

AUS DER SEKTION FÜR KLINISCHE UND EXPERIMENTELLE
SINNESPHYSIOLOGIE DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR AUGENHEILKUNDE
(DIREKTOR PROFESSOR DR. MED. H. THIEME)
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG

**VEP-BASIERTE
OBJEKTIVE VISUSBESTIMMUNG IM
LOW-VISION-BEREICH**

DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES
DOKTORGRADES DR. MED. (DOCTOR MEDICINAE)
AN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG

VORGELEGT VON JAN KAUFMANN

AUS BERLIN

MAGDEBURG AUGUST, 2015

DOKUMENTATIONSBLATT

BIBLIOGRAFISCHE BESCHREIBUNG

Kaufmann, Jan: VEP-basierte objektive Visusbestimmung im Low-Vision-Bereich. 2015. 74 Bl.: 18 Abb., 12 Tab.

KURZREFERAT

Ein etabliertes Visus-VEP-Verfahren ermöglicht die Visus-Objektivierung für Visus-Werte über 0,3 (Bach et al. 2008). Hier haben wir untersucht, ob mit diesem Ansatz auch Visus-Werte unter 0,3 objektiviert werden können.

Ein Visus-VEP-Ansatz („Step-Wise Sweep“, Bach et al. 2008) wurde zur Messung niedriger Visus-Werte angepasst, indem Steady-State Pattern on-off Reize [Schachbrettmuster (Kontrast: 40%); 7,5Hz; 40 ms on, 93 ms off] mit 8 Karogrößen zwischen 0,5° und 9,0° benutzt wurden. Es wurden zwei Messreihen durchgeführt: I. Messung von ophthalmologisch gesunden Normalprobanden (n=22), deren Visus mit Hilfe einer Vernebelungsfolie im Mittel auf <0,009 [2] reduziert wurde. II. Messung von Patienten (n=21) mit einem Visus von < 0,3 unterschiedlicher Genese. Der psychophysische Visus (Bach, 1996) und das Visus-VEP (Bach et al., 2008) wurden in einem Betrachtungsabstand von 57 cm gemessen, alle Untersuchungen waren monokular. Das VEP wurde an drei okzipitalen Elektroden in Laplace-Anordnung gemessen. Mit einem etablierten heuristischen Verfahren (Bach et al., 2008) wurde aus der Karogrößenabhängigkeit der VEP-Antwort der VEP-Visus bestimmt und mit dem psychophysisch bestimmten Visus verglichen.

Bei 19 vernebelten Normalprobanden wurde mit dem automatischen Algorithmus ein VEP-Visus ermittelt. Dieser betrug im Mittel 0,019, während der subjektive Visus im Mittel bei 0,009 lag. Der subjektive Visus lag für 13 Probanden im nach Bach et al. (2008) bestimmten 95% Konfidenzintervall des jeweiligen VEP-Visus. Bei 16 Patienten wurde ein VEP-Visus erhalten. Dieser lag im Mittel bei 0,069, während der subjektive Visus im Mittel bei 0,056 lag. Der subjektive Visus lag für 5 Patienten unterhalb des 95% Konfidenzintervalls des jeweiligen VEP-Visus.

Das Visus-VEP im Low-Vision-Bereich ist mit Einschränkungen und als Ergänzung zur bisherigen Visusbestimmung anwendbar. Jedoch müssen für die Etablierung des Verfahrens in der Praxis weitere Untersuchungen folgen, die insbesondere den unterschiedlichen ophthalmologischen Diagnosen und daraus folgenden VEP-Veränderungen Rechnung tragen.

SCHLÜSSELWÖRTER VEP, Freiburger Visustest, objektive Visusbestimmung

Meiner Familie gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
2. EINLEITUNG	3
2.1. DIE OBJEKTIVE VISUSBESTIMMUNG	3
2.2. HISTORIE DER VISUELL EVOZIERTEN POTENTIALE	4
2.3. FRAGESTELLUNGEN	5
3. THEORETISCHE GRUNDLAGEN	6
3.1. DAS VISUELLE SYSTEM	6
3.1.1. DAS AUGEN	6
3.1.2. DIE RETINA	7
3.1.3. DIE SEHBAHN	8
3.1.4. DER VISUELLE KORTEKX	9
3.2. VISUS	9
3.2.1. THEORETISCHE GRUNDLAGEN ZUM VISUS	9
3.2.2. VISUS UND MITTELWERT	11
3.3. DEFINITION VON BLINDHEIT	11
3.4. GRUNDLAGEN DER RELEVANTEN METHODIK	12
3.4.1. AKTUELLE DIN-NORMEN ZUR SEHSCHÄRFEBESTIMMUNG	12
3.4.2. DER FREIBURGER VISUSTEST	13
3.4.3. DAS ELEKTROENZEPHALOGRAMM	14
3.4.4. VISUELL EVOZIERTE POTENTIALE	16
4. METHODIK	19
4.1. PROBANDEN	19
4.1.1. NORMALPROBANDEN	19
4.1.2. PATIENTEN	19
4.1.3. FREIWILLIGE TEILNAHME	20

4.2. DIE EXPERIMENTE	20
4.2.1. VERSUCHSABLAUF	20
4.2.2. VOREXPERIMENT: SUBJEKTIVE VISUSBESTIMMUNG	21
4.2.3. EXPERIMENTE I+II: OBJEKTIVE VISUSBESTIMMUNG	22
4.2.3.1. PLATZIERUNG DER ELEKTRODEN	22
4.2.3.2. VERSUCHSANORDNUNG	24
4.2.3.3. REIZGEBUNG	25
4.2.3.4. SIGNALVERSTÄRKUNG UND –AUFZEICHNUNG	27
4.2.3.5. DATENANALYSE	27
4.3. EXPERIMENT III: WIEDERHOLUNGSMESSUNGEN	31
4.4. STATISTIK	31
4.4.1. ALLGEMEINE STATISTIK	31
4.4.2. BONFERRONI-KORREKTUR	32
5. ERGEBNISSE	33
5.1. CHARAKTERISTIKA DER STUDIENTEILNEHMER	33
5.1.1. NORMALPROBANDEN	39
5.1.2. PATIENTEN	34
5.2. VOREXPERIMENT: SUBJEKTIVE VISUSBESTIMMUNG	35
5.2.1. REPRODUZIERBARKEIT BEI NORMALPROBANDEN	36
5.2.2. REPRODUZIERBARKEIT BEI PATIENTEN	37
5.3. EXPERIMENTE I + II: OBJEKTIVE VISUSBESTIMMUNG	39
5.3.1. ZWEI BEISPIELE	40
5.3.2. EXPERIMENT I: REPRODUZIERBARKEIT BEI NORMALPROBANDEN	43
5.3.3. EXPERIMENT II: REPRODUZIERBARKEIT BEI PATIENTEN	45
5.4. SUBJEKTIVE UND OBJEKTIVE VISUSBESTIMMUNG IM VERGLEICH	47
5.4.1. EXPERIMENT I: NORMALPROBANDEN	48
5.4.2. EXPERIMENT II: PATIENTEN	48

5.5. EXPERIMENT III: WIEDERHOLUNGSMESSUNGEN	50
5.6. ALTERNATIVE AUSWERTUNG	52
6. DISKUSSION	55
6.1. ALLGEMEINER VERGLEICH	55
6.2. UMRECHNUNGSFAKTOR DES ALGORITHMUS KORREKT FÜR LOW-VISION-BEREICH UND JEDE KRANKHEIT?	56
6.3. ENTSpricht DAS VISUS-VEP DEM OPTOTYPEN-VISUS?	56
6.4. WARUM DAS STEADY-STATE-VEP?	57
6.5. WARUM WURDE DAS GEWÄHLTE ORTSFREQUENZSPEKTRUM BENUTZT?	58
6.6. WARUM WAREN DIE ERGEBNISSE BEI NORMALPROBANDEN BESSER REPRODUZIERBAR ALS BEI PATIENTEN?	58
6.7. AUSWERTUNG TROTZ STRENGEREN SIGNIFIKANZNIVEAUS?	59
6.8. HÖHERES SIGNIFIKANZNIVEAU DIE LÖSUNG?	60
6.9. ÜBERPRÜFUNG DER FIXIERUNG	60
6.10. AUSBLICK	61
7. ZUSAMMENFASSUNG	62
8. LITERATURVERZEICHNIS	63
9. DANKSAGUNG	66
10. EHRENERKLÄRUNG	67
11. BILDUNGSWEG	68

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
Best-PEST	Best parameter estimation by sequential testing
BSHG	Bundessozialhilfegesetz
cd	Candela (SI-Einheit für Lichtstärke)
GCL	Corpus geniculatum laterale
cpd	cycles per degrees (Einheit für Raumfrequenz)
CRT	Cathode Ray Tube (Kathodenstrahlröhrenbildschirm)
DIN	Deutsche Industrienorm
dpt	Dioptrie (Maßeinheit für Brechkraft eines Mediums)
EEG	Elektroenzephalogramm
EPSP	Exzitatorisches Postsynaptisches Potential
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
Fa.	Firma
FrACT	Freiburg Visual and Contrast Test, Freiburger Visustest
Hz	Hertz (Einheit für Frequenz)
IPSP	Inhibitorisches Postsynaptisches Potential
ISO	Internationale Organisation für Normung
K	Kontrast
L	Leuchtdichte
LA	Linkes Auge
LCD	Liquid Crystal Display
log	Logarithmus
MP	Makulopathie
MW-VEP	Mittelwert des VEP-Visus

OD	Oculus dexter (rechtes Auge)
OS	Oculus sinister (linkes Auge)
PION	Posteriore Ischämische Opticusneuropathie
ppV	Pars-Plana-Vitrektomie
RA	Rechtes Auge
SGB	Sozialgesetzbuch
SF	Spatial Frequency, Raumfrequenz
tan	Tangens
V1	Primärer Visueller Kortex
V2	Sekundärer Visueller Kortex
V3	Tertiärer Visueller Kortex
VEP	Visuell Evoziertes Potential
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

2. EINLEITUNG

2.1. DIE OBJEKTIVE VISUSBESTIMMUNG

Die Bestimmung des Visus stellt für den Augenarzt ein wichtiges Instrument dar, um die Funktionsfähigkeit des Sehsystems zu überprüfen. Es ist wichtig, hierbei möglichst valide Werte zu erhalten, um zum Beispiel den Verlauf einer Erkrankung zu dokumentieren oder die prä- und postoperative Sehschärfe festzustellen. Bei allen im klinischen Alltag etablierten Methoden ist der Untersucher auf die Mitarbeit und die Angaben des Patienten angewiesen. Diese Methoden sind rein vom subjektiven Empfinden des Patienten, ob er einen Optotypen scharf oder unscharf erkennen kann, abhängig. Eine große Zahl an ophthalmologischen Patienten ist jedoch nicht in der Lage, überhaupt Angaben zur Sehschärfe zu machen: hierbei sind beispielsweise Kleinkinder und geistig retardierte Patienten oder Menschen mit anderen neurologischen Defiziten zu nennen. Für diese Patientengruppen wäre es also wünschenswert, ein Verfahren zu etablieren, bei dem es gerade nicht auf subjektive Angaben des Patienten ankommt, sondern objektive, reproduzierbare Visuswerte erhoben werden können. Die Visusbestimmung mit Visustafeln birgt neben dem subjektiven Empfinden des Untersuchten auch noch die Gefahr, dass der Untersucher eine gewisse Erwartungshaltung bezüglich des Visus des Patienten hat und so indirekt Einfluss auf das Ergebnis nimmt (Petersen, 1993).

Ein weiteres, immer größer werdendes Gebiet in der Ophthalmologie, in dem die Ermittlung eines objektiven Visus sinnvoll ist, ist das Feld der Gutachten. Gerade hier muss eine vom Patienten unabhängige Sehschärfe ermittelt werden können, da es sich meist um Renten- oder andere Versicherungsfragen handelt. Gutachtenfragen beziehen sich in den meisten Fällen auf Patienten mit einem Visus im Low-Vision-Bereich oder im Bereich der gesetzlichen Blindheit. Aus diesem Grund ist die Etablierung einer Methode zur Bestimmung des objektiven Visus gerade in einem Bereich unter 0,3 (Low-Vision-Bereich nach WHO) anzustreben.

Vorangegangene Arbeiten zu diesem Thema haben diesen Visusbereich bisher nicht genauer beleuchtet. Heine et al. (1999) zeigten, dass sich Untersuchungen mittels VEP eignen, Patienten zu erkennen, die aggravieren, ohne dabei explizit den Low-Vision-Bereich zu untersuchen. In einem Bereich über 0,3 existiert bereits ein etabliertes Verfahren, das mit Hilfe von visuell evozierten Potentialen den Visus schätzen kann (Bach et al., 1998).

Ziel dieser Promotion ist es deshalb, dieses etablierte Verfahren auch für den Low-Vision-Bereich und den Bereich der gesetzlichen Blindheit zu überprüfen.

2.2. HISTORIE DER VEP-BASIERTEN VISUSBESTIMMUNG

Die ersten Experimente zur Visusbestimmung mit visuell evozierten Potentialen wurden in den 1970er Jahren durchgeführt. Die Grundlagen hierfür wurden von Harter und White geschaffen: Ihre Ergebnisse ließen vermuten, dass von Veränderungen des VEP auf Refraktionsfehler geschlossen werden kann. Bereits hier wurden Schachbrettmusterreize mit unterschiedlicher Ortsfrequenzen verwendet (Harter & White, 1968). Weitergeführt wurden die Untersuchungen durch Campbell und Maffei. Ihre Untersuchungen zeigten, dass ein linearer Zusammenhang zwischen dem Logarithmus des Kontrasts und der Amplitude des evozierten Potentials besteht. Außerdem zeigten sie, dass durch eine Extrapolation auf Null der Amplituden aller getesteten Ortsfrequenzen eine Vorhersage über die psychophysische Sehschärfeschwelle getroffen werden kann (Campbell & Maffei, 1970). In den folgenden Jahren sind eine Reihe von Versuchen unternommen worden, die VEP-basierte Visusbestimmung zu perfektionieren. Vor allem aber der hohe Zeitaufwand sowie die mangelnde Zuverlässigkeit unter pathologischen Bedingungen hinderten das Verfahren jedoch daran, in die klinische Routine Einzug zu halten (Strasburger et al., 1996). Das von Tyler et al. 1979 eingeführte Sweep-VEP sollte genau diese Nachteile beheben, da eine Messung insgesamt nur zehn Sekunden in Anspruch nimmt. Bei dieser Technik werden alle Ortsfrequenzen durchlaufen und die VEP aufgezeichnet (Tyler et al., 1979). Einen Nachteil dieser Sweep-Methode konnte Regan 1977 aufzeigen: Durch die Latenz der Antworten bei fortlaufender Änderung der Ortsfrequenzen kommt es zu einem Über- oder Unterschätzen des VEP-Visus (Regan, 1977).

Alle bisher genannten Arbeiten verwendeten Musterumkehrreize. Howe et al. verwendeten erstmals zur Bestimmung des VEP-Visus so genannte Brief Onset/Offset-Reize und konnten zeigen, dass die Amplituden der Antworten bei dieser Reizart höher sind als bei Musterumkehrreizen (Howe & Mitchell, 1984). Bach et al. gelang es 1998 bei einer Reizfrequenz von 7,9 Hz mit einem Brief-Onset/Offset-Reiz eine Übereinstimmung von 90 % bei einem Faktor von zwei zwischen VEP-Visus und subjektiv ermitteltem Visus zu erzielen (Bach et al., 1998). Wolf konnte 2007 in seiner Dissertation bei der Aufzeichnung von Patienten-VEPs eine Übereinstimmung zwischen VEP-Visus und vorher mit dem Freiburger Visustest ermittelten subjektiven Visus von 97 % innerhalb der ± 1 -Oktave zeigen (Wolf, 2007). Bach et al. veröffentlichten 2008 den heuristischen Auswertungsalgorithmus, auf dem die automatisierte Visusschätzung beruht (Bach et al., 2008). Der Visus der von Wolf und Bach untersuchten Patienten und Normalprobanden lag zwischen 0,1 und 1,1 – zum größten Teil aber nicht im Low-Vision-Bereich.

2.3. FRAGESTELLUNGEN

Die für diese Dissertation wichtigste Frage ist, ob sich das von Bach et al. (2008) und Wolf (2007) bereits etablierte Verfahren zur objektiven Visusbestimmung mittels visuell evozierter Potentiale auch auf einen Visusbereich unter 0,3 übertragen lässt. Insbesondere die Validität im Bereich der gesetzlichen Blindheit ($< 0,02$) soll im Rahmen dieser Arbeit überprüft werden. Eine weitere wichtige Frage stellt sich, wenn man bedenkt, dass vorrangig ophthalmologische Patienten mit dieser Methode untersucht werden sollen. Die Bandbreite von ophthalmologischen Erkrankungen ist sehr groß, sodass man hinterfragen muss, ob verschiedene Krankheitsbilder je nach Lokalisation im Auge Einfluss auf das Ergebnis der objektiven Visusbestimmung nehmen. Hat beispielsweise eine reine Medientrübung in Form einer Katarakt andere Auswirkungen auf das Messergebnis als Erkrankungen, die sich auf die Netzhaut auswirken, wie zum Beispiel die altersbezogene Makuladegeneration? Zuletzt soll erörtert werden, welche Modifikationen an der Methode vorgenommen werden müssen, um sie im klinischen Alltag zu etablieren.

3. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

Im folgenden Abschnitt werden die theoretischen Grundlagen beschrieben, die dieser Dissertation zugrunde liegen .

3.1. DAS VISUELLE SYSTEM

Das visuelle System ist ein komplexer Apparat, der in drei Abschnitte zu untergliedern ist: Für die Lichtreizwahrnehmung und Vorverarbeitung ist das Auge, für die Weiterleitung der Signale die Sehbahn und für die Verarbeitung im Gehirn die subkortikalen und kortikalen Projektionsziele zuständig.

3.1.1. DAS AUGE

Die Aufgabe des Auges ist die Aufnahme von Lichtreizen. Dabei wird aus dem einfallenden Licht durch die optischen Komponenten des Auges ein scharfes Bild auf der Ebene der Netzhaut erzeugt. Die Strukturen des Auges kann man sich am ehesten vergegenwärtigen, in dem man den Weg eines einfallenden Lichtstrahls durch das Auge verfolgt: Zunächst trifft der Lichtstrahl auf die Cornea (Hornhaut), an der er gebrochen wird. Die Hornhaut hat an der Gesamtbrechkraft des optischen Apparats den größten Anteil mit circa 43 dpt. Weiter geht der Lichtstrahl dann durch die Vorderkammer, die mit Kammerwasser gefüllt ist, dessen Hauptaufgabe in der Ernährung der Hornhaut besteht. Dann wird der Lichtstrahl in der Linse ein weiteres Mal gebrochen. Die Brechkraft der Linse ist verglichen mit jener der Cornea deutlich kleiner. Sie beträgt je nach Krümmungsgrad zwischen 10 und 20 dpt. Der Krümmungsgrad der Linse hängt von der Akkomodation ab. Je näher sich ein Objekt an der Linse beziehungsweise dem Auge befindet, desto stärker gewölbt ist die Linse und die Brechkraft erhöht sich. Analog dazu ist die Krümmung der Linse bei Akkomodation auf weiter entfernte Objekte nicht so stark ausgebildet und somit die Brechkraft geringer. Für die Verformung der Linse ist die Ziliarmuskulatur des Linsenhalteapparats verantwortlich. Vor der Linse befindet sich die Iris (Regenbogenhaut). Sie ist vergleichbar mit der Blende einer Fotokamera. Ihre Öffnungsweite bestimmt die Menge des einfallenden Lichts. An Hornhaut und Linse gebrochen, passiert der Lichtstrahl nun den Glaskörper, bestehend aus einer gallertartige Masse, der an der Formgebung des Auges mitbeteiligt ist und fast zwei Drittel des gesamten Volumens ausmacht. Das

betrachtete Objekt wird durch Bündelung der Lichtstrahlen auf der Retina (Netzhaut) als scharfes, auf dem Kopf stehendes Bild projiziert (Sachsenweger, 2003).

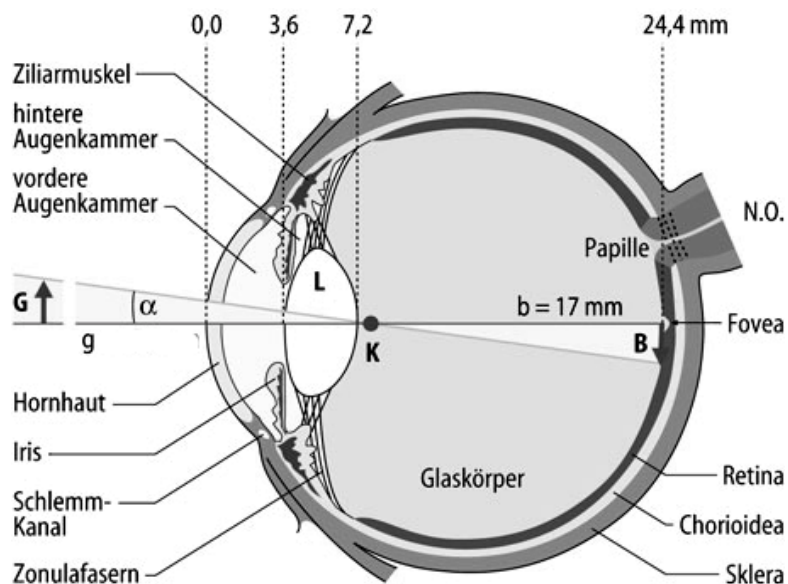


Abbildung 3.1.: Schematische Darstellung eines Auges: Für das bessere Verständnis ist der Strahlengang des Lichts mit eingezeichnet. G=Gegenstandsgröße, g=Gegenstandsweite, B=Bildgröße, b=Bildweite, K=Knotenpunkt, N.O.= Nervus opticus (modifiziert nach Eysel, 2011)

3.1.2. DIE RETINA

Die tatsächliche Wahrnehmung der Lichtreize und deren Umwandlung in elektrische Potentiale findet in der Retina statt. Die Netzhaut ist eine 0,1-0,5 mm dicke, durchsichtige Struktur mit einem komplizierten Aufbau. An die außenliegende Chorioidea (Aderhaut) grenzen das Pigmentepithel und die Photorezeptorzellen (Stäbchen und Zapfen) an. Von außen nach innen gliedert sich die Netzhaut weiter in Horizontalzellen, Bipolarzellen, amakrine Zellen und Ganglienzellen. Die Umwandlung des Lichtreizes in einen neuronalen, elektrischen Reiz wird von den Photorezeptorzellen, den Stäbchen und Zapfen, die sich in der äußersten, dem Licht abgewandten Seite der Retina befinden, bewerkstelligt. Hierbei sind die Stäbchen zum Sehen bei Dunkelheit (skotopisches Sehen) befähigt und die Zapfen zum Sehen bei Tageshelligkeit (photopisches Sehen). Letztere ermöglichen auch das Farbsehen. Der Ort der größten Sehschärfe auf der Netzhaut befindet sich in der Fovea centralis. Dort ist die Dichte der Zapfen am größten. Stäbchen sind dort nicht angelegt. Die größte Dichte der Stäbchen befindet sich parafoveal. Der photopische Visus nimmt zur Peripherie hin ab, da auch die Dichte der Photorezeptorzellen in diesem Bereich abnimmt (Eysel, 2010).

3.1.3. DIE SEHBAHN

Die Photorezeptoren der Netzhaut enthalten den Farbstoff Rhodopsin. Dieser befindet sich in den Endgliedern der Zellkörper. Trifft Licht beziehungsweise ein Lichtquant auf diesen Farbstoff, so wird dadurch eine chemische Umlagerung der Moleküle bewirkt und so die komplexe Kaskade zur Reizweiterleitung ausgelöst. Die rund sechs Millionen Zapfen und 120 Millionen Stäbchen stellen somit das 1. Neuron dar. Der dort entstandene neuronale Reiz wird dann auf 35 Millionen Bipolarzellen (2. Neuron) übertragen, welcher anschließend auf die 1,2 Millionen Ganglienzellen (3. Neuron) übergeleitet wird.

Die Axone der Ganglienzellen laufen zum Nervus opticus (Sehnerv, II. Hirnnerv) zusammen, der durch die Lamina cribrosa das Auge verlässt. In diesem Bereich befinden sich keine Photorezeptoren. Eine Lichtreizwahrnehmung ist in diesem Bereich somit nicht möglich. Daher entspricht dieser Ort dem blinden Fleck im Gesichtsfeld. Der linke und der rechte Nervus opticus treffen sich im Chiasma opticum, in dem die nasalen Anteile des Sehnerven auf die Gegenseite kreuzen. Die temporalen Anteile verbleiben ipsilateral. Dies erklärt warum die linke Gesichtshälfte in der rechten Hemisphäre des Gehirns und die rechte Gesichtshälfte in der linken Hemisphäre repräsentiert werden. Hinter dem Chiasma laufen die ipsilateralen und die kontralateralen Anteile als Tractus opticus unter Abgabe einzelner Nervenfaserbündel an subkortikale Regionen, die unter anderem die für die Verschaltung komplexer Reflexe benötigt werden, weiter zum Corpus geniculatum laterale (CGL), der sich im Thalamus des Gehirns befindet. Die Axone der Schaltzellen ziehen weiter als Sehstrahlung (Radiatio optica) in die primäre Sehrinde (V1) (Eysel, 2011). Die retinogeniculostriäre Projektion unterliegt strengen Gesetzmäßigkeiten, die als Retinotopie bezeichnet werden. Daraus folgt, dass im Corpus geniculatum laterale und im primären visuellen Kortex jeder Hemisphäre die Informationen des jeweils kontralateralen Gesichtsfeldes in Form einer so genannten retinotopen Karte repräsentiert werden. Demzufolge sind benachbarte Orte auf der Netzhaut auch in benachbarten Stellen im CGL und in den verschiedenen Arealen des visuellen Kortex präsentiert (Hoffmann et al., 2011). Die Größe der zentralen Projektion ist proportional der retinalen Ganglienzelldichte. Dies hat zur Folge, dass die Fovea im primären visuellen Kortex stark überrepräsentiert ist und die peripheren Anteile der Retina im visuellen Kortex nur klein abgebildet werden (Eysel, 2011). Diese Überrepräsentation des zentralen Gesichtsfelds wird foveale Vergrößerung genannt (Hoffmann et al., 2011).

3.1.4. DER VISUELLE KORTEX

Der primäre visuelle Kortex (V1, Brodman-Area 17) befindet sich in der Area striata des Okzipitallappens im Bereich des Sulcus calcarinus. Wie oben beschrieben, empfängt er Signale über die Radiatio optica aus dem Corpus geniculatum laterale und ist wie dieser retinotop aufgebaut. Aus V1 werden Impulse in die höheren kortikalen, visuellen Zentren zur weiteren Verarbeitung gesendet (Eysel, 2011).

3.2. VISUS

3.2.1. THEORETISCHE GRUNDLAGEN ZUM VISUS

Der Visus eines Menschen definiert sich aus dem reziproken Wert des Auflösungsvermögens des Auges, das in Winkelminuten angegeben wird.

(1)

$$Visus = \frac{1}{\alpha}$$

α entspricht hierbei dem Sehwinkel in Winkelminuten.

Ein Visus von 1,0 wird demnach erreicht, wenn zwei Punkte in einem Abstand von $\alpha = 1$ Winkelminute, was $\frac{1}{60^\circ}$ entspricht, als getrennt wahrgenommen werden können ($\frac{1}{1} = 1$). Werden zwei Punkte beispielsweise nur in einem Abstand von $\alpha = 4$ Winkelminuten getrennt wahrgenommen, so erhält man einen Visus von $0,25$ ($\frac{1}{4} = 0,25$).

Ein wesentlicher limitierender Faktor der Sehschärfe ist die Abtastfrequenz auf der Netzhaut. Aufgrund der hohen Zapfen-Dichte ist der Visus in der Fovea centralis am größten und nimmt zur Peripherie hin ab. Der minimale Abstand zweier Zapfen beträgt in der Fovea $2,4 \mu\text{m}$. Zwei Punkte können auf der Netzhaut getrennt wahrgenommen werden, wenn zwischen zwei erregten Zapfen ein nicht erregter Zapfen liegt ($2,4 \mu\text{m} + 2,4 \mu\text{m} = 4,8 \mu\text{m}$) (Eysel 2011). Um nachvollziehen zu können, welchem Sehwinkel dieser minimale Abstand von $4,8 \mu\text{m}$ entspricht, ist es notwendig, sich den Strahlengang des Lichts durch das Auge zu vergegenwärtigen. Er ist schematisch in Abbildung 3.2. dargestellt. Die Lichtstrahlen durchlaufen den Knotenpunkt K der Linse, der in einem Abstand von 17 mm von der Netzhaut liegt (Bildweite, b). So ist es

möglich, bei bekannter Bildgröße (4,8 μm , siehe oben) die theoretische, maximale Sehschärfe zu berechnen.

(2)

$$\begin{aligned}\tan\left(\frac{\alpha}{2}\right) &= \frac{\frac{B}{2}}{b} = \frac{\frac{4,8\mu\text{m}}{2}}{17\text{mm}} = \frac{2,4 \cdot 10^{-3}\text{mm}}{17\text{mm}} = 0,0014 \\ \frac{\alpha}{2} &= 0,00802 \\ \alpha &= 0,016^\circ = 0,16 \cdot 60 \text{ Bogenminuten} = 0,96 \text{ Bogenminuten} \\ \text{Visus} &= \frac{1}{\alpha} = \frac{1}{0,96} = 1,04\end{aligned}$$

Für diese Berechnung ist die Annahme wichtig, dass die Netzhaut in dem Bereich, auf dem das Bild abgebildet wird, nahezu flach und nicht gewölbt ist. Die Gegenstandsgröße und damit der maximal erreichbare Visus ergeben sich, wenn man unter Verwendung des Strahlensatzes die Gegenstands (G)- und Bildgröße (B) sowie die Gegenstands (g) - und Bildweite (b) in Beziehung setzt:

(3)

$$\frac{G}{B} = \frac{g}{b}$$

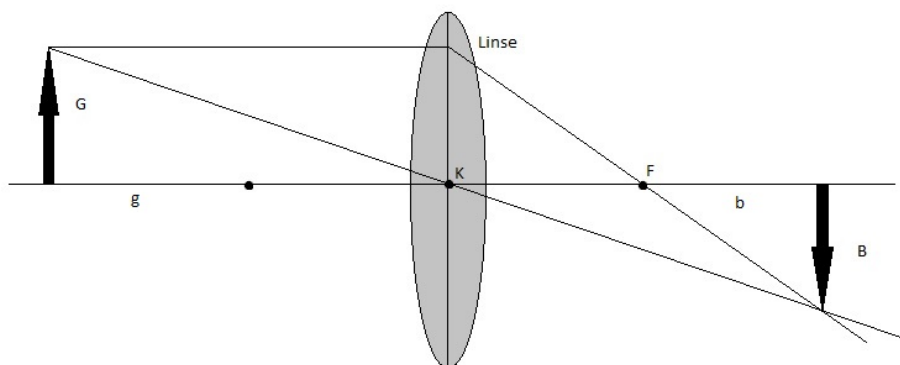


Abbildung 3.2.: Schematische Darstellung des Strahlengangs durch die Augenlinse: G (Gegenstandsgröße), B (Bildgröße), K (Knotenpunkt), F (Brennpunkt der Linse), g (Gegenstandsweite), b (Bildweite)

3.2.2. VISUS UND MITTELWERT

Im Rahmen dieser Promotion war es häufig nötig, Mittelwerte von Visuswerten zu berechnen. Hierbei war darauf zu achten, dass es beim Visus nicht ausreichend ist, das arithmetische Mittel zu verwenden, da so die den Empfindungsstufen angemessene logarithmische Skalierung der Sehschärfe nicht berücksichtigt wird. Zur Mittelung der Sehschärfe existieren deshalb zwei korrekte Methoden, die mathematisch gleichwertig sind: Die geometrische und die „logarithmische“ Mittelung. Beim geometrischen Verfahren ist der Mittelwert die n-te Wurzel aus dem Produkt der Einzelwerte. Um den logarithmischen Mittelwert zu erhalten, muss man die Einzelwerte logarithmieren und anschließend arithmetisch mitteln. Der berechnete Wert wird nun durch Exponenzieren „delogarithmiert“ (Bach & Kommerell, 1998). Für diese Promotion wurde stets die letztgenannte Methode verwendet.

3.3. DEFINITION VON BLINDHEIT

Während umgangssprachlich häufig nur Menschen als „blind“ bezeichnet werden, die auf beiden Augen keine Lichtreize mehr wahrnehmen können, also einen theoretischen Visus von 0 aufweisen, regelt das Bundessozialhilfegesetz (BSHG) diesen Sachverhalt anders: „Blinden Menschen stehen Personen gleich, deren beidäugige Gesamtsehschärfe nicht mehr als ein Fünfzigstel beträgt oder bei denen dem Schweregrad dieser Sehschärfe gleichzuachtende, nicht nur vorübergehende Störungen des Sehvermögens vorliegen“ (Marburger, 2005; §72, Abs. 5 SGB XII). Zu diesen Störungen zählen auch Gesichtsfeldausfälle, die eine räumliche Orientierung unmöglich machen. Dies ist gegeben, wenn nur noch ein zentrales Restgesichtsfeld von 5°, wie es zum Beispiel bei der Retinopathia pigmentosa vorkommt, vorhanden ist. Besteht absolut keine Lichtreizwahrnehmung mehr, so wird dies als Amaurose bezeichnet. Von einer hochgradigen Sehschwäche muss bei einem Visus von $\frac{1}{20}$ beziehungsweise 0,05 gesprochen werden (Sachsenweger, 2003). Anders als im BSHG werden nach Weltgesundheitsorganisation (WHO) Sehschwäche und Blindheit in fünf Schweregrade unterteilt; dazu siehe Tabelle 3.1.

Demnach besteht in Deutschland gesetzliche Blindheit nach dem BSHG ab WHO-Grad IV, nach Definition der WHO selbst bereits ab Grad III (Knauer & Pfeiffer 2006).

WHO-Grad	Dezimal-Visus	Klassifikation BVA/DOG	Klassifikation BSHG	Klassifikation WHO
I	< 0,3	Sehbehinderung		low vision
II	< 0,1			
III	< 0,05	hochgradige Sehbehinderung	hochgradige Sehschwäche	blind
IV	≤ 0,02	blind	blind	
V	keine Lichtwahrnehmung	Amaurose		

Tabelle 3.1.: Darstellung der WHO-Einteilung und BSHG-Klassifikation von Sehschwäche und Blindheit (modifiziert nach Knauer & Pfeiffer 2006, ergänzt durch Leitlinie Nr. 7, BVA & DOG 2011).

3.4. GRUNDLAGEN DER RELEVANTEN METHODIK

3.4.1. AKTUELLE DIN-NORMEN ZUR SEHSCHÄRFEBESTIMMUNG

Die Vorgaben zur gutachterlichen Visusbestimmung sind klar in der DIN ISO EN 58220 geregelt. ETDRS-Tafeln wie sie früher häufig in wissenschaftlichen Arbeiten und Gutachten verwendet wurden, sind für gutachterliche Fragestellungen nicht mehr zugelassen. Ausschließlich Landolt-Ringe sind seit November 2009 als Optotypen für Gutachtenfragen gestattet. In der DIN EN ISO 8596 wird der Landolt-Ring als Prüfzeichen genau spezifiziert. Die Norm regelt wie viele Landolt-Ringe pro Visusstufe gezeigt werden und als richtig erkannt werden müssen. Außerdem beschreibt sie die logarithmische Einteilung der Visusstufen und den erlaubten Leuchtdichtebereich. Des Weiteren wird genau definiert, dass der Durchmesser des Landolt-Rings exakt fünfmal so groß sein muss wie die Strichstärke und Lückenbreite. Da alle anderen ehemals zugelassenen Optotypen nicht mehr zugelassen sind, darf nur noch der Landolt-Ring als Normsehzeichen bezeichnet werden. Ebenfalls klar geregelt werden die Vorgaben zur Prüferentfernung für den Fern-Visus. Nach aktueller Norm muss dieser bei Patienten mit hohem Visus mindestens vier Meter betragen. Bei Patienten mit einer Sehschärfe unter 0,2 darf die Prüferentfernung jedoch verringert werden. Die Prüferentfernung für den Nahvisusbereich darf 25 cm, 33,3 cm oder 40 cm betragen, wobei 40 cm als Norm angesehen werden. Außerdem sind zusätzlich ergänzende Lesetexte für die Nah-Visusprüfung erlaubt. Nach aktuellen Vorgaben müssen pro Visusstufe fünf, acht oder zehn Optotypen dargeboten werden. Die ehemals erlaubte Anzahl von sechs, sieben und neun Zeichen ist nicht zulässig.

Auch bei sehr kleinen Visuswerten müssen mindestens fünf Normsehzeichen dargeboten werden. Bei einem Satz von fünf Landolt-Ringen muss die Lücke bei dreien horizontal oder vertikal, bei zweien schräg angeordnet sein. Die Einzeldarstellung von Landolt-Ringen ist zulässig. Als Abbruchkriterium gilt das 60%-Kriterium. Demnach wird eine Visusstufe als erkannt angesehen, wenn drei von fünf, fünf von acht oder sechs von zehn Landolt-Ringen korrekt identifiziert wurden. Für gutachterliche Fragestellungen müssen die Visusstufen zwischen 0,5 bis 1,25 darstellbar sein. Für Blindengutachten müssen zusätzlich Visusstufen zwischen 0,02 und 0,05 überprüft werden (Wesemann et al., 2010).

3.4.2. DER FREIBURGER VISUSTEST

Der Freiburger Visustest (Freiburg Visual Acuity and Contrast Test, FrACT) ist ein computergestütztes Verfahren zur automatischen Bestimmung der subjektiven Sehschärfe. Anders als bei herkömmlichen Verfahren zur subjektiven Visusbestimmung, bei denen in der Regel Visustafeln (Snellen- oder ETDRS-Tafel) verwendet werden, auf denen eine verschiedene Anzahl an Optotypen abgebildet sind, wird hierbei jeweils ein Landolt-Ring in variabler Größe und Ausrichtung auf einem Computer-LCD-Monitor dargeboten (Bach et al. 1995). Mit dem Freiburger Visustest ist es sogar möglich, die in ophthalmologischen Untersuchungen relevanten Größen „Finger zählen“ und „Handbewegungen“ in Form eines Dezimalvisus zu quantifizieren (Schulze-Bonsel et al. 2006). Die entsprechende Computersoftware sowie eine Anleitung zur Installation und Verwendung des Programms können kostenfrei auf der Internetseite <http://www.michaelbach.de/fract/index.html> heruntergeladen werden.

Um beim FrACT die Größe der gezeigten Landolt-Ringe zu wählen, wird ein adaptives psychometrisches Verfahren, die „Best parameter estimation by sequential testing“-Methode (Best-PEST) verwendet (Pentland, 1980). Für diesen Algorithmus wird eine psychometrische Funktion mit konstanter Steigung auf einer logarithmischen Skala, wie sie beispielhaft in Abbildung 3.3 gezeigt wird, zu Grunde gelegt (Bach, 1995). Zu Beginn der Untersuchung wird ein relativ großer Landolt-Ring dargestellt. Die Größe des folgenden Landolt-Rings hängt von der jeweiligen Probandenantwort ab (Bach & Kommerell, 1998). Wenn die gegebene Antwort falsch war, so wird ein größerer Ring gezeigt, war sie jedoch richtig, ein kleinerer. So nähert sich das Programm nach und nach der psychophysischen Sehschwelle des Probanden an. Diese ist erreicht, wenn 60% der gegebenen Antworten richtig und 40% falsch sind. Ebenfalls berücksichtigt wird eine Ratewahrscheinlichkeit von 12,5%. Deshalb ist es nötig, nach dem

Forced-Choice-Verfahren vorzugehen. Das heißt, dass der Proband angehalten wird, immer eine Antwort zu geben, auch wenn er sich dessen Richtigkeit nicht sicher ist und deshalb raten muss.

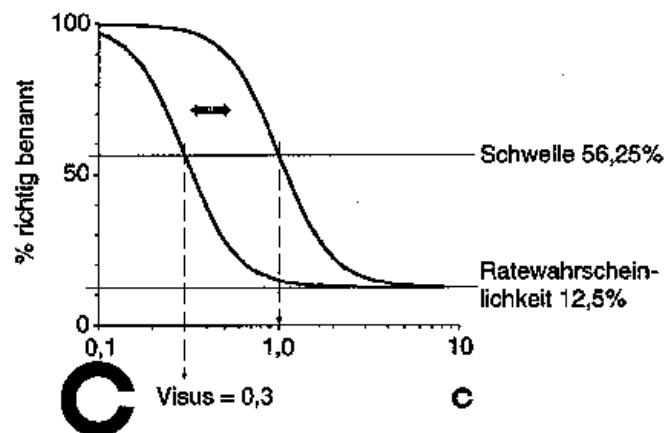


Abbildung 3.3.: Psychometrische Funktion der Sehschärfebestimmung: Die Wahrscheinlichkeit der korrekten Benennung der Lückenposition ändert sich mit der Größe der angebotenen Optotypen in Form einer sigmoiden Kennlinie. Als Schwelle ist der Punkt der steilsten Steigung der Kennlinie zu wählen. Beispielhaft sind zwei Funktionen dargestellt, die einem Visus von 0,3 und 1,0 entsprechen (modifiziert nach Bach 1995).

3.4.3. DAS ELEKTROENZEPHALOGRAMM

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist eine nicht-invasive Methode, um die Hirnaktivität eines Menschen zu untersuchen. Hierbei werden Elektroden auf der Kopfhaut des Probanden angebracht. Auf diese Weise lassen sich zwischen einer Elektrode und einer entfernten, indifferenten Elektrode elektrische Potentialschwankungen ableiten, das EEG. Die Frequenzen dieser Potentiale liegen zwischen 1-80 Hz und ihre Amplituden bewegen sich im Bereich von wenigen bis hundert Mikrovolt und stellen die Summation exzitatorischer bzw. inhibitorischer postsynaptischer Potentiale (EPSP bzw. IPSP) größerer Neuronen dar (Birbaumer & Schmidt, 2006). Das EEG ist durch ein Wellenmuster charakterisiert, das sich abhängig von der Hirnaktivität bzw. der Tätigkeit des Probanden verändert. Das so genannte Ruhe-EEG wird bei wachen, liegenden oder sitzenden, entspannten Patienten mit geschlossenen Augen erzeugt. Die EEG-Wellen haben dann eine eher niedrige Frequenz von durchschnittlich 10 Hz (8-13 Hz) und hoher Amplitude. Sie werden α -Wellen genannt. Werden die Augen geöffnet, so verschwinden die großen, langsamen Wellen schlagartig und werden durch β -Wellen mit einer Frequenz von 13-30 Hz und niedrigerer Amplitude ersetzt. Dies wird als α -Block bezeichnet (Birbaumer & Schmidt, 2006). Beim Schließen der Augen beginnt erneut der langsamere α -Rhythmus. Über dem Okzipitallappen lassen sich diese Potentiale am besten ableiten. Neben α - und β - werden auch δ -Wellen mit einer Frequenz von etwa 6 Hz, die vor allem im Schlaf und bei

pathologischen Zuständen vorkommen, sowie θ -Wellen mit einer Frequenz von circa 3 Hz beobachtet. So genannte γ -Wellen haben eine höhere Frequenz von durchschnittlich 30 Hz und zeichnen sich durch eine besonders geringe Amplitude aus. Sie entstehen vorrangig bei Lern- und Aufmerksamkeitsprozessen. Somit repräsentiert das EEG mit seinen variierenden Frequenzen und Amplituden den allgemeinen Aktivitätszustand der Hirnrinde. Das zeitliche Auflösungsvermögen des EEG bewegt sich im Millisekundenbereich und ist somit den bildgebenden Verfahren diesbezüglich deutlich überlegen. Es besitzt jedoch eine relative örtliche Ungenauigkeit (Birbaumer & Schmidt, 2006). Die Positionierung der Elektroden auf der Kopfhaut erfolgt in der Regel nach dem international festgelegten 10-20-System, das in Abbildung 3.4. schematisch dargestellt ist (Jasper 1958; American Encephalographic Society 1994).

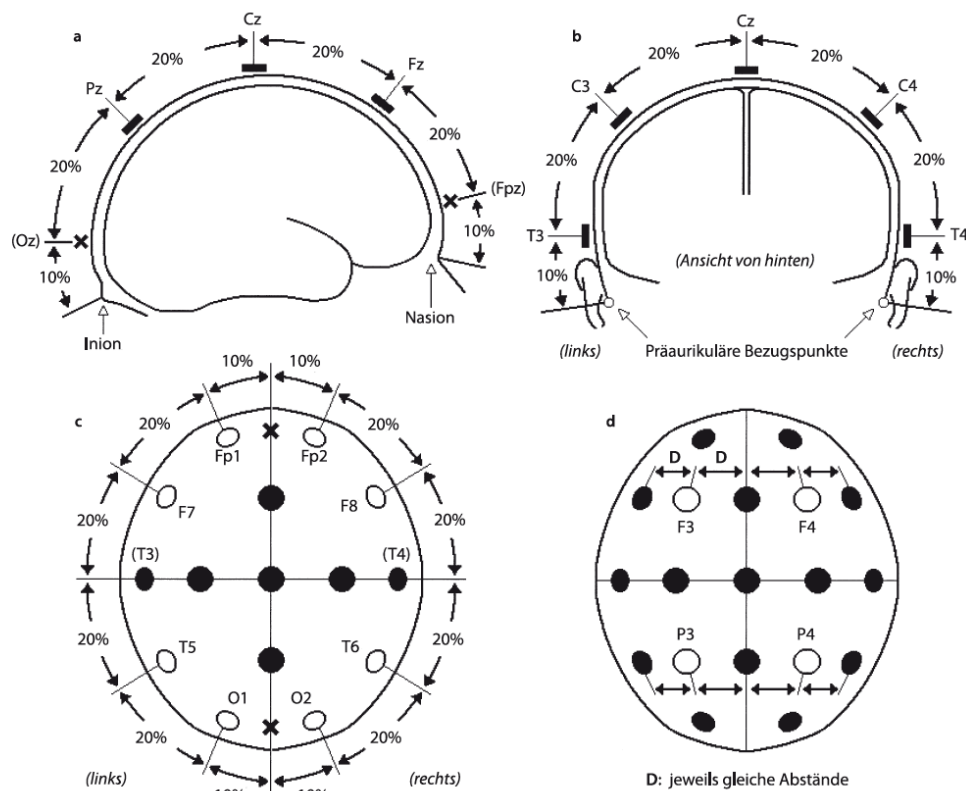


Abbildung 3.4.: Schematische Darstellung des internationalen 10-20-Systems:

a) Sagittalebene b) Transversalebene c) und d) Aufsicht - nach Jasper 1958 (modifiziert nach Zschocke 2012)

3.4.4. VISUELL EVOZIERTE POTENTIALE

Durch wiederholte sensorische, beispielsweise akustische, sensible oder - wie für diese Dissertation relevant - visuelle Reizung entstehen spezifische Veränderungen im EEG, die durch reizsynchrone Mittelung (averaging) aus dem zufällig verteilten EEG-Grundsignal extrahiert werden können (Hacke, 2010). Diese Mittelung ist nötig, da die Amplituden evozierter Potentiale viel kleiner sind als jene des Spontan-EEG. Um visuell evozierte Potentiale (VEP) zu registrieren, misst man beispielsweise 100-mal nach einem Sehreiz für 0,5s das EEG und mittelt die aufgezeichneten EEG-Segmente. So ist es möglich, das immer unterschiedlich verlaufende Hintergrund-EEG weitgehend herauszuheben. Die immer gleich verlaufenden VEPs hingegen werden gut erkennbar (Bach & Kellner, 2000). Hierbei wird die differente Elektrode oder die Ableitelektrode über dem jeweiligen Projektionsgebiet angebracht. Beim VEP ist dies der Bereich über dem Okzipitallappen, da sich dort, wie oben beschrieben, der primäre visuelle Kortex befindet (Hacke, 2010). Das VEP wird hauptsächlich von den intrazellulären exzitatorischen postsynaptischen Potentialen der kortikalen Neurone generiert. Man geht davon aus, dass dies beispielsweise für einen optischen Reiz in den Sehrindenarealen V1-V3 geschieht (Bach & Kellner, 2000). Für die Generierung von VEP können beispielsweise Lichtblitze (Blitz-VEP) oder Schachbrettmusterreize (Muster-VEP) verwendet werden. Das Blitz-VEP zeichnet sich durch eine sehr hohe interindividuelle Variabilität im Kurvenverlauf aus und eignet sich daher nur für allgemeine Fragestellungen zur Integrität der Sehbahn. Genauere Differenzierungen sind so nicht möglich. Für detailliertere Fragestellungen eignen sich Muster-VEPs deutlich besser, da sie eine höhere interindividuelle Reproduzierbarkeit aufweisen. Von grundlegender Wichtigkeit bei Musterreizen ist, dass die mittlere Helligkeit zwischen den zwei Reizzuständen (an/aus oder Muster/invertiert) konstant bleibt, da sonst das Muster-VEP durch ein Blitz-VEP überlagert ist (Bach & Kellner, 2000).

Generell zu unterscheiden sind der Musterumkehrreiz und der Muster-Onset/Offset-Reiz (Bach & Kellner, 2000): Bei Musterumkehrreizen werden Schachbrettmuster dargestellt, bei denen sich mehrmals pro Sekunde die hellen und dunklen Anteile vertauschen. Die oben erwähnte konstante Helligkeit wird dadurch erreicht, dass der Anteil heller und dunkler Karos gleich ist. Dennoch werden die Neuronen der Sehbahn spezifisch erregt, da sich an den Kontrastkanten die Lichtverhältnisse verändern. Bei Muster-Onset/Offset-Reizen werden ebenfalls Schachbrettmuster dargeboten, diese erscheinen jedoch aus einem grauen Hintergrund gleicher mittlerer Helligkeit wie der Musterreiz. Die hellen Anteile des Schachbretts sind dabei heller, die dunklen Anteil dunkler als der Hintergrundgrauton. Insgesamt bleibt so auch hierbei die mittlere Helligkeit gleich (Bach & Kellner, 2000). Neben der Reizart, ist auch die Frequenz des

dargebotenen Reizes von Bedeutung. Man unterscheidet hier zwischen transienter und steady-state-Stimulation. Die transiente Stimulation zeichnet sich durch eine niedrigere Frequenz aus. Hierbei wird ein VEP nach dem anderen registriert und die Amplitude dann durch den Tal-Gipfel-Abstand ermittelt. Bei der Steady-State-Stimulation liegt die Frequenz höher. Hierbei überlagern sich die VEPs bereits nach wenigen Wiederholungen (Bach et al., 1998). Die in dieser Promotion verwendete Reizgebung über steady-state-Stimulation hat einige Vorteile gegenüber der transienten Reizgebung: Die Reizfrequenz ist stets bekannt und bleibt über die Zeit konstant. Es ist möglich, die Antworten objektiviert auszuwerten und direkt bei der Ableitung die Signifikanz der Antworten statistisch zu beurteilen (Bach et al., 1998). Neben den genannten Vorteilen muss jedoch auch beachtet werden, dass es bei dieser Reizart zu Überlagerungen von VEP-Antworten, damit zur Auslöschung von einzelnen VEP-Komponenten kommen kann und niedrigere Amplituden entstehen. Die Auswertung der Antworten wird über die sogenannte Fourier-Analyse gewährleistet. Die Fourier-Analyse ermöglicht es in einem Signal, das in seine verschiedenen Frequenzen zerlegt werden kann, die Amplituden, also die Reizantwort exakt bei einer bestimmten Frequenz, vorzugsweise der Reizfrequenz, auszuwerten (Bach & Meigen, 1999). Abbildung 3.5. veranschaulicht diesen Sachverhalt. Das VEP, das bei Musterumkehrreizen entsteht, zeichnet sich typischerweise durch eine Negativierung nach 75 ms (N75), eine Positivierung nach 100 ms (P100) sowie eine erneute Negativierung nach 135 ms (N135) aus. Bei Onset/Offset-Stimulation hingegen, weist das VEP einen positiven Peak nach 75 ms (C1), einen negativen nach 125 ms (C2) und einen zweiten, positiven Peak nach 150 ms (C3) auf (Bach et al., 2005). Beispielhaft sind dazu in Abbildung 3.6. zwei unter transienter Stimulation aufgezeichnete VEPs dargestellt. Klinische Relevanz hat das VEP vor allem bei der Diagnostik der Neuritis nervi optici sowie bei Kompressionen der Sehbahn, z.B. durch Tumoren. Aber auch Visusminderungen unklarer Genese und hereditäre Sehnervenschädigungen stellen Indikationen dar. Die wichtigsten Kriterien zur Beurteilung von VEPs für die klinische Diagnostik sind die Latenz, mit der die einzelnen Peaks auftreten sowie deren Amplituden (Bach & Kellner, 2000).

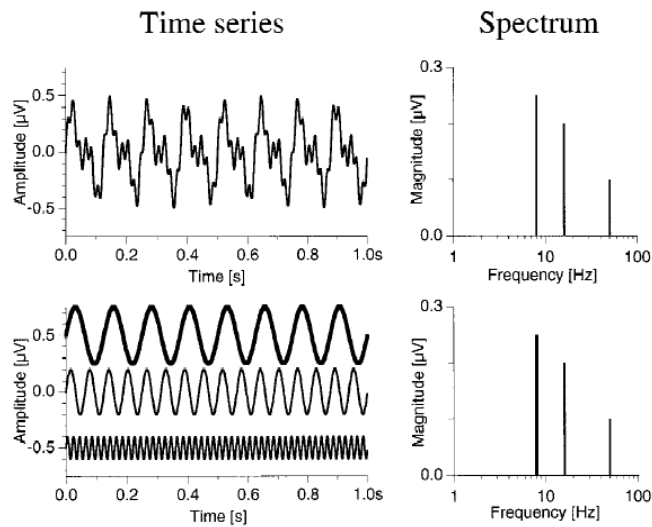


Abbildung 3.5.: Fourier-Analyse: Links oben: Dargestellt ist eine steady-state-Antwortkurve mit Anteilen verschiedener Frequenzen, zu erkennen an den schnellen und langsamen Oszillationen. Diese Kurve lässt sich in drei sinusoidale Kurven unterschiedlicher Frequenzen auftrennen (Darstellung unten links). Die obere Kurve, dicke Linie, hat eine Frequenz von 8 Hz, die mittlere von 16 Hz und die untere von 50 Hz. Rechts: Abgebildet werden die logarithmierten Amplituden gegen die Frequenz im Fourier-Spektrum aufgetragen (modifiziert nach Bach & Meigen, 1999).

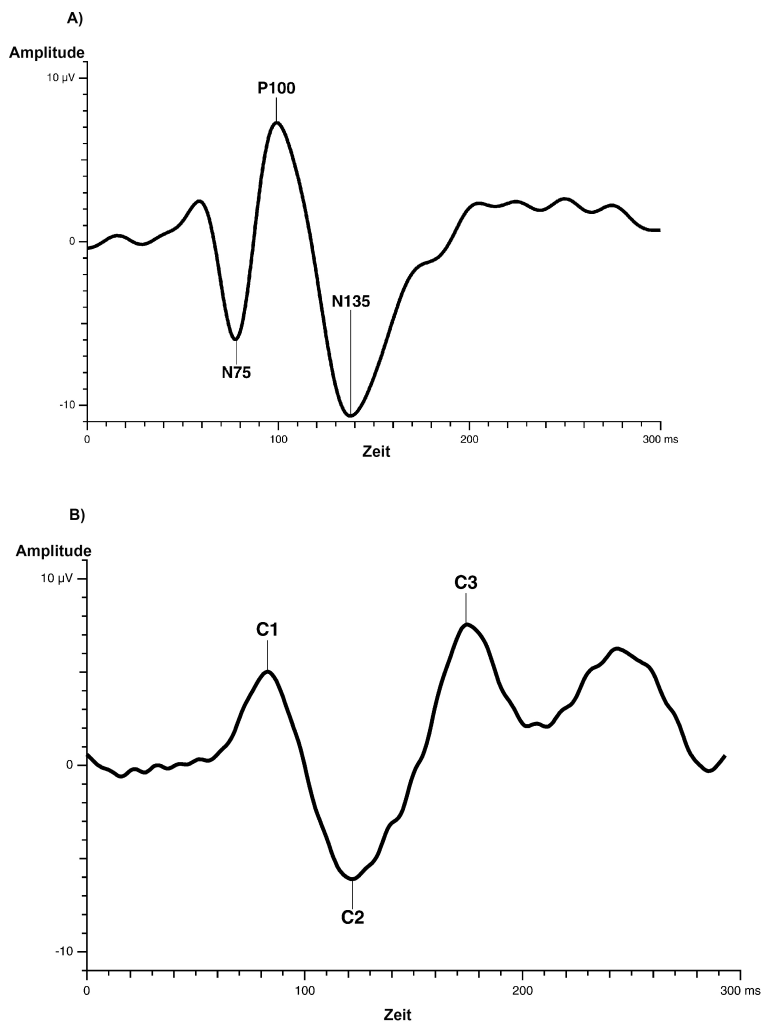


Abbildung 3.6.: Darstellung zweier Muster-VEPs: A) Musterumkehr-VEP mit den spezifischen Maxima und Minima (N75, P100, N125, B) Onset/Offset-Reiz mit den typischen Maxima und Minima (C1, C2, C3) (modifiziert nach Odom, 2004).

4. METHODIK

Der folgende Abschnitt befasst sich mit den Studienteilnehmern sowie mit Erläuterungen zum Vorgehen und den verwendeten Materialien.

4.1. PROBANDEN

4.1.1. NORMALPROBANDEN

Für den ersten Abschnitt dieser Promotion wurden Messungen an freiwilligen Normalprobanden durchgeführt. Insgesamt sind 22 Personen (davon 9 männliche und 13 weibliche) untersucht worden. Davon hat eine technische Mitarbeiterin der Universitätsaugenklinik, Fr. J. Reupsch, Orthoptistin, 15 und ich selbst sieben Messungen durchgeführt. Das Alter der Probanden lag zwischen 20 und 36 Jahren, im Mittel bei 26,8 Jahren. In die Versuchsgruppe aufgenommen wurden nur Probanden, die ophthalmologisch gesund waren und einen Visus von mindestens 1,0 aufweisen konnten. Ametropien wurden hierbei durch das beste, korrigierende Brillenglas ausgeglichen. Emmetrope Probanden wurden ohne Korrektur untersucht. Bei jedem Probanden wurde das besser sehende Auge für die Messungen herangezogen.

4.1.2. PATIENTEN

Im zweiten Abschnitt dieser Arbeit wurden Messungen an Patienten der Universitätsaugenklinik Magdeburg durchgeführt. Dabei sind insgesamt 21 Patienten (neun Männer und zwölf Frauen) untersucht worden. Zwei Messungen hat Fr. Reupsch und 19 habe ich selbst vorgenommen. Eingeschlossen wurden in diese Versuchsgruppe Patienten mit einem Visus $\leq 0,3$ nach Krankenblatt. Die ophthalmologische Diagnose ergab sich aus dem jeweiligen Krankenblatt. Eine komplette ophthalmologische Diagnostik vor jeder Messung wurde nicht durchgeführt. Das Alter der Patienten lag zwischen 28 und 87 Jahren, im Mittel bei 67,3 Jahren. Die ophthalmologischen Krankheitsbilder umfassten AMD, Juhnus-Kuhnt-Makulopathie, Nebenwirkungen bei Chloroquin-Therapie, Glaucoma chronicum simplex, Myopia magna, Retrobulbärtumor, Retrobulbärneuritis, PION, Stäbchen-Zapfen-Dystrophie, Zustand nach Ablation retinae und Retinopathia pigmentosa. Teilweise wiesen die Patienten eine Katarakt

oder Pseudophakie auf. Eine genaue Darstellung der Charakteristika der Studienteilnehmer erfolgt in Abschnitt 5.1. Für die Experimente wurde bei Patienten mit Amblyopie nur das nicht-amblyope Auge zugelassen. Es ist belegt, dass der Visus mittels VEP bei Amblyopie stark überschätzt wird (Wenner, 2014). Da bei Epilepsie-Patienten während des Experimentes die Gefahr einer Provokation eines epileptischen Anfalls bestand, wurden Patienten mit bekannter Epilepsie ebenfalls ausgeschlossen.

4.1.3 FREIWILLIGE TEILNAHME

Alle Normalprobanden und Patienten haben ihre freiwillige Teilnahme durch das Signieren einer Einwilligungserklärung bestätigt und wurden zuvor umfassend über das Vorhaben und eventuelle Folgen aufgeklärt. Alle Probanden und Patienten hatten während des Experiments jederzeit die Möglichkeit, den Versuch zu unter- oder vollständig abbrechen. Gesundheitliche Bedenken zur Teilnahme an dieser Versuchsreihe bestanden bei keinem der Probanden bzw. Patienten. Die Vorgehensweise in den Experimenten folgte den Grundsätze der Deklaration von Helsinki (World Medical Association, 2013) und die Untersuchungen wurden von der Ethikkommission der Universität Magdeburg genehmigt.

4.2. DIE EXPERIMENTE

4.2.1. VERSUCHSABLAUF

Als Grundlage dieser Promotion dienten zwei Messreihen. In der ersten Versuchsreihe wurden Normalprobanden untersucht, deren Visus künstlich durch eine Vernebelungsfolie (Art.-Nr. 10916997, Herlitz PBS AG, Berlin, Germany) auf einen Wert im Bereich der gesetzlichen Blindheit reduziert wurde. So konnte von vornherein ein stark reduzierter Visus sicher simuliert werden. Die zweite Versuchsreihe wurde an ophthalmologischen Patienten durchgeführt, sodass die Methoden unter realistischen Bedingungen überprüft werden konnte.

Der Versuchsablauf beinhaltete bei Normalprobanden stets als erstes eine subjektive Fernvisusbestimmung im Abstand von 5 m mit Hilfe des Freiburger Visustests (FrACT, siehe 4.2.2.). Anschließend wurde bei allen Versuchspersonen der subjektive Visus in einem Abstand von 57 cm, dem Betrachtungsabstand bei den späteren VEP-Messungen, untersucht. Hierbei wurde, wie oben erwähnt, der Visus der Normalprobanden durch eine Folie künstlich stark

reduziert. Im Anschluss daran erfolgte die Visus-VEP-Messung. Auch hierbei wurde bei Normalprobanden wieder dieselbe Folie wie auch bei der subjektiven Visusbestimmung verwendet. Bei allen Messungen, egal ob subjektiv oder objektiv, musste stets der Abstand zwischen Proband und Monitor von 57 cm eingehalten werden, um die Methoden im weiteren Verlauf mit einander vergleichen zu können. Der gesamte Versuch wurde monokular durchgeführt. Das heißt, das nicht zu untersuchende Auge wurde für die Zeit des Experiments abgedeckt. Die Messungen wurden bei gleichbleibender, geringer Raumbelichtung durchgeführt.

4.2.2. VOREXPERIMENT: SUBJEKTIVE VISUSBESTIMMUNG

Wie oben bereits dargestellt, wurde der subjektive beziehungsweise psychophysische Visus mithilfe des „Freiburg Visual Acuity and Contrast Test“ (FrACT) nach Bach et al. 1996 durchgeführt. Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 4.1. dargestellt.

Vor dem Beginn des eigentlichen Experiments wurde der subjektive Fernvisus bei Normalprobanden in 5 m Abstand bestimmt, um sicherzustellen, dass nur ophthalmologisch Gesunde als Normalprobanden in die Studie eingeschlossen wurden. Anschließend wurde der subjektive Visus für alle Versuchspersonen in einem Abstand von 57 cm bestimmt. Das zu untersuchende Auge der Normalprobanden wurde mit Hilfe einer Folie vernebelt, um so den Visus zu reduzieren und einen Visus im Bereich der gesetzlichen Blindheit zu simulieren. Alle Patienten wurden ohne künstliche Verneblung gemessen. Die subjektiven Visusmessungen wurden für die Normalprobanden zweifach durchgeführt. Da bei den Patienten eine erhöhte Variabilität des subjektiven Visus denkbar ist, wurden diese Messungen vierfach durchgeführt, um die Validität des ermittelten subjektiven Visus zu überprüfen. Um den Einfluss unterschiedlicher mittlerer Helligkeiten bei der subjektiven Visusmessung auf den Dezimalvisus abzuklären, wurde der subjektive Visus in sechs Probanden sowohl bei einer mittleren Helligkeit von ca. 70 cd/m² als auch bei einer mittleren Helligkeit von ca. 50 cd/m² durchgeführt. Hierbei konnte kein signifikanter Einfluss auf den Dezimal-Visus beobachtet werden.

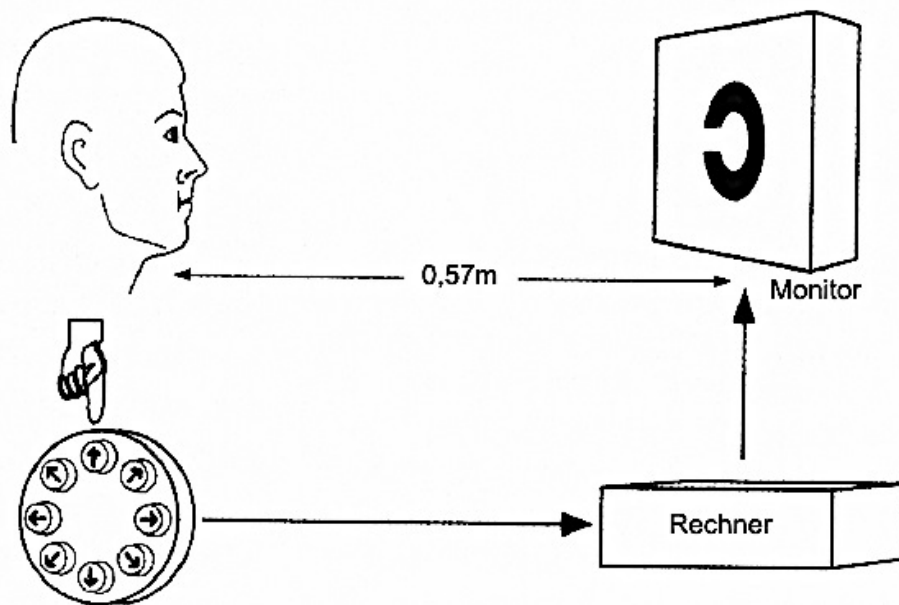


Abbildung 4.1.: Versuchsaufbau des Freiburger Visual and Contrast Test: Der Proband sitzt dem Monitor, auf dem die Landolt-Ringe in verschiedenen Größen dargeboten werden in einem Abstand von 57 cm gegenüber und teilt dem Untersucher die Ausrichtung des Landolt-Rings mit, der seinerseits das Ergebnis in den Computer eingibt. Der Rechner erzeugt aus den Angaben des Probanden den nächsten Landolt-Ring (modifiziert nach Bach, 1995).

4.2.3. EXPERIMENTE I + II: OBJEKTIVE VISUSBESTIMMUNG

Die objektive Bestimmung des Visus wurde bei jedem Versuchsteilnehmer zweimal durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit der Methode zu untersuchen. Der Versuchsaufbau und die Visusbestimmung mittels VEP folgte weitgehend dem von Bach et al. (2008) beschriebenen Vorgehen. Der wesentliche Unterschied zu diesen Messungen bestand darin, dass der Messbereich verändert wurde. Da deutlich größere Karogrößen verwendet wurden, konnten sehr niedrige Visuswerte bestimmt werden (siehe 4.2.3.3).

4.2.3.1. PLATZIERUNG DER ELEKTRODEN

Bevor die Elektroden auf der Kopfhaut angelegt werden konnten, wurde das ausgewählte Hautareal gründlich gereinigt, um – den Empfehlungen des ISCEV-Standards folgend – die Impedanz unter 5 k Ω zu halten (Odom et al. 2010). Dazu wurde ein Peeling-Gel („Skin Pure“, Fa. Nihon Kohden) verwendet. Im Anschluss daran wurden insgesamt fünf Elektroden unter

Verwendung eines Elektrodengels (Ten20 Conductive EEG Paste, Fa. D.O. Weaver and Co.) auf dem Kopf des Probanden beziehungsweise Patienten platziert. Um individuelle Kopfumfangsunterschiede zu berücksichtigen, wurde die Elektrodenpositionierung nach den Richtlinien der American Encephalographic Society durchgeführt, die relative Abstandsmaße verwendet (American Encephalographic Society, 1994).

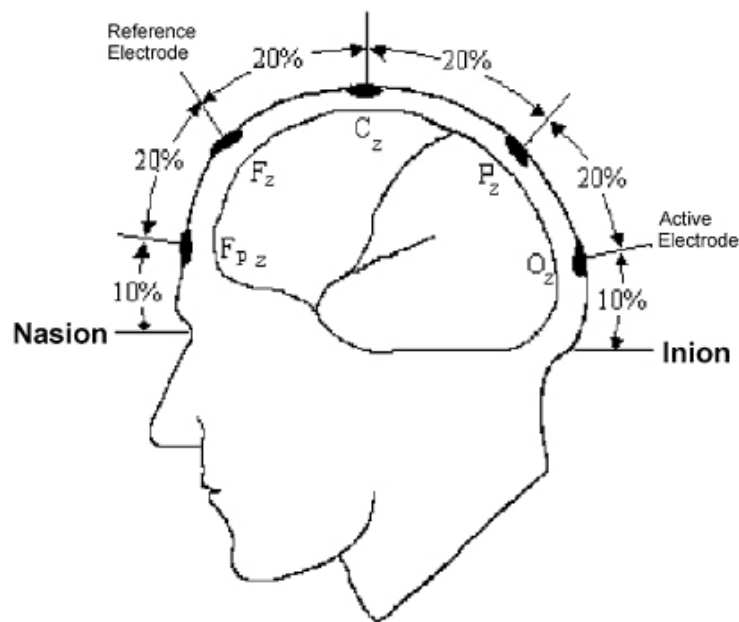


Abbildung 4.2.: Platzierung der Elektroden: Die Referenzelektrode Fz wurde bei 30% der Nasion-Inion-Distanz über dem Nasion platziert, die Positionierung der Ableitelektrode Oz erfolgte bei 10% über dem Inion (modifiziert nach Odom et al., 2009)

Die Referenzelektrode Fz wurde bei 30% der Nasion-Inion-Distanz über dem Nasion angebracht. 10% über dem Inion platziert wurde die mittlere Hinterkopfelektrode Oz. Jeweils in einem Abstand zu Oz von 15% des Kopfumfangs wurden die seitlichen Hinterkopfelektroden RO und LO horizontal auf derselben Höhe wie Oz angebracht. Die Erdung erfolgte über eine auf der Stirn angebrachte Elektrode. Die Positionierung der Elektroden ist in den Abbildungen 4.2. und 4.3. illustriert. Nachdem man die Elektroden auf dem Kopf positioniert hatte, wurde der elektrische Widerstand jeder einzelnen Elektrode gegen die Referenzelektrode überprüft. Lag dieser über der oben genannten Grenze von 5 k Ω musste das betreffende Kopfareal erneut gereinigt und die betreffende Elektrode neu platziert werden. Da jedes eingehende Signal separat gespeichert wurde, war es möglich im Anschluss die Laplace-Ableitung nach folgender Formel zu berechnen: $2Oz - (RO + LO)$.

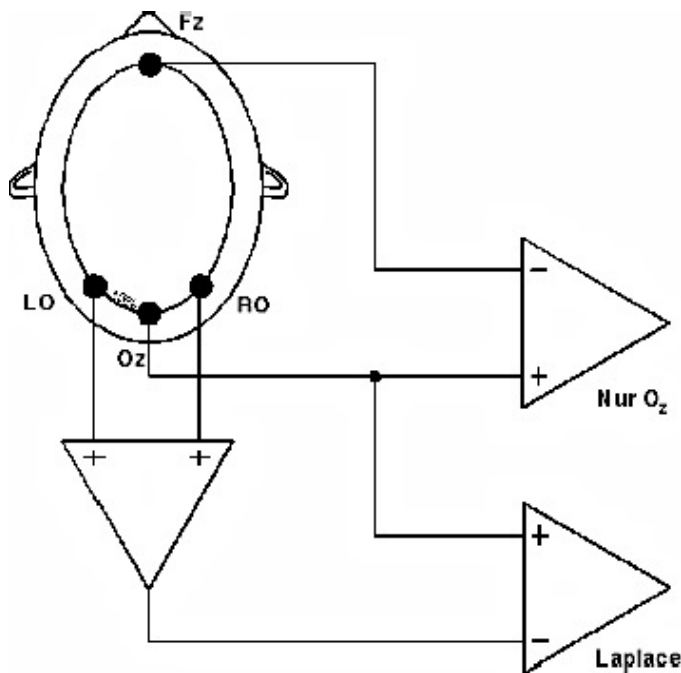


Abbildung 4.3.: Platzierung der Elektroden: Ableitung der Summenpotentiale über Oz und RO/LO relativ zur Referenz Fz. Um die Oz-Ableitung zu erhalten, wurde nur der Oz-Kanal verwendet. Parallel dazu wurde die Laplace-Ableitung offline berechnet (Summenpotentiale von Oz, RO und LO gehen in die Berechnung ein): $2Oz-(RO+LO)$ (modifiziert nach Wolf, 2007).

4.2.3.2. VERSUCHSANORDNUNG

Der Proband saß in einem Betrachtungsabstand von 57 cm vom Monitor, auf dem der Reiz dargestellt wurde, entfernt. Der Bildschirm hatte eine Höhe von 29,3 cm und eine Breite von 39,5 cm, was in 57 cm Abstand einer Größe von $28,8^\circ \times 38,2^\circ$ Sehwinkel entspricht. Der Versuchsaufbau ist schematisch in Abbildung 4.4. gezeigt. Die Messungen wurden monokular durchgeführt. Normalprobanden wurden, identisch zur subjektiven Visusmessung, mit einer Folie vernebelt. Die Patienten wurden analog zur subjektiven Visusmessung ohne Verneblung gemessen. Der Kopf wurde mit Hilfe einer Kinnstütze positioniert, um unnötige Kopfbewegungen zu vermeiden und den Betrachtungsabstand konstant zu halten. Die Probanden wurden angewiesen ein zentrales Fixationskreuz zu fixieren. Zeitweise blinkten im Bereich dieses Fixationskreuzes Ziffern auf, die die Probanden vorlesen sollten. Auf diese Weise sollte die Konzentration der Probanden sichergestellt werden. Aufgrund des sehr stark beeinträchtigten Visus, war dies häufig nicht möglich. In diesem Fall bestand dann die Aufgabe lediglich darin, die Monitormitte zu fixieren und Bescheid zu geben, wenn ein durch die Visusminderung nicht identifizierbares Symbol im Fixationskreuz auftauchte. Damit bei der relativ monotonen Messmethode die Konzentration des Probanden erhalten blieb und um daraus resultierende Alphawellenaktivitäten zu verhindern, wurde während der Messungen leise Musik abgespielt. Die Reizpräsentation und VEP-Messung wurde mit dem Programm „Freiburg Evoked Potentials -EP2000“ (Bach, 2005) auf einem Macintosh-Computer ausgeführt. Die Reizgenerierung und –aufzeichnung liefen simultan ab. Dabei erfolgte die Reizpräsentation

über einen separaten Reizmonitor (CRT-Monitor; FIMI MD0709BRM), während die Messung auf einem weiteren Monitor gesteuert und überprüft wurde.

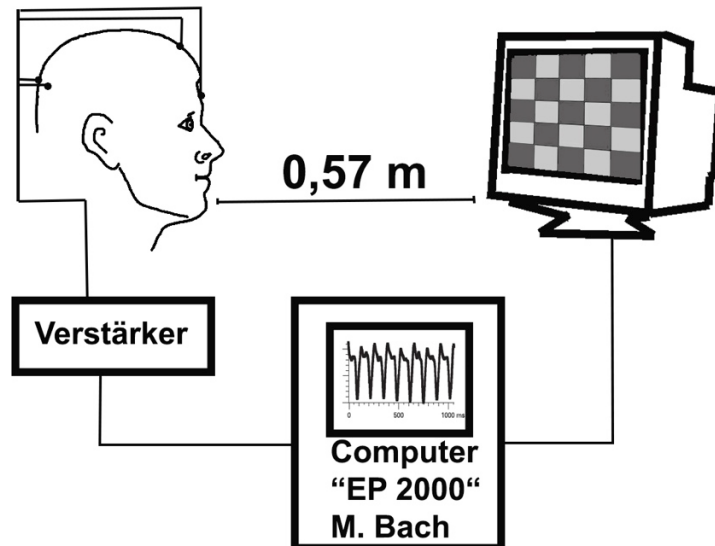


Abbildung 4.4.: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung: Der Proband sitzt dem Monitor, auf dem der Schachbrettmusterreiz gezeigt wird, in einem Abstand von 57 cm gegenüber. Die VEPs werden kontinuierlich abgeleitet, verstärkt und über das Computerprogramm „EP2000“ ausgewertet.

4.2.3.3. REIZGEBUNG

Den Probanden bzw. Patienten wurden auf dem Monitor Onset/Offset-Mode-Schachbrettmusterreize mit einer Frequenz von 7,5 Hz dargeboten. Die mittlere Monitorhelligkeit betrug 63 cd/m^2 und der Kontrast nach Michelson wurde auf 40% eingestellt.

Definition des Michelson-Kontrasts:

(4)

$$K = \frac{L_{max} - L_{min}}{L_{max} + L_{min}} \cdot 100\%$$

Hierbei definiert K den Kontrast und L entspricht der Leuchtdichte (Odom et al., 2009).

Durch den geringen Reizkontrast wird die Benutzung extremer Reizhelligkeitswerte vermieden, die bei Kalibrierungsungenauigkeiten zu Helligkeitssprüngen bei dem Wechsel zwischen Grau und Muster führen können. Die Benutzung geringer Reizkontraste ist daher eine Sicherheitsmaßnahme, um solche Darstellungsartefakte weitestgehend auszuschließen. Dies ist

möglich, da trotz des daher relativ geringen Kontrasts vergleichsweise große Amplituden in den VEP-Messungen erhalten werden. