

Aus der Sektion für klinische und experimentelle Sinnesphysiologie der Klinik und
Poliklinik für Augenheilkunde (Direktor: Prof. Dr. W. Behrens-Baumann) der
Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Methodenoptimierung für multifokale Simultanableitungen von
Muster-Elektroretinogramm und visuell evozierten Potentialen
- Einfluss von Reiz-Rate und Reiz-Typ -

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

vorgelegt von Johann-Joachim Flechner

aus Osterburg

Magdeburg 2011

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Flechner, Johann-Joachim:

Methodenoptimierung für multifokale Simultanableitungen von Muster-Elektroretinogramm und visuell evozierten Potentialen - Einfluss von Reiz-Rate und Reiz-Typ. – 2010. – 69 Bl. : 17 Abb., 1 Tab., 0 Anl.

Kurzreferat

Die Kombination der multifokalen Technik mit dem Musterelektroretinogramm (mfPERG) verspricht eine orts aufgelöste Überprüfung der Funktion retinaler Ganglienzellen. Allerdings ist die mfPERG-Messung aufgrund der geringen Größe der erhaltenen Signale stark eingeschränkt. In der vorliegenden Arbeit wurden die Einflüsse von Reiz-Typ und Reiz-Rate auf Simultanableitungen von mfPERGs und multifokalen visuell evozierten Potentialen (mfVEPs) untersucht, um diese Verfahren zu optimieren.

Die simultane Messung der mfPERGs und mfVEPs erfolgte dabei mit VERIS Science 5.1.10X an 52 Gesichtsfeldorten innerhalb eines Gesichtsfeldes von $\pm 22^\circ$ Sehwinkel. An Normalprobanden wurde zunächst der Einfluss der Reizfrequenz auf multifokale Pattern-Reversal (PR) und Pattern-Onset (PO) ERGs geprüft und in einem zweiten Schritt die optimale Reizfrequenz für PR-mfPERGs bestimmt. Schließlich wurde für die optimale Reizfrequenz die Möglichkeit der objektiven Detektion und Lokalisation eines simulierten Gesichtsfeldausfalls mit mfPERGs und mfVEPs untersucht.

Das Verhältnis von Signal-zu-Rauschen (SNR) war für das mfPERG bei einem PR-Reiz mit einer mittleren Reizfrequenz von 9,38 Hz maximal. Die SNR-Werte waren bei dieser Bedingung gegenüber dem Standardreiz mit einer mittleren Reizfrequenz von 37,5 Hz um den Faktor $1,48 \pm 0,15$ (Mittel \pm SEM) größer (ANOVA: $P \leq 0,0001$; post hoc Test: $p \leq 0,006$). Bei der Diskrimination von Signalanwesenheit und -abwesenheit durch einen simulierten

Halbfeld-Ausfall wurden für die mittlere Reizfrequenz von 9,38 Hz eine Sensitivität von 96,2 % und eine Spezifität von 100 % ermittelt. Obwohl für das mfPERG optimiert, wurde für diese Reizfrequenz innerhalb der zentralen 17,5° des Gesichtsfeldes auch im mfVEP eine hohe Sensitivität und Spezifität (95,0 % und 92,5 %) ermittelt.

Das mfPERG unter Anwendung langsamer Reizraten stellt eine Methode zur Untersuchung der retinalen Ganglienzellen in Aussicht, mit Anwendung für den klinisch-theoretischen als auch klinisch-praktischen Bereich. Ferner eröffnet die kombinierte mfPERG- und mfVEP-Messung die Möglichkeit der Lokalisierung von Pathomechanismen entlang der Sehbahn.

Schlagwörter:

Retina, Ganglienzellen, PERG, VEP, multifokal, Pattern Reversal, Onset

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Einleitung und Zielsetzung	8
1.1 Die multifokale Technik – ein vielversprechender Ansatz zur Erforschung des Sehsystems	8
1.1.1 Bisherige Strategien zur Vergrößerung multifokaler Antworten ..	9
1.2 Ziel dieser Arbeit	10
Grundlagen.....	11
2.1 Das Sehsystem des Menschen.....	11
2.1.1 Auge und optische Abbildung.....	11
2.1.2 Retinale Grundlagen des Sehens	12
2.1.3 Postretinaler Anteil der Sehbahn.....	13
2.1.4 Retinotopie Organisation im Sehsystem	14
2.2 Elektrophysiologische Untersuchungsmethoden	15
2.2.1 Elektroretinographie.....	15
2.2.1.1 Konventionelles ERG	16
2.2.1.2 Muster-Reizung	16
2.2.1.3 Muster-ERG	18
2.2.2 Elektroenzephalographie und visuell evozierte Potentiale	19
2.2.2.1 Muster-VEP	21
2.2.3 Multifokale Technik.....	23
2.2.3.1 Muster für multifokale Reizung	23
2.2.3.2 Bedeutung der Ausrichtung der Generatoren beim mfVEP ...	24
2.2.3.3 Zeitliche Charakteristika	27
Methodik.....	28
3.1 Probanden.....	28
3.2 Mess-System	29
3.3 Visuelle Reizgebung	30
3.3.1 Experiment 1	31
3.3.2 Experiment 2	32
3.3.3 Experiment 3	32

3.4 Elektrophysiologische Untersuchungen.....	33
3.4.1 mfVEP-Messung	33
3.4.2 mfPERG-Messung	34
3.5 Ablauf eines Experimentes	36
3.6 Datenverarbeitung	36
<i>mfVEP-Analyse</i>	37
<i>mfPERG-Analyse</i>	39
Ergebnisse.....	41
4.1 Experiment 1	41
4.1.1 Auswirkungen der Reizrate auf die Reizantworten.....	41
4.1.2 Vergleich der Auswirkungen auf die Reizantworten	41
4.2 Experiment 2	45
4.2.1 Bestimmung der optimalen Reizrate für Muster-Umkehr-Reize im multifokalen PERG	45
4.2.2 Vergleich der Auswirkungen verschiedener Reizraten bei gleicher Aufzeichnungsdauer	45
4.3 Experiment 3	50
4.3.1 Objektive Gesichtsfelduntersuchung am simulierten Skotom	51
Diskussion	54
5.1 Verbesserung der objektiven Gesichtsfelduntersuchung mit dem mfPERG	54
5.2 Mechanismen, die die Größe der mfPERG- und mfVEP-Antworten beeinflussen.....	56
Zusammenfassung	58
Literaturverzeichnis	60
Erklärung	68
Bildungsweg.....	69

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of Variance, dt.: Varianzanalyse
CGL	Corpus geniculatum laterale, seitlicher Kniehöcker
CRT	Cathode Ray Tube, Kathodenstrahlröhre
dpt	Dioptrien, Einheit des Brechwertes optischer Systeme [1 m^{-1}]
DTL	Dawson, Trick, Litzkow; Beschreiber der gleichnamigen Elektrode
EEG	Elektroenzephalographie
ERG	Elektroretinographie
FrACT	Freiburg Visual Acuity & Contrast Test
ISCEV	International Society for Clinical Electrophysiology of Vision
LSD	Least Significant Difference, dt.: kleinster signifikanter Unterschied
mfPERG	Multifocal Pattern Electroretinography
mfVEP	Multifocal Visual Evoked Potential
Mw	Mittelwert
PERG	Pattern-Electroretinogramm, dt.: Muster-Elektroretinogramm
PO	Pattern-Onset, dt.: einsetzender Muster-Reiz (Muster-An/Aus)
PR	Pattern-Reversal, dt.: Muster-Umkehr
RMS	Root-mean-square, dt.: Effektivwert

SfM	Standardfehler des Mittelwertes
SNR	Signal-to-Noise Ratio, dt.: Signal-Rausch-Verhältnis
V1	Primär visueller Kortex
VEP	Visuell Evoziertes Potential

Kapitel 1

Einleitung und Zielsetzung

1.1 Die multifokale Technik – ein vielversprechender Ansatz zur Erforschung des Sehsystems

Elektrophysiologische Aufzeichnungen ermöglichen es, das menschliche Sehsystem objektiv zu untersuchen. Dafür stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, um bestimmte Elemente des Sehsystems zu untersuchen, wie die Elektretinographie (ERG), die hauptsächlich der Untersuchung der retinalen Photorezeptoren und der Bipolarzellen dient, die Muster-Elektretinographie (*pattern*-ERG, PERG), die auf die Untersuchung der retinalen Ganglienzellen abzielt, sowie die Aufzeichnung visuell evozierter Potentiale (VEP), mit Hilfe derer sich die Antworten der Neurone des visuellen Kortex untersuchen lassen (Bach, Kellner 2000, Fishman 2003, Birch 2003, Holder 2003, Brigell 2003). Zusätzlich lassen sich diese Untersuchungsmethoden mit der multifokalen Technik kombinieren, was die Aufzeichnung einzelner Antworten vieler verschiedener Gesichtsfeldorte während eines kurzen Messungszeitraums ermöglicht (Sutter 1985, Sutter 1991, Sutter, Tran 1992, Hood 2006). Auf diese Weise lässt sich eine detaillierte Darstellung der Topographie des Gesichtsfeldes und der visuellen Funktionen und Dysfunktionen an verschiedenen Abschnitten der Sehbahn erreichen.

Während insbesondere die multifokale Elektretinographie so einen großen Beitrag zu unserem Verständnis über die retinale Physio- und Pathophysiologie beigesteuert hat (Hood 2000, Kretschmann et al. 2000, Seeliger et al. 2001), wurde die Anwendung der multifokal visuell evozierten Potentiale (mfVEPs) zunächst durch die kleinen und variablen Signale in den abgeleiteten Antworten erschwert. Diesen Problemen konnte mit simultanen Ableitungen von mehreren Elektroden und verbesserten Auswertungsstrategien begegnet werden. So entwickelte sich eine auf kortikalen Signalen basierende Technik zur objektiven Untersu-

chung des Gesichtsfeldes (Baseler et al. 1994, Klistorner et al. 1998, Hood, Zhang 2000, Hood, Greenstein 2003, Hoffmann 2008).

Im Gegensatz zu mfVEPs hat man der multifokalen Muster-Elektroretinographie (mfPERG) bisher wenig Beachtung gegeben. Die Anwendbarkeit dieses Ansatzes ist aufgrund der geringen Größe der erhaltenen Signale stark eingeschränkt. In einigen Arbeiten wurde die Funktion der retinalen Ganglienzellen mit dieser Methode bereits untersucht. In diesen Arbeiten mussten jedoch die Signale von weiten Arealen der Retina zusammengefasst werden, um ausreichend aussagekräftige Antworten zu erhalten (Klistorner et al. 2000, Stiefelmeyer et al. 2004, Harrison et al. 2006). So ließ sich zwar das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis (*signal-to-noise-ratio*, SNR) vergrößern, jedoch zu Ungunsten der Vorteile des multifokalen Ansatzes, nämlich einer hohen örtlichen Auflösung des Gesichtsfeldes. Gerade im Hinblick auf die Möglichkeit der Früherkennung von Dysfunktionen der retinalen Ganglienzellen, wie von Bach und Mitarbeitern unter Verwendung der konventionellen Muster-Elektroretinographie am Krankheitsbild Glaukom gezeigt (Bach et al. 2006), lässt sich ein Potential der multifokalen Muster-Elektroretinographie für den theoretisch-wissenschaftlichen, aber möglicherweise auch klinisch-praktischen Einsatz erkennen. Bevor aber die multifokale Muster-Elektroretinographie zur nicht-invasiven Elektrophysiologie am Menschen beitragen kann, müssen Wege gefunden werden, um größere Antwort-Amplituden im mfPERG zu erhalten und so ein vergrößertes SNR zu erzielen.

1.1.1 Bisherige Strategien zur Vergrößerung multifokaler Antworten

Der Frage nach vergrößerten multifokalen Antworten wurde zunächst in Untersuchungen zu mfVEPs nachgegangen, die hauptsächlich auf die Verlangsamung der Reiz-Rate oder die Veränderung des Reiz-Typs fokussierten. Der Standard-Reiz für die Aufzeichnung von mfVEPs ist ein Muster-Umkehr-Reiz, der örtlich sein Muster mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % alle $\approx 13,33$ ms invertiert (Hood, Greenstein 2003, Hoffmann 2008). Berichten von Fortune und Mitarbeitern zufolge, lässt sich durch eine Senkung der Rate von Muster-Umkehr-Reizen, beispielsweise mit örtlicher Invertierung mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % alle 104 oder 208 ms, eine Vergrößerung der Amplituden in den mfVEP erreichen

(Fortune, Hood 2003). Dies zeigte sich bei einigen Probanden deutlich, jedoch fehlte in diesen Arbeiten eine quantitative Darstellung dieses Effekts. Dem Einfluss des Reiz-Typs auf die mfVEPs schenkte man mehr Beachtung. Mehrere Arbeiten zeigten, dass Muster-An/Aus-Reizung zu vergrößerten Signalen in mfVEPs, besonders in den zentralen Feldern, führt (Hoffmann et al. 2003, Hoffmann, Seufert 2005, Klistorner, Graham 2005). Unter zusätzlicher Verwendung langsamer Reiz-Raten kann die Vergrößerung der Signale beachtlich sein (James 2003, James et al. 2005, Maddess et al. 2005). So konnte James von einer 15-fachen Vergrößerung der Amplituden in mfVEPs bei langsamer Muster-An/Aus-Reizung gegenüber dem Standard-Muster-Umkehr-Reiz berichten (James 2003). Als ausschlaggebende Mechanismen für diese Zunahme der Amplitudengröße wurden Kontrast-Adaptationsvorgänge diskutiert, wenngleich nicht klar ist, ob diese auf Ebene des visuellen Kortex oder einer seiner Informationseingänge, nämlich der Netzhaut oder der seitlichen Kniehöcker entstehen (Maddess et al. 2005).

1.2 Ziel dieser Arbeit

In dieser Arbeit wurde untersucht, wie Reiz-Rate und Reiz-Typ multifokale Simultanableitungen von Muster-Elektroretinogramm und visuell evozierten Potentialen beeinflussen. Insbesondere wurde untersucht,

- ob sich die Amplituden des multifokalen Muster-ERG durch Abweichen von den Standard-Bedingungen bei Reiz-Rate und Reiz-Typ vergrößern lassen
- und ob sich eine objektive Gesichtsfelduntersuchung durch solch eine Verstärkung verbessern ließe.

Zusätzlich wurde untersucht, ob sich gleiche Abhängigkeiten von Reiz-Rate und Reiz-Typ im mfPERG und in den mfVEPs zeigen lassen. Dies ist von Interesse, da gleiche Abhängigkeiten darauf hinweisen könnten, dass die zur Verstärkung der mfVEPs führenden Mechanismen aus der Netzhaut stammen.

Kapitel 2

Grundlagen

2.1 Das Sehsystem des Menschen

Das Sehsystem des Menschen kann die aus seiner Umwelt stammende elektromagnetische Strahlung in einem Bereich von etwa 320 bis 750 nm Wellenlänge wahrnehmen und in Sinneindrücke umwandeln (Rodieck 1973). Aus dieser visuellen Reizflut extrahiert es durch komplexe Verarbeitung Merkmale wie Form, Textur, Farbe, Bewegung und Raumtiefe.

2.1.1 Auge und optische Abbildung

Auf seinem Weg in das Innere des Auges wird das Licht zunächst an verschiedenen Strukturen gebrochen. Die Gesamtheit dieser Strukturen wird dioptrischer Apparat genannt und setzt sich aus der Hornhaut mit Tränenfilm, der Linse mit dem Kammerwasser der Vorder- und Hinterkammer und dem Glaskörper zusammen. Die verschiedenen Krümmungsradien dieser Strukturen und Brechungs-Indizes ihrer Medien bedingen einen Gesamtbrechwert von rund 59 dpt bei fernakkomodiertem Auge. Der dioptrische Apparat wirft ein verkleinertes, umgekehrtes Bild auf die Netzhaut, dessen scharfe Abbildung aus der genauen Abstimmung zwischen den brechenden Medien, insbesondere der Linse (Akkommodation) und den Abmessungen des Auges resultiert (Eysel 2003). Der Regulierung des Lichteinfalls dient die Regenbogenhaut (Iris). Einer Blende gleich verengt oder erweitert sie die Pupille durch Kontraktion ihrer entsprechenden Muskeln *M. sphincter pupillae* und *M. dilatator pupillae* (Frick, Leonhardt, Starck 1992). Nachdem es alle Schichten der Netzhaut durchquert hat, erreicht das Licht die äußerste Netzhautschicht. Hier befinden sich die Photorezeptoren (1. Neuron der Sehbahn), jene etwa 120 Millionen Stäbchen- und 6 Millionen Zapfenzellen, die mittels ihrer in den Außensegmenten gespeicherten Chromophore die Photonen absorbieren, was zu einer Konformationsänderung der assoziierten Opsine führt, und schließlich

nach vielfacher, G-Protein-vermittelter intrazellulärer Signalverstärkung über Zustandsänderungen von Kationen-Kanälen ihr elektrisches Entladungsverhalten ändern, was bei Belichtung zu einer Membranhyperpolarisierung führt (Stryer 1987, Schiebler et al. 1999, Kahle, Frotscher 2002, Eysel 2003, Lüllmann-Rauch 2003, Koolman, Röhm 2005). Stäbchen- und Zapfenzellen sind örtlich unterschiedlich verteilt und haben unterschiedliche Lichtempfindlichkeiten. So überwiegen die Stäbchenzellen – hohe Lichtempfindlichkeit, skotopisches Sehen – peripher, die Zapfenzellen – geringe Lichtempfindlichkeit, photopisches Sehen – zentral (Frick, Leonhardt, Starck 1992, Schiebler et al. 1999, Eysel 2003). Dem Schutz vor Streustrahlung und Sauerstoffradikalen, dem Stoffwechsel der Photorezeptoren sowie als Blut-Retina-Schranke dient das unmittelbar anliegende Pigmentepithel (Tamai 1999). In der zentralen Retina, nämlich dem gelben Fleck (Macula lutea), liegt die Sehgrube (Fovea centralis), die die Stelle des schärfsten Sehens darstellt. Diese Vertiefung kommt dadurch zustande, dass die inneren Netzhautschichten nach peripher verlagert sind (Frick, Leonhardt, Stark 1992, Lüllmann-Rauch 2003). So ist denn auch die Dichte der Zapfenzellen, die hier viel schmaler gebaut sind, besonders hoch (höchstes Auflösungsvermögen). Bedeckt werden sie lediglich von Müllerschen Gliazellen (Lüllmann-Rauch 2003). Charakteristischerweise kommen in der Fovea und Parafovea 1:1-Verschaltungen zwischen Zapfenzellen und Zapfenbipolarzellen sowie zwischen Zapfenbipolarzellen und Ganglienzellen vor (Kolb, de Korver 1991, Calkins et al. 1994, Lüllmann-Rauch 2003). Diese individuelle Leitung von Signalen gibt somit das durch die besondere Anordnung der Zapfenzellen erreichte strukturelle Auflösungsvermögen als ebenso hoch aufgelöste elektrische Aktivität weiter. Zur Netzhautperipherie hin werden die Photorezeptoren zunehmend gruppenweise auf Bipolar- (2. Neuron der Sehbahn) und Ganglienzellen (3. Neuron der Sehbahn) konvergent verschaltet (Frick, Leonhardt, Starck 1992, Kahle, Frotscher 2002, Lüllmann-Rauch 2003).

