf der Retina als umgekehrtes, verkleinertes Bild zusammengesetzt und abgebildet wird ⁶.

Da weißes Licht auch beim Durchtritt durch die anatomischen Strukturen des dioptrischen Apparates an verschiedenen Medien unterschiedlicher optischer Dichte gebrochen wird, kommt es auch hier zur Aufspaltung in Spektralfarben. Allerdings ist dieser Effekt aufgrund der geringen intraokularen Strecken sehr gering. Die daraus resultierenden Abbildungsfehler werden als chromatische Aberrationen bezeichnet. So projizieren sich rote Objekte größer auf der Netzhaut als blaue und werden bei gleicher tatsächlicher Entfernung des Objekts als näher wahrgenommen ⁷. Der eigentliche Prozess des Farbsehens beruht im visuellen System indes darauf, dass Lichtwellen unterschiedlicher Wellenlängen zwischen ~380 und ~750 nm von den Photorezeptoren der Retina als unterschiedliche Reize wahrgenommen, in neuronale Signale translatiert und im Gehirn zu einem Sinneseindruck verarbeitet werden (siehe 2.1.2 zu Farbvalenz und Metamerie).

Letztlich beschreibt der Begriff „Farbsehen“ also die Fähigkeit, Licht unterschiedlicher spektraler Komposition voneinander zu unterscheiden. Die Farben des elektromagnetischen Spektrums sind demnach keine Eigenschaft der physikalischen Welt, sondern eine reine Sinnesempfindung ^{1,8}.

2.1.2 Photorezeptoren der Netzhaut und Farbvalenz

Auf der menschlichen Retina finden sich zwei Arten von Photorezeptoren: Stäbchen (Neuron bacilliferum) - und Zapfenzellen (Neuron Coniferum). Stäbchenzellen sind besonders sensibel gegenüber schwacher Lichtintensität und vermitteln somit eine Reizweiterleitung als Grundlage für das mesopische – bzw. skotopische Sehen (Dämmerungs- bzw. Nachtsehen). Beide Typen von Photorezeptorzellen besitzen unterschiedliche Subtypen des Alpha-Helix-Transmembranproteins Opsin welches zur Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren (GPCR) zählt.

Im Unterschied zu den meisten anderen GPCR wird die durch Opsin initiierte Signalkaskade nicht durch Bindung eines Liganden aktiviert, sondern durch die Absorption von Licht durch den Opsin eigenen chromophoren Liganden 11-cis-Retinal ⁹. Baylor et al. konnten bei Ihrer Untersuchung an Retinae von Makaken (*Macaca fascicularis*) zeigen, dass die Absorption eines einzelnen Photons durch eines von circa 100 Millionen Rhodopsin-Molekülen innerhalb einer Stäbchenzelle mit einer Wahrscheinlichkeit von circa 50 % eine konsekutive elektrophysiologische Reizantwort zur Folge hat.

Neben Photonen kann aber auch Wärmeeinwirkung eine Isomerisation eines Rhodopsin-Moleküls triggern. Das Phänomen des sogenannten „dark lights“ beschreibt den subjektiven Eindruck von sehr schwachem Licht trotz totaler Dunkelheit. Die Autoren fanden eine solche Spontanaktivität im Mittel alle zweieinhalb Minuten je Zelle und identifizierten diese Beobachtung als einen der Hauptgründe für die limitierte Funktionalität von Stäbchenzellen, Licht in starker Dämmerung zuverlässig zu codieren ^{10,11}.

Bei Exposition gegenüber hohen Lichtintensitäten kommt es hingegen zu einer Überaktivierung der Rhodopsin-Moleküle mit nachfolgendem Signalstopp, sodass die Detektion von Photonen unter Tageslichtbedingungen durch die Zapfenzellen realisiert wird. Der Photostrom als elektrophysiologische Reizantwort dieser Zellen auf ein einzelnes Photon wird mit 10 Femtoampere (10×10^{-15} Ampere) um den Faktor 100 geringer geschätzt als bei den Stäbchenzellen. Zapfenzellen zeigen also eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Lichtexposition, dafür kann eine Rezeptorsaturation erst bei deutlich höheren Lichtintensitäten beobachtet werden ^{10,12}.

Die Unterscheidung von Licht unterschiedlicher Wellenwellen gelingt im Menschen durch das Zusammenwirken von drei verschiedenen Arten von Zapfenzellen. Diese besitzen jeweils ein Sensitivitätsmaximum für kurze (S, ~430 nm), mittellange (M, ~530 nm) oder lange (L, ~560 nm) Wellenlängen, bedingt durch verschiedene Opsin Subtypen. Die spektrale Empfindlichkeit lässt sich dabei als Maß für die Wahrscheinlichkeit verstehen, mit welcher ein Photon einer bestimmten Wellenlänge von einem Opsin Subtyp absorbiert wird. Sobald dies geschehen ist,

geht die Identität des Photons verloren, d.h. ein einzelner Photorezeptor kann nicht zwischen einer Wellenlängenänderung und einer Intensitätsänderung unterscheiden.

Die Wellenlängen des Farbspektrums werden somit durch das simultane Aktivitätslevel der drei Zapfenzellen codiert. Dieses Prinzip der Univarianz wurde erstmal von William Albert Hugh Rushton im Jahr 1972 beschrieben. Im Original heißt es darin: „The output of a receptor depends upon its quantum catch, but not upon what quanta are caught.“¹³ Die Co-Existenz von drei verschiedenen Arten von Zapfenzellen machen menschliches Farbsehen „trichromatisch“^{8,10}. Das Rhodopsin der Stäbchenzellen zeigt ein Absorptionsmaximum bei 500 nm. Weil die meisten Menschen nur eine Art von Rhodopsin-Rezeptoren in ihren Stäbchenzellen besitzen, kann unter skotopischen (Dämmerlicht) Lichtbedingungen keine Farbcodierung erfolgen. Das Prinzip der Univarianz versagt, weil das Photopigment die gleichen Quanten für alle möglichen Wellenlängen ergibt¹⁴.

Die Unterschiede zwischen einzelnen Wellenlängen können theoretisch unendlich klein sein. Vor diesem Hintergrund müssten unter photopischen (bei Tageslicht) Bedingungen auch unendlich viele Farbabstufungen zu unterscheiden sein. Dieser Überlegung steht jedoch die trichromatische Strahlungsbewertung des Auges gegenüber, die die Zahl möglicher zu differenzierender Farbtöne beträchtlich einschränkt. Unter optimalen Bedingungen können so „nur“ bis zu 10^6 verschiedene Farbabstufungen differenziert werden. Folglich können Lichtstrahlen unterschiedlicher spektraler Zusammensetzung den gleichen Farbreiz, und damit die gleiche Farbwahrnehmung auslösen. Diesen Sachverhalt bezeichnet man als Metamerismus^{1,15}.

2.1.3 Farbempfindung und Farbwahrnehmung

Die post-rezeptorische Zusammenführung und Analyse der durch die Zapfenzellen ausgelösten Signale beginnt bereits intraretinal. Das Farbsehen beruht auf dem Vergleich der Erregungen der drei verschiedenen Zapfenzellen. An einer bestimmten Position der Netzhaut kann sich aber immer nur eine Art von Zapfenzelle befinden, sodass es zur Farbcodierung eines Vergleichs verschiedener Zapfenzellaktivitäten im zweidimensionalen Raum bedarf. Als sogenannte Second-Order Mechanismen werden Ganglienzellen der Netzhaut bezeichnet, in denen die Erregungen der Zapfenzellen zusammengeführt werden und deren Axone zusammen den N. Opticus bilden. Dabei konvergieren circa 126 Millionen Zapfenzellen zu circa 1 Million Ganglienzellen¹⁶.

Der Bereich der Netzhaut, aus dem Informationen zu einer einzelnen Ganglion Zelle konvergieren, wird als rezeptives Feld bezeichnet. Zur Optimierung der Signalweiterleitung in den visuellen Kortex werden die Signale der verschiedenen Zapfensubtypen noch in der Retina kombiniert. Dabei finden sich sowohl additive als auch subtraktive Signaleffekte. Der

hohen Korrelation der L- und M Zapfenaktivität, die sich aus der großen Ähnlichkeit der Absorptionsspektren beider Zapfentypen ergibt, wird somit entgegengewirkt.

Es gibt verschiedene Arten retinaler Ganglienzellen, die den entsprechenden Gegenfarbkanälen zwischen den Zapfen entsprechen. Die Axone der retinalen Ganglienzellen projizieren überwiegend in den Corpus geniculatum laterale (CGL), einem Kern des Thalamus. Die Neurone im CGL projizieren in den primären visuellen Kortex und liefern dort die Eingangssignale für die gesamte visuelle Verarbeitung und damit auch für die kortikale Farbbewertung ^{1,17}.

2.2 Höhenexposition

Der atmosphärische Druck auf Meereshöhe beträgt standardmäßig 1013,25 hPa. Mit zunehmender Höhe über dem Meeresspiegel nimmt der Luftdruck ab. Diese Abnahme lässt sich näherungsweise durch die barometrische Höhenformel mathematisch beschreiben. Als Faustregel gilt, dass der Luftdruck um etwa 1 hPa pro 8 Meter Höhenzunahme sinkt. Dieser Wert wird als vertikaler Druckgradient bezeichnet ¹⁸.

Die maximale Reiseflughöhe moderner ziviler oder militärischer Luftfahrzeuge beträgt je nach Flugzeugtyp, Flugstrecke oder operationalem Ziel zwischen ~16.000 ft und ~78.000 ft (5.000 m bis 24.000 m). Derartige Flughöhen sind aufgrund physiologischer Gegebenheiten nur durch die Anwendung von Druckkabinen und/oder komplementärer Sauerstoffgabe zu erreichen. Bei Kabinendruckhöhen oberhalb von 15.000 ft muss aus Gründen der Fluggastsicherheit ausreichend Sauerstoff für alle Passagiere für den Teil des Fluges in dieser Höhe zur Verfügung stehen. Obwohl die FAA zwischen verschiedenen Flugzeugtypen unterscheidet, beispielsweise zwischen Flugzeugen mit Turbinen-Strahltriebwerken oder Flugzeugen mit Hubkolbenmotoren, ist additiver Sauerstoff im Allgemeinen zwischen 10.000 ft und 15.000 ft Kabinendruckäquivalent erforderlich ¹⁹⁻²¹.

Für Passagierflugzeuge hat sich eine durch die Flugzeugindustrie selbst gesetzte Untergrenze des Kabinendrucks äquivalent zu einer Flughöhe von circa 8.000 ft (2438 m) herauskristallisiert. Sie gilt als der ideale Kompromiss zwischen einem akzeptablen Maß an „milder Hypoxie“ der Personen an Bord, einer akzeptablen Lebensdauer der Druckkabine, einem minimalen strukturellen Gewicht des Luftfahrzeugs sowie einem sparsamen Treibstoffverbrauch.

Demgegenüber müssen Piloten und Flugpersonal auch in Notfallsituationen bei Abfall des Kabinendrucks handlungsfähig bleiben, sodass Kenntnisse über physiologische Veränderungen auch in Äquivalenzhöhen jenseits der 8.000 ft für die Flugsicherheit unabdingbar sind. Das Gleiche gilt für Einsätze von militärischem Flugpersonal, das auch unter regulären Flugbedingungen teils erheblichen Druckschwankungen ausgesetzt ist ²².

Druckkammern am Boden ermöglichen hier eine standardisierte Forschungsumgebung zur Untersuchung des Einflusses hypobarer Hypoxie auf den Organismus und zeichnen sich durch eine gute Steuerbarkeit, der Möglichkeit der Simulation großer Druckschwankungen in kurzer Zeit sowie maximaler Probandensicherheit aus ¹

2.3 Physikalische Gesetzmäßigkeiten der hypobaren Hypoxie

Der Luftdruck nimmt mit der Höhe logarithmisch ab. Nach dem Dalton'schen Gesetz ergibt sich der Gesamtdruck eines Gasgemisches aus der Summe der Partialdrücke seiner Gasbestandteile. Für das Gasgemisch trockene Luft (=1013.25hPa) erhält man demzufolge auf Meereshöhe folgende Partialdruckzusammensetzung: Stickstoff (791.2 hPa), Sauerstoff (212.3 hPa), Argon (9.39 hPa) und Kohlendioxid (0.33 hPa).

Das Volumen eines Gases verhält sich nach dem Boyle-Mariotteschen Gesetz bei konstanter Temperatur T umgekehrt proportional zum Druck des Gases. Verringert man also den Druck p auf ein Gaspaket mit der konstanten Stoffmenge n (bei gleicher Teilchenzahl T), wird dadurch sein Volumen V vergrößert. Daraus ergibt sich $p \cdot V = \text{const.}$ als Spezialfall der allgemeinen Zustandsgleichung idealer Gase $p \cdot V = n \cdot R \cdot T$.

Die Löslichkeit von Sauerstoff und Kohlendioxid im Blut lässt sich näherungsweise mit dem Henry'schen Gesetz beschreiben. Dieses besagt, dass die Konzentration eines Gases in einer Flüssigkeit direkt proportional zum Partialdruck des jeweiligen Gases über der Flüssigkeit ist. Der Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut (PaO_2) beträgt beim Gesunden auf Meeresspiegelhöhe circa 130 hPa.

Resultierend aus diesen Gesetzmäßigkeiten steht, bei vereinfacht angenommenem konstantem Lungenvolumen, mit zunehmender Höhe weniger Sauerstoffpartialdruck in der Umgebungsluft und folglich auch im Blut zum Gasaustausch zur Verfügung. In einer Höhe von 8.000 ft verringert sich der Sauerstoffpartialdruck der Umgebungsluft bereits auf circa 160 hPa, was einer Reduktion um circa 25 % des Meeresspiegelniveaus entspricht ¹.

2.4 Farbsehen unter hypobaren hypoxischen Bedingungen

Im Rahmen experimenteller Studien wurde eine Verschlechterung der Farbsehfähigkeit unter hypobaren hypoxischen Bedingungen bereits mehrfach nachgewiesen. Die größten Effekte konnten dabei unter den Einflussfaktoren „große Höhe“, „lange Expositionsdauer“ und „mesopische Bedingungen“ beobachtet werden. Daneben zeigt sich die Studienlandschaft ausgesprochen inhomogen hinsichtlich der verwendeten Farbsehtests, der Studienpopulationen (z.B. Alter, angeborene Farbfehlsichtigkeiten, metabolische Erkrankungen) sowie der Studienumgebung (z.B. simuliert in einer Druckkammerumgebung versus expeditionsbasiert im Rahmen von Bergbesteigungen). Infolgedessen kann bislang keine definitive Aussage zu Schwellenwerten getroffen werden, oberhalb derer, gerade im

flugmedizinischen Kontext, eine funktionelle Einschränkung der Farbsehfähigkeit angenommen werden kann. Allerdings finden sich auf Grundlage der vorhandenen Untersuchungen positive Hinweise darauf, dass ein solcher Schwellenwert (unabhängig der zeitlichen Dimension) zwischen 8.000 und 10.000 ft liegen könnte ²³⁻²⁶.

Die (patho-) physiologischen Hintergründe für die gemachten Beobachtungen sind weitgehend unbekannt, und eingehende Literatur konzentriert sich vorwiegend auf langanhaltende hypoxische Bedingungen, wie sie beispielsweise im Rahmen einer diabetischen Retinopathie oder bei Glaukom vorherrschen. Indes wird darüber die besondere Disposition des visuellen Apparates gegenüber Sauerstoffmangel deutlich, was mutmaßlich auch hinsichtlich akuter (hypobarer) Hypoxie einen entscheidenden Einfluss haben könnte (siehe 5.1.5) ¹.

2.5 Operationale Überlegungen zum Farbsehen in der Aviatik

Das Farbsehvermögen gehört neben der Sehschärfe, dem Gesichtsfeld, dem Binokularsehen und dem stereoskopischen Sehen zu den ophthalmologisch-operationalen Erwägungen, wenn es um die Flugtauglichkeit von Piloten geht ²⁷.

Farbkodierte EFIS werden zunehmend zum Industriestandard in der Aviatik. Die Agentur der Europäischen Union für Flugsicherheit (European Union Aviation Safety Agency, EASA) hat 2019 in einer Literaturübersicht über die Anforderungen an das Farbsehen von Flugpersonal die Herausforderungen hervorgehoben, die sich durch die digitale Aufrüstung der Cockpitsysteme ergeben. So sollen EFIS im Allgemeinen auch für Piloten mit Farbfehlsichtigkeit lesbar sein, was jedoch zu erhöhter Fehleranfälligkeit und Verzögerungen bei der neuronalen Informationsverarbeitung führen kann.

Integrierte Systeme wie das Engine-Indicating and Crew-Alerting System (EICAS) oder der Electronic Centralised Aircraft Monitor (ECAM) verwenden ausdrücklich Farbkodierungen, um eine schnellere Interpretation der bereitgestellten Daten zu ermöglichen. Da die meisten Anzeigen selbstleuchtend sind, ist ihre Sichtbarkeit nicht mehr von den Lichtverhältnissen der Umgebung abhängig. Allerdings werden auf den Bildschirmen immer mehr Informationen gleichzeitig angezeigt, was nur durch die Verwendung einer immer größeren Anzahl von Farbtönen und Sättigungsgraden erreicht werden kann ²⁸.

Daneben bietet die Fliegerei eine Vielzahl von weiteren farbcodierten Informationsquellen, die allesamt auch Quellen von Fehlinterpretation sein können, dazu gehören ^{1,27}:

- Flugfeldbeleuchtung z.B. Rollwegweiser
- Navigationslichter z.B. Positionslichter
- VASI (Visual Approach Slope Indicator) z.B. PAPI (Precision Approach Path Indicator)
- Karten z.B. Wetterkarten

2.6 Farbsehtests in der Aviatik

Die Regeln zur Farbsehtestung von Piloten sind weltweit sehr unterschiedlich, wobei verschiedene nationale wie internationale Flugsicherheitsbehörden diverse Farbsehtestkonzepte für Flugtauglichkeitsuntersuchungen vorschreiben. Die EASA schlägt hierzu verschiedene Kategorisierungsansätze der Testsysteme vor, die eine zum Teil überlappende Einteilung bieten (teils wörtliche Wiedergabe) ²⁸:

- **Kategorisierungsansatz I:** nach Systematik
 - Primäre Tests: pseudoisochromatische Farbtafeln
 - Sekundäre Tests: Latern Tests, Nagel-Anomaloskop, CAD, CCT, CCVT
- **Kategorisierungsansatz II:** nach Systematik (alternative Bezeichnung)
 - Screening-Tests: pseudoisochromatische Farbtafeln
 - Bestätigungstests: Latern Tests, Nagel Anomaloskop, CAD, CCT, CCVT
- **Kategorisierungsansatz III:** nach Testverfahren
 - Tests mit Pigment Farben (Pigmentfarbentests): pseudoisochromatische Farbtafeln, Panel Tests
 - Tests mit farbigen Leuchtmitteln (Spektrum-Tests): Nagel-Anomaloskop, einige Latern Tests
- **Kategorisierungsansatz IV:** nach differenzialdiagnostischer Güte
 - Dichotome diagnostische Tests: FM Hue-D15, FM Hue-100, CCVT
 - Qualitative diagnostische Tests: pseudoisochromatische Farbtafeln, Latern Tests
 - Quantitative diagnostische Tests: Nagel-Anomaloskop, CAD, CCT

Die am häufigsten angewendeten primären Testsysteme sind pseudoisochromatische Farbtafeln. Diese sind schnell, leicht verständlich und kostengünstig und eignen sich insbesondere als Screeningverfahren, vor allem für angeborene Deuteranomalien (Grün-Sehchwäche) oder Deuteranopien (Gründblindheit) bzw. Protanomalien (Rot-Sehchwäche) und Protanopien (Rotblindheit). Sie bieten eine hohe Sensitivität bei vergleichsweise geringer Spezifität. Wie alle analogen Testsysteme müssen pseudoisochromatische Farbtafeln unter standardisierten Lichtbedingungen durchgeführt werden. Für Ishihara Farbtafeln sehen die Empfehlungen beispielsweise eine Anwendung unter Normlichtart D65 (entspricht CIE Standard Illumination C, 6476 K) und einem Betrachtungswinkel von 45° vor.

Sekundäre Spektrum basierte Tests eignen sich zur akkuraten Einschätzung der Art und Schwere einer Farbfehlsichtigkeit. Dabei gilt das Nagel-Anomaloskop als Goldstandard in der Diagnostik und wird zur Validierung anderer Farbsehtests häufig als Referenz herangezogen. Mithilfe des Prinzips der „colour matchings“ kann hier zwischen Dichromaten (liegt bei Ausfall einer der drei Zapfenarten vor) und anomalen Trichromaten unterschieden werden.

Flugtauglichkeitsuntersuchungen finden nicht unter den Bedingungen des Arbeitsumfelds eines Piloten im Cockpit statt. Die Durchführung von Farbsehtests unterliegt in diesem Rahmen insofern keinen Einschränkungen. Anders verhält es sich im wissenschaftlichen Kontext, in dem medizinische Beobachtungen in realen oder unter simulierten Feldbedingungen gesammelt werden müssen. Analoge qualitative Tests sind hier aufgrund der hohen Anforderungen an Umgebungslichtbedingungen und ihrer Anfälligkeit gegenüber Umwelteinflüssen (einige analoge Farbchips müssen vor direktem Hautkontakt und Sonnenlicht geschützt werden) in extremen Umwelten wie Flugzeugcockpits oder während Bergexpeditionen nur eingeschränkt einsetzbar.

Tageslichtkabinen, zur Gewährleistung genormter Lichtbedingungen, wie die Macbeth Normlichtkabine im Industriestandard, sind platzaufwendig und teuer. Quantitative diagnostische Tests sind in der Regel ebenfalls mit großem apparativem Aufwand (Anomaloskop, spezielle Monitore), hohen Kosten und teils zeitaufwendiger Durchführung verbunden. Vor diesem Hintergrund kommt der Entwicklung digitaler Farbsehtests unter Nutzung handelsüblicher elektronischer Medien, wie Tablet-Computern, eine Sonderposition zu. Auf die im Rahmen dieser Studie angewendeten Farbsehtests - Waggoner Computerized Color Vision Test (WCCVT), Waggoner Computerized D15 (WC-D15) und Munsell Hue 100 - soll in Kapitel 3.1 genauer eingegangen werden.

Abseits validierter Farbsehtests erfreuen sich kostenfreie Online-Tools zur privaten Farbsehtestung großer Beliebtheit. Diese sind ebenfalls schnell und einfach am (Tablet-) PC durchführbar und kommen ohne spezielle Umgebungsbedingungen aus. Eine Anwendung im Flugsicherheitsbereich ist hierbei aber aufgrund einer fehlenden Evaluation durch Flugsicherheitsbehörden nicht denkbar ¹.

2.7 Ziele der Studie

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden zwei Teilstudien durchgeführt, die im Folgenden separat, betitelt als Teil 1 und Teil 2, näher beschrieben werden sollen.

