



Af Per Nellesmann

Farvesynsdefekter – farveblindhed

Øjet og Lyset 16

Vi kan skelne mellem ikke mindre end to millioner farver. Og underligt at tænke på at dette opnås ved at sammenligne den mængde af fotoner, der absorberes i synspigmenterne i kun tre receptorer.

Ved de arvelige farvesynsdefekter rød-/grøn-blindhed og den sjældne blå blindhed er der to fungerende farvesynsreceptorer, og de personer kan kun skelne omkring 10.000 farver.

I spektret kan de skelne 30 kulører, hvor normale kan skelne 150. Har man kun én receptor som ved den ret sjældne achromatopsi, eller hos normale om natten, hvor der er fungerende stave og ingen tappe, kan der kun skelnes mellem gråtoner og da cirka 20 toner. At tilføje et ekstra fotopigment eller en spektraltype er ikke bare en ekstra farve, men en et tillæg af en helt ny synsdimension.

Det har været på tale, at man i stedet for at tale om farveblindhed, hellere skulle tale om farvesynsdefekt (colour vision deficiency), når der ikke er tale om blindhed. Men er far-

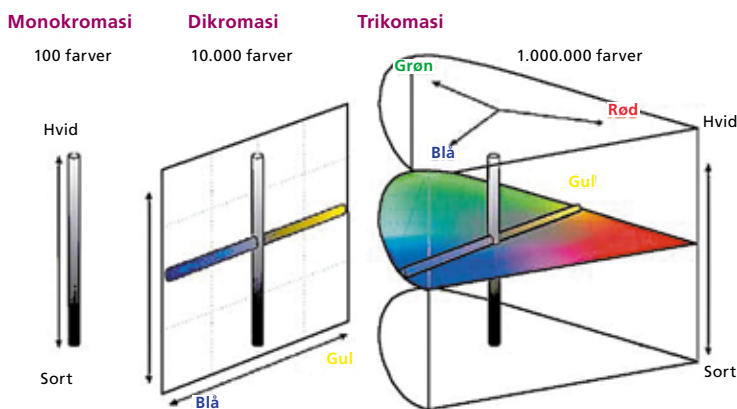


Kemikeren John Dalton (1766-1846) beskrev sit og sine brøders afvigende farvesyn. Ved molekylærgenetisk undersøgelse af hans indtørrede øjne kunne man 150 år efter hans død finde, at han var deuteranop og ikke protanop, som først antaget.

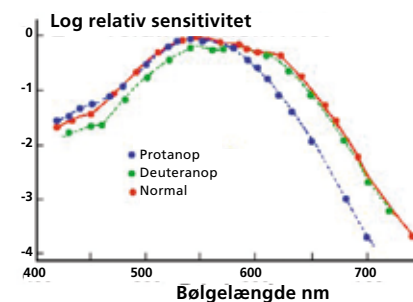


Den oprindelige sydafrikanske Pelargonium Zonale. Dalton fandt den himmelblå om dagen og gulagtig i stearinlys.

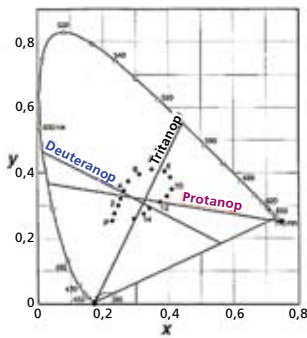
veblind ikke passende, når defekten giver sig til kende ved en svært nedsat eller endda ophævet evne til at bedømme to af farvens tre kvaliteter. Her taler vi om den mest almindelige rød-/grøn-blindhed. Kun farvens lysshed (tone, eng. Munsell value) kan bedømmes normalt, hvis man er 'grøn-blind', deuteranop, og ligeså for



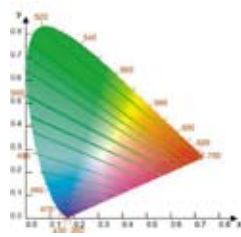
Sammenligning mellem receptorantal og farvedimension.



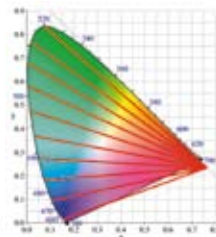
Lysfølsomheden for deuteranope og normale er stort set identisk, men protanope har klart nedsat til ophævet lysfølsomhed i det langbølgede spektralområde, begyndende ved orange, 590 nm.



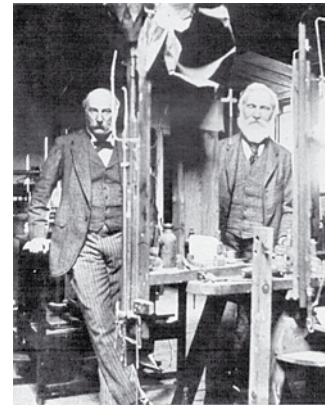
Farnsworth – 15 testens farveknapper indtegnet i CIE diagrammet sammen med de pseudoisokromatiske forvekslingslinier ved farveblindhed.



Pseudoisokromatiske forvekslingslinier ved deuteranopi.



Pseudoisokromatiske forvekslingslinier ved protanopi.



Lord Rayleigh og lord Kelvin i laden på Reyleighs stamsæde, Terling Place, hvor mange vigtige fysiske eksperimenter blev foretaget. Rayleigh efterfulgte senere Maxwell på Cavendish laboratoriet i Cambridge.

en rødblind, protanop, som dog ikke kan erkende den yderste 'røde' del af det synlige spektrum. Derimod kan den farveblinde overhovedet ikke bedømme farvens kulør og kulørthed (eng. 'hue' og 'colourfulness'). Kulørthed og colourfulness skal erstatte mætning og saturation i farvenomenklaturen ifølge farveforskeren Hunt og CIE. Mætning og 'Saturation'-betegnelsen har overlevet i pc-ernes grafikprogrammer og i det daglige sprog.

Den farveblinde har således svære problemer i dagligdagen ved at adskille, diskriminere selv de kraftige farver til mærkning og får især store



På enkelte af Ishiras tavler kan man adskille rødblindhed fra grønblindhed. De to tal passer med andet neutralpunkt. Baggrunden ses i gråt femtal, når man er grønblind og gråt tretal, når man er rødblind.

problemer, når farverne aftager i kulørthed, bliver umættede i nedsat belysning.

Den første videnskabelige rapport om farveblindhed tilskrives kemikeren John Dalton, atomvægtenes fader. Dalton beskrev i 1798 sin og sin brors opfattelse af spektret som værende bestående af kun to farver himmelblå og gul. En pink pelargonium zonale var om dagen himmelblå, men om aftenen i stearinlys var farven ændret til gul tone.

Tilstanden er derfor af og til kaldt 'daltonism' på russisk ikke mindst i romanske sprog.

En karakteristisk ting ved det dikromate farvesyn er *Neutralpunktet*. Når der kun er to farvereceptorer, vil der være et spektralområde, hvor de to receptorer har overlappende følsomhed, og det område vil ses neutralt, hvidt eller gråt.

Ser vi på CIE-diagrammet, kan man tegne en linie gennem neutralpunktet og det 'hvide punkt'. Denne linie er *Grålinien*, fordi alle farver på linien ses grå for dikromaten. Der hvor grålinien skærer CIE diagrammets nederste begrænsning, hvor de

ekstra spektrale farver findes, der har vi det 'andet neutralpunkt'.

Grålinien er udgangspunktet for tilblivelsen af AO's HRR (Hardy Rand Rittler) semikvantitative farveblindhedsprøve. Den grå farve kan ikke adskilles fra en blågrøn omkring 490nm og grønblå omkring 500 nm som er første neutralpunkt for henholdsvis rød- og grøn-blinde. Ved det andet neutralpunkt er rød og purpur heller ikke til at skelne fra grå for den rød- og grøn-farveblinde. Ishihara har også nogle tavler, hvor andet neutralpunkt indgår.

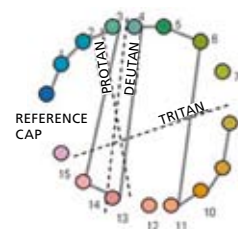


Podestà var 'Marine-Generaloberartz' og havde 1916 konstrueret en barok transformationstest.

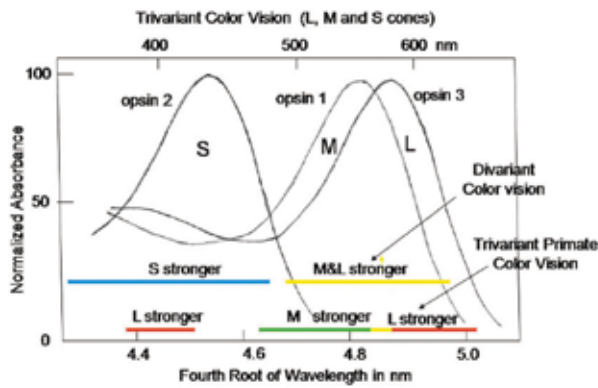
Tegner vi *konfusionslinier*, som Maxwell foreslog, gennem alle de punk-



Jernbaneulykken 1875 ved Lagerlunda, mellem Motala og Linköping medvirkede til, at der indførtes farvesynskrav i trafikken til lands, vand og luften. Holmgren, som var initiativtager, havde trakten som hjemstavn (hemort). Foto 'Sveriges Järnvägsmuseum' og 'Skillingsvisor'.

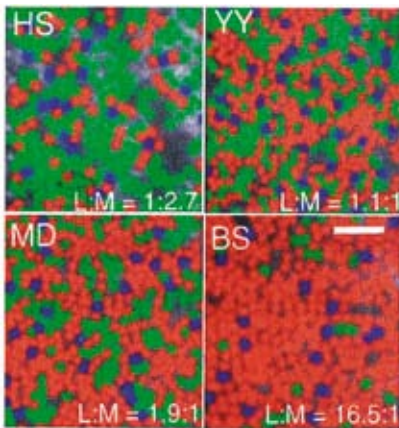


Deutan oplægning af Farnsworth – 15.



Det originale L-tap system i de dikromate pattedyr opdeles i to let adskilte tapsystemer, sensitive for de lange bølgelængder. Det gule spektral område bliver 'fordoblet' hos primaterne (efter Gouras).

ter, som for den farveblinde har samme farve, får vi pseudo-isokromatiske farver, som danner udgangspunkt for de almindeligt anvendte tavler



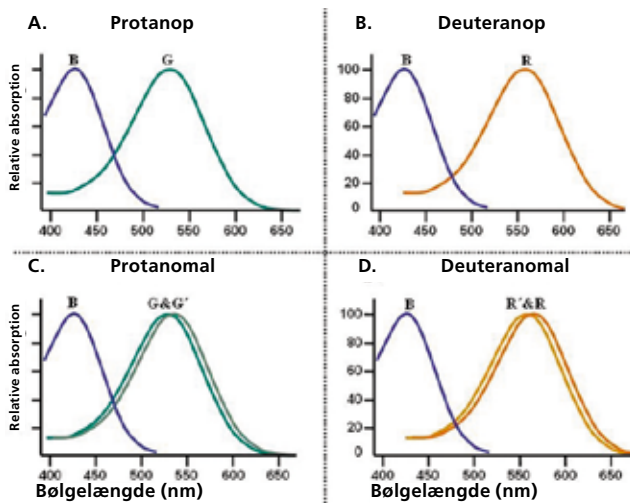
Ved adaptiv optik og selektiv pigmentabsorption kan man se de røde og grønne (L / M) tappe. Trods varierende L:M ratio er farvesynet ikke påvirket. (Efter Williams)

for farveblindhed. Det gælder både farvetavler og farveserietests som Farnsworths (15,48 og 100), Lanthony's og Lars Friséns Sahlgrenskas, hvor man skal lægge de farvede knapper (caps) i rækkefølge svarende til en farvecirkel eller og en central skrå oval i CIE digrammet.

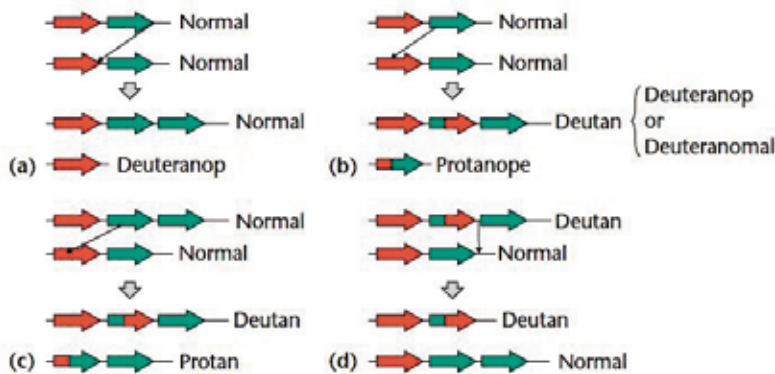
I en patologisk rækkefølge vil forvekslingsfarverne ligge parallelt med de pseudo-isokromatiske forvekslingslinier. Rækkefølgen vil også blive savtakket, dikotom som testtypen kaldes, når forvekslingerne ligger lige over for hinanden.

Konfusionslinierne konvergerer mod et fælles punkt, intersection point eller co-punctal punktet, som König analyserede i detaljer for at kunne afgøre hvilken primærfarve, den dikromate manglede.

Det er i denne sammenhæng inter-



Både blandt deuteranomale og protanomale er der hybride fotopigmenter, der har spektralt forskudte lys absorptioner.



Under meiosen kan der foregå overkrydsning af L-M generne og både intragen- og intergen rekombination med dannelse af hybride og defekte L_M gener. (Modificeret efter J. Neitz.)

essant, at den bedste screeningstest for rød-/grøn-farveblindhed stadig er Ishihara fra 1917, der er fremstillet helt eksperimentelt blot ud fra en viden om forvekslingsfarverne.

John Strutt, alias lord Rayleigh fandt, at tre af hans kones fire brødre, inklusive Arthur Balfour, den senere britiske premierminister, ikke havde et farvesyn, som han selv. Hans kollega fysikeren J.J. Thompson (senere lord Kelvin) havde et lignende farvesyn. De behøvede mindre lithiumrød spektral-liniefarve til at blande med thalliumgrøn spektral-linie farve, når de skulle sammenligne en gul natriumspektralliniefarve. Andre personer behøvede mere rødt. Selvom disse personer havde god farvediskrimination i det rød-grønne område, kunne de ikke siges at være almindeligt farveblinde. Denne gruppe, som Rayleigh havde klassificeret, blev

hurtigt kaldt *anomale trikromater* af König. Forholdet mellem rød og grøn i farveblandingen kaldes stadig Rayleigh match, når farveblandingen undersøges i Nagels Anomaloskop eller på computeren.

Moleculær genetik

For 20 år siden fik man kortlagt pigmentgenerne med den begyndende moleculærgenetik. Studiet blev påbegyndt af Jeremy Nathans og hans team. Den initiale optimisme forsvandt hurtigt, fordi det viste sig, at farvesynets genetik var langt mere kompleks end forventet. De to L og M pigment gener er særlig udsat for uens homolog rekombination, som har medført den store diversitet svært overskuelighed, som findes i befolkningen i dag.

L og M genet ligger nemlig meget tæt på hinanden, i umiddelbar forlængelse nederst på den lange arm ved Xq8. Hertil kommer at Log M generne er ret ens, de har 98 % identiske aminosyrer, kun 15 aminosyrer er forskellige. Til sammenligning afviger S pigmentgenet 40 %.

Der kan derfor nemt opstå både intragene og intergene rekombinationer med nye genopstillinger (arrays), med et forskelligt antal gener fra forældreopstillingen. Der er altså ikke tale om en simpel kønsbundet recessiv arvelighed.

Det normale farvesyn kræver mindst et L, M og S pigmentgen, mangler en af disse bliver man som

ventet henholdsvis protanop, deuteranop og tritanop.

S pigmentgenet er autosomt beliggende på kromosom syv og giver anledning til en dominant arvelig tritanopi, 'blå-blindhed' med inkomplet penetrans.

Så vidt så godt. L og M pigmentgenet har med sig de sidste 40-60 millioner års udvikling af L pigmentgenet siden duplikationen af genet til ovennævnte uens rekombinationer efter primaternes adskillelse i den gamle og nye verdens.

Det har ført til dannelsen af hybride/kimære gener, der ikke koder normalt opsin, men med et opsin med en spektral absorption midt imellem M og L opsin. Det er på denne måde partiel farveblindhed, anomal trikromasi opstår.

Om hybridgenet koder for et M eller L klasse pigment afhænger af, om forældregenet deltager i kodningen af aminosyrer på position 277 og 285.

Blandt de *deuteranomale* mænd er der stor variation i graden af farvesynstab. Jo mere L pigmenterne ligner hinanden i spektral følsomhed, jo dårligere er farvesynet og omvendt; jo mere forskellige L pigmenterne er, jo bedre farvesyn. Det har Neitz vist, med moleculær genetik og HRR tavlerne.

Protanomale defekter opstår ved overkrydsninger, som giver genstrukturer, som indeholder gener, der koder M pigmenter. En mand, som arver en genopstilling med mere end et M pigment kode gen, vil blive protanomalt, hvis de indkodede pigmenter har forskellige spektrale egenskaber, men blive protanop, hvis de har ens spektrale egenskaber.

Selvom genotypen på L/M genstrukturen kan forudsige farvesynet, så er det ifølge Neitz ikke 100 % pålideligt.

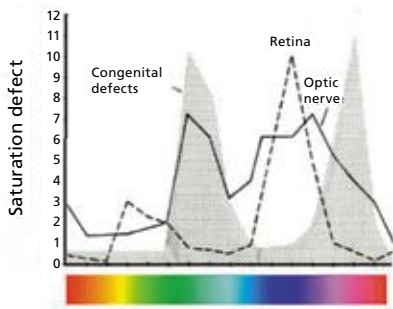
Tetrakromatiske kvinder

Kvinder, som jo har to X-kromosomer, kan have gener, som koder L pigmenter med forskellige spektrale egenskaber. L pigmenter er aktuelt, fordi de udviser større variation end M pigmenter.

X-kromosom inaktiveringsprocessen sikrer, at de to L pigmenter



Jeremy Nathans demonstrerer engang i firserne, hvordan evolutionen har gjort det muligt at få en grøn og rød farve til at blive gul. (Foto: Nathans hjemmeside.)



Lanthon demonstrerer, at hans 'unsaturated test' har et særligt potentiale i de erhvervede farvesynsdefekter.

kommer til udtryk i forskellige tap populationer, og at nogle kvinder har faktisk et grundlag for et tetrakromatisk farvesyn.

Men er nervesystemet fleksibelt nok til at kunne forarbejde den ekstra fjerde farvedimension, der skulle give enkelte kvinder et usædvanligt godt farvesyn. De er næppe mange, for de to pigmentvarianter skal være adskilt med mindst 10-12 nm for at kunne aktivere de neurale læremekanismer, når de skal konkurrere med de allerede eksisterende L eller M påvirkninger.



Lanthon og også Frisé har lanceret en mindre mættet, mindre kulørt udgave af F-15. De blå briller er for at tilpasse glødelampelys til dagslys.

Mollon og Jordan fandt én kvinde, som fremtrådte som tetrakromat blandt 31 bærere (carriers) af farvesynsdefekter, en gruppe som måtte formodes at have en høj frekvens af tetrakromater.

Igennem de senere år er det blevet klart, at der er en kolossal variation i fordelingen af M og L tappe i retina. Teamet omkring Williams har på imponerende vis ved adaptiv optik for et par år siden kunnet vise billeder in vivo af tapmosaikken i retina.

Ved adaptiv optik formindskes afvigelserne fra bølgefronten. På grund af synspigmenternes forskellige spektrale lysabsorption, har S, M og L tappene kunnet identificeres. Man skulle tro, at store forskelle i antal M og L tappe ville medføre store forskelle i farvesyn. Men to personer havde forskellig M/L ratio. (1:1 og 4:1). Uden at det havde målelig indvirkning på farvesynet.

Der er ikke nogen oplagt forklaring på paradokset. Man kunne forestille sig, at de neurale forbindelser er fastlagt, og at der derfor skal store ændringer til at ændre dem under normale forhold. En slags tærskelværdi skal overvindes, før et ændret signal træder i kraft. Måske som ved anomal trikromasi. Det må dog her indskydes, at man på Williams og Neitz's laboratorium har kunnet ændre opfattelsen af gul spektralfarve fra 578 nm til 3,5 nanometer under og over ved at lade to forsøgspersoner opholde sig fire timer dagligt i grønne eller røde omgivelser eller med filterbriller.

I tråd hermed er også et andet Williams paradoks, som også er fremkaldt ved hjælp af adaptiv optik. Det er lykkedes for Williams teamet at stimulere den enkelte tapcelle ved adaptiv optik og registrere hvilken celle, der blev stimuleret, også ved adaptiv optik. Man har da noget overraskende fundet, at der ikke var



Henning Rønne er kendt for 'Rønnes nasale spring' ved glaukom, men mest sine patoanatomiske studier af synsbanen. Beskrivelsen af det parvocellulære lag i corpus geniculatum laterale er hans store indsats. Tegning af kollegaen Gustav Østerberg.

nogen klar sammenhæng mellem farven på lyset og tappens type.

Det er kontroversielt. Naivt kunne man jo foreslå, at forklaringen lå i forud fastlagte nerveforbindelser, som krævede en tærskeloverskridelse for at blive aktiverede. Williams er inde på lidt af det samme og har tænkt på en 'undersampling' og 'aliasing'. Ældre fysiologer har dog også kendt til kromatiske artefakter, som forekommer, når stimulus er meget lille. Holmgren har i 1884 fundet og senere også mange andre, at meget

Prævalensen af kongenit farveblindhed		
	Mænd	Kvinder
Overall	~8%	~0.5%
Anomal trichromasi		
Protanomali	1%<	0.01%
Deutanomali	5%	0.4%
Tritanomali	sjælden	sjælden
Dichromasi		
Protanopi	1%	0.01%
Deutanopi	1.5%	0.01%
Tritanopi	0.008%	0.008%
Monochromasi		
Stav monochromasi	sjælden	sjælden
Tap monochromasi	sjælden	sjælden
Atypisk monochromasi	meget sjælden	meget sjælden

Der er ret store etniske forskelle i forekomsten af farveblindhed. For alle typer blandt mænd er der 8 % hos kaukasere, 5% hos asiater og 4 % hos afrikanere.

små monokromatiske glimt synes at fluktuere i farven, muligvis fordi øjenbevægelser får hvert glimt til at stimulere forskellige tappe

Erhvervet farveblindhed

Erhvervet farveblindhed kan opstå som følge af sygdomme eller forgiftninger i retina eller tilhørende nervesystem. Ved de store øjensygdomme AMD, glaukom og diabetisk retinopati er det særlig almindeligt.

Alle typer af farveblindhed kan ses, og i forskellig grad. Som en generel regel kan man se rød-/grøn- farveblindhed ved retinale og blå/ gul ved de neurologiske sygdomme. Men hyppigt er farvesynsdefekten uspecifik ifølge Gouras og Birch. Köllners regel blev tidligere fulgt minutøst, men de mange undtagelser fra reglen gjorde den svær at håndtere. Siden hen overhalede elektrodiagnostikken og fluorescensangiografien denne krølle på diagnostikken.

Der kan være nogle enkelte gennemgående tip. Ved central serøs chorioretinit er der ofte initial gulsyn og blåblindhed.

Ved svær obstruktiv gulsot, icterus er der faktisk gulsyn, som beskrevet af vor Erik Krogh. Gulsynet forvinder når leversygdommen bedres.

Og ved tobak-alkohol amblyopi kan ses et centro-coecalt scotom for rødt. Henning Rønne viste, at tobak-alkohol amblyopien medfører en læsion i corpus geniculatum laterale og helt specifikt i det parvocellulære lag. En tidligere taxachauffør beskrev præcist, at bilernes røde baglygter gennem den sidste uge var blevet hvide. Han sad i venteværelset nok så pænt og røg pipe, mens det endnu var tilladt. Alkoholforbruget var ikke påfaldende, men nok årsagen til at han nu ikke længere kørte taxa.

FÄRGENNETS PATOLOGI 341

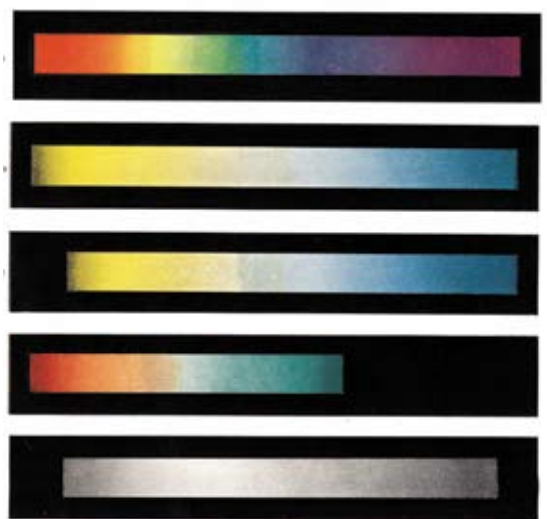


Fig. 233. Det objektiva spektrum sådant det ses af a) normal trikromat, b) deuteranop, c) protanop, d) tritanop och e) monokromat.

I Rosengrens gamle nordiske lærebog i oftalmologi kan man se, hvordan Holmgren forestillede sig at dikromater så. (De rød- grøn-blinde ser dog oliven i enden af spektret og ikke gul som fremstillet.)

Ethambutol, som anvendes i tuberkulosebehandlingen, er neurotoksisk.

Digitalis hæmmer ATP-asen og derfor toksisk på alle celler. Digitalis siges traditionelt i nogle medicinske lærebøgers afskrifters afskrift at give gulsyn, men det mest almindelige er et hvidligt flimmer.

Malariamidlet Klorokin og psykosemidlet Thioridazine er polycykliske og kan gennem bindingen til melaninet virke toksisk på hele retina og kan erkendes ved uspecifik farvedefekt ved affektion af macula.

Jennifer Birch angiver, at man kan se protane defekter ved progressive tap og pigmentepiteldystrofier.

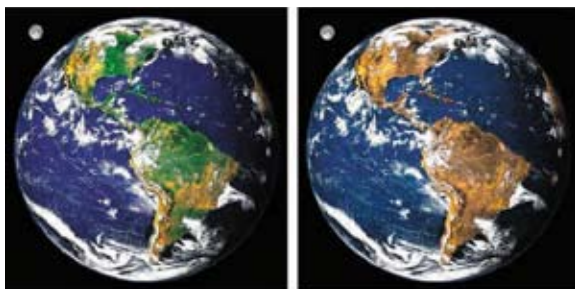
Deutane defekter ved opticus neurit.

Tritane defekter ved stav og tap dystrofier, perifere retina læsioner, glaucom og autosomal dominant opticus atrofi.

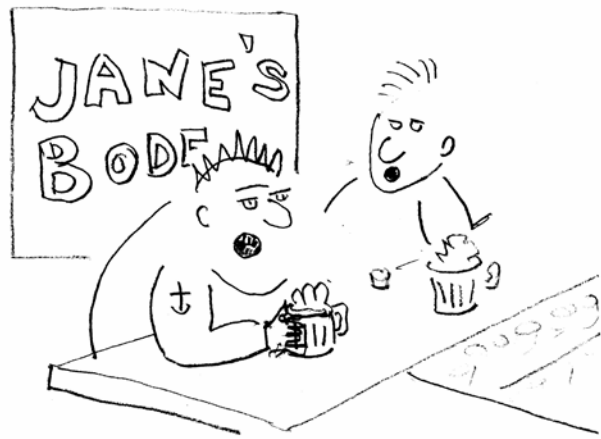
Cerebral farveblindhed

Ved læsioner i V4, nedadtil i occipitalappen, er det beskrevet, at farverne var forsvundet, personer og objekter sås kun i sort hvid. Der har da oftest været en ledsagende hemianopsi, hvorved defekten bedre kunne sammenlignes. Neurofysiologen Semir Zeki har gjort rede for symptomet, og hvorfor det så sent er blevet alment kendt. Zeki nævner også som et kuriosum, at man ved svære carbonmonoxid forgiftninger kan se kortikal blindhed i V1, men bevaret farvesyn fra bevaret V4 på grund af farvecentrets formentlige lavere stofskifte.

Hos neurologen Oliver Sachs kan man læse om og se billeder af



Som rød-/grøn-farveblind ser man jorden som på højre billede. Når man ikke kan se forskel på klipper, ørken og skove skal man næppe være astronaut.



Det er evolutionen – de behøver det til at shoppe

en kunstmaler, som blev ramt af en læsion i V4.

Læsionen er ikke særlig almindelig, vel nok fordi cirkulationsforstyrrelser udgående fra a. Basilaris' grene også kan medindrage blodforsyningen til hjernestammen, og dermed ofte kan være fatale.

Behandling af arvelig farveblindhed

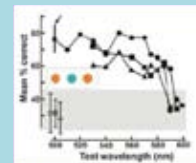
Der er i øjeblikket ingen behandlingsmulighed for de arvelige former. Man har forsøgt og forøger stadig at lancere et filterglas, f.eks. den røde X-chrome-lens og andre, som skulle bevirke, at man bedre var i stand til at klare Ishihara og andre farvesynsprøver. Med det røde filter for det ene øje bliver der en lyshedsforskel, som bevirker, at det grønne bliver mørkere, således at man måske kan se forskel på rød og grøn ved at bedømme lysheden. Men ved at skære noget af spektret får man naturligvis ikke spektret udvidet med forbedret farvesyn til følge.

Genterapi. Derimod er der håb i fremtiden om at kunne implantere den manglende gensekvens. Det

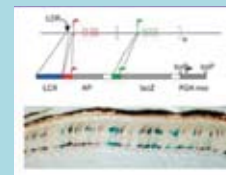
er for nylig lykkedes Nathans og medarbejdere på Howard Hughes laboratorium under MIT i Boston at implantere et M gen på mus, som jo har den almindelige pattedyrs konstitution S og L pigmentgener. I farvetræningsforsøg, kunne det godtgøres, at det også var lykkedes at få musene til at adskille flere farver. Musenes nerveapparat kunne således også reagere på den nye påvirkning. Vi må håbe, at mus og mænd ikke er så forskellige, som vi tror.

Referencer: www.oftalmolog.com ■

Chromatic discrimination by female mice heterozygous for the human L pigment



Mutually exclusive expression of L and M pigment genes in a transgenic mouse



A three-way forced choice test of color vision for mice



Kopier af Nathans lysbilledforedrag om at gøre dikromate mus trikromate.