2.1.2 Retinale Grundlagen des Sehens

Bereits auf retinaler Ebene findet eine erste neuronale Integration der visuellen Information statt. Das rezeptive Feld eines visuellen Neurons, beispielsweise einer Bipolar- oder Ganglienzelle wird von denjenigen Photorezeptoren gebildet, deren Aktivität das Entladungsverhalten dieses Neurons maßgeblich beeinflusst. In der Vielzahl der Ganglienzell-Typen sind zwei

Typen hervorzuheben. Zum einen sind dies kleine, tonisch antwortende Zellen, die zum parvozellulären System des CGL projizieren, das sich unter anderem durch eine hohe räumliche Auflösung auszeichnet und für Musteranalyse und Farbsehen optimiert ist. Zum anderen sind dies große, phasisch antwortende Zellen, die zum magnozellanulären System des CGL projizieren, das unter anderem für das Bewegungssehen optimiert ist (Gouras 1968, Gouras 1969). Die rezeptiven Felder der Ganglienzellen bestehen aus einem Zentrum und einem Umfeld. On-Zentrum- und Off-Zentrum-Zellen bilden dabei zwei getrennte Systeme für die Wahrnehmung von Helligkeit und Dunkelheit. Das Umfeld reagiert über die Vermittlung durch Horizontalzellen und Amakrine Zellen gegensätzlich (Zentrum-Umfeld-Antagonismus durch laterale Hemmung), was zu einer Verstärkung der Kontrastwahrnehmung führt (Kaplan, Shapley 1986, Purpura, Kaplan, Shapley 1988, Kaplan 1991).

2.1.3 Postretinaler Anteil der Sehbahn

Nach diesen integrativen Vorgängen werden die Signale von den über eine Million Ganglienzellen über ihre Axone als Aktionspotentiale weitergeleitet (Lüllmann 2003). Die Axone der Ganglienzellen vereinigen sich am blinden Fleck (Papille) zum Sehnerven (Nervus opticus). Vom Chiasma opticum, wo beide Sehnerven zusammentreffen und die Fasern der nasalen Netzhaut zur gegenüberliegenden Seite kreuzen, ziehen die Axone als Tractus opticus zum seitlichen Kniehöcker (Corpus geniculatum laterale, CGL). Hier terminieren sie mit einer synaptischen Verbindung am 4. Neuron der Sehbahn. Ein CGL erhält somit aus beiden Augen die gesamte Information über die jeweils gegenüberliegende Gesichtsfeldhälfte (Frick, Leonhardt, Starck 1992, Kahle, Frotscher 2002, Eysel 2003). Dieses Zusammenführen von korrespondierenden Gesichtsfeldbereichen ermöglicht in nachgeschalteten Sehbahnstationen das binokulare Sehen (Barlow 1967, Hubel, Wiesel 1968, Hubel, Wiesel 1970). Die Neurone des CGL projizieren als Sehstrahlung (Radiatio optica) auf die Neurone des primären visuellen Kortex (V1) des Okzipitallappens (Frick, Leonhardt, Starck 1992).

2.1.4 Retinotopie Organisation im Sehsystem

Axone benachbarter retinaler Orte projizieren auf wiederum eng benachbarte Neurone in den Schaltstationen (CGL, V1). Es bestehen also geordnete Punkt-zu-Punkt-Verbindungen zwischen Netzhaut und visuellem Kortex (Frick, Leonhardt, Starck 1992). Dieser Erhalt der Nachbarschaftsverhältnisse in der Netzhaut bei der neuronalen Repräsentation im CGL und in V1 wird als retinotopie Organisation bezeichnet. In V1 enden die Bahnen aus den oberen Quadranten der Netzhaut, welche das untere Gesichtsfeld repräsentieren im oberen, die aus den unteren Quadranten, welche das obere Gesichtsfeld repräsentieren im unteren Sulcus calcarinus, welcher sich medial an beiden Okzipitallappen befindet (Schiebler, Schmidt, Zilles 1999, Kahle, Frotscher 2002).

Die retinotopen Projektionen unterliegen einer charakteristischen Verzerrung. So nimmt die Stelle des schärfsten Sehens nur einen kleinen Bruchteil (1/300) der Netzhautfläche ein, ihre Repräsentation beansprucht jedoch einen überproportionalen Teil von V1 (Frick, Leonhardt, Starck 1992). Mehr als die Hälfte der Neurone in V1 haben rezeptive Felder innerhalb der zentralen 10° des Gesichtsfelds (Fishman 2003). Horton und Hoyt haben dieses Verhältnis mit folgender Funktionsgleichung beschrieben, der sogenannten M-Skalierung (Horton, Hoyt 1991):

$$M = a/(E+b) \text{ [mm/}^\circ\text{]}$$

Der retinokortikale Vergrößerungsfaktor M (*magnification factor*) drückt dabei diejenige Ausdehnung auf der Oberfläche von V1 aus, die ein Netzhautbereich mit der Entfernung E [°] von der Fovea hat. Mit zunehmender Entfernung von der Fovea hin zur Peripherie nimmt M nach einer Funktion mit den Konstanten $a = 17,3 \text{ mm}$ und $b = 0,75^\circ$ ab. Der M-Skalierung kommt unter anderem bei der Erstellung von Reiz-Bildern für die mfVEPs eine wesentliche Bedeutung zu.

2.2 Elektrophysiologische Untersuchungsmethoden

Die Elektrophysiologie am Sehsystem bedient sich unterschiedlichster Methoden. Das Spektrum reicht von der Einzelzelleitung über die Elektroofulographie und die Elektoretinographie bis hin zu den visuell evozierten Potentialen, einer Anwendung der Elektroenzephalographie des visuellen Kortex. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Muster-Elektoretinographie und die visuell evozierten Potentiale in Kombination mit der multifokalen Technik verwendet.

2.2.1 Elektoretinographie

Die elektrische Aktivität der Zellen der Netzhaut lässt sich mit geeigneten Elektroden von der Hornhaut oder Bindehaut gegen eine entsprechende Referenzelektrode, beispielsweise am lateralen Augenwinkel, ableiten und visualisieren (Marmor, Zrenner 1999). Da die Photorezeptoren parallel zueinander ausgerichtet sind, summieren sich die extrazellulären Ionenströme des sogenannten Dunkelstroms in einem solchen Maß auf, dass ein starker, radiär von der Ganglienzell-Schicht zur Pigmentepithel-Schicht gerichteter Strom entsteht. Zusätzlich entsteht über die Ebene der Netzhaut hinaus ein Stromkreis, der von der Netzhaut über den Glaskörper die vorderen Teile des Augapfels erreicht und schließlich über die Sklera zur Netzhaut zurückkehrt (Rodieck 1973). So ist es möglich, die durch Belichtung der Netzhaut hervorgerufene Änderung der elektrischen Aktivität der Zellen der Netzhaut als Potentialänderungen am äußeren Auge nicht-invasiv abzuleiten. Die so erhaltene Aufzeichnung nennt man Elektoretinogramm (ERG). Je nachdem, welche Art von Reiz zur Anwendung kommt, dominieren die Antworten unterschiedlicher Zellpopulationen das ERG und lassen sich so näher untersuchen. Beispielsweise lässt sich die Photorezeptor- und Bipolarzellfunktion mit dem Blitz-ERG untersuchen, die der retinalen Ganglienzellen mit dem Muster-ERG (Birch 2003, Fishman 2003, Holder 2003, Bach, Hoffmann 2006). Blitz-Reize erlauben die Unterscheidung der Prozesse, die mit der Verarbeitung von Leuchtdichteänderungen, Muster-Reize die Unterscheidung der Prozesse, die mit der Verarbeitung von lokalen Kontrasten in Zusammenhang stehen.

2.2.1.1 Konventionelles ERG

Bei der sogenannten transienten Ganzfeld-Reizung wird die gesamte Retina gleichmäßig leuchtstarken Lichtreizen ausgesetzt (Blitz- oder *flash* ERG). Transient bedeutet hierbei, dass die Antwort- und Erholungszeit des gereizten Systems im Verhältnis zur Dauer der Reiz-Intervalle nur sehr klein ist. Leitet man ein ERG ab und visualisiert dieses, so erhält man die für das konventionelle ERG typische Kurve (Abbildung 1). Sie stellt die Summenantwort der elektrischen Aktivität der Retina dar und hat charakteristische reproduzierbare Komponenten. Üblicherweise unterscheidet man a-, b- und c-Wellen (Fishman 2003). Sie stellen das wesentliche Korrelat der elektrischen Aktivität der Zellen in der Retina dar und bilden die Grundlage für Aussagen über den Funktionszustand der Retina. Die negative a-Welle ist die erste Komponente der ERG-Kurve. Sie widerspiegelt die Funktion der Photorezeptoren (Rezeptorpotential). Ihr folgt die positive b-Welle, die vorwiegend durch elektrische Aktivität an postsynaptischen Verbindungen (z.B. mit Bipolarzellen, Müller-Zellen) der Photorezeptoren gebildet wird (Fishman 2003). Schließlich folgt die langsame positive c-Welle, die aus der Interaktion von Pigmentepithel und Photorezeptoren entsteht (Oakley 1977).

2.2.1.2 Muster-Reizung

Um mit Hilfe von Muster-Reizen lokale Kontraständerungen hervorzurufen, gibt es zwei hauptsächlich zur Anwendung kommende Methoden. Zum einen ist dies die sogenannte Musterumkehr-Reizung (*pattern reversal stimulation*, PR-Reizung), bei der das Muster von einem Reizzustand zum nächsten in seinen Leuchtdichte-Werten invertiert wird. Üblicherweise handelt es sich dabei um Abfolgen von Schwarz-Weiß-Wechseln bei konstanter mittlerer Leuchtdichte. Zum anderen ist dies die sogenannte Muster-An/Aus-Reizung (*pattern onset/offset stimulation*, PO-Reizung), bei der auf einem Hintergrund mit einer Leuchtdichte, die der mittleren Leuchtdichte des Musters entspricht, alternierend eben dieses Muster gezeigt und dann wieder ausgeblendet wird. Üblicherweise handelt es sich dabei um Abfolgen von Grau-Schwarz- respektive Grau-Weiß-Wechseln. Dabei ist die lokale Leuchtdichteänderung nur halb so groß wie bei der Musterumkehr-Reizung. Bei beiden Methoden ändert sich

also nur der lokale Kontrast, nicht aber die mittlere Leuchtdichte innerhalb der präsentierten Reize.

Der Reizmuster-Kontrast¹ wird gewöhnlich als Michelson-Kontrast-Verhältnis angegeben und wie folgt berechnet (Brigell et al. 2003):

$$\text{Michelson-Kontrast} = \frac{L_{\max} - L_{\min}}{L_{\max} + L_{\min}} \times 100 \%$$

Muster für Musterumkehr-Reizung können zum Beispiel Schachbrettmuster sein, die zeitabhängig ihr Muster invertieren (Bach et al. 2000). Es gibt beispielsweise auch Gitter-Muster, Waben-Muster und zirkuläre Schachbrett-Muster, wie den sogenannten *dartboard*-Reiz, der in dieser Arbeit Verwendung fand. Prinzipiell vereinen diese Muster immer dieselben Grundeigenschaften, nämlich bei konstanter mittlerer Leuchtdichte Kontraständerungen herbeizuführen.

Eine weitere Eigenschaft, die solchen Reizmustern hinzugefügt werden kann, ist die exzentritätsabhängige Skalierung der Größe der Musterelemente, also zum Beispiel der Feldergröße beim Schachbrett-Muster. Dies ist zum einen der exzentritätsabhängigen Abnahme der Ganglienzelldichte (Rowe 1991) und zum anderem dem retinokortikalen Vergrößerungsfaktor (siehe oben) geschuldet. Erstere hat Auswirkungen auf die Amplitudenhöhe in der ERG- und letztere auf solche in der VEP-Kurve.

¹ In praxi sollte der Schwarz-Weiss-Kontrast möglichst nahe 100 % liegen, mindestens jedoch größer als 80 % sein (Bach et al. 2000).

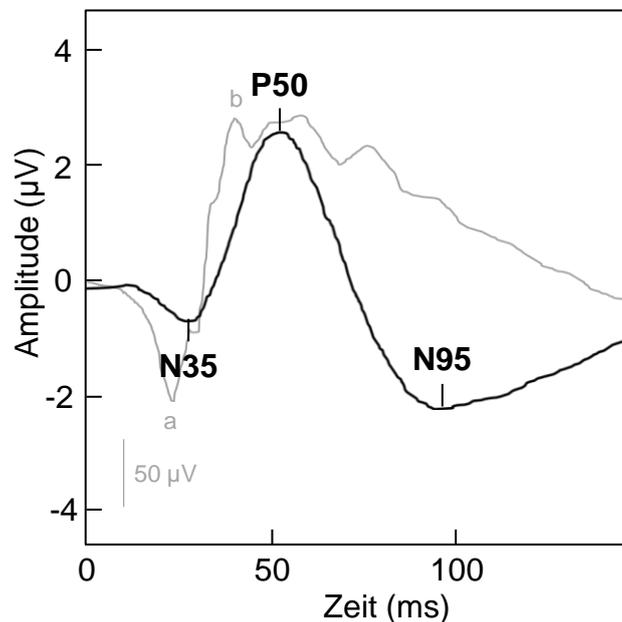


Abbildung 1: Beispielhafte Darstellung typischer Kurvenverläufe von Muster- (*schwarz*) und konventionellem (*grau*) ERG und deren Nomenklatur. Man beachte die unterschiedlichen Amplitudengrößen. Die c-Welle liegt außerhalb der dargestellten Zeitachse. Modifiziert nach Fishman 2003 und Holder 2003.

2.2.1.3 Muster-ERG

Die Aufzeichnung einer PERG-Kurve gelingt, wenn zeitlich modulierte Muster-Reize bei gleichbleibender mittlerer Leuchtdichte der Retina präsentiert werden und das ERG abgeleitet wird. Hierbei sind die symmetrische Anordnung benachbarter schwarzer und weißer Musterelemente und das Verhältnis ihrer Gesamtfläche von 1:1 von entscheidender Bedeutung. Dann nämlich heben sich die lokalen Antworten der Photorezeptoren - bezogen auf die Ableitelektrode - gegenseitig auf (gleiche Amplitude, unterschiedliche Vorzeichen) und es treten die an den Kontrastkanten der Musterelemente hervorgerufenen, quantitativ viel kleineren Antworten der Post-Rezeptor-Ebene, insbesondere der retinalen Ganglienzellen, in den Vordergrund (Bach, Hoffmann 2006). Wegen des grundlegend anderen Reizcharakters (Muster- statt Blitz-Reiz) erhält man somit eine ERG-Kurve mit anderen charakteristischen, reproduzierbaren Komponenten. Nach gültiger Nomenklatur sind dies die N35, die P50 und die N95 (Abbildung 1). Bei der N35 handelt es sich um eine Negativität ca. 35 ms nach Rei-

zung. Ihr folgt ca. 50 ms nach Reizung eine größere Positivität, nämlich die P50. Die typische PERG-Kurve endet schließlich mit einer großen Negativität ca. 95 ms nach Reizung, der N95 (Bach et al. 2000).

Die Amplituden des PERG fallen aufgrund der Lokalisation ihrer Generatoren (Post-Rezeptor-Ebene) sehr viel kleiner aus, als die der im konventionellen ERG (Rezeptor-Ebene). Je nach Reiz-Modi liegen diese in einem Bereich von 0,5-8 μV (Bach et al. 2000). Es wird angenommen, dass die P50 Korrelat postsynaptischer Potentiale der retinalen Ganglienzellen und die N95 Korrelat der Aktionspotentiale der retinalen Ganglienzellen ist (Bach, Hoffmann 2006).

2.2.2 Elektroenzephalographie und visuell evozierte Potentiale

Die elektrische Aktivität des Gehirns lässt sich mit Elektroden von der Kopfhaut ableiten und visualisieren. Man bezeichnet dies als Elektroenzephalogramm (EEG). Ionenströme im Extrazellulärraum, hervorgerufen von exzitatorischen postsynaptischen Potentialen an Dendriten und Axonen, vor allem der Neurone der Großhirnrinde, summieren sich durch synchrone Aktivität tausender, senkrecht zur Kopfhaut ausgerichteter Neurone zu messbaren Spannungen. Es sind insbesondere die parallel zueinander und senkrecht zur Kopfhaut ausgerichteten apikalen Dendriten der Pyramidenzellen der Großhirnrinde, die zu den Signalen im EEG beisteuern (Ferree, Nunez 2007). Die Anbringung der Elektroden erfolgt zu meist nach dem internationalen 10/10-System an fixen Positionen (Abbildung 8; Electrode Position Nomenclature Committee 1994).

Das EEG besteht aus rhythmischer und transientser Aktivität. Die rhythmische Komponente wird nach Frequenzbereichen unterteilt. So überwiegen bei einem wachen Menschen mit geschlossenen Augen die sogenannten α -Wellen mit Frequenzen um 10 Hz. Das Öffnen der Augen führt zum α -Block und zum Auftreten von Schwingungen kleinerer Amplitude mit Frequenzen um 20 Hz, nämlich den β -Wellen. Diese Spontanaktivität überdeckt gewöhnlich diejenigen Potentiale, die zum Beispiel durch einen visuellen Reiz, meist Leuchtdichte- oder Kontraständerungen, hervorgerufen werden. Die Amplituden der VEPs liegen in der Grö-

Benordnung von 3–25 μV und sind damit beträchtlich kleiner als die der gleichzeitig im EEG vorhandenen Signale der übrigen kortikalen Aktivität mit Amplituden bis zu 100 μV (Brigell 2003). Um also ein VEP aus dem EEG zu extrahieren, muss man viele Male das EEG während Reizdarbietung aufzeichnen und anschließend reizsynchron mitteln (Abbildung 2). So erhält man schließlich die visuell evozierten Potentiale mit ihren, je nach Reiz-Typ, in charakteristischer Folge angeordneten positiven und negativen Komponenten.

Die VEP können wichtige diagnostische Informationen über den Funktionszustand des visuellen Systems liefern und haben klinische Bedeutung bei der Objektivierung pathologischer Zustände wie Demyelinisierungen, axonalen Neuropathien, Makulopathien und Störungen der synaptischen Übertragung (Bodis-Wollner et al. 1990).

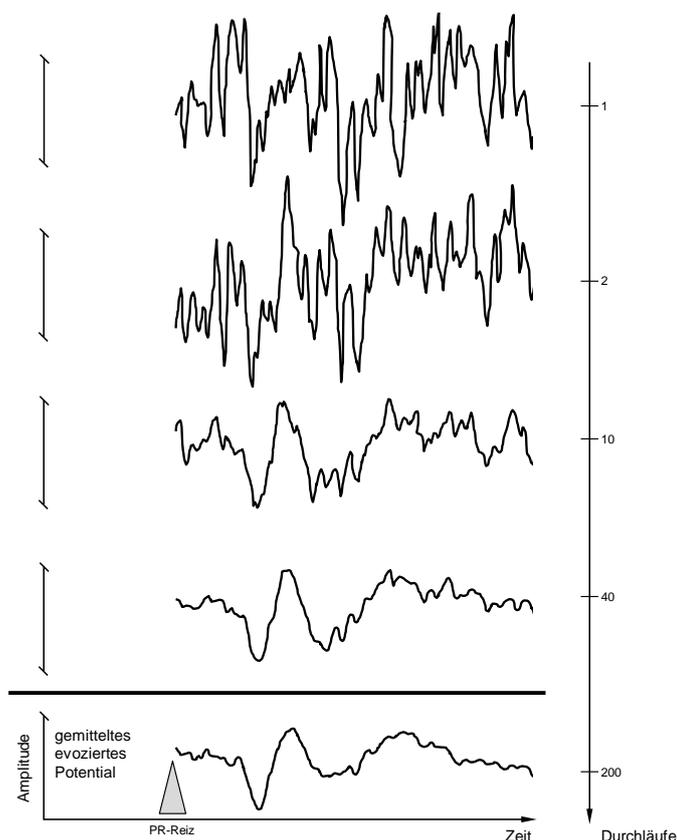


Abbildung 2: Beispielhafte Darstellung des Prinzips der reizsynchronen Mittelung zur Isolierung eines ereigniskorrelierten Potentials aus dem EEG (hier: gemittelttes visuell evoziertes Potential nach 200 Durchläufen). Modifiziert nach Bach 1998.

2.2.2.1 Muster-VEP

Für klinische Anwendungen stellt die Muster-Umkehr-Reizung die Methode der Wahl dar, um VEP zu erzeugen. Kurvenverlauf und zeitlicher Ablauf sind hierbei deutlich weniger variabel als bei anderen Reiz-Methoden (Odom et al. 2004). Beim Muster-Umkehr-Reiz alternieren die Reiz-Felder zwischen zwei jeweils muster-invertierten Zuständen und erzeugen so hohe Kontraständerungen². Die hierbei gemessenen VEP setzen sich typischerweise aus zwei negativen Komponenten um 75 und 135 ms (N75, N135) und einer positiven Komponente um 100 ms (P100) zusammen (Brigell 2003, Odom et al. 2004; Abbildung 3).

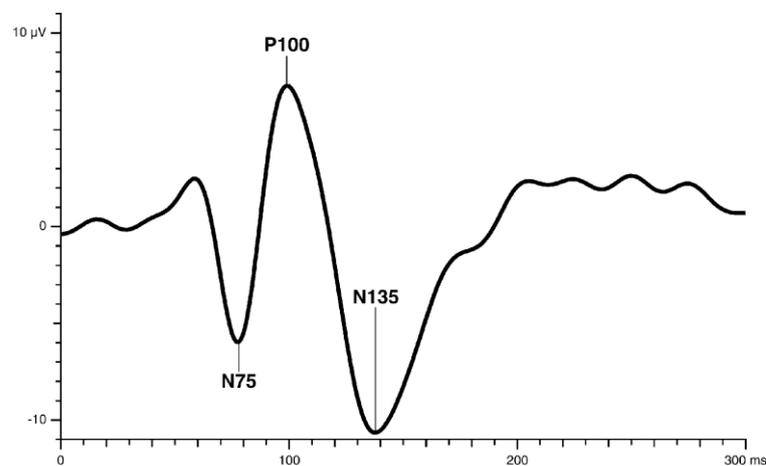


Abbildung 3: Beispielhafte Darstellung eines typischen Kurvenverlaufs eines VEP nach Muster-Umkehr-Reizung und dessen Nomenklatur. Modifiziert nach Odom et al. 2004.

² Nach gültigen Leitlinien sollte der Michelson-Kontrast mind. 75 % betragen (Odom et al. 2004).

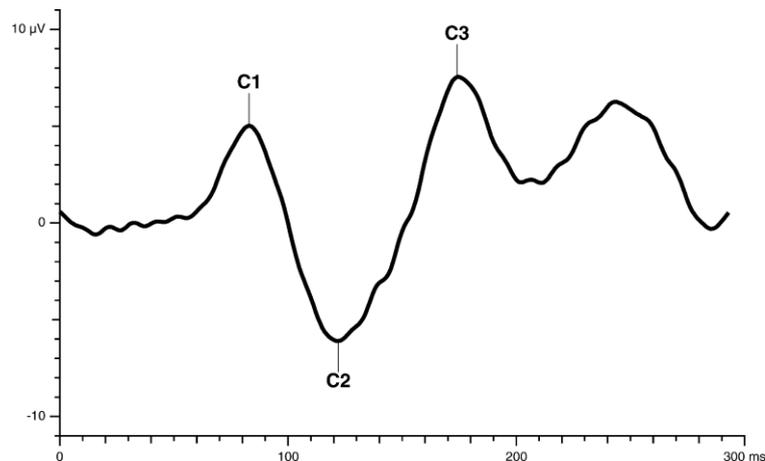


Abbildung 4: Beispielhafte Darstellung eines typischen Kurvenverlaufs eines VEP nach Muster-An/Aus-Reizung und dessen Nomenklatur. Modifiziert nach Odom et al. 2004.

Beim Muster-An-/Aus-Reiz werden auf einem Grauton mit einem Helligkeitswert, der dem mittleren Helligkeitswert der Reiz-Muster entspricht, die Reize kurz gezeigt und verschwinden dann wieder. Diese Kontraständerungen rufen in V1 typische VEP mit positiven Komponenten um 75 und 150 ms (C1 und C3) und einer dazwischen liegenden negativen Komponente um 125 ms (C2) hervor (Odom et al. 2004) (Abbildung 4). Als Reaktion der primären Sehrinde ist der Zeitraum ≤ 125 ms nach Reizgebung anzusehen (Di Russo et al. 2002).

Vom theoretischen Standpunkt aus genügt es, Muster von $10-15^\circ$ des zentralen Gesichtsfelds zu verwenden, da aufgrund der retinokortikalen Vergrößerung (siehe oben) und der mit ihr verbundenen Minder-Repräsentation durch Ausdehnung der Reiz-Fläche auf peripherere Bereiche der Retina keine Zunahme der Amplitudenhöhe in den VEP-Kurven zu erwarten ist (Bodis-Wollner et al. 1990). Werden, wie in dieser Arbeit, VEP und ERG gleichzeitig multifokal abgeleitet, empfiehlt sich zur Verbesserung der Signalqualität eine Vergrößerung der Reiz-Fläche.

2.2.3 Multifokale Technik

Die multifokale Technik für visuelle Anwendungen stellt eine Erweiterung der schon geschilderten elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden (ERG, VEP) dar. Sie fügt diesen durch den Einsatz einer ausgeklügelten Technik der Reizdarbietung sowie deren Auswertung die Möglichkeit der separaten Aufzeichnung von lokalen Antworten vieler Gesichtsfeldorte zu, sodass schließlich eine orts aufgelöste Karte des Gesichtsfeldes erstellt werden kann (sog. *trace array*). Durch die Anwendung sogenannter m-Sequenzen kann dies zeitsparend in einer Sitzung geschehen (Sutter 1991). Dabei wird an allen Gesichtsfeldorten die gleiche Abfolge von Reizen gezeigt, nur dass jeder Ort einen anderen, spezifischen Startpunkt innerhalb dieser Sequenz hat. Ferner sind die Reizsequenzen so ausgewählt, dass sie für die verschiedenen Reizorte mathematisch unabhängig voneinander, also orthogonal zueinander sind. Nach der Ableitung werden die Einzelantworten der Gesichtsfeldorte durch Kreuzkorrelation mit der Reizsequenz aus den Summenantworten extrahiert (sog. m-Transformation; Sutter, Tran 1992). Eine zusammenfassende Darstellung des Prinzips gibt Abbildung 5. Um ausreichend große Antworten zu erhalten, wird auch beim mfERG die Technik der Signal-Mittelung angewendet, also die wiederholte Reizdarbietung mit anschließender reizsynchrone Mittelung (Sutter 2000). Erfolgt die Ableitung des mfERG wie in dieser Arbeit durch standardisierte Handhabung einer DTL-Elektrode (siehe 3.4.2), ist von einer guten Reproduzierbarkeit der Antworten auszugehen (Meigen 2002).

2.2.3.1 Muster für multifokale Reizung

Als Grundlage für die multifokalen Reize dienen die unter 2.2.1.2 genannten Muster, vor allem das Waben- und das zirkuläre Schachbrett-Muster. Mit geeigneter Software (VERIS) lassen sich viele einzelne Musterelemente sequenzabhängig ändern. Das sind beim Waben-Muster oft 61 oder 103 Elemente.

Zur Erzeugung von helligkeitsabhängigen Antworten der Retina alternieren einfarbige schwarze mit weißen Elementen (multifokales ERG). Kontrastabhängige Antworten der Retina erhält man von Elementen, die beispielsweise in 4x4 abwechselnd schwarzen und wei-

ßen Flächen unterteilt sind, was bei Muster-Umkehr eine konstante mittlere Leuchtdichte gewährleistet (multifokales Muster-ERG).

Die Darstellung erfolgt unter anderem wegen des technisch bedingten und erwünschten hohen Kontrastverhältnisses oft auf einem CRT-Monitor. Auf solchen Monitoren ist zudem die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Leuchtdichte beim Aufleuchten eines Reizfeldes sehr kurz (Sutter 2000).

2.2.3.2 Bedeutung der Ausrichtung der Generatoren beim mfVEP

Wie bereits erwähnt wurde, enden in V1 die Bahnen aus den oberen Quadranten der Netzhaut im oberen, die aus den unteren Quadranten im unteren Sulcus calcarinus. Durch die Einfaltung des Kortex an beiden Sulci haben die Neurone der sich gegenüberliegenden Rindenareale eine entgegengesetzte räumliche Ausrichtung und demzufolge gegensätzlich ausgerichtete elektrische Dipole bei der Bildung von Aktions- und postsynaptischen Potentialen. Dies ist zu beachten bei der Auswertung der mfVEPs (Vgl. 3.6.1). Hier sind charakteristischerweise die Wellenformen der Reiz-Antworten aus den oberen und unteren Gesichtsfeldern invertiert (Fortune und Hood 2003) und müssen bei der Auswertung nach oberem und unterem Gesichtsfeld separiert werden. Dies kann geschehen durch Anwendung polaritätsunabhängiger Amplitudenmaße, wie zum Beispiel die Bildung von Effektivwerten (*root-mean-square*, RMS; Vgl. 3.6.1) (Zhang et al. 2002).

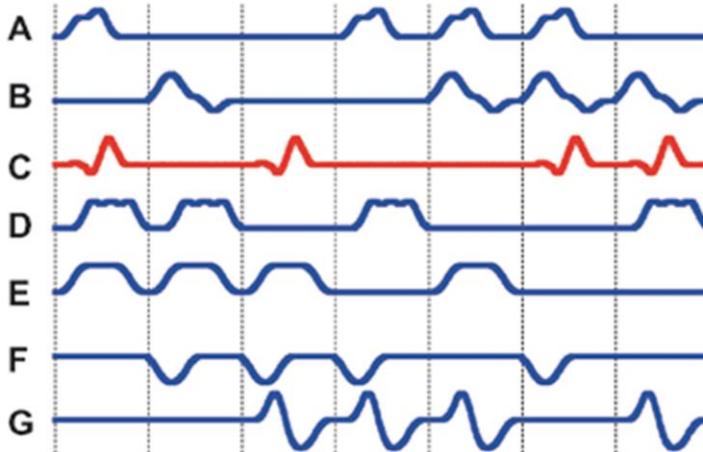
M-Sequenzen für Reizorte A, B und C

A	1	0	0	1	1	1	0
B	0	1	0	0	1	1	1
C	1	0	1	0	0	1	1

Resultierende Reiz-Sequenz für Reizort C

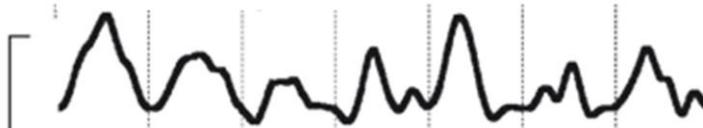
⚡		⚡			⚡	⚡
---	--	---	--	--	---	---

Reizorte



Lokale Antworten

Summenantwort



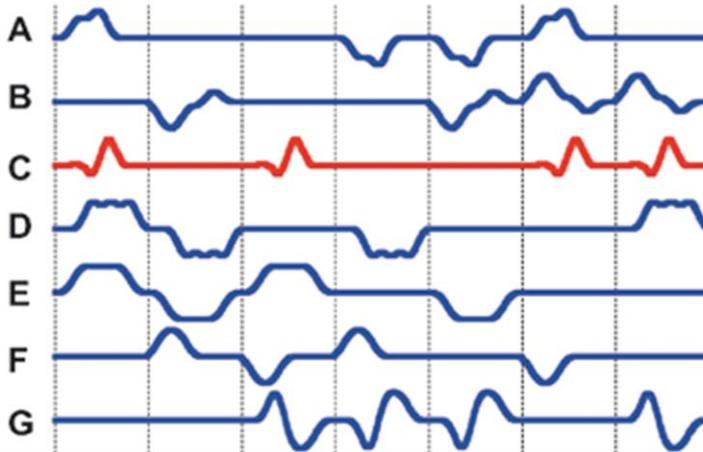
Gewichtetes Mittel über 7 Phasen

Gewichtung zur Extraktion der Antwort C

1	-1	1	-1	-1	1	1
---	----	---	----	----	---	---



Einzelne gewichtete Antworten



Mittel über 7 Phasen



a

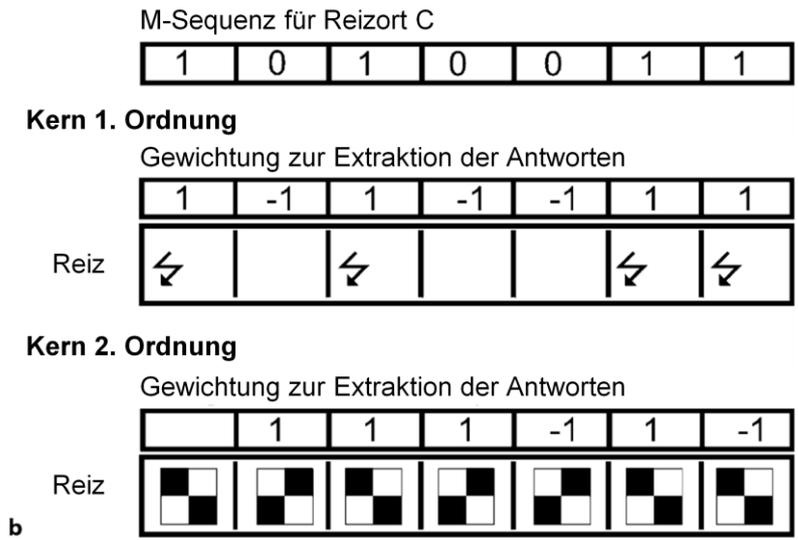


Abbildung 5: a) Schematische Darstellung des Prinzips der multifokalen Reizung. Der Übersichtlichkeit halber wird ein stark vereinfachtes Beispiel mit nur sieben Reizorten und einer sehr kurzen Reizsequenz von sieben Elementen gezeigt. a) Jeder Reizort wird mit derselben binären m-Sequenz gereizt (Zustand 1: Reiz; Zustand 0: kein Reiz), die jedoch gegenüber den anderen Reizorten in der Zeit verschoben ist (verdeutlicht durch grau unterlegte Abschnitte bei B und C – diese stellen das Ende der ersten m-Sequenz für Reizort A dar). Für jeden Reizort werden die Antworten (blaue bzw. rote Kurven) von seiner Reizsequenz ausgelöst. Zur Verdeutlichung wird in diesem Beispiel für die Modellierung jedem Reizort eine andere Reizantwort zugeordnet. Von der ableitenden Elektrode wird zunächst eine Summenantwort gemessen (schwarze Kurve). Um die Antwort für Reizort C zu extrahieren, wird jedem Abschnitt der Antwort-Sequenz ein Wert -1 oder 1 zugeordnet, für Zustand 0 (kein Reiz) bzw. Zustand 1 (Reiz) in der m-Sequenz für C. Das gewichtete Mittel über die sieben Zeitabschnitte ergibt die Antwort von Reizort C, da sich die Antworten der anderen Orte aufheben, während die für C extrahiert werden. b) Ableitung der Gewichtung zur Extraktion der Antwort C. Die Extraktion des Kerns 1. Ordnung ergibt die Antworten auf Reizpulse (1: Reiz; -1: kein Reiz), die der ersten Scheibe des Kerns 2. Ordnung Antworten auf Änderungen, in diesem Beispiel Musteränderung (1: Musteränderung; -1: keine Musteränderung). Reizdarbietung unter Anwendung binärer m-Sequenzen, Aufzeichnung der Summenantwort sowie Extraktion der Einzelantworten sind Leistungen der VERIS-Software, die in der vorliegenden Arbeit benutzt wurde. Abbildung modifiziert nach Hoffmann 2008.

2.2.3.3 Zeitliche Charakteristika

M-Sequenzen sind quantisiert in kleine Zeitintervalle, den sogenannten *base periods* (Sutter 2000). Sie stellen die kleinste zeitliche Auflösung der Einzelbilder der Musterabfolge dar, nämlich der *frames*. Üblicherweise ergibt sich die Dauer der *base periods* aus dem Kehrwert der Bildwiederholrate (Sutter 2000). Bei einem CRT-Monitor mit einer Bildwiederholrate von 75 Hz, wie er für das mfERG oft zur Anwendung kommt, sind dies $\approx 13,33$ ms (Hood 2000, Marmor et al. 2003). Daraus ergibt sich, dass die Anzahl der *frames* die Reizrate determiniert (Vgl. Tabelle 1) und somit das Stellelement für die Generierung unterschiedlicher Reizraten darstellt.

Kapitel 3

Methodik

3.1 Probanden

Probanden im Alter zwischen 19 und 39 Jahren (Median = 23,5 Jahre) mit, gegebenenfalls durch Refraktionskorrektur erzielter, normaler Sehschärfe ($\geq 1,0$ im Freiburg Visual Acuity and Contrast Test „FrACT“ (Bach 1996) und mind. 0,8 in der Nahleseprobe (Nahprüftafel, bon Optic)), wurden in drei Experimenten untersucht, je acht Probanden in den Experimenten 1 und 2, sowie vier Probanden im Experiment 3. Beide Geschlechter waren jeweils zur Hälfte vertreten. Die Probanden wurden angewiesen, ein zentral im Gesichtsfeld gelegenes Fixationskreuz zu betrachten. Um die Störung der Aufzeichnungen durch Lidschlag-Artefakte zu reduzieren, wurden die Stimulationsabschnitte kurz gehalten (ca. 14 Sekunden) und die Probanden wurden darauf hingewiesen, möglichst in den Intervallen *zwischen* den Segmenten zu zwinkern.

Der Vorgehensweise in den Experimenten wurden die Grundsätze der Deklaration von Helsinki zugrunde gelegt (Weltärztebund 2002) und das entsprechende Protokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Magdeburg genehmigt. Vor Beginn eines Experimentes wurden die Probanden schriftlich und mündlich über den Ablauf, über die während des Versuches zu erwartenden Belastungen und über die Möglichkeit des unbegründeten Abbruchs zu jeder Zeit aufgeklärt. Die Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an den Untersuchungen.

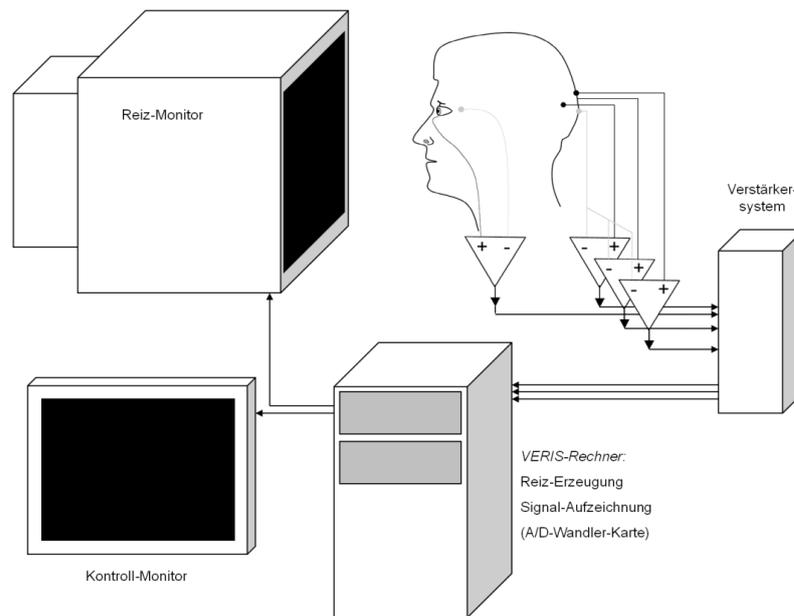


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zur simultanen Ableitung von ERG und VEP.

3.2 Mess-System

Für die elektrophysiologischen Messungen wurde das Programm VERIS Science 5.1.10X (EDI: Electro-Diagnostic Imaging, Redwood City, CA, USA) benutzt, welches ermöglicht, mit einem Rechner visuelle Reize zu erzeugen, zu präsentieren und gleichzeitig die durch die Reize ausgelösten elektrophysiologischen Signale einzulesen. Dazu wurden zum einen die Reize auf einem Präsentations-Monitor (FIMI MD0709BRM CRT-Monitor) dargeboten, zum anderen wurden die während der Reizung an den Probanden gemessenen elektrophysiologischen Signale mit einem Verstärkersystem (GRASS Model 15LT Physiodata Amplifier System) 100.000-fach verstärkt, gefiltert und über eine Analog-Digital-Wandler-Karte mit einer Abtastrate von 1200 Hz eingelesen. Die gemessenen Signale wurden graphisch auf einem Kontroll-Monitor zur Überwachung der Messung in Echtzeit dargestellt.

3.3 Visuelle Reizgebung

Die Reize wurden den Probanden mit VERIS Science 5.1.10X auf einem CRT-Monitor (Bildwiederholrate: 75 Hz; Auflösung: 1024x768 Pixel) in einer Entfernung von 36 cm dargeboten. Bei den Experimenten 1 und 2 wurde binokular, bei Experiment 3 monokular (linkes Auge) gemessen. Hierbei wurde das rechte Auge mit einer schwarzen Augenklappe verdeckt. Das Reiz-Bild hatte einen Durchmesser von $\pm 22^\circ$ Sehwinkel und bestand aus einem zirkulär angeordneten Schachbrettmuster, dem sogenannten *dartboard*-Reiz-Bild, das zur Peripherie hin aus größeren Feldern besteht, um die vergrößerte beziehungsweise geringere kortikale Repräsentation des zentralen beziehungsweise peripheren Gesichtsfeldes zu kompensieren und bestand aus 52 Elementen. Diese Elemente waren in fünf Ringen konzentrisch angeordnet und deckten folgende Exzentrizitätsbereiche ab: 0,0-3,5°; 3,5-8,0°; 8,0-12,5°; 12,5-17,5°; 17,5-22,0°. Jeder Ring umfasste 12 Elemente mit Ausnahme des innersten Rings, der 4 Elemente umfasste. Ein Element setzte sich aus 4 x 4 zu gleichen Anteilen schwarzen und weißen Feldern zusammen (Schachbrettmuster). Durch diese Anordnung wurde erreicht, dass zu jeder Zeit gleich viele weiße und schwarze Flächen präsent waren und sich somit die mittlere Leuchtdichte des Reiz-Bildes bei Muster-Umkehrung nicht änderte. Bildschirm-Anteile, die dauerhaft oder zeitweise (Muster-An/Aus-Reizbedingung) nicht vom Reizmuster ausgefüllt waren, wurden grau dargestellt. Die Leuchtdichte dieser grauen Flächen entsprach der mittleren Leuchtdichte der Schachbrettmuster. Die Leuchtdichte- und Kontrast-Werte der Reizbedingungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Die 52 Elemente des Reiz-Bildes wurden unabhängig voneinander einer m-Sequenz folgend zur Änderung ihrer Muster gebracht. M-Sequenzen bestehen aus einer scheinbar zufälligen Abfolge von 0- und 1-Zuständen, deren Dauer von der Anzahl an Einzelbildern (*frames*), die einen Zustand ausmachen, bestimmt wird. Bei der Musterumkehr-Reizung stellten diese beiden Zustände Einzelbilder von kontrastinvertierten Schachbrettmustern dar. Bei der Muster-An/Aus-Reizung stellte Zustand 0 eine Abfolge von Graufeldern, Zustand 1 die Abfolge eines einzelnen Einzelbildes mit Schachbrettmuster gefolgt von einer Anzahl von Graufeldern dar, sodass Zustand 1 und Zustand 0 die gleiche Dauer hatten. Übergänge zwischen den Zuständen traten mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % auf. Die Dauer eines einzelnen Zu-

standes war derjenige Reizparameter, der variiert wurde und über den so die maximale Reiz-Rate festgelegt wurde.

Drei Experimente mit simultanen mfPERG- und mfVEP-Aufzeichnungen wurden durchgeführt. Ein Überblick über die angewendeten Reize und ihrer Parameter ist im Folgenden und in Tabelle 1 dargestellt. Ein Schema des Versuchsaufbaus zeigt Abbildung 6.

3.3.1 Experiment 1

Vergleich von Musterumkehr- mit Muster-An/aus-Antworten unter verschiedenen Reizratenbedingungen bei gleicher Anzahl präsentierter Reize je Bedingung.

Reizbedingungen in Experiment 1:

Entsprechend der Fragestellung kamen sowohl Muster-Umkehr- als auch Muster-An/Aus-Reize zur Anwendung. Die Parameter wurden so gewählt, dass bei allen Reizbedingungen (1 bis 5, siehe Tabelle 1) gleich viele Reize gezeigt wurden, nämlich $2^{13} - 1$ Reize je Sitzung. Die Reizbedingungen 2 bis 5 sind gegenüber Reizbedingung 1 langsamer, da die Dauer der Zustände - und damit ihre Präsenz im Reiz-Bild - länger sind. Da sich aufgrund der scheinbaren Zufälligkeit die Reizzustände mit keiner konstanten Frequenz ändern, können nur mittlere Reizfrequenzen angegeben werden, die sich aus den mittleren Verweildauern der einzelnen Zustände berechnen lassen und je nach Reizrate 37,50 Hz (1f), 18,75 Hz (2f), 9,38 Hz (4f) oder 4,69 Hz (8f) betragen.

PR-1f-Stimulus = mfVEP-Standard- und Vergleichs-Stimulus

Ein Ausbalancieren der Reizabfolge innerhalb einer einzelnen Messung gemäß einem erweiterten A-B-B-A-Schema war nicht praktikabel, da Voruntersuchungen eindeutig negative Effekte auf die Daten durch die doppelt so lange Sitzungsdauer gezeigt hatten. Um dennoch sequentielle Effekte, wie lineare Trends zu minimieren, wurden die Reize bei der einen Hälfte der Probanden in der oben genannten, bei der anderen Hälfte in der entgegengesetzten

Reihenfolge gezeigt. Um das Signal-Rauschen-Verhältnis zu erhöhen und so die Genauigkeit der Aussagen zu verbessern, wurde bei diesem Experiment binokular gereizt.

3.3.2 Experiment 2

Bestimmung des effektivsten Muster-Umkehr-Reizes im mfPERG nach Vergleich der Antworten unter verschiedenen Reizratenbedingungen, aber gleicher Aufzeichnungsdauer.

Reizbedingungen in Experiment 2:

In diesem Experiment wurden 4 unterschiedliche PR-Reizbedingungen verwendet. Zum Vergleich der Effizienz der Reize wurden sie in gleichlangen Messungs-Blöcken präsentiert. Dadurch wurden für die schnelleren Reize mehr Einzelantworten als für die langsamen Reize gesammelt. Die Effizienz bezieht sich hierbei insbesondere auf das bei der klinischen Patientenmessung entscheidende Kriterium der absoluten Dauer der Messung, die möglichst kurz sein sollte.

Die Reizbedingungen wurden zu einem Viertel in der genannten Reihenfolge, zu einem Viertel in der entgegengesetzten Reihenfolge, zu einem Viertel in der Reihenfolge 2-1-4-3 und zu einem Viertel in der Reihenfolge 3-4-1-2 gezeigt, um wiederum Effekte linearer Trends zu kompensieren. Auf die Einführung eines erweiterten A-B-B-A-Schemas wurde erneut verzichtet, um eine unpraktikable Dauer der Messungen zu umgehen. Um das Signal-Rauschen-Verhältnis zu erhöhen und so die Genauigkeit der Aussagen zu verbessern, wurde bei diesem Experiment binokular gereizt.

3.3.3 Experiment 3

Demonstration simulierter Gesichtsfeldausfälle, die mit den in Experiment 2 für das mfPERG optimierten Parametern für Musterumkehr-Reizung durchgeführt wurde.

Reizbedingungen in Experiment 3

Im dritten Experiment wurde Reizbedingung 3 aus Experiment 2 weiter untersucht (siehe dort). Es wurde bestimmt, wie gut dieser einen simulierten Halbfeld-Ausfall („künstliches Skotom“) erkennen kann. Dazu wurden mit einer matt-schwarzen Pappe nacheinander die Bildschirm-Hälften verdeckt. Je zwei Probanden bekamen den Halbfeld-Ausfall nach einem A-B-B-A-Schema in der Reihenfolge links-rechts-rechts-links und rechts-links-links-rechts zu sehen. Bei diesem Experiment wurde entsprechend dem Vorgehen bei einer möglichen späteren klinischen Anwendung monokular gereizt.

Tabelle 1: Parameter der zur Anwendung gekommenen Reizbedingungen.

	Dauer eines Zustands	Anzahl der Elemente in m-Sequenz	Messungsdauer	Anzahl Aufzeichnungen	Michelson Kontrast	mittlere Leuchtdichte	Modus
Experiment 1							
PR-1f	1 frame	$2^{13}-1$	1'19"	1	87 %	47 cd/m ²	bin
PR-2f	2 frames	$2^{13}-1$	3'38"	1	87 %	47 cd/m ²	bin
PR-8f	8 frames	$2^{13}-1$	14'34"	1	87 %	47 cd/m ²	bin
PO-2f	2 frames	$2^{13}-1$	3'38"	1	87 %	47 cd/m ²	bin
PO-8f	8 frames	$2^{13}-1$	14'34"	1	87 %	47 cd/m ²	bin
Experiment 2							
PR-1f	1 frame	$2^{16}-1$	14'34"	1	96 %	47 cd/m ²	bin
PR-2f	2 frames	$2^{15}-1$	14'34"	1	96 %	47 cd/m ²	bin
PR-4f	4 frames	$2^{14}-1$	14'34"	1	96 %	47 cd/m ²	bin
PR-8f	8 frames	$2^{13}-1$	14'34"	1	96 %	47 cd/m ²	bin
Experiment 3							
PR-4f	4 frames	$2^{14}-1$	14'34"	2x2	96 %	47 cd/m ²	mon

bin = binokulare, mon = monokulare Reizung

3.4 Elektrophysiologische Untersuchungen

3.4.1 mfVEP-Messung

Die mfVEPs wurden von mit Leitpaste (Ten20 Conductive EEG Paste, D.O. Weaver and Co., Aurora, CO, USA) gefüllten vergoldeten Napf-Elektroden gegen eine Referenzelektrode auf dem Inion abgeleitet (Iz; anatomisch: Hinterhauptshöcker). In Experiment 1 und 2 wurde die Ableit-Elektrode auf Oz (Electrode Position Nomenclature Committee 1994) platziert. Für Experiment 3 wurden zwei zusätzliche Elektroden 4 cm rechts (genannt

OR) und links (genannt OL) von einer Stelle 1 cm über dem Inion platziert, um so die objektive Gesichtsfelduntersuchung zu verbessern (Hood et al. 2002). Vor der Platzierung der Elektroden wurde die Kopfhaut zur Verbesserung der Leitfähigkeit mit Reinigungs-Gel (skinPure, NIHON KOHDEN Corporation, Tokyo, Japan) gesäubert. Der Widerstand zwischen Ableit- und Referenz-Elektrode betrug nach der Reinigung maximal 5 k Ω . Als Masseverbindung diente eine Elektrode, die am Handgelenk angebracht war.

Das VEP wurde mit einem Verstärker (Grass Model 12, Astro-Med, Inc., West Warwick, RI, USA) 100.000-fach verstärkt und bandpass-gefiltert mit 3 Hz unterer und 100 Hz oberer Grenzfrequenz. Zum Einlesen in den Rechner wurde das Signal mit einem Analog-Digital-Wandler mit einer Abtastrate von 1,2 kHz digitalisiert.

3.4.2 mfPERG-Messung

Das mfPERG wurde in den Experimenten 1 und 2 simultan von beiden Augen (binokulär) und in Experiment 3 nur für das linke Auge (monokulär) mit DTL-Elektroden (Dawson, Trick, Litzkow 1979, Thompson, Drasdo 1987) gegenüber einer Referenz-Elektrode auf dem jeweils gleichseitigen lateralen Orbitarand (Canthus) abgeleitet.

Die DTL-Elektroden wurden ihrer Länge nach hinter das Unterlid eingelegt. Hierbei war die Notwendigkeit der Einbringung von anästhesierenden Augentropfen (0,4 % Oxybuprocainhydrochlorid) individuell verschieden. Die Befestigung der DTL-Elektrode erfolgte am medialen Orbitarand seitlich an der Nasenwurzel mit einem Pflaster und am lateralen Orbitarand mit einer Klemmelektrode (Abbildung 7). Vor dem Anbringen der mit Leitpaste gefüllten Referenz-Elektrode wurde das entsprechende Hautareal mit Reinigungs-Gel behandelt. Die Erdung erfolgte mit einer Gold-Napf-Elektrode, die in einer feuchten Kompresse am rechten Handgelenk der Versuchsperson befestigt wurde. Das mfPERG wurde simultan mit dem gleichen Verstärker und den gleichen Einstellungen wie das VEP verstärkt (siehe oben).

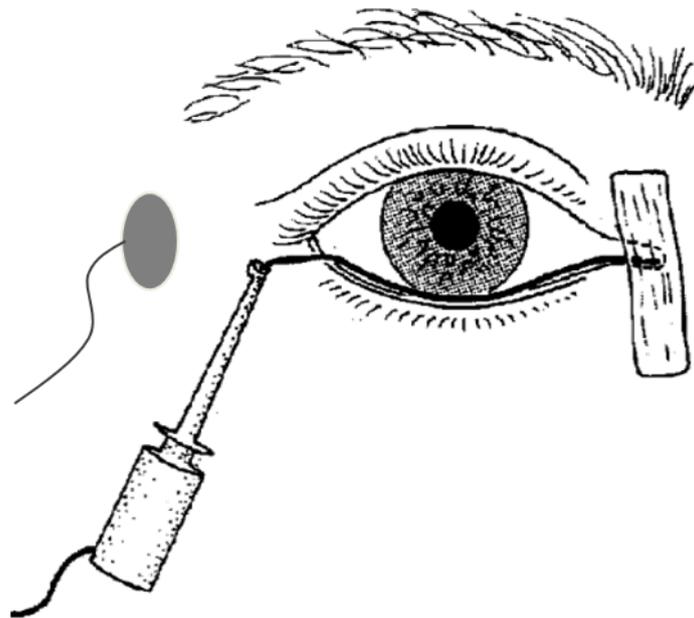


Abbildung 7: Art und Weise der Anbringung von Referenz- und DTL-Elektrode zur monopolarer Ableitung des ERG.

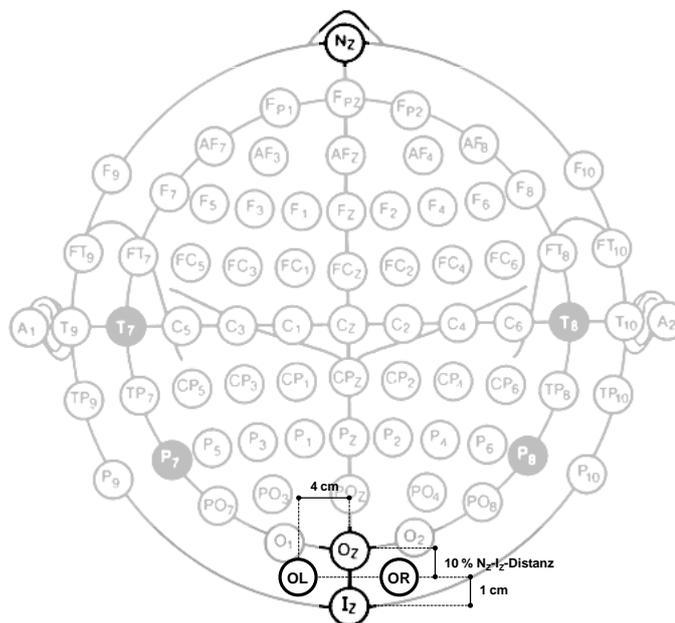


Abbildung 8: International anerkanntes 10/10-System zur Elektrodenpositionierung bei EEG-Ableitungen (grau) und zur Anwendung gekommene Elektrodenpositionen zur Ableitung des VEP (schwarz; nach Hood et al. 2002).

3.5 Ablauf eines Experimentes

Zuerst wurden die VEP-Elektroden, dann die ERG-Elektroden am Probanden angebracht. Vor Beginn der eigentlichen Messung überzeigte sich der Untersucher anhand der von VERIS in Echtzeit dargestellten retinalen und kortikalen Roh-Signale von der Eignung der Ableitungen. Ergab die Überprüfung Störsignale, wurde der Sitz der Elektroden korrigiert. Sodann folgten die jeweils festgelegten Messungen (siehe oben). Zur Vermeidung von Artefakten im ERG bei Lidschlägen durften die Probanden nur zwischen den Segmenten zwinkern. Der Untersucher machte von der Möglichkeit der Wiederholung eines Segmentes Gebrauch, wenn dieses offensichtlich durch Artefakte betroffen war. Die Gesamtdauer eines Experimentes betrug je nach Experiment und Versuchsperson alles in allem zwischen 2 und 4 Stunden, einschließlich der Zeit für Vor- und Nachbereitung sowie den Pausen zwischen den Messungs-Blöcken. Die Versuchsperson saß während der Messungen auf einem Lehnstuhl, den Kopf in einer Kinnstütze fixiert, um Stellung und Abstand der Augen zum Reiz-Monitor möglichst konstant zu halten. Als Fixationspunkt diente ein im Reiz-Bild zentral gelegenes Kreuz von 2° Schwinkel Ausdehnung. Die Messungen wurden bei geringer Raumbelichtung durchgeführt. Um die Vigilanz der Probanden aufrechtzuerhalten und somit dem Auftreten von α -Wellen zu begegnen, durfte Musik gehört werden.

3.6 Datenverarbeitung

Mit VERIS 5.1.10X wurden die Kerne erster Ordnung für die Extraktion der Muster-An/Aus-Antworten und die erste Scheibe des Kernes zweiter Ordnung für die Extraktion der Muster-Umkehr-Antwort berechnet (Vgl. 2.3.3, Abbildung 5). Bei der Extraktion des Kernes zweiter Ordnung mit VERIS 5.1.10X erhält man Antworten, die polaritätsinvertiert sind im Vergleich zu den Antworten, die mit dem Kern erster Ordnung extrahiert wurden und auch im Vergleich mit Antworten, die mit dem konventionellen ERG/VEP bestimmt wurden (Sutter 2000). Zur einfacheren Vergleichbarkeit wurde diese Polaritätsinversion für die weitere Analyse und für die graphische Darstellung aufgehoben, indem diese Antworten mit minus 1 multipliziert und somit polaritätsinvertiert wurden.

Die in VERIS verfügbare separate räumliche Glättung wurde nicht benutzt. Zwei Iterationen der in VERIS implementierten Artefakt-Unterdrückung wurden, wie im VERIS-Benutzerhandbuch empfohlen, auf die aufgezeichneten mfPERG-Daten angewendet. Alle nachfolgenden Analysen wurden mit IGOR 5.01 Carbon (WaveMetrics Inc., Lake Oswego, OR, USA) durchgeführt. Die Aufnahme-Spuren wurden digital gefiltert (Hochpass-Grenzfrequenz: 3 Hz; Tiefpass-Grenzfrequenz: 45 Hz). Wurde eine Bedingung zweimal aufgezeichnet (Experiment 3), so wurden vor der weiteren Analyse zunächst die Mittelwerte der beiden Wiederholungen gebildet. Um statistische Probleme mit interokularen Korrelationen zu vermeiden, wurden bei den Experimenten 1 und 2 die mfPERGs der beiden Augen eines Probanden miteinander gemittelt und die Anzahl der Probanden, nicht der Augen, für alle statistischen Tests benutzt. Vor der Mittelung über beide Augen wurden die Antworten eines Auges vom rechten und linken Halbfeld getauscht, um sicherzustellen, dass mfPERG-Antworten derselben Hemi-Retina der beiden Augen, das heißt, der temporalen und nasalen Retina, miteinander gemittelt.

mfVEP-Analyse

Um Signalgröße und Signalanwesenheit zu untersuchen, wurde der Effektivwert (*root-mean-square*, RMS, quadratischer Mittelwert) des Signals in einem Signal-Zeitfenster (45-150 ms) und in einem Rauschen-Zeitfenster (425-530 ms) bestimmt. Anschließend folgte die Berechnung des Signal-zu-Rauschen-Verhältnisses (SNR) unter Verwendung des mittleren RMS des Rauschen-Zeitfensters, wie von Zhang et al. beschrieben (Zhang et al. 2002). Das SNR für jeden *i*-ten Sektor (der insgesamt 52 Sektoren) von Proband *j* wurde wie folgt definiert:

$$\text{SNR}_{ij} = \text{RMS}_{ij}(45-150 \text{ ms}) / [\sum_i \text{RMS}_{ij}(425-530 \text{ ms}) / n] - 1 \quad (1)$$

Im Nenner steht das Mittel der individuellen RMS-Werte im Rauschen-Zeitfenster für Proband *j*. Dabei ist zu beachten, dass es sich hierbei nicht um die konventionelle SNR-Definition handelt, sondern um eine von Hood et al. vorgeschlagene davon abweichende Definition. Diese wurde hier für die bessere Vergleichbarkeit mit der mfVEP-Literatur übernommen. Wie von Hood et al. vorgeschlagen, wurde die Abschätzung der Rate der falsch-

positiven Ergebnisse anhand der Verteilung der SNR-Werte im Rauschen-Zeitfenster erhoben (Hood et al. 2002):

$$\text{SNR}_{ij} = \text{RMS}_{ij}(425-530 \text{ ms}) / [\sum_i \text{RMS}_{ij}(425-530 \text{ ms}) / n] - 1 \quad (2)$$

So wurden 4160 SNR-Werte für die Aufzeichnung von Oz gegenüber Iz erhalten (Experiment 1: 8 Probanden x 52 Reizfelder x 5 Bedingungen; Experiment 2: 8 Probanden x 52 Reizfelder x 4 Bedingungen; Experiment 3: 4 Probanden x 52 Reizfelder x 2 Bedingungen). Eine qualitative Analyse der Verteilung der SNR-Werte im Rauschen-Zeitfenster der mfVEPs zeigte, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 4 % ein Wert von 0,75 überschritten wurde (Falsch-Positiv-Rate). Folglich wurde ein einzelner Gesichtsfeldort als eine Reizantwort auslösend beurteilt, wenn er eine Schwelle von 0,75 bei irgendeiner Bedingung im entsprechenden Experiment überschritt. Diese Orte wurden in die weiteren Analysen eingeschlossen. Orte, die aufgrund der kortikalen Faltung keine Antworten auf die aufzeichnende Elektrode projizierten, wurden ausgeschlossen. Eine solche Selektion ist wichtig, um eine genaue Abschätzung des im Experiment eintretenden Effektes sicherzustellen, da eine Einbeziehung der nicht antwortenden Orte in die Analyse zu einer Unterschätzung dieser Effekte führen würde. Die SNR-Werte für das mfVEP wurden für jeden, eine Reizantwort auslösenden Ort bestimmt und anschließend gemäß den Parametern der spezifischen Analyse gemittelt (siehe Ergebnisteil).

Im Experiment 3 wurde durch Abdecken jeweils des linken oder rechten Halbfeldes mit einer schwarzen Pappe ein Gesichtsfeld-Ausfall simuliert. Zur besseren Erkennung dieser Gesichtsfeld-Ausfälle mit dem mfVEP, wurde von mehreren Elektroden abgeleitet. Das ist notwendig, um die Zahl der Gesichtsfeld-Orte zu minimieren, die Neurone aktivieren, die aufgrund ihrer Lage ihr Signal nicht auf die Elektroden projizieren und somit einen Gesichtsfeldausfall an diesem Ort imitieren würden. Entsprechend früheren Studien zu mfVEP-basierten Gesichtsfeld-Untersuchungen (z. B. Hood et al. 2002) wurden die Signale von drei Elektroden, nämlich (1) OL, (2) Oz und (3) OR, mit Referenzelektrode über dem Inion aufgezeichnet. Drei weitere Kanäle, nämlich (4) OL mit Oz, (5) OR mit Oz und (6) OL mit OR als Referenzelektrode wurden durch Kombination der drei physikalischen Kanäle berechnet

und ermöglichten die zusätzliche Erfassung entsprechend orientierter elektrischer Dipole (Abbildung 9). Der Kanal mit dem größten SNR wurde für die Gesichtsfeld-Untersuchung verwendet. Erreichte das entsprechende SNR die Schwelle von 0,75 nicht, so wurde dies als Antwortausfall gewertet.

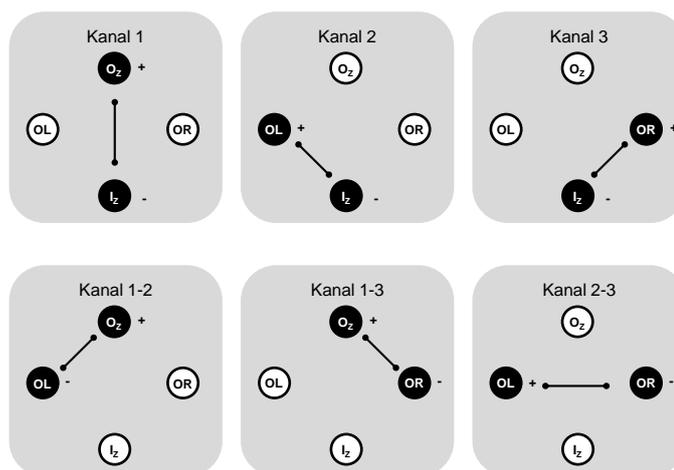


Abbildung 9: Erweiterung der mfVEP-Analyse durch Einbezug dreier zusätzlicher Kanäle (untere Reihe), die sich aus der Kombination der drei physikalischen Kanäle (obere Reihe) ergaben (Mehrkanalableitung). Modifiziert nach Hoffmann 2008.

mfPERG-Analyse

Da die mfPERG-Spuren denen des konventionellen PERG ähneln (Vgl. Abbildung 1), wurden die Gipfel, wie im ISCEV-Standard für das transiente PERG vorgeschlagen, bestimmt (Bach et al. 2000). Normalerweise besteht die PERG-Wellenform aus einer kleinen initialen Negativität mit einem Tal typischerweise um 35 ms (N35), gefolgt von einer Positivität mit einem Gipfel typischerweise um 50 ms (P50), wiederum gefolgt von einer Negativität mit einem Tal typischerweise um 95 ms (N95). Entsprechend dem PERG-Standard der ISCEV wurden die Amplituden vom höchsten bis zum tiefsten Scheitelpunkt gemessen. Das heißt, dass die P50-Amplitude vom Tal von N35 zum Gipfel von P50, die N95-Amplitude vom P50-Gipfel zum N95-Tal gemessen wurde. Im mfPERG wurden die Amplituden von P50 und N95 aus den über alle Gesichtsfeld-Orte gemittelten Antwort-Kurven bestimmt. Die Bestimmung des RMS und des SNR erfolgte analog zur Bestimmung im mfVEP (Vgl.

3.6.1), die Zeitfenster wurden wie folgt gewählt: Signal-Zeitfenster von 0-100 ms; Rauschen-Zeitfenster von 300-400 ms. Die RMS- und SNR-Werte wurden für jeden Gesichtsfeld-Ort bestimmt und anschließend gemittelt. Eine qualitative Analyse der Verteilung der SNR-Werte ergab für eine Falsch-Positiv-Rate bei ca. 4% eine Schwelle von 0,5. Durch die Wahl der SNR-Schwellen beim mfPERG und mfVEP wurde sichergestellt, dass die Wahrscheinlichkeit für das Erkennen einer falsch-positiven Signalantwort für beide Methoden in gleichen Größenordnungen lag. Anders als bei der mfVEP-Analyse konnte auf die Selektion von „antwortenden“ Gesichtsfeld-Orten verzichtet werden, da die Retina, im Gegensatz zur Sehrinde, nicht eingefaltet und das mfPERG somit nicht von Signalverlust durch unterschiedliche Ausrichtung der elektrischen Generatoren betroffen ist.

Für die Untersuchung der Signifikanzniveaus der Effekte wurden univariate Varianzanalysen durchgeführt (SuperANOVA v1.11; Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA). Statt der Berechnung von ANOVAs mit Messwiederholung wurde der Faktor Proband zur Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität eingeschlossen.

Als Post hoc Test wurde der Fisher protected LSD-Test (*least significant difference test*) zur Bestimmung der Signifikanzniveaus für den Vergleich der einzelnen Bedingungen angewendet.

Kapitel 4

Ergebnisse

4.1 Experiment 1

4.1.1 Auswirkungen der Reizrate auf die Reizantworten

Ziel dieses Experimentes war die Untersuchung der Auswirkungen verlangsamer Reizraten bei Muster-Umkehr- wie auch bei Muster-An/Aus-Reizen auf die Signalamplitude im mfPERG und im mfVEP. Um optimale Vergleichbarkeit zu schaffen, wurde für jede Bedingung die gleiche Anzahl an Reizen präsentiert. Dies bedeutete bei Bedingungen mit geringerer Reizrate längere Messzeiten aufgrund der längeren Intervalle zwischen den Musteränderungen.

4.1.2 Vergleich der Auswirkungen auf die Reizantworten

Zur Veranschaulichung der Auswirkungen langsamerer Reizraten sind in Abbildung 10 beispielhaft die von einem Probanden mit PR- und PO-Reizung erhaltenen Kurven gezeigt. Für das mfPERG sind zunächst über das gesamte Gesichtsfeld gemittelte Kurven gezeigt. Aufgrund der im mfVEP umgekehrten Polaritäten zwischen oberem und unterem Halbfeld konnte hier nicht über das gesamte Gesichtsfeld gemittelt werden. Deswegen sind in der Abbildung die über das entsprechende Halbfeld gemittelten Kurven des mfVEP getrennt nach oberem und unterem Halbfeld gezeigt. Der besseren Vergleichbarkeit halber wurden zusätzlich auch die Kurven des mfPERG in dieser Weise dargestellt. Es ist zu sehen, dass die Signalamplituden der Reiz-Antworten im mfPERG von PR- und PO-Reizen bei langsamerer Reiz-Rate größer sind als bei schnellerer (z.B. Standard-Bedingung). Im mfPERG lösten die PO-Reize verhältnismäßig kleine Signalamplituden aus, während langsame PR-Reizung (PR-8f-Stimulus) die größten Antworten erzeugte. Im mfVEP zeigte sich für PR-Reize keine

starke Abhängigkeit der Amplitudengröße von der Reiz-Rate. Im Gegensatz dazu ließ sich eine eindeutige Amplitudenvergrößerung für den PO-Reiz im mfVEP feststellen.

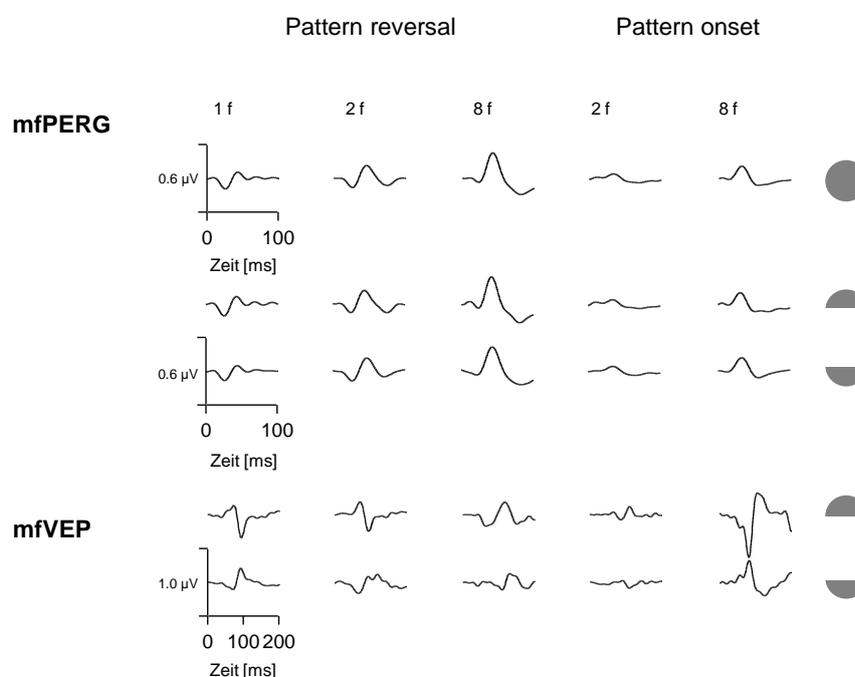


Abbildung 10: MfPERG- und mfVEP-Kurven von einem Probanden aus Experiment 1 nach PR- und PO-Reizung bei unterschiedlichen Reizraten wie in Tabelle 1 aufgeführt (1f=schnell, 8f=langsam). Mittelung der Kurven über das gesamte Gesichtsfeld und über das obere und untere Gesichtsfeld, veranschaulicht durch entsprechende Symbole ganz rechts.

Zur quantitativen Analyse wurden zwei Wege gewählt. (a) Für die Auswertung der mfPERGs wurde eine Einzelgipfelanalyse durchgeführt (siehe Abschnitt mfPERG-Analyse, 3.6 Datenverarbeitung). Hierzu wurden für jeden Probanden die einzelnen Antwortgipfel der über alle 52 Reizorte gemittelten mfPERGs identifiziert und dann für die jeweiligen Gipfel über die Probanden gemittelt. (b) Für die Auswertung der mfVEPs ist eine Einzelgipfelanalyse unpraktikabel und die Bestimmung des SNR vorzuziehen (siehe Abschnitt mfVEP-Analyse, 3.6 Datenverarbeitung). Die für den einzelnen Reizort erhaltenen SNR-Werte wurden für jeden Probanden gemittelt und dann die Mittelwerte über alle Probanden berechnet. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde diese Analyse zusätzlich auch für das mfPERG durchgeführt. In Abbildung 11 sind die jeweiligen Mittelwerte über alle acht Probanden zur quantitativen Veranschaulichung der gefundenen Abhängigkeiten dargestellt.

Die P50- und N95-Amplituden des mfPERG sowie das SNR des mfVEP zeigen eine durch univariate Varianzanalysen bestätigte Abhängigkeit von der Reizbedingung ($P < 0,0001$; Abbildung 11A-D). Post-hoc-Tests für die P50- und die N95-Amplituden zeigten durchweg vergrößerte Antworten für langsamere Reiz-Raten ($P \leq 0,027$). Bei PR-Reizung vergrößerte sich bei der 8f-Bedingung die P50 um den Faktor $1,8 \pm 0,15$ (Mw \pm SfM; 11A), die N95 um den Faktor $5,21 \pm 0,59$ (Mw \pm SfM; 11B) verglichen mit der 1f-Bedingung. Bei PO-Reizung vergrößerte sich bei der 8f-Bedingung die P50-Amplitude um den Faktor $2,77 \pm 0,33$ (Mw \pm SfM; 11A), die N95-Amplitude um den Faktor $2,48 \pm 0,17$ (Mw \pm SfM; 11B) gegenüber der 2f-Bedingung. Solche Abhängigkeiten ließen sich auch nach der SNR-Analyse im mfPERG finden (siehe 11C).

Die SNRs im mfVEP (siehe 11D) waren für PR-Reizung im Vergleich mit der 1f-Bedingung bei der 8f-Bedingung um den Faktor $1,54 \pm 0,17$ (Mw \pm SfM) und bei der 2f-Bedingung um den Faktor $1,54 \pm 0,11$ (Mw \pm SfM) vergrößert ($p = 0,024$ bzw. $p = 0,035$). Bei der PO-Reizung waren sie bei der 8f-Bedingung im Vergleich zur 2f-Bedingung um den Faktor $2,14 \pm 0,27$ (Mw \pm SfM) größer ($p < 0,0001$). Abschließend wurden PR- und PO-Antworten miteinander verglichen. Dieser Vergleich ergab für das mfPERG größere P50- und N95-Amplituden für PR-Reizung als für PO-Reizung ($p < 0,0001$), für das mfVEP kleinere SNR-Werte bei PR-Reizung als bei langsamer PO-Reizung, das heißt, der 8f-Bedingung ($p < 0,0001$). Hingegen unterschieden sich die SNRs des mfVEP bei PR-Reizung nicht signifikant von der schnellen PO-Reizung, das heißt, der 2f-Bedingung.

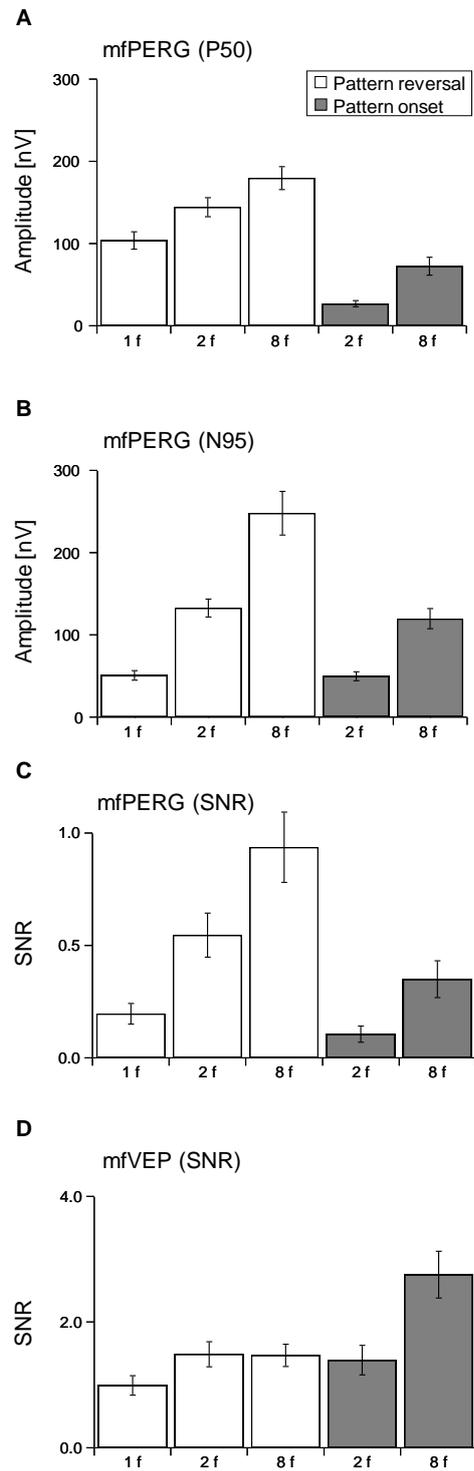


Abbildung 11: Abhängigkeit der mfPERG-P50, -N95, des mfPERG-SNR und des mfVEP-SNR von Reizbedingung (PR, PO) und Reizrate ($Mw \pm SfM$; $n=8$ Probanden) aus Experiment 1. Es sind größere Werte bei langsamerer Reizrate zu verzeichnen.

4.2 Experiment 2

4.2.1 Bestimmung der optimalen Reizrate für Muster-Umkehr-Reize im multifokalen PERG

In Experiment 2 wurde der Frage nachgegangen, wie sich die aus Experiment 1 bekannten PR-Reize, sowie ein weiterer, zusätzlicher PR-Reiz bei gleicher Aufzeichnungsdauer, also *ungleicher* Anzahl an Reizen (Halbierung von Bedingung zu Bedingung), verhalten würden. Dies ist von wesentlicher Bedeutung für die Beurteilung der Anwendbarkeit der verschiedenen Reize für Patientenmessungen, da hier die absolute Dauer der Messung entscheidend ist.

4.2.2 Vergleich der Auswirkungen verschiedener Reizraten bei gleicher Aufzeichnungsdauer

Im vorherigen Experiment erzielte der PR-Reiz mit der langsamsten Reizrate, also die 8f-Bedingung, die größten Amplituden im mfPERG. Es wurden unterschiedlich lange Aufzeichnungszeiten benötigt, um gleiche Anzahlen an Reizen für die verschiedenen Bedingungen zu erhalten. Deshalb wurde im zweiten Experiment untersucht, ob der langsame PR-Reiz immer noch effektiver als der schnelle PR-Reiz ist, wenn beide über die gleiche Dauer aufgezeichnet werden. Gleich lange Aufzeichnungszeiten resultieren in einer kleineren Zahl an Reizen für langsamere Reizraten. Dies ist bedeutsam, da die Effizienz eines Reizes vom resultierenden SNR abhängt und anzunehmen ist, dass das SNR mit steigender Anzahl an Reizen größer wird. Da in diesem Experiment PO-Reize nicht weiter untersucht wurden, konnte ein zusätzlicher PR-Reiz hinzugenommen werden. So konnte die Abhängigkeit der Antworten im mfPERG von der Reizrate für die Bedingungen 1f, 2f, 4f (nicht in Experiment 1) und 8f bestimmt werden.

Aufgrund der längeren Messzeiten wurden für die meisten dieser Bedingungen bessere SNRs erwartet. Deswegen konnten die Antworten in Abhängigkeit von der Exzentrizität des Reizortes für die Analyse gruppiert werden. Eine Darstellung der Antworten auf PR-Reize unterschiedlicher Reizraten ist in Abbildung 12 beispielhaft von einem Probanden nach Mit-

telung über die verschiedenen Exzentrizitätsbereiche zur qualitativen Betrachtung der Effekte zu sehen.

Die größten Antworten im mfPERG wurden mit den 4f- und 8f-PR-Reizen erreicht. Das spiegelte sich auch in der Auswertung über alle Probanden, sowohl in der Einzel-Gipfel-Auswertung, dargestellt in Abbildung 13, als auch in der RMS-Auswertung, dargestellt in Abbildung 14, wider. Eine univariate Varianzanalyse ergab, dass die RMS-Werte von der Reizrate abhingen ($P < 0,0001$). Eine signifikante Zunahme der RMS-Werte mit abnehmender Reizrate ließ sich mit post-hoc Tests nachweisen. Die RMS-Werte der 4f- und 8f-Bedingung waren signifikant größer als jene der anderen Bedingungen sowie die der 2f-Bedingung größer als jene der 1f-Bedingung ($p < 0,0001$). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit denen aus Experiment 1. Es gab keine signifikant größeren RMS-Werte bei der 4f-Bedingung (nicht benutzt in Experiment 1) verglichen mit der 8f-Bedingung.

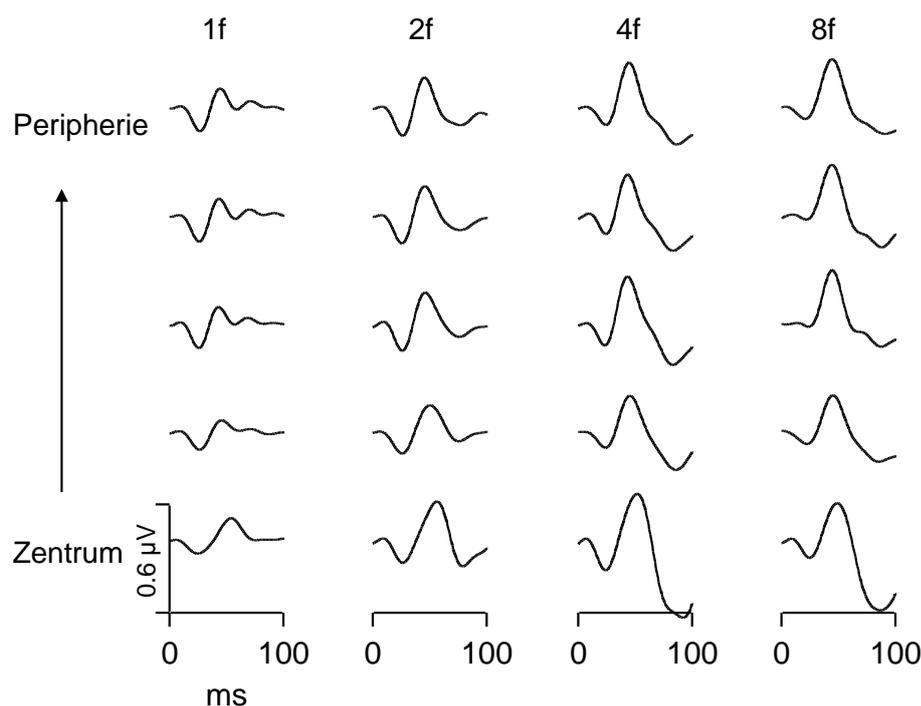


Abbildung 12: MfPERG-Antworten von PR-Reizen unterschiedlicher Reizraten aus Experiment 2 beispielhaft von einem Probanden. Antworten von Gesichtsfeldorten gleicher Exzentrizität wurden gemittelt. Die Reizrate ist von links nach rechts abnehmend dargestellt. Die Antwortgröße nimmt mit fallender Reizrate zu.

Die RMS-Werte, die für das mfVEP erhalten wurden, sind in Abbildung 14 dargestellt. Einzig die RMS-Werte der 1f-Bedingung unterschieden sich hier von den übrigen Bedingungen, sie waren signifikant kleiner (ANOVA: $P < 0,001$; post-hoc Test: $p \leq 0,004$).

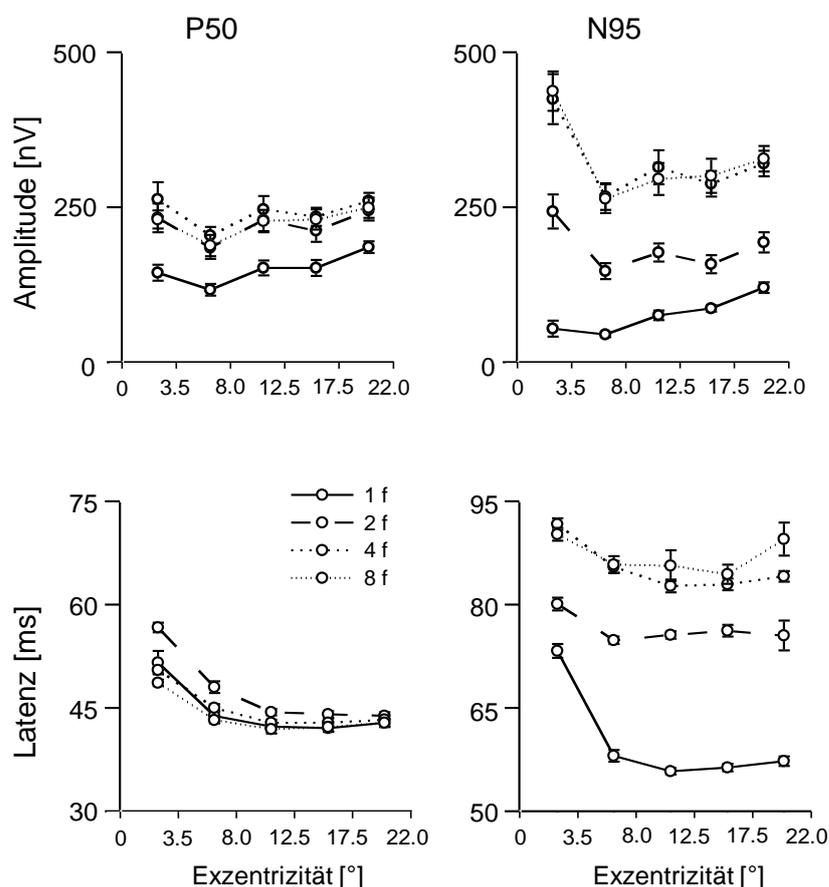


Abbildung 13: Abhängigkeit der mfPERG-P50 und N95-Amplituden sowie ihrer Latenzen von Reizexzentrizität und Reizrate ($M_w \pm S_fM$; $n=8$ Probanden). Die größten Antworten wurden für die langsamen Reizraten erhalten (4f- und 8f-Bedingung).

Die für das mfPERG und mfVEP erhobenen SNR-Werte sind ebenfalls in Abbildung 14 dargestellt. Dort lassen sich die Effizienzen der verschiedenen Reizraten im mfPERG bzw. mfVEP vergleichen. Im mfPERG erreichte die 4f-Bedingung die größten SNR-Werte (ANOVA: $P \leq 0,0001$; post-hoc Test: $p \leq 0,032$), sie waren im Mittel um den Faktor $1,48 \pm 0,15$ ($M_w \pm S_fM$) größer als die der 1f-Bedingung. Die kleinsten SNR-Werte im mfVEP wurden für die 8f-Bedingung erhalten (Vergleich von 8f und 4f: $p < 0,0024$), die größten SNR-Werte wurden mit den 1f- und 2f-Bedingungen erreicht (ANOVA: $P \leq 0,0001$;

post-hoc Test: $p \leq 0,006$). Die SNR-Werte der 1f- und 2f-Bedingung unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Abbildung 15 gibt eine allgemeinere Darstellung der RMS- und SNR-Werte wieder und zeigt noch einmal auf, dass für das mfPERG die 4f-Bedingung die größten SNR-Werte erzielte.

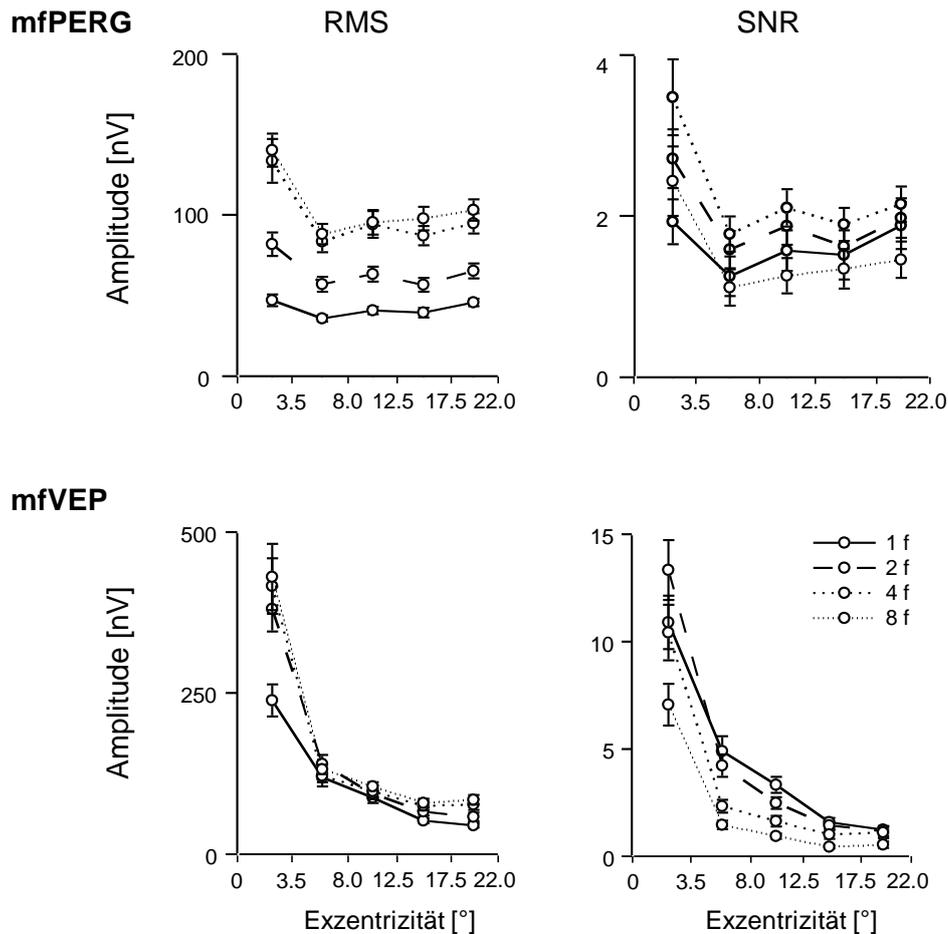


Abbildung 14: Abhängigkeit von RMS- und SNR-Werten im mfPERG und mfVEP von der Exzentrität und der Reizrate, wie bereits für Experiment 2 berechnet ($Mw \pm SfM$; $n=8$ Probanden). Die größten mfPERG-SNR-Werte wurden mit der 4f-Bedingung erhalten, die im mfVEP eine Mittelstellung einnimmt.

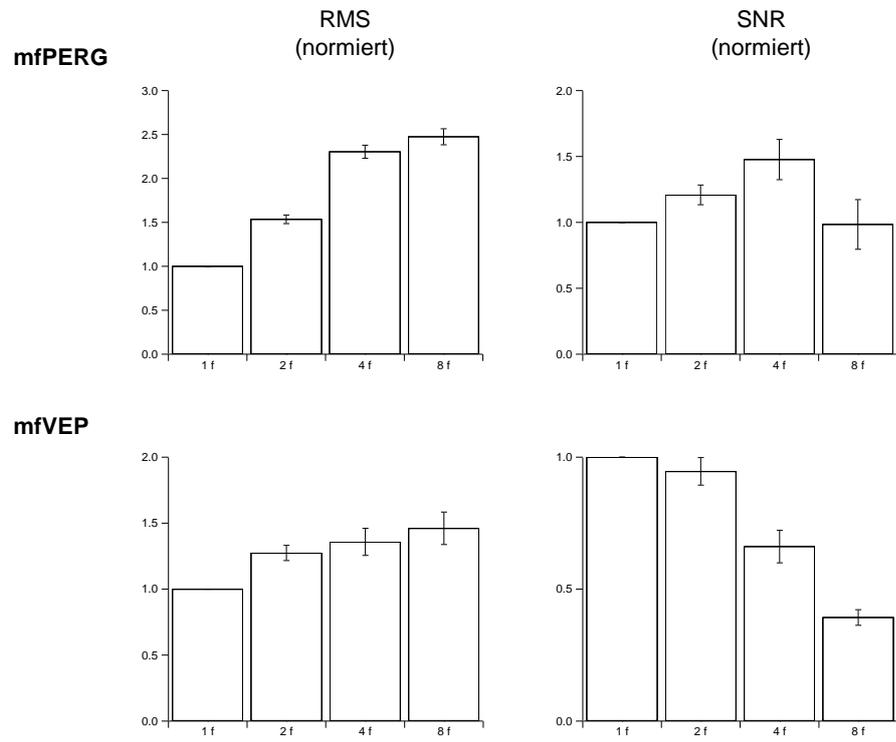


Abbildung 15: Abhängigkeit von RMS- und SNR-Werten im mfPERG und mfVEP von der Reizrate. Die Daten wurden gruppiert (n=8) und auf die Bedingung 1f normiert. Die größten mfPERG-SNR-Werte wurden mit der 4f-Bedingung erhalten.

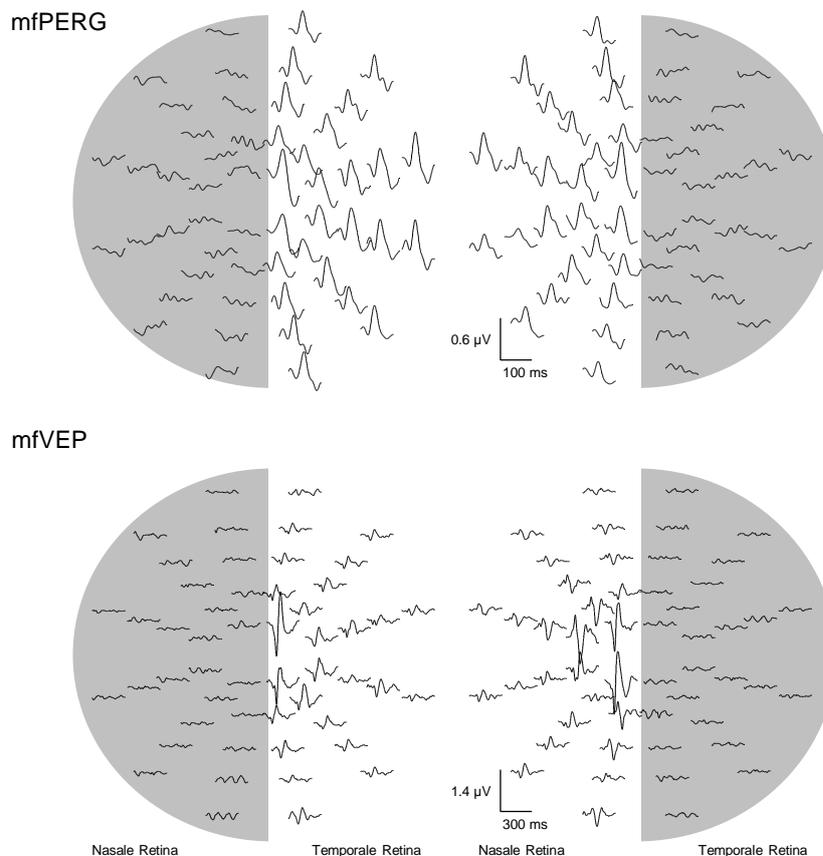


Abbildung 16: In Experiment 3 von einem Probanden erhaltene mfPERG- und mfVEP-Kurven nach Reizung mit der 4f-Bedingung. Ein Gesichtsfelddefekt wurde durch Abdecken des linken oder rechten Halbfeldes mit schwarzem Karton (grau hinterlegt) simuliert. Die Kurven sind auf die Gesichtsfeldorte projiziert, von denen sie erzeugt wurden.

4.3 Experiment 3

In diesem Experiment wurde die Möglichkeit der Detektion und Lokalisation von Gesichtsfeldausfällen mit dem optimalen Reiz aus Experiment 2 untersucht, nämlich der 4f-Bedingung. Im Vergleich erreichte diese Reizbedingung das höchste SNR bei gleich langen Messzeiten im mfPERG. Ein erster Schritt zur Untersuchung dieser möglichen klinischen Anwendung des mfPERG wurde durch simulierte Gesichtsfeldausfälle an Normalprobanden unternommen. Dieses Experiment konnte und sollte nicht aufwändigere Anschlussuntersuchungen mit Patienten mit Gesichtsfeldausfällen ersetzen, sondern sollte zunächst das Potential des mfPERG für diese Anwendung testen.

Wie oben bereits gezeigt, wurden die größten SNR-Werte im mfPERG mit der 4f-Bedingung erreicht. Aus diesem Grunde konnte man annehmen, dass dieser Reiz die besten Ergebnisse bei einer objektiven Gesichtsfeldüberprüfung, basierend auf der Aktivität der retinalen Ganglienzellen, erzielt. So wurden für diesen Reiz Schätzwerte für die Spezifität und Sensitivität der Erkennung eines simulierten Gesichtsfeldausfalls für simultan abgeleitete mfPERG und mfVEP bestimmt.

4.3.1 Objektive Gesichtsfelduntersuchung am simulierten Skotom

In Abbildung 16 sind beispielhaft die Kurven des mfPERG und der mfVEP von einem Probanden für einen nasal gelegenen simulierten Gesichtsfelddefekt (linkes Feld) sowie einen temporal gelegenen Gesichtsfelddefekt (rechtes Feld) dargestellt. Es ist offensichtlich, dass die Reiz-Antworten sowohl im mfPERG als auch im mfVEP überwiegend im nicht abgedeckten Teil des Gesichtsfeldes auftraten.

Um zu einer objektiven Betrachtung zu gelangen, wurde für jeden Gesichtsfeldort das SNR bestimmt. Die SNR-Schwellenwerte lagen hierbei für das mfPERG bei 0,5 bzw. für das mfVEP bei 0,75 (Vgl. 3.6). Die Ergebnisse einer solchen SNR-basierten objektiven Gesichtsfelduntersuchung sind für alle vier Probanden des Experimentes in Abbildung 16 für die Reizpräsentation auf der temporalen Netzhaut dargestellt. Wiederum ist es offensichtlich, dass die Antworten, also überschwellige SNR-Werte, vornehmlich im nicht abgedeckten Teil des Gesichtsfeldes erhalten wurden.

Weiterhin ist gezeigt, dass eine Verbesserung der Diskrimination von Signalanwesenheit im mfPERG durch das Entfernen von Signalkomponenten sowie von Rauschen unterhalb 10 Hz erreicht werden kann. So wurde eine mittlere Sensitivität von 96,2 % (unteres Quartil: 95,2 %) und eine mittlere Spezifität von 100 % (unteres Quartil: 94,1 %) ermittelt. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass – obwohl sämtliche Parameter für das mfPERG optimiert wurden – eine auf dem mfVEP basierende Erkennung von simulierten Gesichtsfelddefekten möglich ist. Vor allem in den zentralen 17,5° Sehwinkel des Gesichtsfeldes, das heißt, für die inneren vier Ringe des Reizes. Für diesen Bereich beträgt die mittlere Sensitivität für die

Erkennung eines Gesichtsfelddefektes 95,0 % (unteres Quartil: 88,75 %) und eine mittlere Spezifität 92,5 % (unteres Quartil: 82,5 %).

Schließlich wurde noch die Auswirkung einer Verkürzung der Aufnahmedauer auf die Genauigkeit der mfPERG-basierten Gesichtsfeldtestung untersucht. Wurden nur die Daten der ersten Hälfte der Aufnahmen einbezogen, was einer Verkürzung der Aufnahmen auf 15 min pro Bedingung entspräche, so ergaben sich eine mittlere Sensitivität von 92,3 % und eine mittlere Spezifität von 92,3 % für die Erkennung eines Gesichtsfelddefektes mit dem mfPERG.

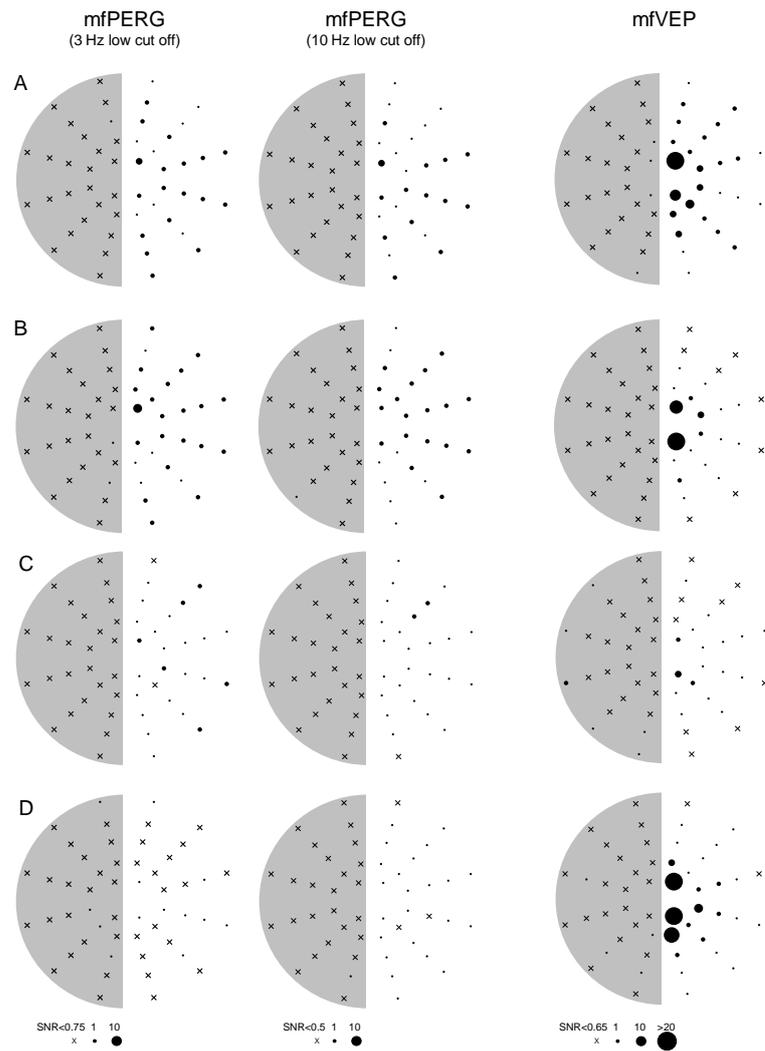


Abbildung 17: Erkennung des simulierten Gesichtsfelddefektes der nasalen Retina (grau hinterlegt) mit mfPERG und mfVEP für alle 4 Probanden aus Experiment 3. Kreuze zeigen Orte mit unterschwelligem SNR, überwiegend in Übereinstimmung mit dem simulierten Gesichtsfelddefekt. Kreisflächen zeigen Orte mit überschwelligem SNR, überwiegend in Übereinstimmung mit Gesichtsfeldorten, die die Netzhaut und den visuellen Kortex aktivieren. Der Durchmesser gibt die Größe des SNR wieder. Insbesondere nach dem Entfernen von niedrigfrequentem Rauschen (mittlere Spalte) konnten die simulierten Gesichtsfelddefekte mit dem mfPERG besonders genau erkannt werden.

Kapitel 5

Diskussion

Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit lag auf Untersuchungen zur Verbesserung der Aussagekraft der objektiven Gesichtsfelduntersuchung mit dem mfPERG. Dazu wurden Effekte der Reizrate und des Reiztyps auf die mfPERG-Signale untersucht. Zusätzlich wurden die Abhängigkeiten von Reiz-Rate und Reiz-Typ im mfPERG und in den mfVEP in Vergleich gestellt, um zu klären, ob eine simultane objektive Gesichtsfelduntersuchung mit dem mfPERG und dem mfVEP praktikabel ist.

5.1 Verbesserung der objektiven Gesichtsfelduntersuchung mit dem mfPERG

Die mfPERG-Amplitude konnte durch niedrigere Reizraten wesentlich vergrößert werden. Dieser Effekt zeigte sich am stärksten bei der N95-Amplitude auf PR-Reizung, die sich im Vergleich zu Standard-Bedingungen um den Faktor 2,5 vergrößerte. Dieser Effekt zeigte sich auch bei langsamer PO-Reizung, blieb jedoch hinter dem der PR-Reizung zurück. Lagen den Reiz-Modi gleiche Messzeiten zugrunde, ließ sich für den PR-Reiz, der mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % alle 53,33 ms sein Muster invertiert, das größte SNR erreichen. Verglichen mit den Standard-Bedingungen waren die SNRs um den Faktor 1,5 größer. Wurde die Reiz-Rate noch weiter gesenkt, nahmen die SNRs wieder ab. Für Messzeiten von 15 min konnte für die Erkennung eines künstlich simulierten Gesichtsfelddefekts eine hohe Genauigkeit gezeigt werden, nämlich mit einer mittleren Sensitivität und Spezifität von 92,3 %.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Signal-Anwesenheit und Größe des mfPERG anhand der Amplitudengröße und des Effektivwertes beurteilt. Es ist zu erwarten, dass differenziertere Herangehensweisen, die die Kurvenform in Berechnungen der Signal-Anwesenheit mit einbeziehen, zum Beispiel über das Skalarprodukt, bei der Detektion von mfPERG-Antworten noch sensitiver sind. Dadurch ließen sich Sensitivität und Spezifität bei Anwen-

dung einer solchen Methode möglicherweise noch weiter erhöhen. Schließlich sei noch angemerkt, dass die langsame Muster-Umkehr-Reizung auch eine objektive Gesichtsfelduntersuchung mit dem mfVEP, insbesondere innerhalb der zentralen 17,5° Sehwinkel des Gesichtsfeldes, ermöglicht. Daraus ergibt sich die Möglichkeit simultan durchführbarer mfPERG- und mfVEP-basierter Gesichtsfelduntersuchungen. Eine solche kombinierte Anwendung ließe erwarten, bei der Suche und Identifikation von Dysfunktionen und Läsionen entlang der Sehbahn einen wesentlichen Beitrag leisten zu können.

Eine spezielle Anwendung des mfPERG mit langsamer Reiz-Rate könnte die Untersuchung von Glaukompatienten sein. Für das Glaukom ist bekannt, dass es zum Auftreten lokalisierter Gesichtsfelddefekte (z. B. Bjerrum-Skotom) kommt. Objektive Gesichtsfelduntersuchungen mit höherer diagnostischer Aussagekraft, insbesondere in Kombination mit dem mfVEP, zur Lokalisierung ebensolcher Störungen stellen eine Anwendung des vorgestellten mfPERG dar. Weiterhin ist bekannt, dass es, bevor Skotome klinisch evident werden, bereits zu einer Funktionsstörung der retinalen Ganglienzellen gekommen ist (Bach et al. 2006). Dementsprechend wurde für das konventionelle PERG gezeigt, dass es besonders bei Patienten mit Glaukom eine wertvolle Methode für die Untersuchung der Funktion retinaler Ganglienzellen darstellt. (Bach 2001, Bach, Hoffmann 2006, Bach, Hoffmann 2008). Dies wird unterstrichen durch Untersuchungen zur Aussagekraft von PERGs bei der Erkennung retinaler Funktionsstörungen in frühen Stadien des Glaukoms (Bach et al. 2006).

Interessanterweise scheint bei Glaukompatienten die Topographie der PERG-Reduktionen nicht kongruent zu sein mit den bei ihnen zu beobachtenden Gesichtsfelddefekten (Bach et al. 1998, Klistorner 2000, Stiefelmeyer 2004, Hood 2005, Harrison 2006). Hier erwartet man mit der Anwendung langsamer mfPERGs und ihrer hohen Ortsauflösung einen großen Beitrag zum besseren Verständnis der Ursachen, die den zuvor genannten Diskrepanzen zugrunde liegen. Insbesondere simultane mfPERG- und mfVEP-Ableitungen könnten bei Untersuchungen von Lokalisation, Dynamik und Progression pathophysiologischer Prozesse der retinalen Ganglienzellen aufschlussreich sein. Bei Glaukompatienten ließe sich hierdurch vergleichen, wie das mfVEP verändert ist, wenn mfPERG-Antworten reduziert sind bzw. wie das mfPERG verändert ist, wenn mfVEP-Antworten reduziert oder erloschen sind. Da-

rüber hinaus könnte in Längsschnittstudien geklärt werden, wie mfPERG und mfVEP bei der Progression des Glaukoms zusammenhängen und ob sich geeignete Prädiktoren ableiten ließen.

5.2 Mechanismen, die die Größe der mfPERG- und mfVEP-Antworten beeinflussen

ERG- und VEP-Antworten auf multifokale Muster-Reizung werden stark von der Reizrate beeinflusst. Eine Tiefpassfilter-Charakteristik der Antworten einerseits und Kontrastadaptation andererseits sind mögliche Mechanismen, die der Amplitudenvergrößerung bei langsamerer Reizrate zugrunde liegen könnten. Der Aspekt der Kontrastadaptation wurde eingehend für das mfVEP auf PO-Reizung untersucht (Maddess 2005). Bei niedriger PO-Reizrate sind Reizmuster weniger häufig präsent als bei höherer Reizrate, was folglich geringere Kontrastadaptation auslöst. Reizmuster mit hohem Kontrast würden bei höheren Reiz-Raten folglich zu kleineren Antwort-Amplituden führen. Umgekehrt ist anzunehmen, dass bei Verwendung von Reizmustern mit niedrigem Kontrast der gegenteilige Effekt auftritt. Tatsächlich konnten Maddess und Mitarbeiter zeigen, dass die Abhängigkeit der Antwort-Amplituden im mfVEP von der Reizrate bei Mustern mit hohem Kontrast am stärksten ist (Maddess 2005). Daraus folgerten sie, dass Kontrastadaptation den relevanten Mechanismus für die Abhängigkeit der mfVEP-Amplituden bei PO-Reizung darstellt.

Kontrastadaptation und Tiefpass-Charakteristik stellen potentielle Mechanismen dar, um höhere Antwort-Amplituden bei niedrigerer Reiz-Rate zu erklären. Die simultane Aufzeichnung von mfPERG und mfVEP der vorliegenden Arbeit könnte hierbei eine Möglichkeit sein, herauszufinden, ob solche Mechanismen der retinalen oder post-retinalen Ebene entstammen. Folgende zwei Resultate sind hervorzuheben: (a) Bei PO-Reizung sind sowohl mfPERG- als auch mfVEP-Antworten bei niedrigen Reizraten vergrößert. (b) Bei PR-Reizung treten differentielle Effekte bei mfPERGs und mfVEPs auf. Wurde die PR-Reizrate gesenkt, ergab sich eine monotone Amplituden-Vergrößerung im mfPERG. Bei den mfVEPs ließ sich jedoch eine Sättigungscharakteristik beobachten. Dort waren die Antworten nur im Vergleich zur höchsten Reiz-Rate erhöht. Auffallend war, dass mfPERG-Antworten bei niedrigeren Reizraten sowohl bei der PR- als auch bei der PO-Reizung höher waren. Diese Fest-

stellung unterstützt die Hypothese, dass die Mechanismen, die zur Vergrößerung der Antworten bei niedrigeren Reizraten führen, in der Retina ihren Ursprung haben. Zusätzlich scheinen post-retinale Mechanismen die Größe des mfVEP zu beeinflussen, wie Resultat (b) andeutet.

Die Vorstellung vom Vorhandensein zusätzlicher post-retinaler Mechanismen, die die Größe des mfVEP beeinflussen, wird durch Untersuchungen zum konventionellen PERG und VEP gestützt. Diese zeigten lineare oder gar progressive Abhängigkeiten der PERG-Amplituden vom Reizmuster-Kontrast (Hess, Baker 1984, Thompson, Drasdo 1989, Zapf, Bach 1999), wohingegen die Abhängigkeit der VEP-Amplituden vom Reizmuster-Kontrast eine Sättigungs-Charakteristik zeigt (z.B. Heinrich, Bach 2002, Sättigung bei 10 % Kontrast). Möglicherweise stehen diese post-retinalen Mechanismen auch mit einer weiteren Beobachtung dieser Arbeit in Zusammenhang, nämlich dass die mfPERGs auf PO-Reizung kleiner sind als die korrespondierenden mfPERGs auf PR-Reizung.

Da nicht nur die mfVEP, sondern auch das mfPERG sich mit niedrigerer Reiz-Rate verbessern lassen, ist anzunehmen, dass primär retinale Mechanismen diese, von der Reiz-Rate abhängige Vergrößerung von multifokalen Antworten bewirken. Diese Ergebnisse erschließen einen Ansatz zur Verbesserung der simultanen mfPERG- und mfVEP-Ableitung durch die Anwendung niedrigerer Reizraten. Eine solche Herangehensweise, die beide Techniken miteinander kombiniert, stellt gezielte objektive Untersuchungen zur Antwort-Topographie bei subjektiven Gesichtsfeldausfällen im Rahmen von Patientenstudien in Aussicht, mit dem Ziel, die wechselseitigen Verflechtungen retinaler Ganglienzell-Dysfunktionen und reduzierter kortikaler Signale aufzuklären.

Kapitel 6

Zusammenfassung

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit bestand darin, zu prüfen, ob und wie sich die objektive Gesichtsfelduntersuchung mit der multifokalen Technik durch Veränderung der Reiz-Parameter verbessern lässt. Es wurde die Abhängigkeit des mfPERGs und der mfVEPs von Reiz-Rate und Reiz-Typ untersucht.

Dazu wurde an Normalprobanden zunächst der Einfluss der Reiz-Rate auf mfPERGs und mfVEPs auf PR- und PO-Reizung geprüft und anschließend die optimale Reiz-Rate für PR-Reizung im mfPERG bestimmt. In einem abschließenden Experiment wurde der PR-Reiz mit der optimalen Reizrate auf die Möglichkeit der objektiven Detektion und Lokalisation eines simulierten Gesichtsfeldausfalls hin untersucht. Die Messungen von mfVEPs und mfPERGs erfolgten simultan unter Verwendung von VERIS Science 5.1.10X von 52 Gesichtsfeldorten, die ein Gesichtsfeld von $\pm 22^\circ$ Schwinkel umfassten.

Das größte SNR im mfPERG wurde mit einem PR-Reiz erreicht, der mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % alle $\approx 53,33$ ms sein Muster invertiert (4f-Bedingung). Die SNR-Werte sind im Mittel um den Faktor $1,48 \pm 0,15$ ($M_w \pm S_fM$) größer als die der Standard-Bedingung (univariate ANOVA: $P \leq 0,0001$; post hoc Test: $p \leq 0,006$). Bei der Diskriminierbarkeit von Signalanwesenheit und -abwesenheit durch simulierten Halbfeld-Ausfall im dritten Experiment erzielte die 4f-Bedingung schließlich eine Sensitivität von 96,2 % und eine mittlere Spezifität von 100 %. Obwohl für das mfPERG optimiert, konnte die 4f-Bedingung auch im mfVEP eine hohe Sensitivität und Spezifität von 95 % bzw. 92,5 % für die zentralen $17,5^\circ$ Schwinkel des Gesichtsfeldes erreichen.

Die in dieser Arbeit besprochene multifokale Muster-Elektroretinographie unter Anwendung langsamer Reizraten stellt eine Methode zur Untersuchung der retinalen Ganglienzellen in

Aussicht, mit Anwendung für den klinisch-theoretischen als auch klinisch-praktischen Bereich. Ferner eröffnet die kombinierte Anwendung von mfPERG- und mfVEP-Messung die Möglichkeit der Lokalisierung von Pathomechanismen entlang der Sehbahn.

Literaturverzeichnis

- 1 Bach, M.: The Freiburg Visual Acuity test--automatic measurement of visual acuity. *Optom Vis Sci.* 73(1). 49-53 (1996)
- 2 Bach, M.: Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 11 Suppl 2. 41-49 (2001)
- 3 Bach, M., A.S. Unsoeld, H. Philippin, F. Staubach, P. Maier: Pattern ERG as an early glaucoma indicator in ocular hypertension: a long-term, prospective study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 47(11). 4881-4887 (2006)
- 4 Bach, M., F. Sulimma, J. Gerling: Little correlation of the pattern electroretinogram (PERG) and visual field measures in early glaucoma. *Doc Ophthalmol.* 94(3). 253-63 (1998)
- 5 Bach, M., M. B. Hoffmann: Update on the Pattern Electroretinogram. *Optom Vis Sci.* 85(6). 386-395 (2008)
- 6 Bach, M., M. Hawlina, G.E. Holder, M.F. Marmor, T. Meigen, V. Miyake, Y. Miyake: Standard for pattern electroretinography. *Doc Ophthalmol.* 101. 11-18 (2000)
- 7 Bach, M., M.B. Hoffmann: The Origin of the Pattern Electroretinogram. Hrsg.: J.R. Hecklenively, G.B. Arden: *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision.* 2. Auflage. pp. 185-194. MIT Press. Cambridge 2006.
- 8 Bach, M., U. Kellner: Elektrophysiologische Diagnostik in der Ophthalmologie. *Ophthalmologie.* 97. 898-920 (2000)
- 9 Baseler, H.A., E.E. Sutter, S.A. Klein, T. Carney: The topography of visual evoked response properties across the visual field. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 90(1). 65-81 (1994)
- 10 Birch, D.G.: The Focal and Multifocal Electroretinogram. Hrsg.: American Academy of Ophthalmology: *American Academy of Ophthalmology Monograph Series. No. 2 - Electrophysiologic Testing in Disorders of the Retina, Optic Nerve, and Visual Pathway.* 2. Auflage. pp. 177-192, Oxford University Press 2003.
- 11 Bodis-Wollner, I., J.R. Brannan, M.F. Ghilardi, L.H. Mylin: The importance of physiology to visual evoked potentials. Hrsg.: J.E. Desmedt: *Clinical Neurophysiology Updates. Vol. 3: Visual Evoked Potentials.* pp. 1-24, Elsevier Science Publisher B.V. Amsterdam, New York, Oxford 1990.

- 12 Brigell, M., M. Bach, C. Barber, A. Moskowitz, J. Robson; Calibration Standard Committee of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision: Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. *Doc Ophthalmol.* 107(2). 185-193 (2003)
- 13 Brigell, M.G.: The Visual Evoked Potential. Hrsg.: American Academy of Ophthalmology: American Academy of Ophthalmology Monograph Series. No. 2 - Electrophysiologic Testing in Disorders of the Retina, Optic Nerve, and Visual Pathway. 2. Auflage. pp. 237-245. Oxford University Press 2003.
- 14 Calkins, D.J., S.J. Schein, Y. Tsukamoto, P. Sterling: M and L cones in macaque fovea connect to midget ganglion cells by different numbers of excitatory synapses. *Nature.* 371(6492). 70-72 (1994)
- 15 Dawson, W.W., G.L. Trick, C.A. Litzkow: Improved electrode for electroretinography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 18(9). 988-991 (1979)
- 16 Di Russo, F., A. Martínez, M.I. Sereno, S. Pitzalis, S.A. Hillyard: Cortical sources of the early components of the visual evoked potential. *Hum Brain Mapp.* 15(2). 95-111 (2002)
- 17 Electrode Position Nomenclature Committee: Guideline Thirteen: Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature. Hrsg.: American Electroencephalographic Society. *J Clin Neurophysiol.* 11(1). pp. 111-113 (1994)
- 18 Eysel, U.: Sehsystem. Hrsg.: R. Klinke, S. Silbernagl: *Lehrbuch der Physiologie.* 4. korrigierte Auflage. pp. 605-633. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York 2003.
- 19 Ferree, T.C., P.L. Nunez: Primer on Electroencephalography for Functional Connectivity. Hrsg.: V.K. Jirsa, A.R. McIntosh: *Handbook of Brain Connectivity.* pp.169-198. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg 2007.
- 20 Fishman, G.A.: The Electroretinogram. Hrsg.: American Academy of Ophthalmology: American Academy of Ophthalmology Monograph Series. No. 2 - Electrophysiologic Testing in Disorders of the Retina, Optic Nerve, and Visual Pathway. 2. Auflage. pp. 1-28. Oxford University Press 2003.
- 21 Fortune, B., D.C. Hood: Conventional pattern-reversal VEPs are not equivalent to summed multifocal VEPs. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 44(3). 1364-1375 (2003)
- 22 Frick, H., H. Leonhardt, D. Starck; unter Mitwirkung von W. Kühnel und R. Putz: Sehorgan und Augenhöhle. Hrsg.: H. Frick, H. Leonhardt, D. Starck: *Taschenlehrbuch der gesamten Anatomie.* Band 2 H. Frick: *Spezielle Anatomie II. Eingeweide, Nervensystem, Systematik der Muskeln und Leitungsbahnen.* 4. überarbeitete Auflage. pp. 385-411. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York 1992.

- 23 Gouras, P.: Identification of cone mechanisms in monkey ganglion cells. *J Physiol.* 199(3). 533-547 (1968)
- 24 Gouras, P.: Antidromic responses of orthodromically identified ganglion cells in monkey retina. *J Physiol.* 204(2). 407-419 (1969)
- 25 Harrison, W.W., S. Viswanathan, V.E. Malinovsky: Multifocal pattern electroretinogram: cellular origins and clinical implications. *Optom Vis Sci.* 83(7). 473-485 (2006)
- 26 Heinrich, T.S., M. Bach: Contrast adaptation in retinal and cortical evoked potentials: no adaptation to low spatial frequencies. *Vis. Neurosci.* 19(5). 645-650 (2002)
- 27 Hess, R.F., C.L. Baker jr.: Human pattern-evoked electroretinogram. *J Neurophysiol.* 51(5). 939-951 (1984)
- 28 Hoffmann, M.B.: Investigating Visual Function with Multifocal Visual Evoked Potentials. Hrsg.: B. Lorenz, F.-X. Borruat: *Essentials in Ophthalmology: Pediatric Ophthalmology, Neuro-Ophthalmology, Genetics.* pp.139-157. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg 2008.
- 29 Hoffmann, M.B., P.S. Seufert: Simulated nystagmus reduces pattern-reversal more strongly than pattern-onset multifocal visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 116(7). 1723-1732 (2005)
- 30 Hoffmann, M.B., S. Straube, M. Bach: Pattern-onset stimulation boosts central multifocal VEP responses. *J Vis.* 3(6). 432-439 (2003)
- 31 Holder, G.E.: The Pattern Electroretinogram. Hrsg.: American Academy of Ophthalmology: *American Academy of Ophthalmology Monograph Series. No. 2 - Electrophysiologic Testing in Disorders of the Retina, Optic Nerve, and Visual Pathway.* 2. Auflage. pp. 197-207. Oxford University Press 2003.
- 32 Hood, D.C.: Assessing retinal function with the multifocal technique. *Prog Retin Eye Res.* 19(5). 607-646 (2000)
- 33 Hood, D.C.: The Multifocal Electroretinographic and Visual Evoked Potential Techniques. Hrsg.: J.R. Heckenlively, G.B. Arden: *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision.* 2. Auflage. pp. 197-204, The MIT Press. Cambridge (Massachusetts), London 2006.
- 34 Hood, D.C., J.G. Odel, B.J. Winn: The multifocal visual evoked potential. *J Neuroophthalmol.* 23(4). 279-89 (2003)

- 35 Hood, D.C., L. Xu, P. Thienprasiddhi, V.C. Greenstein, J.G. Odel, T.M. Grippo, J.M. Liebmann, R. Ritch: The pattern electroretinogram in glaucoma patients with confirmed visual field deficits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 46(7). 2411-2418 (2005)
- 36 Hood, D.C., V. C. Greenstein: Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 22(2). 201-251 (2003)
- 37 Hood, D.C., X. Zhang: Multifocal ERG and VEP responses and visual fields: comparing disease-related changes. *Doc Ophthalmol.* 100(2-3). 115-137 (2000)
- 38 Hood, D.C., X. Zhang, J.E. Hong, C.S. Chen: Quantifying the benefits of additional channels of multifocal VEP recording. *Doc Ophthalmol.* 104. 303-320 (2002)
- 39 Horton, J.C., W.F. Hoyt: The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. *Arch Ophthalmol.* 109(6). 816-824 (1991)
- 40 James, A.C.: The pattern-pulse multifocal visual evoked potential. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 44(2). 879-890 (2003)
- 41 James, A.C., R. Ruseckaite, T. Maddess: Effect of temporal sparseness and dichoptic presentation on multifocal visual evoked potentials. *Vis Neurosci.* 22(1). 45-54 (2005)
- 42 Kahle, W., M. Frotscher [Bearb.]: Auge. Hrsg.: M. Frotscher: Taschenatlas der Anatomie. Band 3. Nervensystem und Sinnesorgane / Werner Kahle. Fortgeführt von Michael Frotscher. 8. korrigierte Auflage. pp. 338-359. Georg Thieme Verlag. Stuttgart 2002.
- 43 Kaplan E., R.M. Shapley: The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83(8). 2755-2757 (1986)
- 44 Kaplan, E.: The receptive field structure of retinal ganglion cells in cat and monkey. Hrsg.: J.R. Cronly-Dillon: Vision and Visual Dysfunction. Band 4. A.G. Leventhal [Hrsg.]: The Neural Basis of Visual Function. pp. 10-36. The Macmillan Press Ltd. Basingstokes, London 1991.
- 45 Klistorner, A.I., S.L. Graham: Effect of eccentricity on pattern-pulse multifocal VEP. *Doc Ophthalmol.* 110. 209-218 (2005)
- 46 Klistorner, A.I., S.L. Graham, A. Martins: Multifocal pattern electroretinogram does not demonstrate localised field defects in glaucoma. *Doc Ophthalmol.* 100(2-3). 155-165 (2000)

- 47 Klistorner, A.I., S.L. Graham, J.R. Grigg, F.A. Billson: Multifocal topographic visual evoked potential: improving objective detection of local visual field defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 39(6). 937-950 (1998)
- 48 Kolb, H., L. de Korver: Midget ganglion cells of the parafovea of the human retina: a study by electron microscopy and serial section reconstructions. *J Comp Neurol.* 303(4). 617-636 (1991)
- 49 Koolman, J., K.-H. Röhm: Sight. Hrsg.: J. Koolman, K.-H. Röhm: Color Atlas of Biochemistry. 2nd edition, rev. and enl. pp. 358-359. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York 2005.
- 50 Kretschmann, U., M. Bock, R. Gockeln, E. Zrenner: Clinical applications of multifocal electroretinography. *Doc Ophthalmol.* 100. 99-113 (2000)
- 51 Lüllmann-Rauch, R.: Auge. Hrsg.: R. Lüllmann-Rauch: Histologie: Verstehen - Lernen - Nachschlagen. pp.488-508. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York 2003.
- 52 Maddess, T., A.C. James, E.A. Bowman: Contrast response of temporally sparse dichoptic multifocal visual evoked potentials. *Vis Neurosci.* 22(2). 153-162 (2005)
- 53 Marmor, M.F., D.C. Hood, D. Keating, M. Kondo, M.W. Seeliger, Y. Miyake: Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG). *Doc Ophthalmol.* 106(2). 105-115 (2003)
- 54 Marmor, M.F., E. Zrenner: Standard for clinical electroretinography (1999 update). *Doc Ophthalmol.* 97. 143-156 (1999)
- 55 Meigen, T., A. Friedrich: Zur Reproduzierbarkeit von multifokalen ERG-Ableitungen. *Ophthalmologe.* 99. 713-718 (2002)
- 56 Odom, J.V., M. Bach, C. Barber, M. Brigell, M.F. Marmor, A.P. Tormene, G.E. Holder, Vaegan: Visual evoked potentials standard (2004). *Doc Ophthalmol.* 108. 115-123(2004)
- 57 Purpura K., E. Kaplan, R.M. Shapley: Background light and the contrast gain of primate P and M retinal ganglion cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85(12). 4534-4537 (1988)
- 58 Rodieck, R.W.: Light absorption by photoreceptors and photometry. Hrsg.: D. Kennedy, R.B. Park: A Series of Books in Biology. The Vertebrate Retina - Principles of Structure and Function. pp. 260-295. W. H. Freeman and Company. San Francisco 1973.

- 59 Rodieck, R.W.: Field Potentials. Hrsg.: D. Kennedy, R.B. Park: A Series of Books in Biology. The Vertebrate Retina - Principles of Structure and Function. pp. 525-558. W. H. Freeman and Company. San Francisco 1973.
- 60 Rowe, M.H.: Functional Organization of the Retina. Hrsg.: J.R. Cronly-Dillon: Vision and Visual Dysfunction Vol.3: B. Dreher, S.R. Robinson (Hrsg.): Neuroanatomy of the Visual Pathways and Their Development. pp. 1-59, The Macmillan Press Ltd. Basingstokes, London 1991.
- 61 Schiebler, T.H., W. Schmidt, K. Zilles, G. Arnold, H.M. Beier, M. Herrmann, P. Kaufmann, H.-J. Kretschmann, W. Kühnel, B. Steiniger, J. Winckler, E. van der Zypen: Sehorgan, Hör- und Gleichgewichtsorgan. Hrsg.: T.H. Schiebler, W. Schmidt, K. Zilles: Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen. 8. Auflage. pp.685-703. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio 1999.
- 62 Seeliger, M.W., B. Jurklies, U. Kellner, A. Palmowski, M. Bach, U. Kretschmann: Multifokale Elektroretinographie (mfERG). *Ophthalmologe*. 98. 1112-1119 (2001)
- 63 Stiefelmeyer, S., A.S. Neubauer, T. Berninger, G.B. Arden, G. Rudolph: The multifocal pattern electroretinogram in glaucoma. *Vision Res*. 44(1). 103-112 (2004)
- 64 Stryer, L.: Die Sehkaskade. Hrsg.: H.-P. Zenner, E. Zrenner: Physiologie der Sinne. pp.76-85. Spektrum Akademischer Verlag. Heidelberg, Berlin, Oxford 1994.
- 65 Sutter, E.: The interpretation of multifocal binary kernels. *Doc Ophthalmol*. 100. 49-75 (2000)
- 66 Sutter, E.E.: Multi-input VER and ERG analysis for objective perimetry. Proceedings of the IEEE Inc. 7th Ann. Conf. Engineering in Medicine and Biology Society. 414-419. (1985)
- 67 Sutter, E.E.: The fast m-transform: a fast computation of cross-correlations with binary m-sequences. *SIAM J. Comp*. 20(4). 686-694 (1991)
- 68 Sutter, E.E., D. Tran: The field topography of ERG components in man--I. The photopic luminance response. *Vision Res*. 32(3). 433-446 (1992)
- 69 Tamai, M.: Retinal pigment epithelium. Hrsg.: J.-I. Toyoda, M. Murakami, A. Kaneko, T. Saito: The Retinal Basis of Vision. pp. 249-261. Elsevier Science B.V. Amsterdam 1999.
- 70 Thompson, D., N. Drasdo: The effect of stimulus contrast on the latency and amplitude of the pattern electroretinogram. *Vision Res*. 29(3). 309-313 (1989)

- 71 Thompson, D.A., N. Drasdo: An improved method for using the DTL fibre in electroretinography. *Ophthalmic Physiol Opt.* 7(3). 315-319 (1987)
- 72 Zapf, H.R., M. Bach: The contrast characteristic of the pattern electroretinogram depends on temporal frequency. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 237(2). 93-99 (1999)
- 73 Zhang, X., D.C. Hood, C.S. Chen, J.E. Hong: A signal-to-noise analysis of multifocal VEP responses: an objective definition for poor records. *Doc Ophthalmol.* 104(3). 287-302 (2002)

Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen:

Flechner, J.-J., M.B. Hoffmann: Optimierung der Funktionsprüfung retinaler Ganglienzellen mit dem multifokalen Pattern-Elektroretinogramm (mfPERG). *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. Supplement 3.* S10 (2007)

Flechner, J.-J., M.B. Hoffmann: Langsame Pattern-Reversal Reizung erleichtert eine objektive Gesichtsfeldüberprüfung mit dem multifokalen Pattern-Elektroretinogramm. *Ophthalmologie Suppl. DO.23.02V* (2007)

Hoffman, M.B., J.-J. Flechner: Slow pattern-reversal stimulation facilitates the assessment of retinal function with multifocal recordings. *Clin Neurophysiol.* 119. 409-417 (2008)

Verzeichnis der wissenschaftlichen Vorträge:

Flechner, J.-J., M.B. Hoffmann: Optimierung der Funktionsprüfung retinaler Ganglienzellen mit dem multifokalen Pattern-Elektroretinogramm (mfPERG). 16. Jahrestagung der Gesellschaft der Augenärzte Sachsen-Anhalts und Thüringens. Halle/Saale 2007.

Flechner, J.-J., M.B. Hoffmann: Langsame Pattern-Reversal Reizung erleichtert eine objektive Gesichtsfelduntersuchung mit dem multifokalen Pattern-Elektroretinogramm. 105. Kongress der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. Berlin 2007.

Danksagung

Herzlichen Dank allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben!

Für die Annahme als Doktoranden der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Behrens-Baumann.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. rer. nat. Michael Hoffmann für die Überlassung des Themas. Er wies mich in die Methode der multifokalen Ableitungen ein und stand mir mit seinem Wissen und seiner Erfahrung jederzeit zur Seite. Für das unermüdliche Engagement bei der Betreuung dieser Arbeit bedanke ich mich von ganzem Herzen!

Allen meinen tapferen Probanden gilt ebenfalls mein besonderer Dank. Sie waren alle äußerst geduldig und kooperativ, auch wenn es mal länger dauerte als geplant.

Für die Hilfe bei den Visusuntersuchungen der Probanden, den Bau kleinerer Vorrichtungen für den Messaufbau und die Bereitstellung sowie Mitbenutzung von Verbrauchsmaterialien danke ich Frau Heinecke, Herrn Bunzenthal und Frau Pasedag.

Für den wissenschaftlichen Austausch, aber auch für die Gespräche abseits davon, bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern der Sektion für klinische und experimentelle Sinnesphysiologie.

Vielen Dank auch meinen Eltern und meiner Freundin Janine für die seelische und moralische Unterstützung und Eure Hilfe sowie meinen Brüdern für die Teilhabe an Euren wissenschaftlichen Arbeiten, bei denen ich viel gelernt habe!

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Methodenoptimierung für multifokale Simultanableitungen von Muster-Elektroretinogramm und visuell evozierten Potentialen - Einfluss von Reizrate und Reiztyp -

in der Sektion für klinische und experimentelle Sinnesphysiologie der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Herrn PD Dr. rer. nat. Michael Hoffmann

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Braunschweig, den 05.01.2011

Unterschrift

Bildungsweg

Schulausbildung

9/87 bis 7/91	Grundschule POS Altmärkische Wische, Lichterfelde/Altmark
9/91 bis 6/99	Johann-Joachim-Winckelmann-Gymnasium Seehausen/Altmark

Berufsausbildung

8/00 bis 9/02	Berufsausbildung Werkzeugmechaniker, Graepel-STUV GmbH Seehausen/Altmark; abgebrochen
2/02 bis 3/03	Praktikum Krankenpflege, Johanniter-Krankenhaus Stendal

Studium

4/03 bis 3/05	Medizinstudium Humboldt-Universität Berlin (1.-4. Semester)
4/05 bis 11/09	Medizinstudium Otto-v.-Guericke-Universität Magdeburg (ab 5. Semester)
<i>Praktisches Jahr</i>	Allgemein-, Viszeral- und Brustchirurgie am Mayo General Hospital, Castlebar, Irland
	Geriatric und Kardiologie am Johanniter-Krankenhaus Stendal
	Neurologie an der Universitätsklinik für Neurologie, Magdeburg

Examina

3/05	Ärztliche Vorprüfung
10/09	Staatsexamen

Facharztweiterbildung

Seit 3/10	Facharztweiterbildung Allgemein- und Viszeralchirurgie, Städtisches Klinikum Braunschweig
-----------	---

Unterschrift