2.7.1 Teil 1

Nach aktuellem Kenntnisstand gilt die Möglichkeit einer Beeinträchtigung des Farbsehens durch hypobare Hypoxie, als gesichert. Indes konnten bislang kaum Bedingungen postuliert werden, ab denen flugmedizinisch relevante Farbsehveränderungen auftreten können. Für die Implementierung von Flugsicherheitsregularien bedarf es jedoch einer konkreten Datenlage, die Einflussfaktoren wie Expositionszeit oder Expositionsdauer gegenüber hypobarer Hypoxie berücksichtigt. Hier setzt der erste Teil der vorliegenden Studie an, und verfolgt das Ziel mögliche „Cut-off“ Werte experimentell zu bestimmen, die als Grundlage für ein besseres Verständnis temporärer Farbsehstörungen in der Aviatik dienen sollen.

Erschwert wird eine solche Studie durch die extreme Umwelt „Cockpit“, die eine Datenerhebung am arbeitenden Piloten nur eingeschränkt erlaubt. Vor diesem Hintergrund wurden alle Messungen im Rahmen einer Druckkammer Simulation durchgeführt. Diese bietet eine Cockpit-ähnliche, räumlich beengte und isolierte Experimentierumgebung, während gleichzeitig das Höhenprofil eines startenden bzw. landenden Flugzeuges standardisiert abgebildet werden kann. Um den räumlichen Gegebenheiten, dem Digitalisierungstrend in der Aviatik sowie den behördlichen Vorgaben zur Farbsehtestung Rechnung zu tragen, erfolgte die Datenerhebung mittels eines digitalen Farbsehtests, der nach amerikanischem Standard zur Anwendung bei Flugtauglichkeitsuntersuchungen zugelassen ist, und durch europäische Behörden für eine Solche als positiv bewertet wird ¹.

2.7.2 Teil 2

Digitale Farbsehtestungen durch nicht validierte Software-Applikationen erfreuen sich auch für den Privatgebrauch großer Beliebtheit. Im professionellen Kontext können solche Anwendungen zum Beispiel vor einer flugmedizinischen Tauglichkeitsuntersuchung heruntergeladen, und das eigene Farbsehvermögen vorab getestet werden. Inwieweit hier eine annähernd korrekte Einschätzung des Betrachters erreicht werden kann, ist nicht bekannt.

Vor diesem Hintergrund wurde in Teil zwei der vorliegenden Studie ein kostenloses Online-Tool zur digitalen Farbsehtestung gegenüber der analogen Originaltestung verglichen. Ziel war es dabei, beispielhaft zu einer Einschätzung der Güte derartiger Anwendungen zu gelangen und daraus eine Empfehlung für einen Umgang damit abzuleiten ¹.

3. Material und Methoden

Die vorliegende Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Universität zu Köln genehmigt (Nr. 18-045).

3.1 Verwendete Farbsehtests und methodische Hintergründe

3.1.1 Waggoner Computerized Color Vision Test (WCCVT)

Der WCCVT ist ein digitaler pseudoisochromatischer Farbtafeltest mit einem Screening-Teil zur Erkennung von Protan- Deutan- und Tritan-Farbsehstörungen und, je nach Screening-Ergebnis, weiteren daran anschließenden Testreihen zur Spezifizierung der Farbfehlsichtigkeit. Das Testverfahren konnte in der Vergangenheit im unmittelbaren Vergleich mit etablierten Testmethoden wie dem Nagel Anomaloskop sehr gute Ergebnisse erzielen und gehört zu den aktuellen Testinstrumenten, die von der FAA und der European Union Aviation Safety Agency (EASA) sowie der U.S. Navy, Army und der U.S. Coast Guard für die Beurteilung des Farbsehens von Flugpersonal empfohlen werden. Das Testinstrument eignet sich zur Diagnostik sowohl von erworbenen als auch angeborenen Farbsehstörungen und kann die Schwere und den Typ einer diagnostizierten Farbsehschwäche identifizieren ²⁸⁻³³ (Abbildung 1).

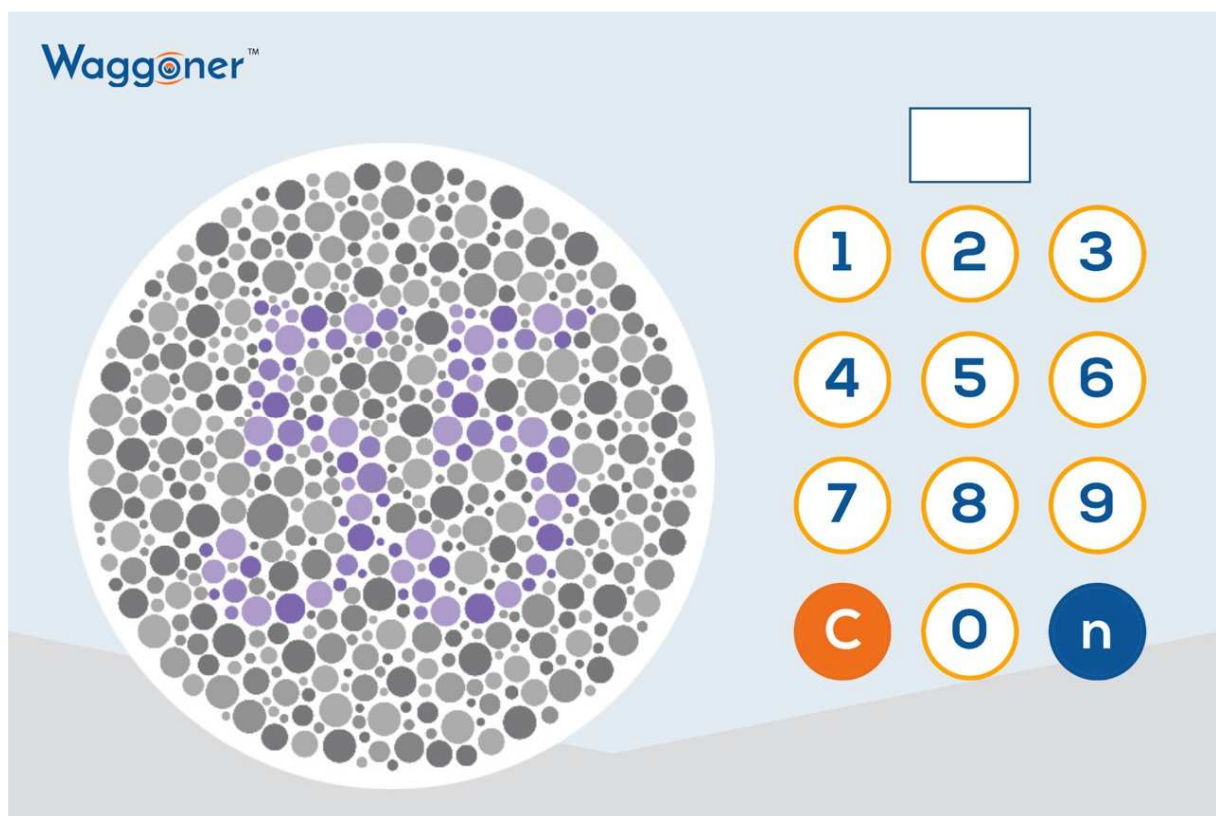


Abbildung 1: Test Panel des WCCVT am Beispiel der Tritan Testung; auf der linken Seite muss die korrekte Zahl vor einem andersfarbigen Hintergrund identifiziert werden (hier 55) und innerhalb von wenigen Sekunden in das Zahlenfeld auf der rechten Seite eingetragen werden; die Anzahl der richtig identifizierten Farbtafeln wurde in den monokularen Gruppen zwischen dem linken und dem rechten gemittelt (aus Waggoner Color Vision Testing Software, LLC © (Rogers, USA))

In einer Untersuchung von Jason et al. wurden in einer prospektiven Multicenter Studie 59 gesunde Probanden, und 361 Probanden mit vorbekannter Farbsehschwäche zunächst zu Screening-Zwecken mittels Ishihara Farbtafeln und dem Hardy Rand Rittler (HRR) Test untersucht. Die Untersuchung mittels Nagel Anomaloskop erfolgte zur objektiven Einteilung der Probanden in „farbnormal“ und „farbdefizient“, sowie zur Einteilung in anomale Trichromaten und Dichromaten. Alle Probanden führten darüber hinaus den WCCVT durch. Im Ergebnis zeigte der WCCVT eine vergleichbare Screening-Güte gegenüber dem Ishihara Test, sowie dem HRR, wobei sich zwischen den Tests keine signifikanten Unterschiede bezüglich Sensitivität und Spezifität ergaben. Insgesamt wurde die Schwere einer Farbsehstörung im Vergleich zum HRR oder Ishihara Test durch den WCCVT leicht überschätzt. Mit Blick auf die diagnostische Güte zeigte der WCCVT eine gute Kategorisierung in Deutan und Protan (90 % Übereinstimmung mit dem Nagel Anomaloskop) bei vergleichbaren Werten des HRR und einem schlechteren Abschneiden des Ishihara Tests³¹. In einer anderen Untersuchung an 300 Probanden mittels Nagel Anomaloskop und WCCVT bescheinigten Rings et al. dem WCCVT eine Sensitivität und Spezifität von 100 %^{33 1}.

3.1.2 Waggoner Computerized D15 (WC-D15)

Der WC-D15 ist eine digitale Version des konventionellen Farnsworth-Munsell-Dichotom D-15 (FM Hue-D15). Der Test dient der Unterscheidung zwischen einer moderaten und einer schweren Protan- Deutan- bzw. Tritanstörung. Die Testmethodik macht sich die Tatsache zunutze, dass farbfehlsichtige Anwender bestimmte Farbbereiche miteinander verwechseln: Protanope und Deutanope verwechseln bestimmte Rot- und Grüntöne, während Tritanope Blau-, Grün- und Gelbtöne verwechseln. Der Test besteht aus 15 beweglichen Farbkäppchen, welche (im Falle einer analogen Testung) Nummerierungen auf der Rückseite enthalten, mithilfe derer nach erfolgter Testung Abweichungen von einer einwandfreien Anordnung zweifelsfrei nachvollzogen werden können. Der Test gehört ebenfalls zu den aktuellen Testinstrumenten, die von der FAA und der European Union Aviation Safety Agency (EASA) sowie der U.S. Navy, Army und der U.S. Coast Guard für die Beurteilung des Farbsehens von Flugpersonal empfohlen werden. Die Auswertung der Testergebnisse ist komplex und soll im Folgenden eingehender beleuchtet werden¹.

D-15 Calculated Moment of Inertia

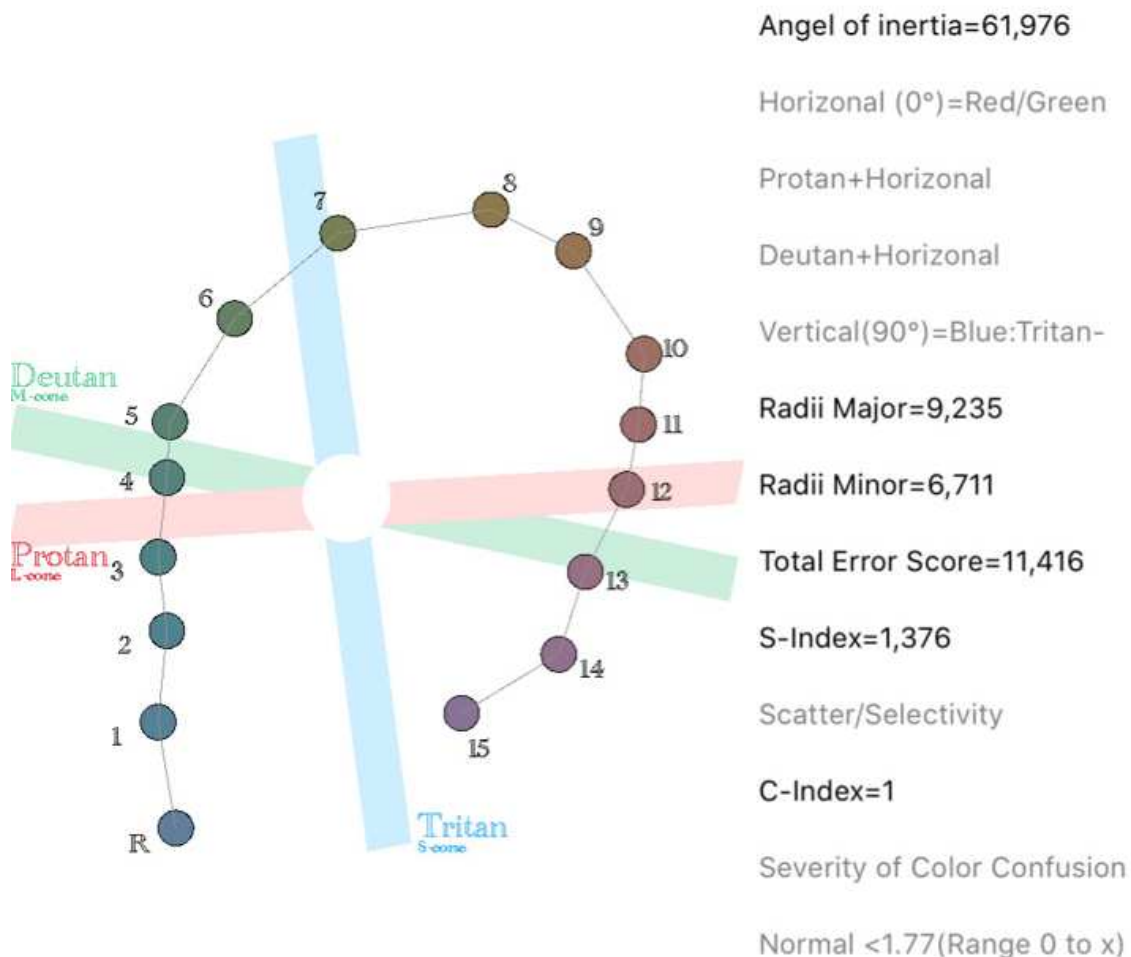


Abbildung 2: Parameter zur Auswertung des WC-D15 (aus Waggoner Color Vision Testing Software, LLC © (Rogers, USA)); die dargestellten Ergebniswerte entsprechen den Normwerten bei fehlerfreier Durchführung des Tests

Ursprünglich entwickelte Dean Farnsworth Farbanordnungstests mit 15 (FM Hue-D15) bzw. 85 Farbkäppchen (FM Hue-100) basierend auf dem Munsell-Farbsystem von 1915. Davon ausgehend wurde ein Farbverlauf der 15 bzw. 85 Farbkäppchen definiert und diese zur Auswertung kreisförmig angeordnet. Farnsworth interpretierte hierfür sogenannte „mid-points of the bulges“, also die rechnerisch größten Fehlerausschläge innerhalb des HUE-Kreises (Abbildung 2). So gelten beim FM HUE-100 beispielsweise hohe Fehlerausschläge zwischen den Käppchen 62 und 70 als Hinweis für eine Protanomalie ³⁴. Später wurde das Munsell-Farbsystem durch CIE-Farbmaßzahlen (zur CIE siehe 5.1.6) reproduziert und nachgebessert.

Gemessen am CIE Farbraum ist der Farbkreis des FM Hue-D15 unvollständig und deckt lediglich einen Teilbereich des gesamten Farbraumes ab ³⁵ (Abbildung 3).

Zur genaueren Interpretation und statistischen Auswertung der Testergebnisse wird heute das quantitative Bewertungsverfahren (sogenannte Colour Difference Vector Analysis) nach Vingrys und King-Smith herangezogen ^{29,36}. Das Verfahren nutzt den CIE Farbraum (genauer 1976 CIELUV von Wyszecki und Stiles), um darin Farbdifferenzvektoren zwischen angrenzenden Farbkäppchen zu errechnen ³⁷. Eine Farbkappe, die falsch auf dem HUE-Kreis platziert worden ist, verursacht eine Änderung der ihr zugeordneten Vektorrichtung- und -länge innerhalb des Kreisaggregats. Mithilfe dieser Vektoren können Rückschlüsse auf Art und Ausmaß einer fehlerhaften Anordnung der Farbkäppchen gezogen werden. Eine einfache Summation der Vektoren im HUE Kreis würde keine verwertbare Quantifizierung liefern, weil sich gegenüberliegende Farbvektoren aufheben, was eine Interpretation des Summationsvektors als Indikator für die Art der Farbfehlsichtigkeit unmöglich macht. Deshalb entwickelten die Autoren die *Moment of Inertia Method* (Trägheitsmoment Methode). Hierbei werden die Ursprünge der Vektoren aus dem HUE Kreis gedanklich zu einem gewichtsfreien Zentrum zusammengeführt, sodass eine Art sternförmige Anordnung entsteht und die Richtung der Vektoren erhalten bleibt. Der „Kopf“ der Vektoren erhält ein einzigartiges, hypothetisches Gewicht. Für dieses Massesystem kann nun für jede beliebige Achse durch das Zentrum der sternförmigen Anordnung ein Trägheitsmoment errechnet werden. Der Achsenwinkel, der das minimale Trägheitsmoment erzeugt, ergibt den Konfusionswinkel und beträgt für Protanope beispielsweise ca. $+9,7^\circ$ (siehe rote Linie „Protan“ in Abbildung 2). Das Trägheitsmoment selbst ist Ausdruck der Schwere des begangenen Fehlers. Um das Trägheitsmoment nicht nur des Vektors im Konfusionswinkel, sondern aller 15 Massen rechnerisch zu erfassen (es soll ja die Gesamtfehlerschwere und nicht nur die Fehlerschwere einer einzelnen Käppchentransposition erfasst werden), führten die Autoren die sogenannten *Radii of Gyration* (Trägheitsradien) ein. Hiervon ausgehend gibt es vier Parameter, die das Ergebnis eines Probanden im Paneltest vollständig beschreiben. Der Streuungsindex (S-Index) ist ein Maß dafür, wie regelmäßig Veränderungen der Vektorrichtung auftreten. Tritt ein anarchisches Verteilungsmuster auf, so ist der S-Index relativ klein, da keine Orientierungsachse in der Käppchen-Anordnung dominiert. Hohe Indizes sprechen dagegen für eine starke Polarisierung, wie dies zum Beispiel bei dichromaten Betrachtern der Fall ist. Der Konfusionswinkel oder Trägheitswinkel (Angle of Inertia) gibt die Art des Fehlers an, wobei ein Protan-Winkel Werte größer als 0, ein Deutan-Winkel Werte kleiner als 0 und ein Tritan Winkel eher vertikale Winkelwerte annimmt (Abbildung 4) ³⁶. Der Konfusionsindex (C-Index) ist ein Ausdruck der über die 15 Massen gemittelten Länge der Konfusionsachse und beschreibt den Schweregrad des Gesamtfehlers. Eine perfekte Anordnung ergibt stets den Wert 1, weil das rechnerische Ergebnis immer gegenüber einer fehlerfreien

Käppchenanordnung normiert wird. Der Total Error Score (TES) beschreibt ebenfalls den Schweregrad des Gesamtfehlers, hat aber gegenüber dem C-Index den Nachteil einer schlechteren Auswertbarkeit (hier ergibt die perfekte Anordnung einen Wert von 11,416) und einer mangelnden Vergleichbarkeit mit anderen Anordnungstests. Aufgrund der differenziellen Berechnungsgrundlage des TES gegenüber dem C-Index, kann hier jedoch ein größerer Stellenwert bei anarchischen Käppchenanordnungen unterstellt werden.

Wichtig ist dabei zu bedenken: Der FM Hue-D15 (als verkürzte Version des FM HUE-100) beschreibt die Testung der Fähigkeit, Farben voneinander unterscheiden zu können. Diese Fähigkeit ist per se unabhängig von einer Farbfehlsichtigkeit. So können theoretisch farbfehlsichtige Probanden „bessere“ Werte in einem Farbanordnungstest erzielen, als Gesunde. Dennoch können mithilfe moderner Interpretationsverfahren wie dem Angle of Inertia oder durch konventionelle Betrachtung (wie ursprünglich durch Farnsworth postuliert) Rückschlüsse auf die Art einer Fehlsichtigkeit gezogen werden ¹.

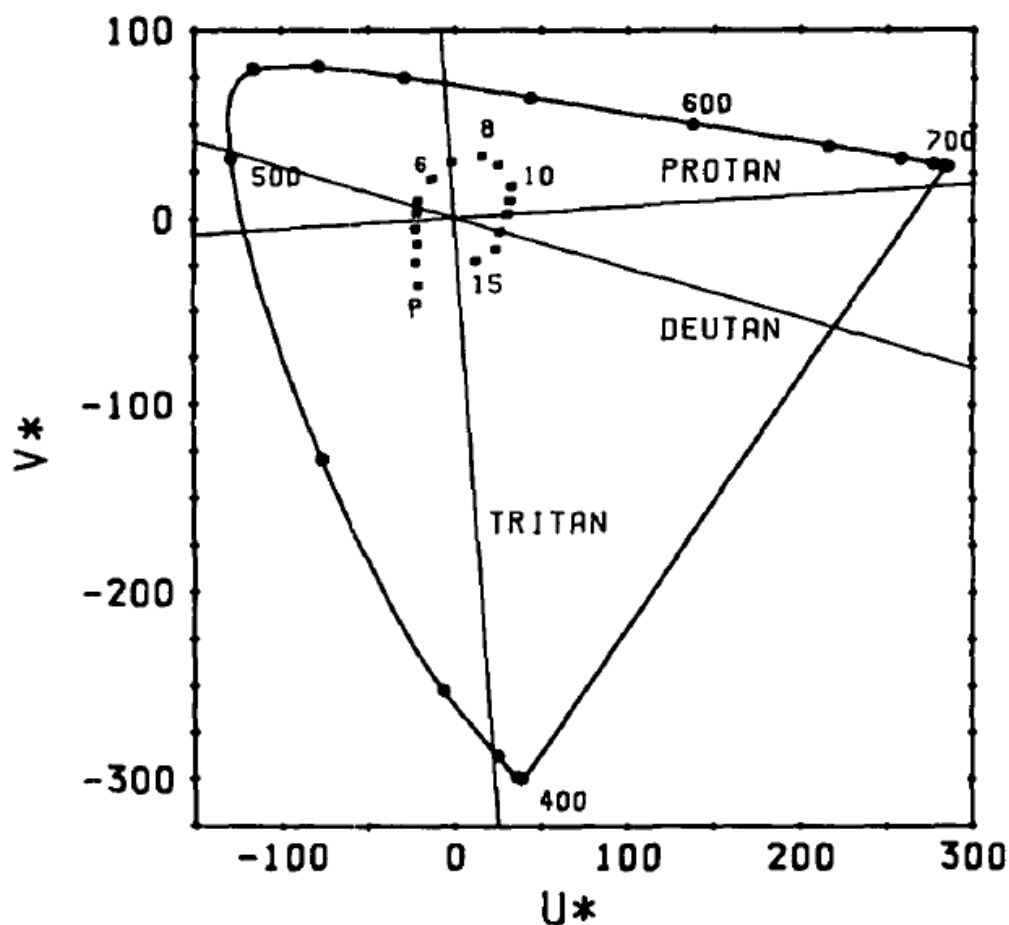


Abbildung 3: Farbmaßzahlen der Farbtöne des Farnsworth D-15 im 1976 CIELUV Farbsystem aus Vingrys und King-Smith 1988 ³⁶

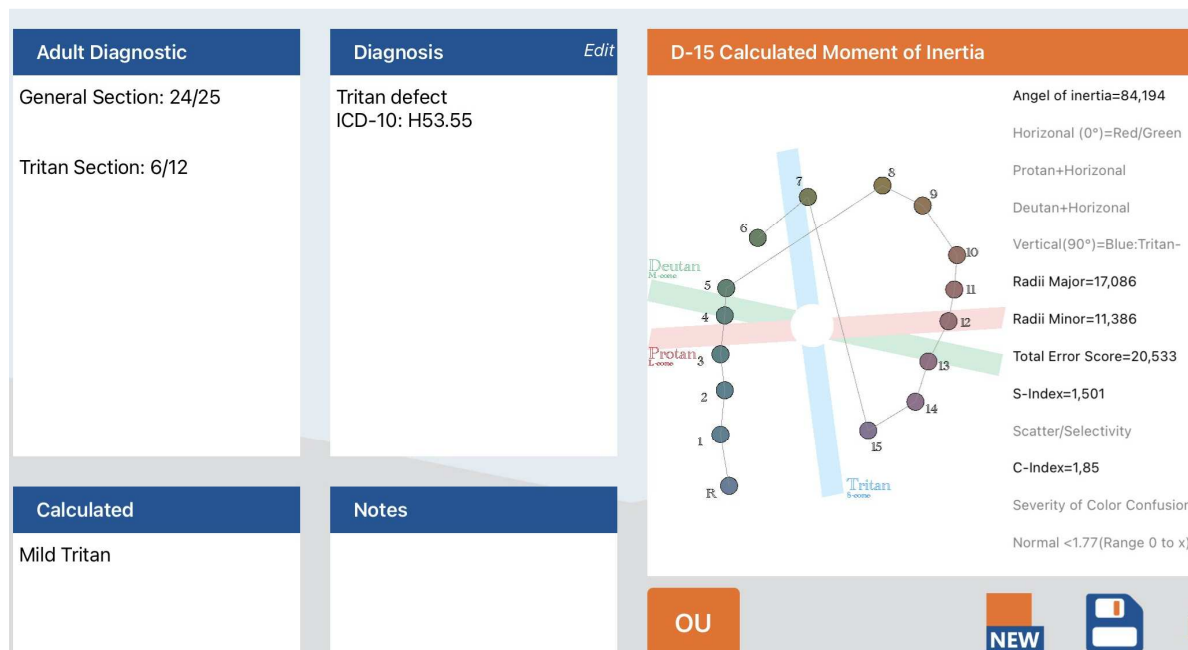


Abbildung 4: Ergebnisblatt des WCCVT am Beispiel eines Tritan Defekts; links befindet sich das Ergebnisblatt des WCCVT, das die Anzahl der korrekt identifizierten Farbtafeln in den Bereichen General und Tritan zeigt; rechts ist das Ergebnisblatt des WC-D15 zu sehen, dass die Kappenverschiebungen auf der Tritan-Konfusionsachse einschließlich der entsprechenden berechneten Fehlerparameter grafisch darstellt (aus Waggoner Color Vision Testing Software, LLC © (Rogers, USA)).

3.1.3 Farnsworth Munsell Hue 100

Beim FM Hue-100 handelt es sich, genau wie beim FM Hue-D15, um einen Farbanordnungstest zur Untersuchung der Farbunterscheidungsfähigkeit. Im Unterschied zum FM Hue-D15 müssen indes nicht 15, sondern 85 Farbkäppchen vom Betrachter in eine richtige Reihenfolge gebracht werden. Der Testaufbau besteht aus vier Reihen mit jeweils 21 bzw. 22 Farbkäppchen, die pro Reihe jeweils verschiedenen Variationen eines Farbtons abbilden. Am Anfang und Ende jeder Farbreihe gibt es jeweils fest fixierte Farbkäppchen, die als Anker dienen und den dazwischen zu vervollständigen Farbverlauf definieren ¹.

Die Auswertung kann ebenfalls nach der *Colour Difference Vector Analysis* nach Vingrys und King-Smith erfolgen, allerdings kann es hier aufgrund des differenziellen Testaufbaus und der unterschiedlichen Lage der Farbkäppchen im Farbraum zu Ergebnisverzerrungen kommen ³⁶. So besteht beim FM-100 beispielsweise aufgrund der Ankerkäppchen nie die Möglichkeit, diametrale Fehler zu begehen (das heißt Vektoren können nie den gesamten Farbkreis kreuzen), was zu einer Verringerung der Fehlerindices wie dem C-Index oder dem TES führt

³⁶. In der vorliegenden Untersuchung wurden lediglich die TES nach dem klassischen Bewertungsverfahren nach Farnsworth erhoben, da die verwendete Software keine anderen Ergebnisparameter ausgibt ³⁴. Dabei werden für jeden gemachten Fehler Fehlerpunkte vergeben. Einzelne wenige Käppchentranspositionen können direkt berechnet werden. Für eine 2-Käppchentransposition werden 4 Fehlerpunkte gezählt, für eine 3-Käppchentransposition 8 Fehlerpunkte. Liegen mehrere komplexere Transpositionen vor, erfolgt die Auswertung mithilfe einer grafischen Darstellung im Koordinatensystem (Abbildung 5), in dem zunächst jedem Käppchen unmittelbar ein Score zugeordnet werden kann. Der Score für ein Käppchen ist dabei die Summe der Differenzen zwischen einem Farbkäppchen und den angrenzenden Farbkäppchen. Für eine korrekte Anordnung der Farbkäppchen, beispielhaft 21-22-23-24-25, ergibt sich somit für Käppchen Nr. 23 ein Score von 2. Für die 2-Käppchentransposition 21-23-22-24-25 ergeben sich automatisch 2 Fehler und damit ein Score von 6. Zur Berechnung des TES werden nun von jedem Score 2 Punkte subtrahiert (mit dem Effekt, dass eine perfekte Anordnung einen TES von 0 ergibt bzw. eine 2 - Käppchentransposition einen TES von 4 ergibt) und dann alle Scores miteinander summiert ^{1,34}.

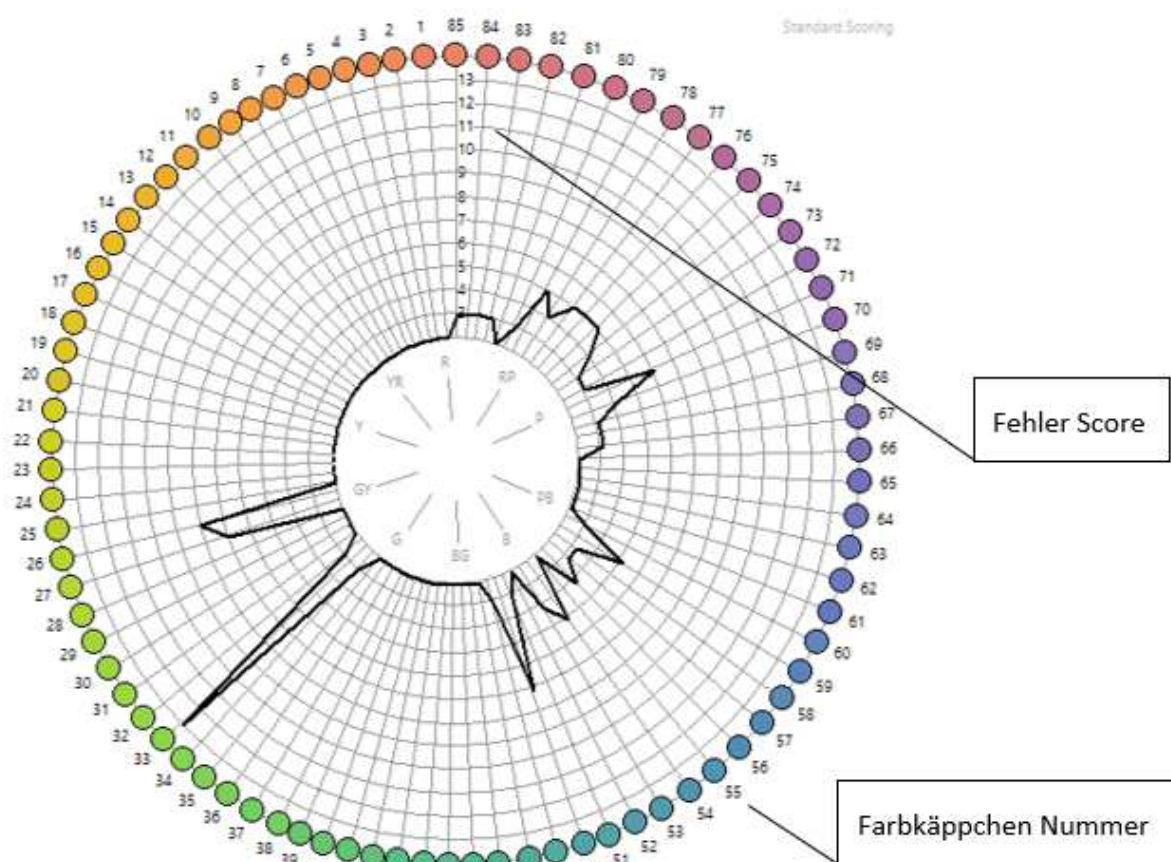


Abbildung 5: Klassisches Bewertungsverfahren des FM-HUE 100 nach Farnsworth (modifiziert aus dem Farnsworth-Munsell 100 Hue Test Scoring Tool (Munsell Color Services Laboratory, New Windsor NY ©))

3.2 Studienumgebung

3.2.1 Versuchsgruppenbildung

3.2.1.1 Teil 1

N=54 gesunde Probanden wurden über verschiedene Kanäle (Aushänge, Rundmails etc.) rekrutiert und nach dem Zufallsprinzip in fünf verschiedene Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe wurde definiert durch die Parameter Expositionszeit gegenüber hypobarer Hypoxie, simulierter Höhe und Okularität (mono- oder binokulares Sehen):

- Kontrollgruppe binokular (n=12, Bi/GC)
- Kontrollgruppe monokular (n=11, Mo/GC)
- 10.000 ft, 60 Minuten, monokular (n=10, Mo/60/10.000)
- 15.000 ft, 15 Minuten, binokular (n=11, Bi/15/15.000)
- 15.000 ft, 60 Minuten, monokular (n=10, Mo/60/15.000)

3.2.1.2 Teil 2

Die Rekrutierung von N=23 Probanden erfolgte analog zu Teil 1. Es erfolgte eine Einteilung in zwei Gruppen in Abhängigkeit des angewendeten Testverfahrens:

- Analog monokular (n=12, A/Mo)
- Digital monokular (n=11, D/Mo)

Die Gruppe D/Mo entsprach der Kohorte Mo/GC aus Teil 1. Anders als in Teil 1 der Studie wurden hierbei alle Versuche monokular durchgeführt.

3.2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Zu den Bedingungen für eine Studienteilnahme zählten die freiwillige Teilnahme, Volljährigkeit über 18 Jahre, hinreichende Sprachkenntnisse in Englisch oder Deutsch sowie die Fähigkeit das Einwilligungsfomular zu lesen, zu verstehen und zu unterschreiben und den Anweisungen des Studienleiters während des Experiments Folge zu leisten. Studienteilnehmer, die an kardiovaskulären, pulmonalen, neurologischen oder Hals-Nasen-Ohren-Erkrankungen litten, wurden von vornherein von der Studie ausgeschlossen. Das Gleiche galt für Schwangere, Personen mit Klaustrophobie sowie Personen, die unter akuten Erkältungssymptomen litten (Abbildung 6) ¹.

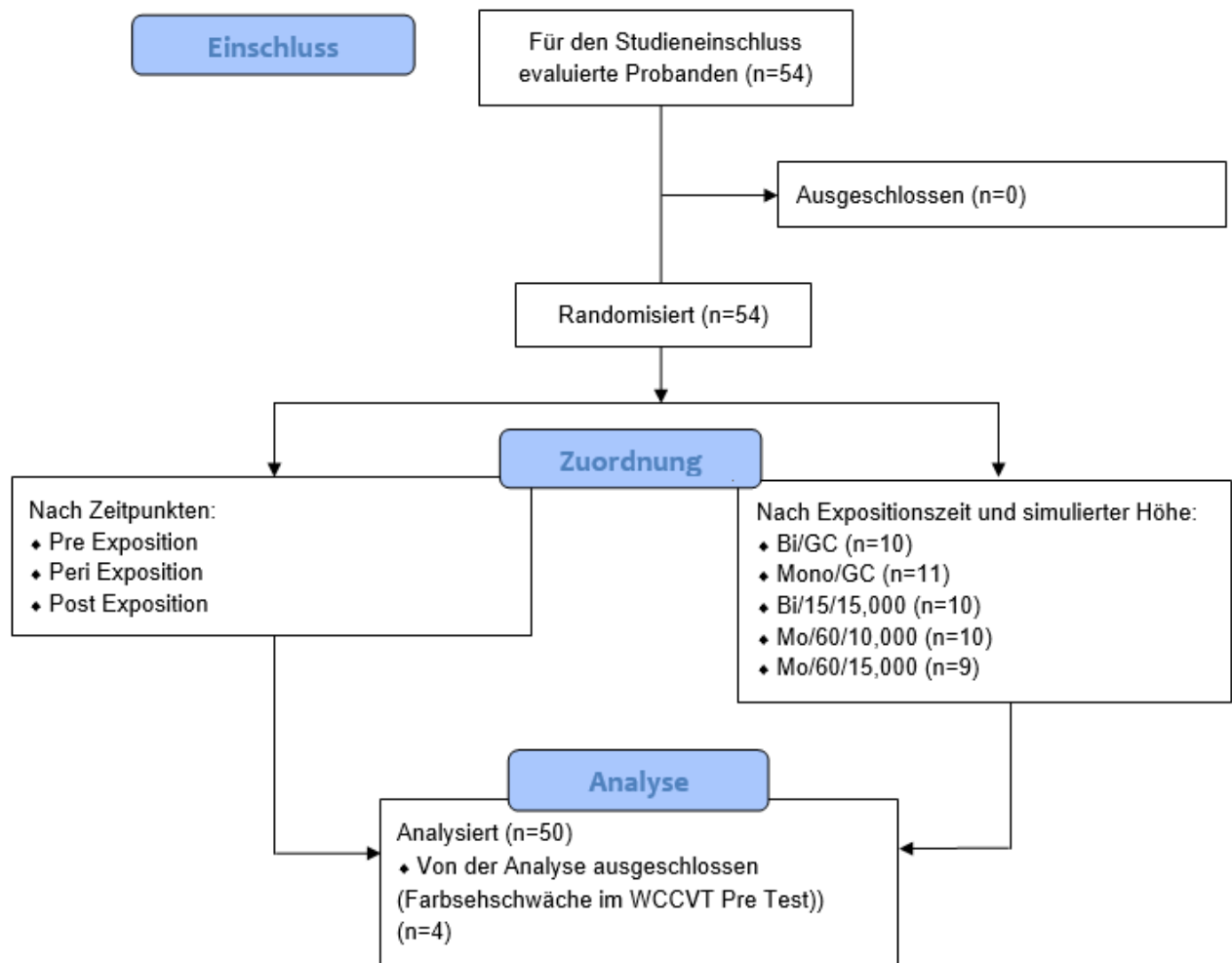


Abbildung 6: Consort Flussdiagramm – Studiendesign Teil 1

3.2.3 Druckkammerprofil und Versuchsaufbau

Das Tragen einer Brille war zu jeder Zeit gestattet, was einerseits eine optimale Sehschärfe erlaubte, und andererseits eine refraktometrische Untersuchung im Vorfeld der Versuchsdurchführung obsolet machte. Für monokulare Farbsehtestungen wurde das nicht verwendete Auge mittels einer Augenklappe bedeckt. Um den Störfaktor (Confounder) einer möglichen vorbestehenden Sehschärfenverminderung weiter zu reduzieren, durften sich die Probanden im Vorfeld für ein Auge entscheiden und sollten sich dabei stets für das „subjektiv bessere Auge“ entscheiden. Alle „digitalen“ Testreihen fanden unter konstanten Bedingungen bei einer Beleuchtungsstärke von 4 lx statt, um Reflexionen auf dem Display zu vermeiden ¹.

3.2.3.1 Teil 1

Der Versuchsaufbau wurde mit Hinblick auf den zeitlichen Bezug zur Exposition gegenüber hypobarer Hypoxie in die drei Phasen Pre, Peri und Post eingeteilt. In den zwei

Kontrollgruppen Mo/GC und Bi/GC erfolgte keine Druckänderung. Diese Messungen wurden dennoch in der Druckkammer und dreimal in Folge unter unveränderten Bedingungen durchgeführt, um vergleichbare Testbedingungen zu gewährleisten. In den Expositionsgruppen Mo/60/10.000, Mo/60/15.000 und Bi/15/15.000 wurden die Farbsehtests vor Exposition (Pre, keine Hypoxie), während der Exposition (Peri, induzierte Hypoxie auf der jeweiligen simulierten Höhe) und nach der Exposition (Post, keine Hypoxie) durchgeführt. Alle Phasen wurden direkt nacheinander durchlaufen, um eine angemessene Simulation der Flugphasen zu gewährleisten.

Die Peri-Phase der Expositionsgruppen dauerte exakt 15 (Bi/15/15.000) bzw. 60 (Mo/60/10.000, Mo/60/15.000) Minuten. Alle Probanden wurden zu jeder Zeit mit einem Pulsoximeter (pulox-Po-100-solo, © Novidion GmbH, Köln, Deutschland) auf die Fingerkuppe Index Fingers überwacht und die erfassten SpO₂ (Sauerstoffsättigungswerte) dokumentiert. Die Druckkammer (HAUX, Karlsbad, Deutschland, für eine Person zugänglich und mit automatischem Druckprofil betrieben) befand sich in einer Höhe von circa 387 ft über dem Meeresspiegel (circa 1013 hPa). Das automatische Druckprofil regelte die Druckverhältnisse des gesamten simulierten Fluges, inklusive Start- und Endpunkt. Der Kontrolldruck ergab sich aus dem Umgebungsdruck bei geschlossener Kammer ohne laufende automatische Druckregulation. Die Bedingungen in der Druckkammer, im Hinblick auf Innentemperatur, Luftfeuchtigkeit und Atemgaszusammensetzung, wurden so angepasst, dass sie den Parametern des umgebenden Raumes entsprachen. Die Kommunikation mit den Probanden erfolgte über die Gegensprechanlage der Druckkammer. Blickkontakt zu den Probanden war jederzeit durch eines von zwei Fenstern der Druckkammer möglich, wenngleich diese zur Vermeidung von Reflexionen im Tablet-Display mit einer Lichtblende bedeckt worden waren.

Die simulierten Höhen von 10.000 ft und 15.000 ft entsprachen einem atmosphärischen Druck von 696,9 hPa bzw. 571,87 hPa. Der simulierte Auf- und Abstieg dauerte für jede der beiden Expositionsgruppen fünf Minuten. Die Druckdifferenz betrug demgemäß 85,6 hPa/Minute bzw. 63,3 hPa/Minute (Abbildung 7) ¹.

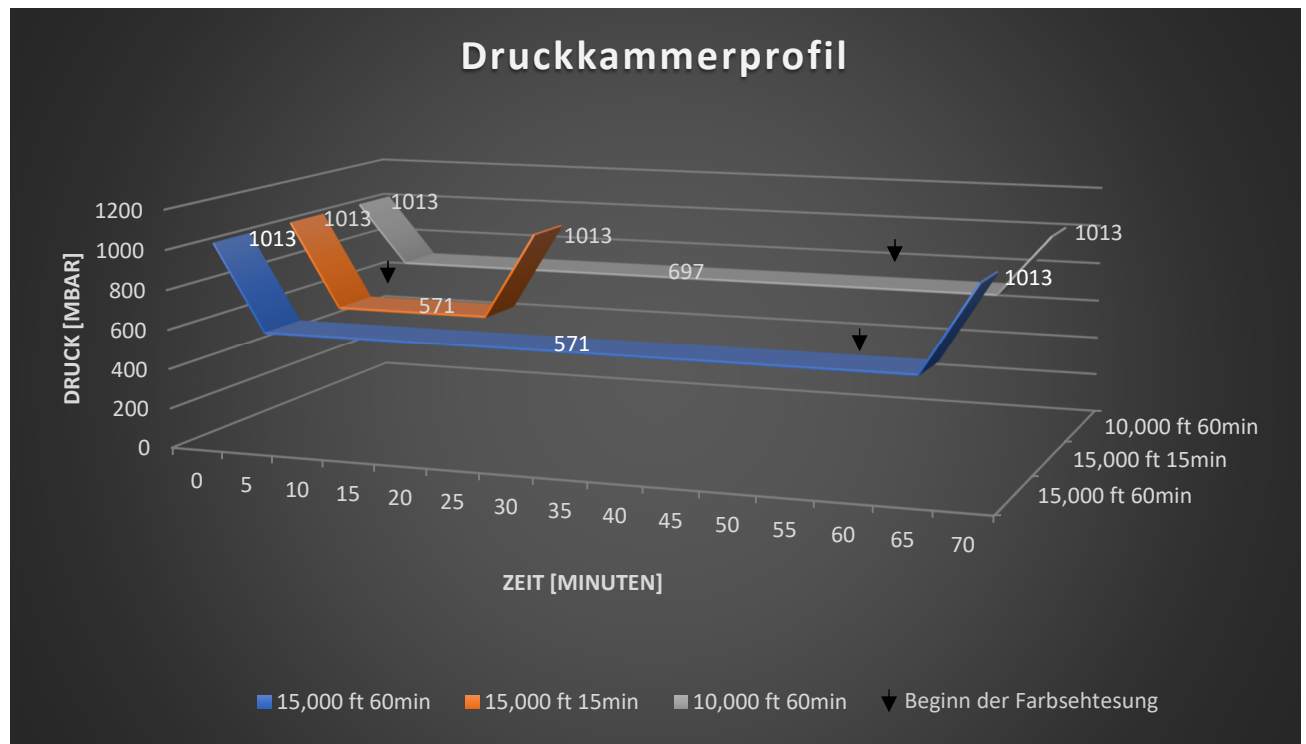


Abbildung 7: Umgebungsdruckbedingungen der drei verschiedenen Interventionsgruppen im Zeitverlauf; blau: 15,000 ft, 60 min, monokular; orange: 15,000 ft, 15 min, binokular; grau: 10,000 ft, 15 min, monokular; der schwarze Pfeil markiert den Beginn der Farbsehtestung, jeweils am Ende des simulierten Fluges

3.2.3.2 Teil 2

Die Anwendung des analogen FM Hue-100 sollte stets unter standardisierten Lichtbedingungen erfolgen. Farnsworth empfahl hierfür Normlicht der Kategorie C (heute D65) oder direktes Tageslicht, mit einer Lichttemperatur von 6740° Kelvin und einer Beleuchtungsstärke von 25 Foot Candle (entspricht 269 lx). Künstliches Raumlicht soll ausgeschaltet werden, bzw. der Anwender entsprechend abgeschirmt werden. Zudem empfahl Farnsworth einen Lichteinfallswinkel auf die Testapparatur von 90° und einen Betrachtungswinkel zwischen Anwender und Farbkäppchen von 60°.

Allen diesen Anforderungen wurde in der vorliegenden Studie Rechnung getragen. Die geforderte Tageslichtsituation wurde durch die Anwendung einer durch die Autoren konstruierten Tageslichtlampe erreicht. Diese umfasste zwei Tageslichtleuchtstoffröhren mit einer Farbtemperatur von 6500 K und einem Farbwiedergabeindex von 90 bis 95. Um eine gleichmäßige Ausleuchtung des Testgebiets zu gewährleisten, wurden Streufolien um die Leuchtstoffröhren angebracht. Zur Vermeidung von Streulicht wurden Kollimatorfolien um die Leuchtstoffröhren herum installiert. Die Dimmung auf eine Beleuchtungsstärke von 450 bis

500 lx erfolgte mittels neutral-Spektrum Dimmfolien, um Änderungen des Farbspektrums durch elektronische Dimmung vorzubeugen (Abbildung 8) ¹.



Abbildung 8: Testaufbau Teil 2; Tageslichtlampe mit einer D65 Leuchtstoffröhre, Kollimatorfolie und Dimmfolie; FM Hue-100 Farbkäppchen

3.3 Studiendurchführung

3.3.1 Teil 1

Alle Probanden wurden mit dem Waggoner Computerized Color Vision Test (WCCVT) und dem Waggoner D15 (WC-D15) (Waggoner Color Vision Testing, LLC © (Rogers, USA)) auf ihre Farbsehfähigkeit hin getestet.

Für das Screening wurden den Probanden zunächst 25 Farbtafeln vorgelegt, auf denen Zahlen vor einem farbigen Hintergrund richtig identifiziert werden mussten (General Section, ähnlich zu Ishihara-Farbtafeln). Danach folgte ein Abschnitt mit 12 Farbpanels zur expliziten Prüfung der Tritan-Achse (Tritan Section). Ab einer bestimmten Fehlerzahl im Screening-Teil erfolgte automatisch eine dritte (Deutan) und vierte (Protan) Sektion zur weiteren Spezifizierung der Farbfehlsichtigkeit. Die Anzahl der richtig identifizierten Farbtafeln konnte dann für die

statistische Auswertung herangezogen werden. Die Waggoner Software leitet nach erfolgreichem Abschluss des WCCVT automatisch zur WC-D15 über, sodass dieser direkt und ohne Eingreifen des Versuchsleiters durch den Probanden durchgeführt werden kann.

Im Falle der monokularen Gruppen wurden beide Augen nacheinander von der Software getestet. Die Ergebnisse wurden später einzeln ausgewertet und, falls keine signifikanten Unterschiede festgestellt wurden, für die statistische Analyse gemittelt (Endpunkte siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Endpunkte des Studiendesigns von Teil 1

	Studiengruppe	WCCVT	WC-D15
Evaluation der Farbsehfähigkeit jeweils pre- peri- und post hypobarer Hypoxie; monokular*/binokular**	Mo/60/10,000, Bi/15/15,000, Mo/60/15,000	Anzahl der richtig identifizierten Farbtafeln	S-Index, C-Index, Angle of Inertia, TES
Evaluation der Farbsehfähigkeit ohne Exposition gegenüber hypo- barer Hypoxie; monokular*/binokular**	Bi/GC, Mo/GC	Anzahl der richtig identifizierten Farbtafeln	S-Index, C-Index, Angle of Inertia, TES

Anmerkungen:

* für die Studienarme "15.000 ft, 60 min, monokular", "10.000 ft, 60 min, monokular" und "Kontrollgruppe monokular" wurden die Farbsehtests nur monokular durchgeführt

** für die Studienarme "15.000 ft, 15 min, binokular" und "Kontrollgruppe binokular" wurden die Farbsehtests nur binokular durchgeführt

*** Die Farbsehtestung wurde dreimal hintereinander ohne Änderung der Umgebungsbedingungen durchgeführt, um die Vergleichbarkeit mit den Interventionsgruppen zu gewährleisten.

Probanden, bei denen zum Zeitpunkt Pre (also ohne Hypoxie Exposition) bereits eine Farbsehschwäche durch den WCCVT festgestellt wurde, wurden von der Analyse ausgeschlossen (Abbildung 6).

Die Waggoner Software wurde auf einem iPad Air 2019 (10,5 Zoll) (Apple®, Cupertino, USA) mit dem Betriebssystem IOS 12.3 und den empfohlenen Einstellungen (z. B. True Tone deaktiviert, 50 % Displayhelligkeit, Entfernung Auge-Display 60 bis 76 cm) ausgeführt ¹.

3.3.2 Teil 2

Die digitale Farbsehtestung erfolgte durch die App *FM100 Hue Test* aus dem iOS – App-Store (Apple®, Cupertino, USA). Als Endgerät wurde ein iPad Air analog zu Teil 1 verwendet. Die analoge Farbsehtestung erfolgte mithilfe eines FM Hue-100 aus dem Untersuchungsmittelportfolio der Klinik für Ophthalmologie des Universitätsklinikums Köln (AöR).

3.4 Statistische Auswertung

3.4.1 Teil 1

Die statistische Auswertung aller Datensätze erfolgte mithilfe von SPSS (IBM® Armonk, New York, USA). Die drei Zeitpunkte in den Kontrollgruppen Bi/GC und Mo/GC sind mathematisch gesehen drei Wiederholungen. Daher wurden die drei Werte jeweils gemittelt. Bei der Durchführung einer monokularen Testung beginnt die Waggoner Software stets mit dem linken Auge und testet danach das rechte Auge. Hierbei lagen zwei abhängige Stichproben vor, wobei die abhängige Variable (Ergebnisse im WCCVT) intervallskaliert war. Um einen möglichen Lerneffekt zwischen der hintereinander folgenden Testung des linken und des rechten Auges aufzudecken, wurde jeweils ein gepaarter T-Test durchgeführt. Vergleiche zwischen den Ergebnissen zweier Studiengruppen wurden mittels Mann-Whitney-U Test analysiert, da hier die Voraussetzungen für parametrische Verfahren bei zum Teil nur ordinalskalierten abhängigen Variablen (z.B. TES) und kleiner Stichprobe nicht erfüllt waren. Für den Vergleich zwischen den Zeitpunkten (Pre, Peri und Post) innerhalb einer Gruppe fand bei mehr als zwei Stichproben der Friedman Test Anwendung. Eine einfaktorielle Varianzanalyse wurde bei Vorliegen nicht intervallskalierter Ergebniswerte der abhängigen Variable ausgeschlossen. Im Falle signifikanter Ergebnisse im Friedman-Test, wurde der Vergleich der entsprechenden Paare zwischen den Kohorten mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt, da die verschiedenen Messwertpaare unabhängig voneinander waren (tatsächlich trat dieser Fall jedoch nicht ein) (Tabelle 2). Darüber hinaus wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um eine mögliche Korrelation zwischen den

Testergebnissen und den SpO₂-Sättigungswerten für die Expositionsgruppen während der Peri-Periode zu ermitteln.

Ab einem p-Wert gleich- oder kleiner 0,05 wurde ein Ergebnis als signifikant gewertet ¹.

Tabelle 2: Signifikanztestungen aus Teil 1

Untersuchungsgegenstand	Vergleich	Endpunkt	Statistischer Test
Farbsehfähigkeit – WCCVT	Vergleich zwischen zwei Studiengruppen für einen bestimmten Zeitpunkt, z.B.: Mo/60/10,000 Peri versus Mo/60/15,000 Peri	Anzahl richtig identifizierter Farbtafeln	Mann - Whitney – U - Test
	Vergleich zwischen zwei Zeitpunkten innerhalb einer Studiengruppe, z.B.: Mo/60/10,000 Pre versus Mo/60/10,000 Peri		Friedman-Test
	Vergleich zwischen linkem und rechtem Auge innerhalb einer Studiengruppe, z.B.: Mo/60/10,000 Pre linkes Auge versus Mo/60/10,000 Pre rechtes Auge		t-Test

	Vergleich zwischen dem Testergebnis des Zeitpunkts Peri und der SpO ₂	Anzahl richtig identifizierter Farbtafeln und SpO ₂	Lineare Regression
Farbunterscheidungsfähigkeit – WC-D15	Vergleich zwischen zwei Studiengruppen für einen bestimmten Zeitpunkt, z.B.: Mo/60/10,000 Pre versus Mo/60/15,000 Pre	S-Index, C-Index	Mann-Whitney-U-Test
	Vergleich zwischen zwei Zeitpunkten innerhalb einer Studiengruppe, z.B.: Mo/60/10,000 Pre versus Mo/60/10,000 Peri		Friedman-Test
	Vergleich zwischen linkem und rechtem Auge innerhalb einer Studiengruppe, z.B.: Mo/60/10,000 Pre linkes Auge versus Mo/60/10,000 Pre rechtes Auge		t-Test
	Vergleich zwischen dem Testergebnis des	C-Index	Lineare Regression

	Zeitpunkts Peri and der SpO ₂		
--	---	--	--

Anmerkungen: Aufgeführt sind statistische Tests, die für die statistische Analyse der einzelnen Vergleiche auf der Grundlage der geforderten Testvoraussetzungen herangezogen worden sind.

Die Testung erfolgte zur Prüfung dreier komplexer direktonaler Alternativhypothesen. Dafür wurden die unabhängigen Variablen „simulierte Höhe“, „Expositionszeit“ und „Augenseite“ variiert und der Effekt auf die abhängigen Variablen „WCCVT Testergebnisse“ und „WC-D15 Testergebnisse“ ermittelt. Die Alternativhypothesen lauten:

- *Eine Exposition gegenüber einer hypobaren Hypoxie äquivalent zu einer Höhe von 10,000 ft oder 15,000 ft führt zu einer signifikanten Verschlechterung der Farbsehfähigkeit im Sinne eines vergrößerten Farbverwechslungsbereichs (Testung durch den WCCVT) und einer Verringerung der Fähigkeit, Farben richtig voneinander abgrenzen und entlang eines Farbverlaufs sortieren zu können (Testung durch den WC-D15).*
- *Eine Erhöhung der Expositionszeit gegenüber hypobarer Hypoxie führt zu einer signifikanten Verstärkung der Farbsehverschlechterung im Sinne eines vergrößerten Farbverwechslungsbereichs (Testung durch den WCCVT) und einer Verringerung der Fähigkeit, Farben richtig voneinander abgrenzen und entlang eines Farbverlaufs sortieren zu können (Testung durch den WC-D15).*
- *Die Verschlechterung des Farbsehvermögens in einer hypobaren hypoxischen Umgebung unterscheidet sich signifikant, abhängig davon, welche Augenseite getestet wird.*

Die korrespondierenden Nullhypothesen besagen, dass es keinen statistischen Unterschied zwischen den Gruppen auf der Grundlage der angegebenen Forschungshypothesen gibt ¹.

3.4.2 Teil 2

Die statistische Analyse erfolgte mithilfe von SPSS (IBM® Armonk, New York, USA). Bei den erhobenen TES Werten handelte es sich um eine ordinalskalierte Variable. Bei kleiner Stichprobe und unabhängigen Stichproben wurde zur Auswertung der Mann-Whitney-U-Test herangezogen. Die Testung erfolgte zur Prüfung einer nicht direktonalen Alternativhypothese.

Dafür wurde die unabhängige Variable „Art (digital versus analog) des FM HUE-100“ variiert und der Effekt auf die abhängige Variable „FM HUE-100 Testergebnis“ ermittelt.

Die Alternativhypothese lautet: Die Testergebnisse im FM HUE-100 unterscheiden sich signifikant voneinander, abhängig davon, ob der Test auf einem digitalen oder einem analogen Medium durchgeführt wird.

Die korrespondierende Nullhypothese besagt, dass es keinen statistischen Unterschied zwischen den Gruppen auf der Grundlage der angegebenen Forschungshypothese gibt ¹

4. Ergebnisse

Die Ziele der zwei vorliegenden Studien waren einerseits, unter Zuhilfenahme von Farbtests und einer Druckkammerumgebung, Schwellenwerte zu ermitteln, ab deren eine flugmedizinisch relevante Farbsehveränderung unter hypobarer Hypoxie auftritt. Zum anderen sollte anhand eines ausgewählten Beispiels zu einer Einschätzung der Güte digitaler Online-Tools zur Farbsehtestung gelangt werden. Daraus sollte eine Empfehlung für den Gebrauch durch Flugpersonal abgeleitet werden.

4.1 Teil 1

4.1.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie konnte keine Veränderung des Farbsehvermögens im WCCVT oder der Farbunterscheidungsfähigkeit im WC-D15 über einen Expositionszeitraum von bis zu 60 Minuten und einer simulierten Flughöhe von bis zu 10.000 ft nachgewiesen werden. Bei einer simulierten Flughöhe von 15.000 ft über eine Expositionsdauer von 60 Minuten zeigten sich positive Hinweise auf eine Verschlechterung der Farbsehfähigkeit im Sinne eines vergrößerten Farbverwechslungsbereichs. Allerdings waren die Ergebnisse im entscheidenden Vergleich zwischen den Zeitpunkten innerhalb der jeweiligen Expositionsgruppe nicht signifikant ¹.

4.1.2 Demografie und Studienpopulation

Vier Probanden wurden aufgrund einer Farbfehlsichtigkeit im WCCVT Pre-Test aus der Studie ausgeschlossen. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 29 Jahre, 63 % waren männlich und 37 % weiblich. Es wurden insgesamt 240 Farbsehtestungen durch 50 Probanden durchgeführt. In den monokularen Kohorten konnten die Ergebnisse durchweg zwischen den Augenseiten gemittelt werden, da der gepaarte t-Test für keinen der jeweiligen Vergleiche signifikante Unterschiede ergab ¹.

4.1.3 Testergebnisse

Die Probanden der Kohorte Bi/GC identifizierten in der WCCVT General Section durchschnittlich 24,4 Farbtafeln und in der Tritan Section 12 Farbtafeln korrekt. Der durchschnittliche C-Index betrug 1,02. Nur zwei Probanden erreichten in drei aufeinanderfolgenden Testungen im WC-D15 keine Fehlerfreiheit. Dabei wurden ausschließlich Kappentranspositionen auf der Tritan-Achse ($67,6^\circ < \text{Trägheitswinkel} < 76^\circ$) mit einem mittleren S-Index von 1,59 und einem niedrigen TES ($12,3 < \text{TES} < 13,9$) gefunden. Die mittlere SpO₂ betrug 98 %, wobei die Messung bei zwei Probanden fehlerhaft war und folglich nicht erfasst werden konnte.

Probanden der Kohorte Bi/15/15.000 identifizierten in der WCCVT General Section im Durchschnitt 24,4 (Pre), 24,6 (Peri) und 24,8 Farbpanels richtig. In der WCCVT Tritan Section und dem WC-D15 erzielten alle Probanden Fehlerfreiheit. Der Vergleich zwischen Bi/GC und Bi/15/15.000 konnte für keine der drei Testmethoden, die über die drei zeitlichen Phasen eines simulierten Fluges durchgeführt wurden, einen signifikanten Unterschied ermitteln. Die mittlere SpO₂ Peri betrug 75,4 %.

Probanden der Kohorte Mono/GC erreichten in den Sektionen WCCVT General und Tritan durchschnittlich 24,3 respektive 11,8 richtig identifizierte Farbpanels. Der mittlere C-Index lag bei 1. Der Vergleich zwischen den beiden GC-Gruppen ergab unabhängig der angewandten Testmethoden keine signifikanten Unterschiede. Die mittlere SpO₂ betrug 97,7 %.

In der Studiengruppe Mo/60/10.000 fanden sich mittlere Werte in der WCCVT General Section von 24,3 (Prä), 24,3 (Peri) und 24,4 (Post) sowie von 11,8 (Prä), 11,9 (Peri) und 11,8 (Post) in der WCCVT Tritan Section. Die mittleren C-Indizes betrugen 1,02 (Pre), 1,01 (Peri) und 1 (Post), wobei nur ein Proband keine Fehlerfreiheit erreichte. Dabei wurden Kappentranspositionen auf der Tritan- und Deutan-Achse ($57,8^\circ < \text{Trägheitswinkel} < 67,4^\circ$) mit einem mittleren S-Index von 1,62 und einem niedrigen TES ($12,4 < \text{TES} < 13,8$) beobachtet. Die mittlere SpO₂ Peri betrug 87,6 %. Im Vergleich zwischen Mo/60/10.000 und Mo/GC zeigte sich kein signifikanter Unterschied, unabhängig der verwendeten Testmethode oder Expositionsphase.

Eine relevante Verschlechterung der Testergebnisse gegenüber der Kontrollgruppe konnte in der Kohorte Mo/60/15.000 eruiert werden. Die mittleren Testwerte der WCCVT General Section lagen bei 23,9 (Prä), 23,5 (Peri) und 24,1 (Post) und die der WCCVT Tritan Section bei 11,67 (Prä), 12 (Peri) und 11,78 (Post). Die mittleren C-Indizes lagen bei 1,1 (Pre), 1,07 (Peri) und 1,01 (Post), wobei drei Probanden keine Fehlerfreiheit erreichten. Dabei wurden die Farbkäppchen willkürlich auf der Tritan- und Deutan-Achse ($-75,9^\circ < \text{Trägheitswinkel} < 79^\circ$) mit einem mittleren S-Index von 1,61 und mittleren TES ($12,4 < \text{TES} < 20$) Werten transponiert. Die mittlere SpO₂ Peri betrug 75,4 %. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,025$) zwischen Mo/60/15.000 und Mo/GC in der General Section des WCCVT in der Expositionsphase Peri (Abbildung 9).

Anschließend wurden die Zeitpunkte innerhalb der Kohorten miteinander verglichen. Hier wurden in keiner der Gruppen relevante, signifikante Unterschiede festgestellt. Die größten zentralen Tendenzen zwischen den Zeitpunkten wurden jedoch bei Mo/60/15.000 gefunden (Abbildung 10). Hier fand sich ein signifikanter Unterschied in der Tritan Testung, allerdings erreichten die Probanden zum Zeitpunkt Peri allesamt Fehlerfreiheit, sodass die gemachte Beobachtung nicht durch die Intervention begründet sein kann.

Schließlich wurden die beiden monokularen Expositionsgruppen verglichen, um einen möglichen Effekt der Höhe bei gleichen Expositionszeitpunkten zu untersuchen. Hier wurde

ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Mo/60/10.000 und Mo/60/15.00 in der WCCVT General Section zum Zeitpunkt Peri gefunden ($p=0,035$, Abbildung 11). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Augen zum Zeitpunkt Pre in den Expositionsgruppen bzw. zwischen den drei Zeitpunkten in den Kontrollgruppen gefunden werden. Das Gleiche galt für Bi/GC zwischen allen drei Zeitpunkten (Tabelle 4). Die lineare Regressionsanalyse konnte keine Korrelation zwischen den Testergebnissen und der SpO₂-Sättigung bei den Testpersonen in den Expositionsgruppen feststellen (Tabelle 5). Keine der drei Nullhypothesen konnte verworfen werden ¹.

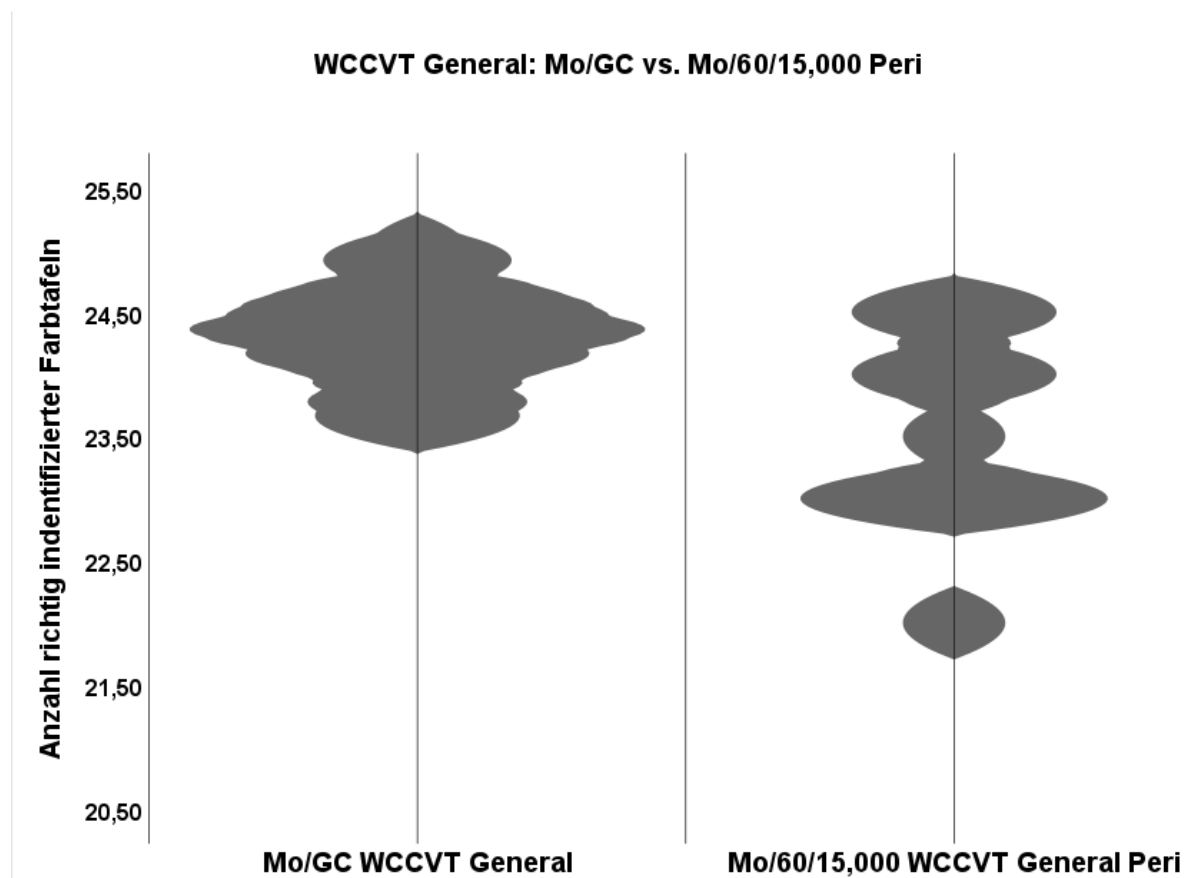


Abbildung 9: WCCVT General - Vergleich zwischen Mo/GC und Mo/60/15.000 zum Zeitpunkt Peri; Violinplot, der die zentrale Tendenz zwischen Mo/GC WCCVT General und Mo/60/15.000 WCCVT General Peri zeigt; der Unterschied war signifikant ($p=0,025$, siehe Tabelle 4); die Anzahl der richtig identifizierten Farbtafeln wurde in den monokularen Gruppen zwischen dem linken und dem rechten gemittelt; der maximal zu erreichende Ergebniswert war 25; der Violinplot basiert auf einer Kernel-Dichte-Schätzung, wodurch tatsächliche Maxima und Minima nicht visualisiert werden, da die graphische Darstellung die zugrundeliegende Wahrscheinlichkeitsdichte approximiert und glättet

Tabelle 3: Testergebnisse aus Teil 1

Expositions- gruppe	Mittelwerte von WCCVT (Standardabweichung, SD)		Werte von WC-D15 (SD)		Mittelwerte von SpO2 (SD)	
	General	Tritan	C-Index	TES		
Bi/GC	24.4 (0.93)		12 (0)	1.02 (0.06)	12.3<TES<13.9 (0.43)	98.1 (0.83)
Mo/GC	24.3 (0.80)		11.8 (0.58)	1 (0)	11.416 (0)	97.7 (1.02)
Bi/15/15,000	Pre	24.4 (0.096)	12 (0)	1 (0)	11.416 (0)	97.9 (1.2)
		24.6 (0.70)	12 (0)	1 (0)	11.416 (0)	75.5 (4.07)
	Post	24.8 (0.44)	12 (0)	1 (0)	11.416 (0)	98.2 (0.63)
Mo/60/10,000	Pre	24.3 (1,21)	11.8 (0.44)	1.02 (0.07)	11.416<TES<13.82 (0.57)	97.8 (0.42)
		24.3 (1.21)	11.9 (0.37)	1.01 (0.03)	11.416<TES<12.45 (0.23)	87.2 (2.7)
	Post	24.4 (0.88)	11.8 (0.44)	1 (0)	11.416 (0)	98.1 (0.88)
Mo/60/15,000	Pre	23.9 (1.06)	11.65 (0.49)	1.10 (0.22)	11.416<TES<20.045 (2.12)	97.67 (1)
		23.5 (1.34)	12 (0)	1.07 (0.15)	11.416<TES<16.125 (1.27)	75.44 (3.47)
	Post	24.1	11.78	1.02	11.416<TES<12.39	98.22

		(1.47)	(0.43)	(0.07)	(0.31)	(0.67)
--	--	--------	--------	--------	--------	--------

Anmerkungen: Der maximal erreichbare Ergebniswert im WCCVT betrug 25; die Anzahl der richtig identifizierten Farbtafeln wurde in den monokularen Gruppen zwischen dem linken und dem rechten gemittelt, die Normwerte für den WC-D15 lauten: C-Index: 1, TES: 11,416

Tabelle 4: p-Werte aller Signifikanztestungen aus Teil 1

Vergleich	Zeitpunkt	p-Werte WCCVT		p-Werte WC-D15 C-Index
		General	Tritan	
Bi/GC vs. Mo/GC	Über alle Zeitpunkte gemittelt	0,557	0.173	0.468
Bi/GC vs. Bi/15/15.000	Pre	0.756	0.512	0,756
	Peri	0.468	0.341	0,468
	Post	0.152	1	0,796
Mo/GC vs. Mo/60/10.000	Pre	0.512	1	0.71
	Peri	0.426	0.61	0.71
	Post	0.436	1	1
Mo/GC vs. Mo/60/15.000	Pre	0.331	0.656	0.23
	Peri	0.025	0.175	0.095
	Post	0.766	0.766	0.71
Mo/60/10.000 vs. Mo/60/15.000	Pre	0.315	0.661	0.4
	Peri	0.035	0.497	0.211
	Post	0.604	0.842	0.720
Mo/60/15.000 über die Zeitpunkte	Pre vs. Peri vs. Post	0.159	0.05	0.358
Mo/60/10.000 über die Zeitpunkte	Pre vs. Peri vs. Post	0.819	0.368	0.368

Bi/15/15.000 über die Zeitpunkte	Pre vs. Peri vs. Post	0.819	0.223	1
-------------------------------------	--------------------------	-------	-------	---

Tabelle 5: Korrelation der Testwerte mit den SpO₂-Sättigungswerten

Expositionsgruppe		SpO ₂ – Test Scores Korrelation	
		R ²	ANOVA Signifikanzlevel
Mo/60/15,000 Peri	WCCVT General	0.017	0.74
	WCCVT Tritan	fehlerfrei	fehlerfrei
	WC-D15 C-Index	0.065	0.51
Bi/15/15,000 Peri	WCCVT General	0.108	0.35
	WCCVT Tritan	0	0.97
	WC-D15 C-Index	fehlerfrei	fehlerfrei
Mo/60/10,000 Peri	WCCVT General	0.036	0.6
	WCCVT Tritan	0.021	0.69
	WC-D15 C-Index	0.011	0.78

Anmerkungen: Aufgeführt sind die Korrelation zwischen den Punktwerten im WCCVT und WC-D15 des Zeitpunkts Peri und den SpO₂-Sättigungswerten anhand eines linearen Regressionsmodells und einer Varianzanalyse (ANOVA).

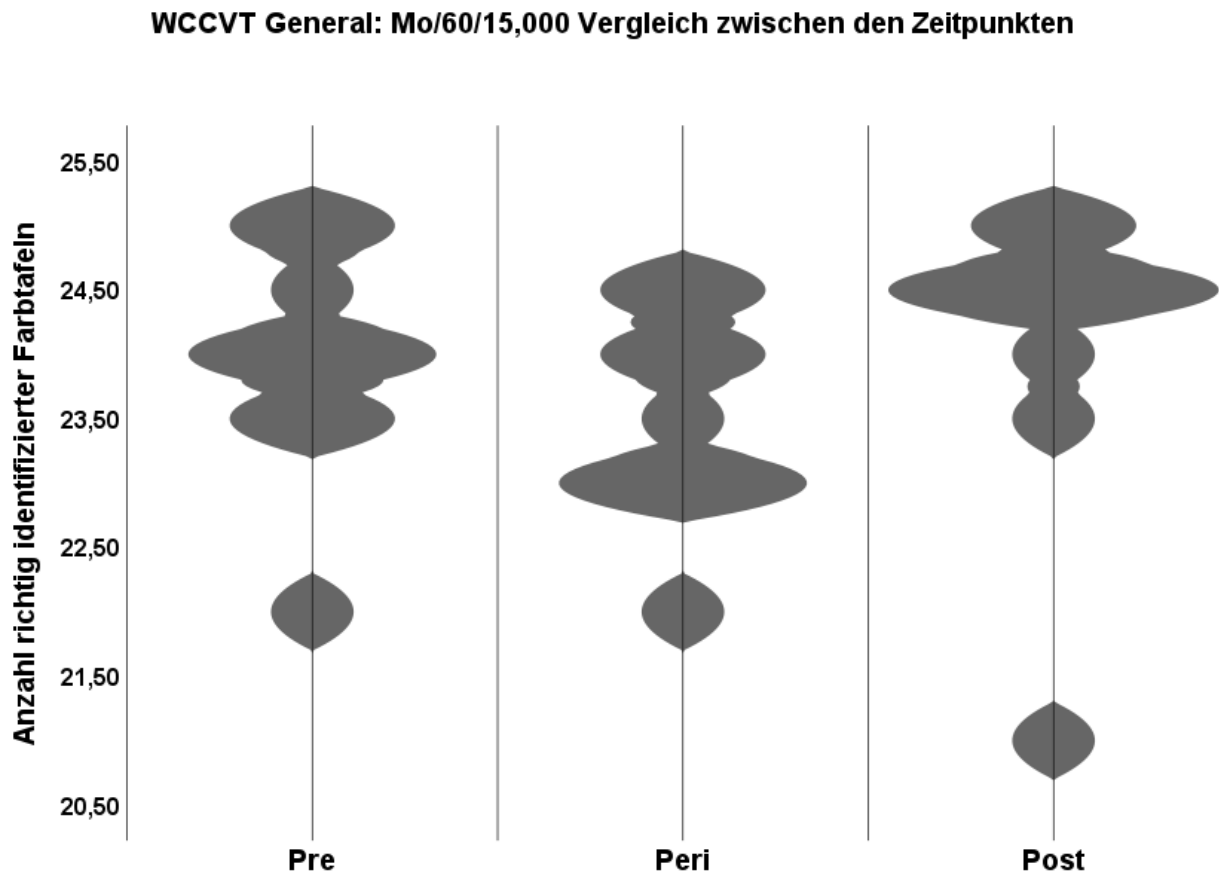


Abbildung 10: WCCVT General Vergleich zwischen den Zeitpunkten von Mo/60/15.000; Violinplot, der die zentralen Tendenzen zwischen den Zeitpunkten innerhalb von Mo/60/15.000 WCCVT General zeigt; die Unterschiede waren nicht signifikant (Tabelle 4); die Anzahl der richtig identifizierten Farbtafeln wurde in den monokularen Gruppen zwischen dem linken und dem rechten gemittelt; der maximal zu erreichende Ergebniswert war 25; der Violinplot basiert auf einer Kernel-Dichte-Schätzung, wodurch tatsächliche Maxima und Minima nicht visualisiert werden, da die graphische Darstellung die zugrundeliegende Wahrscheinlichkeitsdichte approximiert und glättet

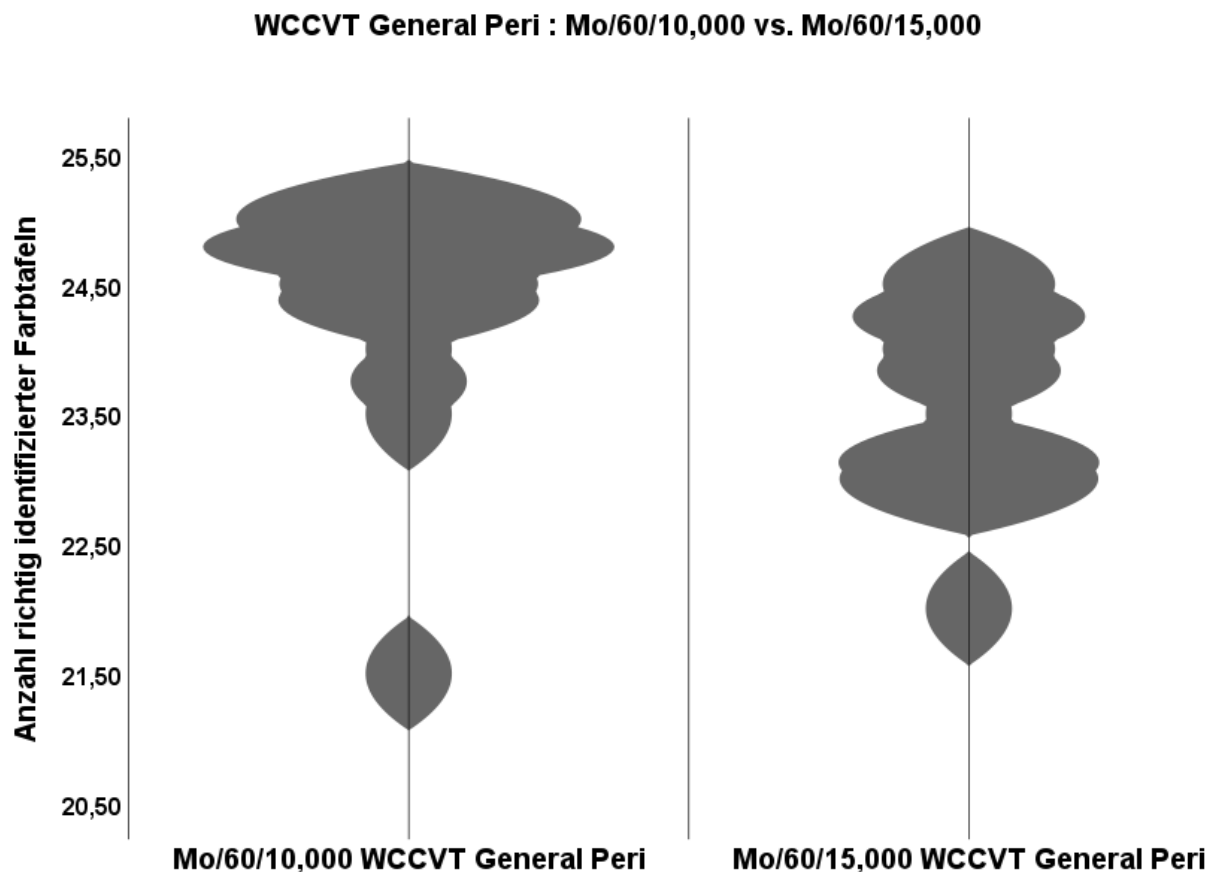


Abbildung 11: WCCVT General Peri - Mo/60/10.000 vs. Mo/60/15.000; Violinplot zeigt die zentrale Tendenz zwischen Mo/60/10.000 WCCVT General und Mo/60/15.000 WCCVT General Peri; der Unterschied war signifikant ($p=0,035$, siehe Tabelle 4); die Anzahl der richtig identifizierten Farbtafeln wurde in den monokularen Gruppen zwischen dem linken und dem rechten gemittelt; der maximal zu erreichende Ergebniswert war 25; der Violinplot basiert auf einer Kernel-Dichte-Schätzung, wodurch tatsächliche Maxima und Minima nicht visualisiert werden, da die graphische Darstellung die zugrundeliegende Wahrscheinlichkeitsdichte approximiert und glättet

4.2 Teil 2

4.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In diesem Teil der Studie konnte gezeigt werden, dass die TES Werte im FM Hue-100 in der analogen Originaltestung signifikant gegenüber der digitalen Testvariante erhöht sind.

4.2.2 Demografie und Studienpopulation

Die Gruppe A/Mo umfasste 12 Probanden, davon fünf männlich und sieben weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 25,4 Jahre (32 ± 12 Jahre). In 10 Fällen wurde das rechte Auge und in 2 Fällen das linke Auge gewählt. In der Gruppe D/Mo fanden sich 11 Probanden, davon sechs männlich und fünf weiblich, mit einem mittleren Durchschnittsalter von 25,4 Jahren ($23,5 \pm 4,5$ Jahre). Diese Gruppe entsprach den Probanden der Kohorte GC/Mo aus Teil 1 der Untersuchung. Die Wahl des zu testenden Auges fiel in acht Fällen auf das rechte, und in drei Fällen auf das linke Auge.

4.2.3 Testergebnisse

Die Probanden der Gruppe A/Mo erzielten einen mittleren TES von 27 ($8 < \text{TES} < 72$) während der mittlere TES der Gruppe D/Mo 8,9 ($0 < \text{TES} < 24$) betrug (Tabelle 6 und Abbildung 12). Die Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests ergab einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0.007$). Die Nullhypothese wurde verworfen.

Tabelle 6: Ergebniswerte (TES) der beiden Testgruppen im analogen versus digitalen FM Hue-100 aus Teil 2

Testgruppe			
A/Mo (TES)	D/Mo (TES)	A/Mo (TES)	D/Mo (TES)
52	24	20	11
12	4	24	10
16	0	8	0
12	0	20	20
72	3	16	11
60	15	12	

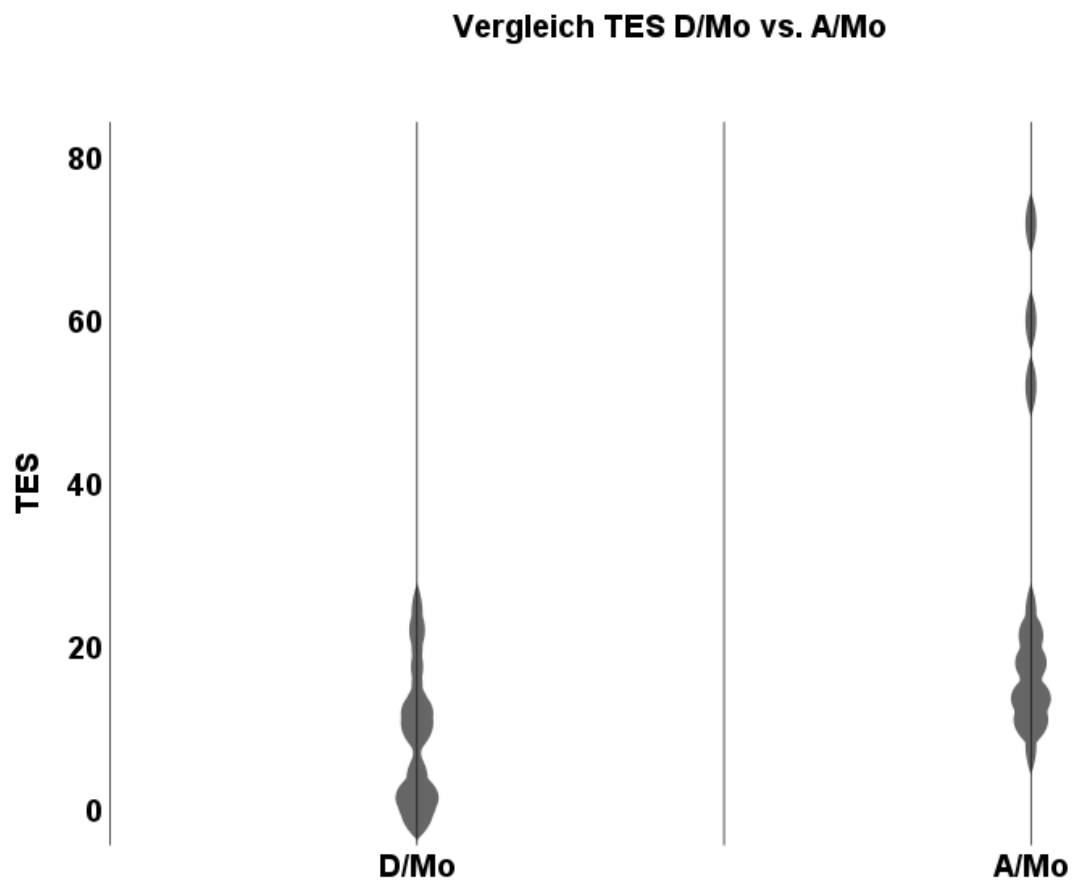


Abbildung 12: Vergleich digitaler versus analoger FM Hue-100 nach TES in Teil 2; die Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests ergab einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,007$); ein fehlerfreies Ergebnis im FM Hue-100 ergibt einen TES von 0, der Violinplot basiert auf einer Kernel-Dichte-Schätzung, wodurch Maxima und Minima nicht visualisiert werden, da die graphische Darstellung die zugrundeliegende Wahrscheinlichkeitsdichte approximiert und glättet

5. Diskussion

5.1 Teil 1

Der vorliegende Studienteil ist die erste Analyse von Farbsehveränderungen durch moderate, kurzzeitige Hypoxie unter Anwendung einer digitalen Farbsehtestung auf einem Tablet-Computer. Sie leistet einen Beitrag zu bereits bestehender Literatur, indem sie die Studiumgebung durch simulierte Flugprofile und digitale Testmethoden in Bezug auf EFIS speziell an die Anforderungen und Gegebenheiten der Luftfahrt anpasst.

5.1.1 Monokulare versus Binokulare Farbsehtestung ohne Höhenexposition

Der Vergleich zwischen den beiden Kontrollgruppen (monokular versus binokular) zeigte keine signifikante Korrelation. Bisher gibt es widersprüchliche Belege dafür, dass sich das Farbsehen gesunder Probanden zwischen den Augenseiten unterscheidet. Mäntyjärvi führte den FM Hue-100 bei 160 Probanden durch und fand keine signifikanten Unterschiede zwischen dem rechten und linken Auge. Die Autoren kamen daher zu dem Schluss, dass im Kontext arbeitsmedizinischer Untersuchungen ein binokulares Testen ausreichend sein könnte³⁸. Costa et al. untersuchten 36 Probanden im Alter zwischen 18 und 36 Jahren mithilfe des Cambridge Colour Vision Test (CCVT). Die Testung erfolgte binokular, monokular am dominanten Auge und monokular am nicht dominanten Auge in drei durch ein Zufallsprinzip gebildeten Gruppen. Im Ergebnis konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Schwellenwerten entlang der Protan- Deutan- und Tritan Achsen der einzelnen Gruppen detektiert werden. Ebenso wenig fanden sich signifikante Unterschiede in der Untersuchung der Farbdiskriminierungsfähigkeit, also der Fläche untersuchter MacAdam Ellipsen einzelner Probanden. Der Vergleich der Ergebnisse von mehrfach hintereinander durchgeführten Testreihen ergab zudem keinen Hinweis auf einen möglichen Lerneffekt. Die Autoren konstatierten, dass weder Okularität noch die Dominanz einer Augenseite oder mögliche Lerneffekte einen Einfluss auf CCVT Schwellenwerte zeigen. Ein positiver Einfluss auf das Sehvermögen durch binokulare Summation wurde insofern ausgeschlossen³⁹.

Dem entgegenstehen andere Studien, die zu gegenteiligen Ergebnissen gelangen. Verriest et al. postulierten eine schlechtere Farbsehfähigkeit von 116 Probanden bei der Durchführung des FM Hue-100 monokular im Vergleich zu binokular⁴⁰. Jiménez et al. fanden bei binokularen Probanden niedrigere Kontrast Schwellenwerte für die chromatischen Achsen rot-grün und blau-gelb unter Anwendung von Stimuli bestimmter Ortsfrequenzen bei Äquilluminanz⁴¹.

Conolly et al. berichteten über niedrigere Schwellenwerte bei binokularem gegenüber monokularem Sehen bei der Durchführung des Colour Assessment and Diagnosis (CAD) Tests an 11 Probanden⁴².

Ungeachtet dessen bietet eine monokulare Testung im wissenschaftlichen Kontext einige Vorteile. Erworbene Farbfehlsichtigkeiten können einseitig auftreten. Eine vorbestehende

Farbfehlsichtigkeit könnte bei betroffenen Personen bei binokularer Testung unterschätzt werden. Die monokulare Testung bietet hier die Möglichkeit, solche Personen zu erkennen und aus dem Experiment auszuschließen.

Außerdem kann ein möglicher Lerneffekt erhoben werden, wenn ein Test mehrmals hintereinander durchgeführt wird. In der vorliegenden Studie wurde kein Lerneffekt bei wiederholter Durchführung der Tests beobachtet. Darüber hinaus besteht nach vorherigem Screening, wie von Verriest et al. für den FM Hue-100 vorgeschlagen, bei monokularer Testung die Möglichkeit, das zweite Auge desselben Betrachters als Kontrollvergleich heranzuziehen. Der Proband dient dabei als seine eigene Kontrolle, und eine Verzerrung durch interindividuelle Variabilität wird verringert ⁴⁰.

Letztlich kommen Piloten mit Einäugigkeit laut FAA für die medizinische Zulassung jeder Tauglichkeitsklasse infrage ¹.

5.1.2 Binokulare Farbsehtestung mit maximaler Höhenexposition

Der Vergleich zwischen der Kontrollgruppe Bi/GC und Bi/15/15.000 zeigte keine signifikanten Unterschiede unabhängig der verwendeten Testmethoden oder Testzeitpunkte.

Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen untersuchte Wawolumaya 49 Piloten der Indonesischen Air Force im Alter von 17 bis 23 Jahren binokular mithilfe von Ishihara Farbtafeln während eines simulierten Fluges in einer Druckkammer. Die Expositionshöhe betrug dabei 18.000 ft. Dabei konnten keinerlei signifikante Änderungen hinsichtlich des Farbsehvermögens detektiert werden ⁴³. Die Autoren verwiesen allerdings auf die verminderte Sensitivität von pseudoisochromatischen Farbtafeln zur Detektion von Farbsehveränderungen im Vergleich zu anderen Untersuchungsmitteln wie dem Nagel Anomaloskop ⁴³.

Im Widerspruch dazu steht eine Studie von Karakucuket et al. an 16 Gymnasialschülern. Bei der Auswertung der durch die Probanden binokular durchgeführten FM HUE-100 zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Fehlerrate auf der Farbachse blau-gelb bei einer Höhe 9840 ft. Im Unterschied zur vorliegenden Studie war die Aufstiegszeit der Probanden jedoch erheblich länger (3 Stunden versus 5 Minuten). Zudem erhielten die Testpersonen vor Beginn der Testung bei voller Höhenexposition eine 30-minütige Erholungsphase, sodass auch die kumulative Höhenexpositionszeit selbst gegenüber Mo/60/10.000 als deutlich verlängert bewertet werden kann ²⁵. Die Ergebnisse sind insofern nur begrenzt auf die Anwendung in der Aviatik übertragbar ¹.

5.1.3 Monokulare Farbsehtestung mit maximaler Exposition

Die Probanden der Interventionsgruppe Mo/60/15.000 zeigten von allen Gruppen die größte Veränderung des Farbsehvermögens. Dabei fanden sich signifikante Veränderungen im Vergleich zur monokularen Kontrollgruppe und gegenüber Mo/60/10.000, sowie nicht

signifikante Veränderungen innerhalb der Gruppe zwischen den 3 Zeitpunkten Pre, Peri und Post.

Die Ergebnisse sind kongruent zu früheren Studien, gleichwohl bislang keine exakt vergleichbaren Expositionsdaten (15.000 ft, 60 Minuten) untersucht worden sind^{23,44}. Vingrys et al. berichten von einer signifikanten Zunahme der Zahl der Fehler im monokular durchgeführten FM HUE-100 um 75 % bei zwei Probanden in einer simulierten Höhe von 12.000 ft über einen Expositionszeitraum von bis zu 3 Stunden. Korrespondierend kam es außerdem zu einer Verschlechterung der Ergebnisse mit dem Pickford-Nicolson Anomaloskop. Als Vergleichsgruppe dienten 20 alterskorrelierte Farbsehgesunde, an denen die Testungen ohne Höhenexposition durchgeführt wurden⁴⁴. Mit Blick auf die Interventionsgruppe Mo/60/10.000 ist die Differenz der Ergebnisse im Vergleich zu Vingrys et al. vermutlich mit der verminderten Expositionshöhe zu erklären.

Andere Untersuchungen unterstützen die These einer relevanten Farbsehbeeinträchtigung durch hypobare Hypoxie nur eingeschränkt. Davies et al. untersuchten 21 Mitglieder einer Forschungsgruppe im Alter zwischen 22 und 71 Jahren vor dem Hintergrund der Einstellungstests für die British Armed Forces in Chile. Dazu gehörten auch Farbsehtestungen. Das Team nutze dafür die ChromaTest™ Software (C H Electronics, Bromley, UK), eine digitale Testung der Farbkontrast-Sensitivität. Die Expositionshöhe betrug 10.000 ft und die Testung erfolgte mehrfach im Verlauf von 12 bis 24 Stunden nach Ankunft und monokular mit beiden Augen nacheinander. Im Ergebnis konnten keine signifikanten Veränderungen ermittelt werden. Die Autoren begründeten dies mit der zu geringen Expositionshöhe, sowie einer zu langen Adaptationszeit, in der eine mögliche Zapfendysfunktion bereits wieder kompensiert worden sein könnte⁴⁵.

Hovis et al. führten eine Untersuchung an männlichen Probanden im Alter zwischen 18 und 57 Jahren in einer Druckkammer durch und verglichen dabei Testpersonen mit bzw. ohne vorbekannte Farbsehschwäche mithilfe der Tests CAD, CCT und dem Cambridge Color Vision Test (CCVT). Der Versuchsaufbau bestand aus einer mono- und binokularen Testung (je nach Test) in simulierten Höhen von 1290 ft bzw. 12.400 ft, mit einer 20-minütigen Adaptationsphase an die Expositionshöhe und einem 45-minütigen Rotationsturnus pro Test. Die Autoren fanden keine signifikanten Einflüsse der Höhenexposition im CCVT und im CCT, jedoch signifikante Einflüsse im CAD. Die Gruppe konstatierte schlussfolgernd, dass aus den erhobenen Daten keine negativen Einflüsse für die Performance von Piloten zu erwarten wären^{1,46}.

5.1.4 Farbsehtestergebnisse in Abhängigkeit der Testmethodik

Insofern scheinen die Ergebnisse einer etwaigen Untersuchung einmal mehr abhängig von dem verwendeten Farbsehtestsystem zu sein. Der in der vorliegenden Studie verwendete Waggoner CCVT ist ein pseudoisochromatischer Farbtafeltest, wohingegen der WC-D15 ein

Farbanordnungstest ist, welcher Farbdiskriminierung mittels Farbsortierung überprüft. Mehrere Studien kommen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass Farbtafeltests für die Detektion von Farbsehveränderungen aufgrund zu geringer Sensitivität unter Höhenbedingungen kritisch zu betrachten sind ^{44,47}.

Vingrys et al. zeigten dies eindrücklich in der bereits erwähnten Untersuchung zweier Probanden mittels HHR, FM HUE-100 und Pickford-Nicolson Anomaloskop. In der AO H-R-R Testung fand sich sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Expositionsgruppe Fehlerfreiheit, während im Farbanordnungstest und im Spektralfarbenapparat deutliche Effekte der Höhenexposition nachgewiesen werden konnten ⁴⁴. Dies führen die Autoren auf eine möglicherweise unzureichende Sensitivität pseudoisochromatischer Farbtafeln bei der Untersuchung geringer Schwankungen der Farbsehfähigkeit in Höhe zurück und verwiesen dabei außerdem auf eine Studie von Wilmer und Berens aus dem Jahr 1918. Bei den dort verwendeten pseudoisochromatischen Farbtafeln handelte es sich um Stillings Plates, wobei zehn Probanden gegenüber einer simulierten Höhe von mindestens 20.000 ft exponiert worden sind, dabei fünf in einer Druckkammer und fünf lediglich an einem Atemapparat mit einem höhenadaptierten Atemgasgemisch. Auch hier konnten keine Farbsehveränderungen detektiert werden ⁴⁷.

Die vorliegende Studie kann insofern als positiver Hinweis darauf gewertet werden, dass eine mangelnde Sensitivität zur Detektion von Farbsehveränderungen in hypobarer Hypoxie auch für den Waggoner WCCVT konstatiert werden muss. Indes sind auch hier Unterschiede zwischen den Versuchsschemata beider Studien zu beachten, die eine Übertragung der Ergebnisse erschweren. Vingrys et al. legten in ihrer Untersuchung eine Dauer von 15 Minuten zwischen Erreichen der Expositionshöhe und Beginn des ersten Farbsehtests fest und überschritten die Höhenanpassungszeit der vorliegenden Studie damit zum Teil deutlich. Aufgrund der Zahl verschiedener Tests war die Höhenanpassungszeit bis zum Beginn des letzten Tests bei Vingrys et al. entsprechend noch deutlich länger. Das ist insofern von Bedeutung, als die ersten Minuten nach Erreichen der Expositionshöhe als potenziell kritisch hinsichtlich der physiologischen Höhenanpassungsvorgänge zu betrachten sind. Es gibt bislang keine belastbaren Daten zu klinisch relevanten Veränderungen der Farbsehfähigkeit, akut nach Induktion einer Hypoxie oder hypobaren Hypoxie. Veränderungen, beispielsweise der Retina, auf proteomischer und zellulärer Ebene, sind jedoch schon innerhalb von wenigen Minuten detektierbar. Dazu gehören (zusätzlich zu den in Kapitel 2.4 genannten Einflussfaktoren) die Schwellung von Müller-Zellfortsätzen, die Apoptose und Nekrose von Zellen der inneren retinalen Körnerschicht (Stratum nucleare internum), Veränderungen in den Ganglienzellen, sowie die Schwellung und Zerstörung von retinalen Mitochondrien ⁴⁸. Inwieweit diese Beobachtungen bereits so früh zu relevanten Effekten führen, ist nicht bekannt.

Ganz ähnlich offenbart sich auch die Datenlage für den Farnsworth D-15 Test. Leid et al. untersuchten insgesamt 9 Bergsteiger bei verschiedenen Aufstiegen bis auf eine Höhe von 23.000 ft (nur ein Bergsteiger erreichte diese Höhe, anderen Messungen wurden auf Höhen ab 16.400 ft erhoben). Trotz langer Adaptationszeiten im Rahmen einer Bergexpedition und signifikanten Symptomen von akuter Höhenkrankheit bei einigen Bergsteigern konnten keine maßgeblichen Farbsehanomalien detektiert werden ⁴⁹. Marechal et al. verglichen die Ergebnisse der folgenden Farbsehtests unmittelbar miteinander: Ishihara Test, FM Hue-D15, Lathony 15 Hue, FM Hue-100, Beyne Latern, Fletcher Latern, CAD und Nagel Anomaloskop. Die entsprechenden Untersuchungsergebnisse stammten von 23 Farbsehesunden und 32 Probanden mit Farbsehschwäche. Im Ergebnis zeigten der Ishihara Test, der CAD und das Nagel Anomaloskop die höchsten Werte für Sensitivität und Spezifität. Für den Farnsworth D-15 wurde zwar eine Spezifität von 1, jedoch eine Sensitivität von lediglich 0.58 ermittelt. Die Autoren bescheinigten dem Test daher eine ungenügende Güte im Hinblick auf Flugtauglichkeitsuntersuchungen. Demnach hätten neun Probanden mit einer Grünschwäche (Deuteranomalie), fünf Probanden mit einer Rotschwäche (Protanomalie) und zwei Probanden mit einer Rotblindheit (Protanopie) eine FAA Flugtauglichkeitsbescheinigung der Klasse 1 erhalten ⁵⁰.

Der FM Hue-100 ist dem Farnsworth D-15 im Hinblick auf das Testsetting sehr ähnlich. Es handelt sich hierbei ebenfalls um einen Farbdiskriminierungstest, allerdings mit einer deutlich größeren Anzahl an zu sortierenden Farbplättchen und konsekutiv verlängerter Bearbeitungsdauer von 20 versus 3 bis 5 Minuten pro Auge. Der Test eignet sich zur Detektion von sowohl angeborenen als auch erworbenen Farbsehschwächen und ist von vielen Flugbehörden als probates Instrument zur Farbsehtestung im Rahmen von Flugtauglichkeitsuntersuchungen zugelassen ^{28,51}.

Marechal et al. bescheinigen dem FM Hue-100 eine Sensitivität von 0.79 und eine Spezifität von 0.96. Angesichts der Vielzahl an durchgeführten Studien, die mittels dieses Tests eine Farbsehveränderung unter Höhenexposition detektieren konnten, scheint dem FM Hue-100, anders als dem Farnsworth D-15, eine hinreichende Sensitivität für dieses konkrete Anwendungsfeld gegeben zu sein. Dem entgegen steht eine Studie von Bassi et al. Die Gruppe untersuchte 35 Glaukom Patienten ohne Höhenexposition und verglich dabei die Ergebnisse der Farbsehtests FM Hue-100, Farnsworth D-15 und dem L'Anthony D15 Desaturated. Die Untersuchung erfolgte monokular an beiden Augen hintereinander, wobei letztlich jeweils nur ein Auge nach dem Zufallsprinzip für die statistische Auswertung ausgewählt wurde. Im Folgenden wurde mittels logistischer Regression die Vergleichbarkeit einzelner Ergebniswerte der Tests untereinander bestimmt. Dabei fand sich eine signifikante Korrelation zwischen FM Hue-100 TES und Farnsworth D-15 C-Index mit einem Korrelationsindex von $r=0.76$. Ebenfalls signifikant war die Korrelation zwischen FM Hue-100

S-Index und Farnsworth D-15 S-Index, jedoch mit einem deutlich geringeren Korrelationskoeffizient von $r=0.37$. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Schwere einer Farbsehveränderung mit dem Farnsworth D-15 gegenüber dem FM Hue-100 adäquat vorausgesagt werden kann, und das bei deutlich reduziertem Zeitaufwand ³⁷.

Vor diesem Hintergrund scheint es erstaunlich, dass in der vorliegenden Studie keine Farbsehveränderungen mit dem WC-D15 gefunden werden konnten, obwohl der FM-Hue-100 in früheren Studien unter ähnlichen Expositionsbedingungen bereits Auffälligkeiten detektieren konnte ^{25,52}. Dieser Umstand sollte weiter untersucht werden, auch im Hinblick auf einen möglichen Einfluss der digitalen Anwendungsstrategie und der Waggoner Software als solcher. Hinzu kommt die Frage, inwieweit die Detektion minimaler Sehveränderungen noch praktische Relevanz in Bezug auf Flugsicherheit hat und ob vor diesem Hintergrund nicht „gröbere“ Screeningverfahren als hinreichend einzuschätzen sind. Untersuchungen zur schlussendlichen Auflösung dieser Problematik können nur im Feldversuch im Cockpit eines Flugzeuges erfolgen ¹.

5.1.5 Weitere Einflussfaktoren

5.1.5.1 Retinaler O₂-Metabolismus

Die Retina ist das Gewebe des menschlichen Körpers mit dem höchsten Sauerstoffverbrauch pro Gewichtseinheit ⁵³. Die Farbempfindlichkeit des zentralen Nervensystems zeigt sich sowohl unter simulierten als auch unter nicht simulierten hypoxischen Bedingungen beeinträchtigt. Wissenschaftliche Untersuchungen zu den langfristigen Auswirkungen von Hypoxie auf das visuelle System wurden vor allem im Zusammenhang mit Volkskrankheiten wie Glaukom oder diabetischer Retinopathie durchgeführt. Für die Verschlechterung der Sehschärfe und des Farbensehens unter chronischen hypoxischen Bedingungen werden verschiedene pathophysiologische Mechanismen verantwortlich gemacht, die auch im Zusammenhang mit einer akuten Hypoxie Exposition von Bedeutung sein können. Die High Altitude Retinopathy (HAR) umfasst einen Komplex von Veränderungen der Netzhaut, die durch Aufenthalte in Höhe bedingt sind. Diese können umfassen:

- eine Erweiterung der retinalen Gefäße mit erhöhter Permeabilität aufgrund einer verstärkten Expression von endothelialer Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS), vaskulärem endotheliale Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) und einer konsekutiven Blutung der inneren Netzhaut- und dem präretinalen Raum ^{54,55}
- ein Anschwellen des Sehnervenkopfes aufgrund des NO-induzierten Anstiegs des zerebralen Blutflusses und der verminderten Integrität der Blut-Hirn-Schranke als Folge des hypoxiebedingten Ausfalls der Na⁺/K⁺-ATPase und der Bildung freier Radikale, die die Basalmembranen der Gefäße schädigen ^{55,56}

- eine Hyperämie der Papilla nervi optici ⁵⁷
- Blutungen innerhalb der Glaskörperhöhle ⁵⁷

Obwohl Korrelationen zwischen diesen pathophysiologischen Veränderungen und klinischen Symptomen, wie z. B. die Beziehung zwischen der Schwellung der Papilla nervi optici und dem Acute Mountain Sickness Score (AMS Score) ⁵⁸ vermutet werden konnten, sind zweifelsfreie Belege für eine Verschlechterung des Farbsehens bislang nicht schlüssig nachgewiesen worden.

Die genauen Mechanismen des O₂-Metabolismus sind komplex und nicht abschließend geklärt. Dennoch kann die besondere Empfindlichkeit der Retina gegenüber Hypoxie bereits anhand einiger grundlegender Gegebenheiten erörtert werden.

Die Bereiche des größten retinalen Sauerstoffverbrauchs sind die inneren Segmente (Stratum neuroepitheliale retinae), sowie die inneren und äußeren plexiformen Schichten (Stratum plexiforme internum – und externum). Hier befinden sich die Photorezeptoren und die Region der Synapsenbildung zwischen den Photorezeptoren und den zweiten und dritten Neuronen der Sehbahn. Große Mengen ATP (Adenosintriphosphat) werden vor allem für den Prozess der visuellen Phototransduktion (vor allem für den cGMP Turnover-cyclisches Guanosinmonophosphat dient hier als Second Messenger), der Aufrechterhaltung des Dunkelstroms (Photorezeptoren werden im Dunkeln dauerdepolarisiert, sodass der Energieverbrauch im Dunkeln deutlich ansteigt), sowie der synaptischen Signaltransduktion erfordert.

Unter photopischen Bedingungen verbrauchen Zapfen deutlich mehr ATP als Stäbchen. Nur etwa 18 % des Energiebedarfs der Photorezeptoren kann durch Glykolyse gedeckt werden. Dem gegenüber trägt Energie aus oxidativen Stoffwechselvorgängen im Dunkeln zu circa 84 % und im Hellen zu circa 61 % zur Deckung des Gesamtenergiebedarfs bei (wenngleich es sich hierbei um Messungen am Tiermodell handelt und noch nicht alle Energiefraktionen abschließend geklärt wurden) ⁵⁹. Die Sauerstoffversorgung der inneren Anteile der Retina wird durch die Arteria centralis retinae (Zentralarterie) gewährleistet. Die äußere Netzhautschicht, in der die lichtempfindlichen Photorezeptoren liegen, wird durch die Kapillaren des choroidalen Kreislaufs (Aderhautkreislauf) versorgt. Dabei erreichen die Kapillaren die Photorezeptorschicht aber nicht direkt. Sauerstoff muss über größere Distanzen hin zum Zielort diffundieren, was eine ausreichende Konzentration voraussetzt. ⁵⁹⁻⁶³.

Die S-Zapfen unterscheiden sich morphologisch von den L- und den M-Zapfen. Sie zeigen eine differenzielle Verteilung auf der Retina, mit stärkerer Präsenz um die Fovea Centralis (Sehgrube, der Bereich des schärfsten Sehens) und machen nur 5 bis 6 % aller Zapfen aus ^{64,65}. Mehrere Untersuchungen zeigen eine erhöhte Vulnerabilität dieses Photorezeptortyps gegenüber chronischer oder akuter Hypoxie mit der Folge auffälliger Aktionspotenziale in der Elektroretinografie (ERG) und/oder einer herabgesetzten Blau-Farbsehfähigkeit ^{26,52,66-69}. Der Grund dafür ist bislang unbekannt. Einige Autoren vermuten einen erhöhten

Stoffwechselumsatz von S-Zapfen. Das Absorptionsmaximum der S-Zapfen liegt zwischen 440 und 450 nm ^{1,42}.

5.1.5.2 O₂-Metabolismus in übergeordneten visuellen Zentren

Vingrys et al. weisen darauf hin, dass Farbsehveränderungen durch hypobare Hypoxie auch durch post-photorezeptionale Mechanismen auf Ebene der neuronalen Kanäle verursacht sein könnten. So zeigt beispielsweise eine Untersuchung von Kobrick et al. eine Beeinträchtigung der Deutan Achse bei erhaltener Protan Achse in einer Hypoxie-Studie auf 14.100 ft über mehrere Tage. Vingrys et al. erklären dies mit unterschiedlichen Schwellwerten der Gegenfarbkanäle auf der Ebene der retinalen Ganglienzellen, die in den Thalamus projizieren ^{44,70}. Es ist hinlänglich bekannt, dass der primäre visuelle Kortex eine der Regionen mit dem höchsten Energieverbrauch im Gehirn ist. Der größte Teil des ATP wird für die Aufrechterhaltung der Na⁺/K⁺-ATPasen benötigt, die für die Repolarisierung der Membranen nach einer Depolarisation entscheidend sind. Der Nucleus geniculatus lateralis (LGN) ist die wichtigste Relaisstation zwischen der Netzhaut und dem primären visuellen Kortex und wird hauptsächlich von der Arteria thalamogeniculata mit Blut versorgt. Die Neuronen des LGN reagieren sehr empfindlich auf die retinale Afferenz. Gleichzeitig ist das Zusammenspiel von Energiestoffwechsel und neuronaler Aktivität eng miteinander vernetzt. Der primäre visuelle Kortex, das erste kortikale Areal, das an der Farbverarbeitung beteiligt ist, verfügt über ein dichtes Netz an durchdringenden Blutgefäßen. Vor allem die Schicht IV dieser Region zeichnet sich durch die höchste beim Menschen festgestellte Gewebekonzentration von Cytochrom-c-Oxidase aus. Hier, wie auch in anderen Schichten des Kortex, konnten PET-MRT-Aufnahmen eine positive Korrelation zwischen Blutfluss, Glukoseverwertung, Kapillardichte, Cytochrom-c-Oxidase-Spiegel und neuronaler Aktivierung zeigen. Außerhalb des primären visuellen Kortex setzt sich die Farbsehverarbeitung in extrastriatalen visuellen Kortikalaräumen mit weitreichenden Vernetzungen fort. Die Architektur des sogenannten Farbzentrums, an dem der primäre visuelle Kortex und die visuelle Verarbeitung höherer Ordnung (hauptsächlich im Okzipitallappen) beteiligt sind, ist komplex und noch nicht hinreichend verstanden ^{1,71}.

5.1.5.3 Hypoxie Toleranz als interindividuelle Determinante

Mehrere Beobachtungen, wie z. B. die unterschiedliche Anfälligkeit verschiedener Individuen für die Entwicklung eines AMS oder Höhenlungenödems (high-altitude pulmonary edema, HAPE), deuten darauf hin, dass die Toleranz gegenüber Hypoxie eine individuelle Determinante ist. In einer Reihe von Studien wurde versucht, Risikofaktoren zu ermitteln, die Individuen für hypoxischen Stress prädisponieren, beispielsweise Geschlecht, Alter, SpO₂, BMI, Angst oder Rauchen. Darüber hinaus wurden mehrere Moleküle als potenzielle Biomarker für die Vorhersage eines AMS identifiziert, darunter Insulin-like growth factor-

Bindungsprotein 6 (IGFBP6), der Interleukin-12-Rezeptor A (IL-17RA), der Hypoxie-induzierbare Faktor 1 (HIF-1), Stickstoffmonoxid (NO) und das Hitzeschockprotein 70 (HSP70)⁷²⁻⁷⁴.

Während SpO₂ als ein zuverlässiger Einflussfaktor für die individuelle Resilienz gegenüber hypoxischem Stress angenommen werden kann, sind die Daten zu den anderen Parametern generell umstritten⁷⁵. In der vorliegenden Studie wurden die SpO₂-Werte für jeden Probanden in den jeweiligen Expositionshöhen erfasst. Derzeit gibt es allerdings nur wenige Daten zu Referenzparametern für die akute Exposition gegenüber hypobarer Hypoxie, sodass eine Einordnung der erhobenen Messwerte nur eingeschränkt möglich ist. Mit Blick auf die Fragestellung der vorliegenden Studie kommt erschwerend hinzu, dass in den meisten Studien zum Farbsehen in der Höhe keine SpO₂-Werte angegeben werden, und spezifische Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Hypoxie-Toleranz und Farbsehen gar nicht existieren. Camayo et al. veröffentlichten Referenzwerte für die Sauerstoffsättigung zwischen Meereshöhe bis zu einer Höhe von 5100 m. Ihre Ergebnisse ergaben einen mittleren SpO₂-Wert von 85 % auf einer Höhe von 5000 m. Im Vergleich dazu würde der mittlere SpO₂-Wert auf dieser Höhe in der vorliegenden Studie unter dem 2,5-Perzentil zu finden sein⁷⁶. Dies ist wenig überraschend, da Camayo et al. einen Mindestaufenthalt von 2 Monaten am Ort der Auswertung postulierten. Zahlreiche Untersuchungen konnten zeigen, dass sich die SpO₂-Werte erst im Verlauf der ersten Tage nach Beginn eines Aufenthalts in Höhe normalisieren. Die maximale Standardabweichung für SpO₂ in der vorliegenden Untersuchung betrug 4.07, was vergleichbar ist mit Werten, die in anderen Studien zur Höhenakklimatisierung zu finden sind⁷⁷. Die SpO₂-Werte innerhalb der Expositiongruppen waren nicht signifikant mit den Ergebniswerten des WCCVT- oder WC-D15 korreliert. Somit hatte die individuelle Toleranz gegenüber Hypoxie vermutlich keinen Einfluss auf das Testergebnis einer Testperson. Dies stimmt mit der bereits erwähnten Studie von Hovis et al. überein, die keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Veränderungen der chromatischen Schwellwerte im CCT oder im CAD und dem Alter oder SpO₂ feststellen konnten⁴⁶. Die Ergebnisse einer linearen Regression mit einer so kleinen Kohortengröße und teilweise unzureichend gegebenen statistischen Testvoraussetzungen müssen jedoch kritisch reflektiert werden¹.

5.1.6 Methoden und Limitationen

Die Farbsehfähigkeit variiert selbst bei gesunden Probanden zwischen den einzelnen Beobachtern. Dies erschwert die Zuordnung subtiler Veränderungen entweder zur Höhenexposition oder zur individuellen Performance und kann als Konfundierungseffekt agieren.

Das Durchschnittsalter der Probanden in der vorliegenden Studie betrug 27,6 Jahre bei einer hohen Altersspanne (Mittelwert $\pm$ SD - 27.3 $\pm$ 7), wobei jedoch nur 8 Probanden nicht zwischen 20 und 30 Jahren alt gewesen sind. Laut aktueller Studienlage scheint der Alterungsprozess

minimale Auswirkungen auf das Farbsehvermögen zu haben, wobei konkrete Ergebnisse und deren Bewertung zwischen einzelnen Arbeiten differieren und gleichsam verschiedene Kompensationsmechanismen des Organismus gegenüber altersbedingten Veränderungen diskutiert werden. Ein Einfluss der Altersverteilung der Probanden auf die erhobenen Ergebnisse der vorliegenden Studie kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden^{51,78-80}. Altersbedingte Veränderungen des visuellen optischen und sensorischen Apparates führen zu einer Veränderung des „optischen Inputs“. Dazu gehören beispielsweise eine Trübung der Linse⁸¹, eine Abnahme der Zahl retinaler Ganglienzellen⁸², und auf kortikaler Ebene der Verlust dendritischer Dornfortsätze und eine Veränderung von Myelinscheiden und Axonen⁸³⁻⁸⁶. Mehrere Untersuchungen legen nahe, dass diese altersbedingten Veränderungen durch Kompensationsmechanismen auf kortikaler Ebene teilweise ausgeglichen werden können^{87,88}.

Darüber hinaus erfordern alle Farbsehtests ein Mindestmaß an Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit⁸⁹. Negative Einflüsse durch Müdigkeit und des daraus resultierenden kognitiven Leistungsabfalls (vor allem in großen Höhen) oder durch erhöhten Erregungszustand im Rahmen der ungewohnten Studiumgebung (beengte, verschlossene Druckkammer) können ebenfalls nicht sicher ausgeschlossen werden.

Mit Blick auf die pulsoxymetrische Überwachung der Probanden muss eine gewisse potenzielle Unschärfe der Messerwerte in größeren Höhen konstatiert werden. Tannheimer und Dünnwald et al. verweisen in ihren Arbeiten zu Pulsoxymetrie in Höhenlagen darauf, dass einzelne Messungen im hypobaren Setting nur bedingt verwertbar seien, da viele klinische Pulsoxymeter lediglich für Blutsauerstoffsättigungsbereiche von 70 bis 100 % zugelassen seien. Die Autoren fordern Intervallmessungen über einen Zeitraum von mindestens drei, besser 15 Minuten mit abschließender Mittelung, um akkurate Messwerte zu erreichen^{77,90}. Außerdem gibt es keine Daten zur Stabilisierung der Hämoglobinsättigung bei akuter hypobarer Hypoxie oder inwieweit stabile Sättigungswerte einen Einfluss auf Farbsehparameter haben könnten.

Schließlich muss auch ein gewisser Mangel an Standardisierung in Bezug auf verschiedene digitale Displays und die damit verbundene Farbauswahl unterstellt werden. Dadurch ist die Übertragung der Ergebnisse in die praktische Anwendung im Cockpit beeinträchtigt. Interindividuelle Unterschiede einzelner Displays verschiedener Hersteller müssen demnach sowohl auf Hard- als auch Softwareebene berücksichtigt werden. Die Internationale Beleuchtungskommission (CIE, Commission internationale de l'éclairage) gibt ein Normfarbsystem aus, das eine standardisierte Messung und Beschreibung von Farben ermöglicht. Dieses wird seit seiner Einführung im Jahr 1931 stetig weiterentwickelt. Die Grundlage dieses Farbsystems bildet der CIE Normalbeobachter (dies entspricht der Mittelung der menschlichen Farbwahrnehmung mehrerer normalsichtiger Testpersonen), zu dessen

Relation Lichtspektren numerisch bewertet werden können. Das CIE System beschreibt eine Farbe dabei stets als Mischung der, gemäß der Sensitivität der drei retinalen Zapfen definierten, Grundfarben Rot (700 nm), Grün (546.1 nm) und Blau (435.8 nm). Durch rechnerische Normierung kann die Darstellung der Farbmatrik üblicherweise in einem zwei-dimensionalen Koordinatensystem mit den Achsen x und y erfolgen und bedarfsweise durch die dritte Koordinate z für „Luminanz“ (Helligkeit) erweitert werden. Daraus ergibt sich der CIE Farbraum, auch Normfarbtafel genannt, mit dessen Hilfe jeder beliebige wahrnehmbare Farbton durch zwei Zahlenwerte beschrieben werden kann (Abbildung 13) ⁹¹.

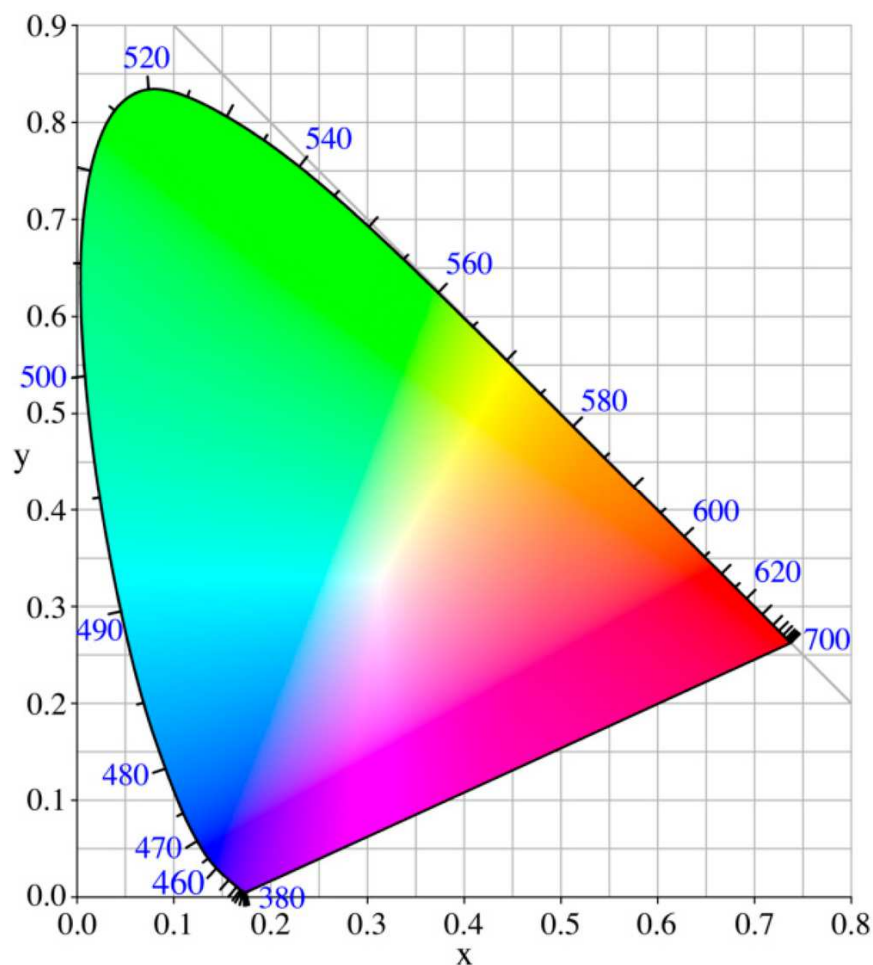


Abbildung 13: CIE1931 Normfarbtafel ⁹² – die Werte auf der y- bzw. x-Achse zeigen die durch Normierung errechneten Spektralwertfunktionen, die blauen Werte geben die Wellenlängen entlang des Farbraums an ⁹³.

Die Menge aller Farben, die ein digitales Medium (Display, Drucker, Digitalkamera usw.) anzeigen bzw. aufzeichnen kann, wird Gamut genannt. Der Gamut ist dabei sowohl abhängig von der Displaytechnik (Hardware), als auch von der verwendeten Anzeigesoftware und

unterliegt erheblichen Unterschieden zwischen einzelnen Geräten. Das in der vorliegenden Studie verwendete iPad Air (2020) gibt Farben im sogenannten P3 Farbraum wieder (Abbildung 14). Dieser umfasst ca. 85,5 % des CIE1931 bzw. 86,9 % des CIE1976 Farbraumes, sodass das entsprechende Gerät unter ähnlichen Produkten in dieser Hinsicht eine Spitzenposition einnimmt.

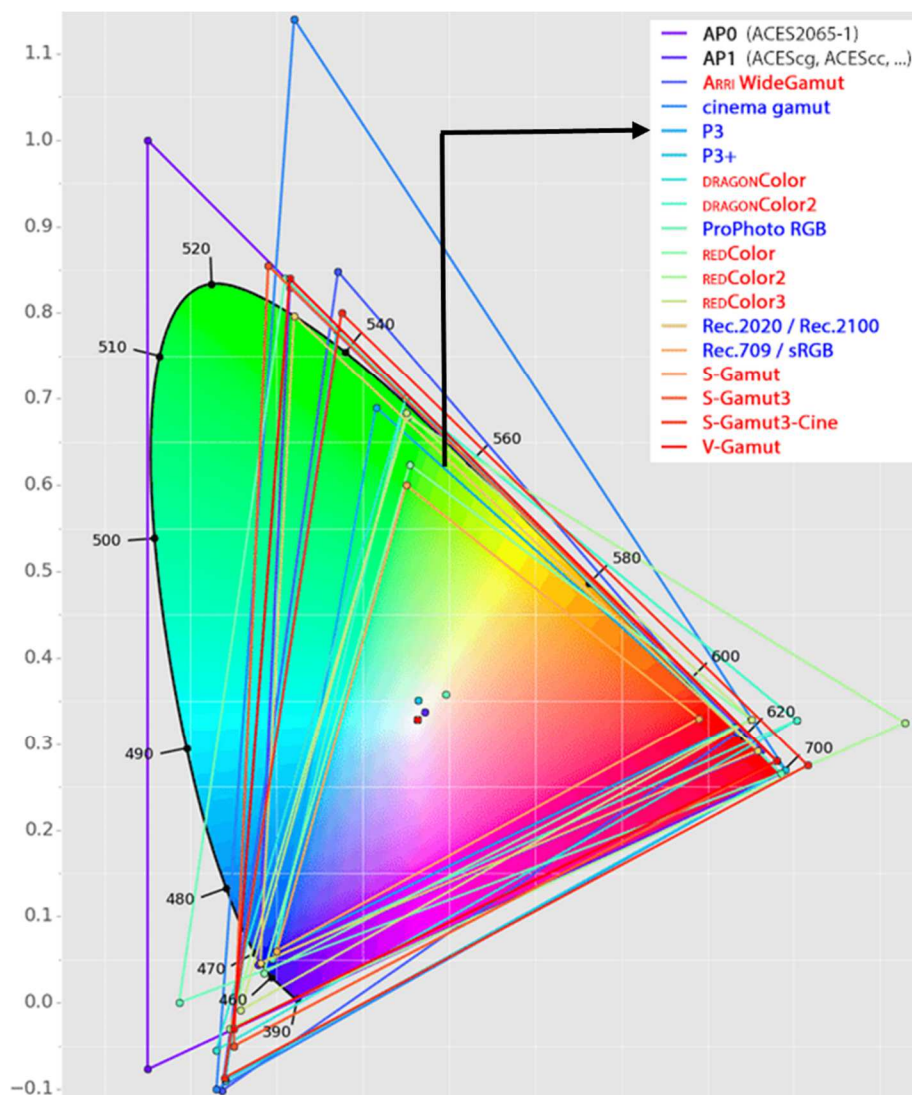


Abbildung 14: CIE1931 Normfarbtafel (modifiziert zur besseren Verständlichkeit) im Vergleich zu den Farbräumen professioneller Kamerasysteme (rot) und handelsüblicher Displays; der Gamut des Farbraumes P3 ist mit einem Pfeil markiert ⁹³.

Staresinic et al. konnten jedoch in ihrer Untersuchung an Apple© Geräten zeigen, dass selbst zwischen iPads unterschiedlicher Bauart und Generation teils erhebliche Unterschiede hinsichtlich des wiedergegebenen Farbraumes bestehen (Abbildung 15), und zwar sowohl auf Grundlage unterschiedlicher Hardware Ausstattungen, als auch auf Grundlage der

verwendeten Software (im konkreten Fall wurden die Internetbrowser Apple© Safari und Google© Chrome verglichen) ⁹⁴.

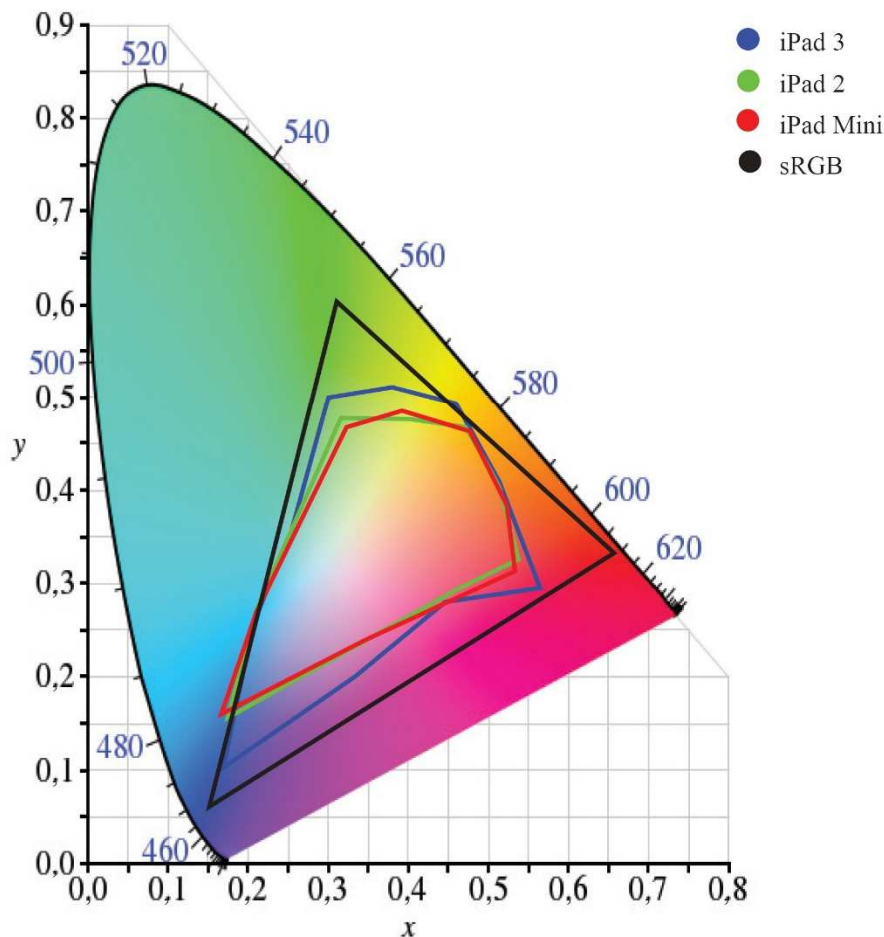


Abbildung 15: CIE1931 Normfarbtafel Vergleich der Gamut unterschiedlicher iPad-Typen unter Verwendung von Apple© Safari Browser ⁹⁴.

Trotz des starken Grades an Standardisierung in der Luftfahrt finden sich eine Vielzahl verschiedener EFIS auf dem Markt. Zwar sind Daten zu den Farbräumen der einzelnen Displays häufig nicht öffentlich ausgeschrieben, es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass je nach Hersteller und Produkt erhebliche Unterschiede bestehen, was eine Übertragung der Ergebnisse eines Farbsehtests auf einem Display, auf die Anwendung auf einem anderen Display erschwert. Hinzukommt das Problem des sogenannten Standard Deviation Colour Matching (SDCM) bei LED Displays ²⁸. Hierbei handelt es sich um ein Maß für die Farbstabilität einer LED Diode. Das SDCM trägt dem Umstand Rechnung, dass Lichtquellen selbst gleicher

Produktionscharge Unterschiede in der Farbwiedergabe aufweisen. Diese können auf der CIE1931 Farbtafel aufgetragen und kenntlich gemacht werden. Als Maßeinheit werden dazu sogenannte MacAdams Ellipsen herangezogen. Diese Ellipsen wurden experimentell bestimmt und beschreiben jeweils einen Bereich auf der Farbtafel, innerhalb dessen vom menschlichen Auge keine Unterschiede in der Farbe detektierbar sind. Lichtquellen mit 1 SDCM Farbvariabilität („innerhalb einer Ellipse“) besitzen folglich eine besonders hohe „Farbgüte“. Herkömmliche Displays arbeiten in der Regel mit Lichtquellen mit 3-4 SDCM und können dadurch interindividuelle Unterschiede in der Farbwiedergabe aufweisen ^{1,95}.

5.2 Teil 2

In diesem Teil der vorliegenden Studie wurde ein kostenloses Online-Tool zur digitalen Farbsehtestung untersucht und mit der analogen Originaltestung verglichen. Die Ergebnisse dieses Studienteils leisten einen Beitrag zur Studienlandschaft auf diesem Gebiet, indem die Zuverlässigkeit von Online-Farbsehtest Anwendungen evaluiert wird, um zu einer Einschätzung der Sinnhaftigkeit solcher Tools für den Privatgebrauch (z.B. durch Piloten zur Selbsteinschätzung in Vorbereitung auf Flugtauglichkeitsuntersuchungen) zu gelangen. Die Ergebnismwerte (und damit das Farbsehvermögen des Anwenders) des Online-Tools eines digitalen FM Hue-100 scheinen gegenüber der analogen Originaltestung im Allgemeinen überschätzt zu werden. Der mittlere TES lag im analogen Test 18,1 Punkte über dem Wert des digitalen Tests ¹.

5.2.1 Normative FM Hue-100 Farbsehtestnormen

Eine Untersuchung von Kinnear et al. (auch siehe 3.1.3) zur Postulierung normativer TES Werte für den FM Hue-100 ergab für die Altersgruppe zwischen 20 und 49 Jahren einen mittleren TES von 50,6 ($44 < TES < 68$, ermittelt durch Vergleich der Anpassungskurve für das Streudiagramm für alle Beobachter). Hingegen fand sich in der vorliegenden Studie ein mittlerer Wert von 27 für Probanden innerhalb derselben Altersklasse. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz der Ergebnisse bietet die Fallzahldifferenz beider Untersuchungen (12 versus 55), wobei in der vorliegenden Studie zufällig Probanden mit überdurchschnittlicher „Qualifikation“ (Farbsehfähigkeit, Konzentrationsfähigkeit, Motivation) ausgewählt worden sein könnten. Darüber hinaus erfolgte die Testung durch Kinnear et al. unter deutlich inhomogeneren Bedingungen unter Missachtung der empfohlenen Normlichtbedingungen in Schulen oder Laboratorien. Zahiruddin et al. vergleichen die TES Ergebnisse von insgesamt 66 Probanden, davon 30 normalsichtige Trichomaten, 20 Diabetes Mellitus Patienten und 16 Patienten mit angeborenem Farbsehdefekt unter Normlichtbedingungen versus Raumlichtbedingungen. Dabei konnte gezeigt werden, dass der

TES in allen drei Gruppen unter Raumlicht überschätzt wurde, wenngleich die Unterschiede lediglich für die Diabetesgruppe signifikant gewesen sind ^{1,96,97}.

5.2.2 Monokulare versus Binokulare Farbsehtestung

Die Farbsehtestungen des Studienteils 2 erfolgten allesamt monokular. Analog zu 5.1.2 finden sich widersprüchliche Ergebnisse darüber, inwieweit sich die Farbsehfähigkeit im monokularen versus binokulares Sehen unterscheidet ^{38,40,97}. Ergänzend sei hier eine Untersuchung von Undoan et al. zu nennen. Die Gruppe untersuchte 52 Medizinstudenten mithilfe des FM Hue-100 und unterschied dabei zwischen dominantem Auge, nicht dominantem Auge, und binokularem Sehen. Im Ergebnis fand sich eine signifikant verschlechterte Farbunterscheidungsfähigkeit des nicht dominanten Auges, allerdings lediglich im Rot-Grün-Spektrum ^{1,98}.

5.2.3 Methoden und Limitationen

Die Probanden der Kohorte A/Mo wiesen eine höhere Altersvarianz im Vergleich zur Kohorte D/Mo auf. Kinnear et al. untersuchten 382 gesunde Probanden verschiedener Altersgruppen, um so 95-Perzentil-Werte für Betrachter zwischen 5 und 79 Jahren zu berechnen. Demnach ergibt die grafische Darstellung der TES Werte, die gegenüber dem Alter im x-y-Diagramm aufgetragen sind, eine U-Form. Das bedeutet, dass sich die Performance im FM HUE-100 zunächst vom Kindesalter bis zu einem Alter von circa 22 Jahren verbessert, um danach wieder abzunehmen. Die Autoren ermittelten für die Altersgruppe der 20-Jährigen einen 95-Perzentil-Wert von 76, während dieser in der Altersgruppe der 30–39-Jährigen bei 80 und in der Altersgruppe der 40 – 49-Jährigen bei 100 lag ^{51,97}. Ausgehend von dieser Annahme, wurde der Unterschied im TES zwischen den beiden Gruppen möglicherweise leicht überschätzt. Im Vorfeld des Experimentes wurde auf eine Screeninguntersuchung auf regelhafte Farbsehfähigkeit verzichtet (z.B. durch Ishihara Farbtafeln), sodass Verfälschungen durch vorbestehende Farbsehschwächen nicht ausgeschlossen werden können. Allerdings wurden die Probanden der Gruppe D/Mo im Nachgang verschiedenen Testungen im Rahmen von Teil 1 der vorliegenden Studie unterzogen, wobei sich keinerlei Hinweise auf eine etwaige Farbsehschwäche einzelner Probanden fanden. Zudem zeigten sich in den TES Werten der Gruppe A/Mo ohnehin überdurchschnittlich gute Ergebnisse, was eine Verzerrung im Sinne einer vorbestehenden Farbsehschwäche unwahrscheinlich macht. Letztlich finden sich zusätzliche Fehlerquellen in der analogen Testapparatur selbst. Die Farbchips eines FM Hue-100 sind hochsensibel und sollten vor direktem Hautkontakt, sowie vor direkter Sonneneinstrahlung geschützt werden, um die Güte der abgebildeten Farbtöne zu erhalten. Entsprechend sind Messungenauigkeiten durch alters- und benutzungsbedingte Mängel der angewandten Hardware nicht sicher auszuschließen ^{1,97}.

5.3 Ausblick

Zukünftige Forschungsansätze können auf vielfältige Weise angepasst werden, um zu einem noch besseren Verständnis des Farbsehens in Höhe zu gelangen. Ein Ansatz besteht in der Verwendung physiologischer Variablen (z.B. der individuellen SpO₂) anstelle von universellen Messwerten (z.B. der absoluten simulierten Höhe) als Outcome Parameter. Dadurch wird der Variabilität der einzelnen Probanden im Kontext der Höhenadaptation besser Rechnung getragen und relevante Einflussfaktoren können potenziell besser identifiziert werden. Zudem sind kombinierte Untersuchungen denkbar, bei denen objektive apparative Messungen wie die spektrometrische Sauerstoffmessung retinaler Gefäße mit Farbsehtests kombiniert werden. Dadurch könnten relevante Farbsehveränderungen beobachtet und gleichzeitig mechanistische Hintergründe herausgearbeitet werden. Allerdings wären solche Ansätze mit einer großen Anzahl möglicher (und noch nicht ausreichend bestätigter) Einflussvariablen konfrontiert, die berücksichtigt werden müssten. Ob ein solcher differenzieller Forschungsansatz schlussendlich weniger Fragen aufwirft, bleibt offen. Mit Blick auf die Luftfahrt müssen weitere und detaillierte Untersuchungen zur akuten Anpassung des visuellen Systems an den Flugbetrieb unter möglichst realistischen Bedingungen durchgeführt werden und deren praktische Relevanz für die Flugsicherheit kritisch bewertet werden. Digitale Farbsehtests auf Tablet-PCs haben das Potenzial, die Durchführung von Tests in Druckkammern oder Cockpits erheblich zu erleichtern und kostengünstiger zu gestalten, was wiederum die Generierung größerer Datenmengen ermöglicht ¹.

6. Literaturverzeichnis

1. Liebold F, Adler W, Jansen S, et al. Evaluation of colour vision impairment during acute hypobaric hypoxia in aviation medicine: a randomized controlled trial. *J Physiol Sci* 2024; **74**(1): 6.
2. Administration FA. Hypoxia - The Higher You Fly...The Less Air In The Sky. 2020. <https://www.faa.gov/pilots/safety/pilotsafetybrochures/media/hypoxia.pdf> (accessed September 16, 2023 2023).
3. Shapiro AE. The Evolving Structure of Newton's Theory of White Light and Color. *Isis* 1980; **71**(2): 211-35.
4. Koetter R. Newton und Goethe zur Farbenlehre. *Deutsche Zeitschrift für Philosophie* 1998; **46**: 585-600.
5. 2 Physiologische Optik. Auge – Brille – Refraktion. 5., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2016.
6. R. Klinke H-CP, St. Silbernagl. Physiologie. Auge und optische Abbildung; 2005: 691.
7. Bass M. Handbook of Optics - Fundamentals, Techniques & Design 1995: 135.
8. Solomon SG, Lennie P. The machinery of colour vision. *Nature Reviews Neuroscience* 2007; **8**(4): 276-86.
9. Wang W, Geiger JH, Borhan B. The photochemical determinants of color vision. *BioEssays* 2014; **36**(1): 65-74.
10. Julie L Schnapf DAB. How Photoreceptor Cells Respond to Light. *Scientific American* 1987; **256**: 40-7.
11. Naarendorp F, Esdaille TM, Banden SM, Andrews-Labenski J, Gross OP, Pugh EN. Dark Light, Rod Saturation, and the Absolute and Incremental Sensitivity of Mouse Cone Vision. *Journal of Neuroscience* 2010; **30**(37): 12495-507.
12. Hood DC, Ilves T, Maurer E, Wandell B, Buckingham E. Human cone saturation as a function of ambient intensity: A test of models of shifts in the dynamic range. *Vision Research* 1978; **18**(8): 983-93.
13. Rushton WA. Pigments and signals in colour vision. *J Physiol* 1972; **220**(3): 1p-p.
14. Wandell BA. Foundations of Vision: Behavior, Neuroscience and Computation: Behaviour, Neuroscience and Computation. Sinauer Associates Inc.,U.S. (29. Juni 1995); 1995.
15. Gruyter D. 9. Zusammenhang zwischen Farbreiz und Farbvalenz. Einführung in die Farbmatrik. Berlin, Boston; 1981: 79-83.
16. Cheng HM. Physiology Question-Based Learning: Neurophysiology, Gastrointestinal and Endocrine Systems: Springer Singapore; 2016.
17. Hansen T, Gegenfurtner KR. Kortikale Mechanismen des Farbensehens. *e-Neuroforum* 2006; **12**(2): 197-203.

18. Nerlich LC. Thesis: Auswirkung einer hypobaren Hypoxie (15.000ft) auf den Proteinstoffwechsel nach 30 und 60 Minuten bei gesunden Probanden. German National Library University of Cologne 2022.
19. Administration FA. General Aviation rules Title 14 Code of the Federal Regulations § 91.211 Supplemental oxygen. 2018.
20. Administration FA. General Aviation rules Title 14 Code of the Federal Regulations § 121.327 Supplemental oxygen: Reciprocating engine powered airplanes. 1976.
21. Administration FA. General Aviation rules Title 14 Code of the Federal Regulations § 121.329 Supplemental oxygen for sustenance: Turbine engine powered airplanes. 1976.
22. Cabin cruising altitudes for regular transport aircraft. *Aviat Space Environ Med* 2008; **79**(4): 433-9.
23. Bouquet C, Gardette B, Gortan C, Therme P, Abraini JH. Color Discrimination under Chronic Hypoxic Conditions (Simulated Climb "Everest-Comex 97"). *Perceptual and Motor Skills* 2000; **90**(1): 169-79.
24. Connolly DM. Oxygenation State and Twilight Vision at 2438 m. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 2011; **82**(1): 2-8.
25. Karakucuk S, Oner AO, Goktas S, Siki E, Kose O. Color vision changes in young subjects acutely exposed to 3,000 m altitude. *Aviat Space Environ Med* 2004; **75**(4): 364-6.
26. Tekavcic-Pompe M, Tekavcic I. Color vision in the tritan axis is predominantly affected at high altitude. *High Alt Med Biol* 2008; **9**(1): 38-42.
27. Jakobs FM. Farbsehtestung beim Fliegenden Personal (Colour Vision of flying personal) 59 Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Luft- und Raumfahrtmedizin (DGLRM) (59th Annual Scientific Meeting of the German Society of Aerospace Medicine (DGLRM)) München (Munich)/Online-Meeting; 2021.
28. Mihai C. Literature review regarding the colour vision requirements for aircrew. 20 February 2019 2019. https://www.easa.europa.eu/sites/default/files/dfu/easa_rep_resea_2019_1.pdf (accessed 18.09.2023 2023).
29. Almustanyir A, Alduhayan R, Alhassan M, Bokhary K, Alabdulkader B. Quantitative scoring methods of the Farnsworth D15 and Waggoner computerized D15 color vision tests in clinical practice. *Color Research & Application* 2021; **46**(6): 1194-204.
30. Almustanyir A, Alduhayan R, Alhassan M, Bokhary K, Alabdulkader B. Evaluation of the Waggoner computerized D15 color vision test using an iPad device. *J Opt Soc Am A* 2021; **38**(11): 1647-55.

31. Ng JS, Self E, Vanston JE, Nguyen AL, Crognale MA. Evaluation of the Waggoner Computerized Color Vision Test. *Optom Vis Sci* 2015; **92**(4): 480-6.
32. Makunyane P. An update on diagnostic tests for colour vision defects in individuals working in the aviation industry : back to basics. *Occupational health southern Africa* 2016; **22**: 12-6.
33. Waggoner T, Rings M, Picken C. Validation of a Computerized Color Vision Test. Conference: Aerospace Medical Conference. San Diego California USA; 2014.
34. Farnsworth DB. The Farnsworth-Munsell 100-Hue Test for the Examination of Color Discrimination *Journal of the Optical Society of America* 1957: 2.
35. Group CSR. CAA Safety Regulation Group ; Minimum Colour Vision Requirements for Professional Flight Crew - Part 1 The Use of Colour Signals and the Assessment of Colour Vision Requirements in Aviation; Civil Aviation Authority. In: Authority CA, editor. 1 ed; 2006.
36. Vingrys AJ, King-Smith PE. A quantitative scoring technique for panel tests of color vision. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; **29**(1): 50-63.
37. Bassi CJ. Comparison of the Farnsworth-Munsell 100-Hue, the Farnsworth D-15, and the L'Anthony D-15 Desaturated Color Tests. *Archives of Ophthalmology* 1993; **111**(5): 639.
38. Mäntyjärvi M. *Documenta Ophthalmologica* 2001; **102**(1): 73-80.
39. Costa MF, Ventura DF, Perazzolo F, Murakoshi M, Silveira LCDL. Absence of binocular summation, eye dominance, and learning effects in color discrimination. *Visual Neuroscience* 2006; **23**(3-4): 461-9.
40. Verriest G, Van Laethem J, Uvijls A. A new assessment of the normal ranges of the Farnsworth-Munsell 100-hue test scores. *Am J Ophthalmol* 1982; **93**(5): 635-42.
41. Jiménez JR, Valero E, Anera RG, Martínez JA, Salas C. Chromatic changes in relation to binocular summation determined with contrast thresholds. *Color Research & Application* 2003; **28**(5): 366-70.
42. Connolly DM, Barbur JL, Hosking SL, Moorhead IR. Mild Hypoxia Impairs Chromatic Sensitivity in the Mesopic Range. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2008; **49**(2): 820.
43. Wawolumaya C. Color vision response to hypoxia at a simulated altitude of 18,000 feet. *Medical Journal of Indonesia* 2000: 276.
44. Vingrys AJ, Garner LF. The effect of a moderate level of hypoxia on human color vision. *Documenta Ophthalmologica* 1987; **66**(2): 171-85.
45. Davies A, Morris D, Kalson N, Wright A, Imray C, Hogg C. Changes to Colour Vision on Exposure to High Altitude. *Journal of the Royal Army Medical Corps* 2011; **157**: 107-9.

46. Hovis JK, Milburn NJ, Nesthus TE. Hypoxia, color vision deficiencies, and blood oxygen saturation. *J Opt Soc Am A* 2012; **29**(2): A268.
47. Wilmer WH. The effect of Altitude on ocular functions. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1918; **71**(17): 1394.
48. Kaur C, Sivakumar V, Foulds WS, Luu CD, Ling E-A. Cellular and Vascular Changes in the Retina of Neonatal Rats after an Acute Exposure to Hypoxia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2009; **50**(11): 5364-74.
49. Leid J, Campagne JM. Colour vision at very high altitude. *Color Res Appl* 2001; **26 Suppl 1**: S281-3.
50. Marechal M, Delbarre M, Tesson J, Lacambre C, Lefebvre H, Froussart-Maille F. Color Vision Tests in Pilots' Medical Assessments. *Aerospace Medicine and Human Performance* 2018; **89**(8): 737-43.
51. Kinnear PR. New Farnsworth-Munsell 100 hue test norms of normal observers for each year of age 5-22 and for age decades 30-70. *British Journal of Ophthalmology* 2002; **86**(12): 1408-11.
52. Smith VC, Ernest JT, Pokorny J. Effect of hypoxia on FM 100-Hue test performance. *Mod Probl Ophthalmol* 1976; **17**: 248-56.
53. Anderson B, Jr. Ocular effects of changes in oxygen and carbon dioxide tension. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1968; **66**: 423-74.
54. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. *Prog Retin Eye Res* 2008; **27**(6): 622-47.
55. Kaur C, Sivakumar V, Foulds WS. Early Response of Neurons and Glial Cells to Hypoxia in the Retina. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2006; **47**(3): 1126-41.
56. Wilson M, Newman S, Imray C. The cerebral effects of ascent to high altitude. *Lancet neurology* 2009; **8**: 175-91.
57. Mekjavic P, Tipton M, Mekjavic I. The Eye in extreme environments. *Experimental Physiology* 2020; **106**.
58. Bosch MM, Barthelmes D, Merz TM, et al. High incidence of optic disc swelling at very high altitudes. *Arch Ophthalmol* 2008; **126**(5): 644-50.
59. Ames A, 3rd, Li YY, Heher EC, Kimble CR. Energy metabolism of rabbit retina as related to function: high cost of Na⁺ transport. *J Neurosci* 1992; **12**(3): 840-53.
60. Schmidt M, Giessl A, Laufs T, Hankeln T, Wolfrum U, Burmester T. How does the eye breathe? Evidence for neuroglobin-mediated oxygen supply in the mammalian retina. *J Biol Chem* 2003; **278**(3): 1932-5.

61. Hardarson SH, Basit S, Jonsdottir TE, et al. Oxygen saturation in human retinal vessels is higher in dark than in light. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; **50**(5): 2308-11.
62. Kety SS. Metabolism of the Nervous System; The general metabolism of the brain in vivo Pergamon 1957: 221-37.
63. Linsenmeier RA, Braun RD. Oxygen distribution and consumption in the cat retina during normoxia and hypoxemia. *J Gen Physiol* 1992; **99**(2): 177-97.
64. Ahnelt P, Keri C, Kolb H. Identification of pedicles of putative blue-sensitive cones in the human retina. *Journal of Comparative Neurology* 1990; **293**(1): 39-53.
65. Bowmaker JK, Dartnall HJ. Visual pigments of rods and cones in a human retina. *The Journal of Physiology* 1980; **298**(1): 501-11.
66. Mortlock KE, Chiti Z, Drasdo N, Owens DR, North RV. Silent substitution S-cone electroretinogram in subjects with diabetes mellitus. *Ophthalmic and Physiological Optics* 2005; **25**(5): 392-9.
67. Schatz A, Dominik Fischer M, Schommer K, et al. Attenuation of S-cone function at high altitude assessed by electroretinography. *Vision Research* 2014; **97**: 59-64.
68. Gabriel W, Iliya VI, Manuel DF, et al. Effects on colour discrimination during long term exposure to high altitudes on Mt Everest. *British Journal of Ophthalmology* 2010; **94**(10): 1393.
69. Greenstein VC, Hood DC, Ritch R, Steinberger D, Carr RE. S (blue) cone pathway vulnerability in retinitis pigmentosa, diabetes and glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; **30**(8): 1732-7.
70. Kobrick JL, Zwick H, Witt CE, Devine JA. Effects of extended hypoxia on night vision. *Aviat Space Environ Med* 1984; **55**(3): 191-5.
71. Wong-Riley MT. Energy metabolism of the visual system. *Eye Brain* 2010; **2**: 99-116.
72. Zhang E, Zhang J, Jin J, Qin J, Li H, Huang L. Variants of the low oxygen sensors EGLN1 and HIF-1AN associated with acute mountain sickness. *Int J Mol Sci* 2014; **15**(12): 21777-87.
73. Lu H, Wang R, Li W, et al. Plasma cytokine profiling to predict susceptibility to acute mountain sickness. *Eur Cytokine Netw* 2016; **27**(4): 90-6.
74. Dzhalilova D, Makarova O. Differences in Tolerance to Hypoxia: Physiological, Biochemical, and Molecular-Biological Characteristics. *Biomedicines* 2020; **8**(10).
75. Guo G, Zhu G, Sun W, et al. Association of arterial oxygen saturation and acute mountain sickness susceptibility: a meta-analysis. *Cell Biochem Biophys* 2014; **70**(2): 1427-32.
76. Rojas-Camayo J, Mejia CR, Callacondo D, et al. Reference values for oxygen saturation from sea level to the highest human habitation in the Andes in acclimatised persons. *Thorax* 2018; **73**(8): 776-8.

77. Dünwald T, Kienast R, Niederseer D, Burtscher M. The Use of Pulse Oximetry in the Assessment of Acclimatization to High Altitude. *Sensors* 2021; **21**(4): 1263.
78. Roy MS, Podgor MJ, Collier B, Gunkel RD. Color vision and age in a normal North American population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991; **229**(2): 139-44.
79. Berninger T, Drobner B, Hogg C, Rudolph G, Arden G, Kampik A. Farbensehen in Abhängigkeit vom Alter: eine Normwertstudie (Colour vision in relation to age: a normative study). *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde (Clinical Monthly Bulletin of Ophthalmology)* 1999; **215**(07): 37-42.
80. Werner JS. Visual problems of the retina during ageing: Compensation mechanisms and colour constancy across the life span. *Progress in Retinal and Eye Research* 1996; **15**(2): 621-45.
81. Pokorny J, Smith VC, Lutze M. Aging of the human lens. *Appl Opt* 1987; **26**(8): 1437-40.
82. Neufeld AH, Gachie EN. The inherent, age-dependent loss of retinal ganglion cells is related to the lifespan of the species. *Neurobiology of Aging* 2003; **24**(1): 167-72.
83. Lintl P, Braak H. Loss of intracortical myelinated fibers: a distinctive age-related alteration in the human striate area. *Acta Neuropathol* 1983; **61**(3-4): 178-82.
84. Peters A, Moss MB, Sethares C. Effects of aging on myelinated nerve fibers in monkey primary visual cortex. *J Comp Neurol* 2000; **419**(3): 364-76.
85. Peters A, Sethares C. Aging and the myelinated fibers in prefrontal cortex and corpus callosum of the monkey. *J Comp Neurol* 2002; **442**(3): 277-91.
86. Pakkenberg B, Gundersen HJ. Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *J Comp Neurol* 1997; **384**(2): 312-20.
87. Wuerger S, Xiao K, Chauhan T. Colour vision across the life span: effect of age, ambient illumination and individual differences. *Journal of Vision* 2017; **17**: 26.
88. Neitz J, Carroll J, Yamauchi Y, Neitz M, Williams DR. Color perception is mediated by a plastic neural mechanism that is adjustable in adults. *Neuron* 2002; **35**(4): 783-92.
89. Legg SJ, Gilbey A, Hill S, et al. Effects of mild hypoxia in aviation on mood and complex cognition. *Applied Ergonomics* 2016; **53**: 357-63.
90. Tannheimer M, Lechner R. The correct measurement of oxygen saturation at high altitude. *Sleep and Breathing* 2019; **23**(4): 1101-6.
91. Gulrajani ML. Colour measurement - Principles, advances and industrial applications: Woodhead Publishing; 2010.
92. Agudo JE, Pardo PJ, Sánchez H, Pérez ÁL, Suero MI. A Low-Cost Real Color Picker Based on Arduino. *Sensors* 2014; **14**(7): 11943-56.

93. Arrighetti W. The Academy Color Encoding System (ACES): A Professional Color-Management Framework for Production, Post-Production and Archival of Still and Motion Pictures. *Journal of Imaging* 2017; **3**: 40.
94. Javoršek D, Močnik J, Staresinic M. Analyses of Colour Appearances on Different Display Devices. *Tekstilec* 2015; **58**: 100-7.
95. Kitai A. Materials for Solid State Lighting and Displays. Wiley 2017: 384.
96. Zahiruddin K, Banu S, Dharmarajan R, et al. Effect of Illumination on Colour Vision Testing with Farnsworth-Munsell 100 Hue Test: Customized Colour Vision Booth versus Room Illumination. *Korean Journal of Ophthalmology* 2010; **24**(3): 159.
97. Felix Liebold JS, Jochen Hinkelbein Evaluation eines Onlinetools zur digitalen Farbsehtestung: Evaluation of an online colour vision assessment tool. *Flugmedizin · Tropenmedizin · Reisemedizin - FTR* 2022; **29**: 109-12.
98. Nimet Unay G Undoan BK, Aysegül Kocak Altıntaş and Mustafa Agah Tekindal. Comparison of color vision discrimination performance ability in binocular and monocular condition and stereoscopic sensitivity. International Conference on Eye Disorders and Treatment, July 13-15, 2015 Baltimore, USA; 2015.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Test Panel des WCCVT am Beispiel der Tritan Testung	21
Abbildung 2:	Parameter zur Auswertung des WC-D15	23
Abbildung 3:	Farbmaßzahlen der Farbtöne des Farnsworth D-15 im 1976 CIELUV Farbsystem aus Vingrys und King-Smith 1988	25
Abbildung 4:	Ergebnisblatt des WCCVT am Beispiel eines Tritan Defekts	26
Abbildung 5:	Klassisches Bewertungsverfahren des FM-HUE 100 nach Farnsworth	28
Abbildung 6:	Consort Flow Diagramm – Studiendesign Teil 1	29
Abbildung 7:	Umgebungsdruckbedingungen der drei verschiedenen Interventionsgruppen im Zeitverlauf	31
Abbildung 8:	Testaufbau Teil 2	32
Abbildung 9:	WCCVT General - Vergleich zwischen Mo/GC und Mo/60/15.000 zum Zeitpunkt Peri	41
Abbildung 10:	WCCVT General - Vergleich zwischen den Zeitpunkten von Mo/60/15.000	45
Abbildung 11:	WCCVT General Peri - Mo/60/10.000 vs. Mo/60/15.000	46
Abbildung 12:	Vergleich digitaler versus analoger FM Hue-100 nach TES in Teil 2	48
Abbildung 13:	CIE1931 Normfarbtafel	59
Abbildung 14:	CIE1931 Normfarbtafel (Farbraum P3)	60
Abbildung 15:	CIE1931 Normfarbtafel (iPad-Typen)	61

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Endpunkte des Studiendesigns von Teil 1	33
Tabelle 2:	Signifikanztestungen aus Teil 1	35
Tabelle 3:	Testergebnisse aus Teil 1	42
Tabelle 4:	p-Werte aller Signifikanztestungen aus Teil 1	43
Tabelle 5:	Korrelation der Testwerte mit den SpO ₂ -Sättigungswerten	44
Tabelle 6:	Ergebniswerte (TES) der beiden Testgruppen im analogen versus digitalen FM Hue-100 aus Teil 2	47

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Alle Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

- (1) Liebold F, Adler W, Jansen S, Klussmann JP, Meyer M, Nehrlich L, Schmitz J, Vingerhoets A, Heindl LM, Hinkelbein J. Evaluation of colour vision impairment during acute hypobaric hypoxia in aviation medicine: a randomized controlled trial. J Physiol Sci. 2024 Feb 4;74(1):6. doi: 10.1186/s12576-024-00898-4. PMID: 38311742; PMCID: PMC10840265
- (2) Liebold F., Schmitz J., Hinkelbein J., Evaluation eines Onlinetools zur digitalen Farbsehtestung: Evaluation of an online colour vision assessment tool, Flugmedizin Tropenmedizin Reisemedizin – FTR. 2022; 29(03): 109-112. DOI: 10.1055/a-1814-7501

Die veröffentlichten Textabschnitte sind in der vorliegenden Arbeit in leicht abgeänderter und in die deutsche Sprache übersetzter Form enthalten und wurden allesamt vom Autor der vorliegenden Arbeit selbst verfasst.

Leipzig, den 18.07.2024

(Unterschrift)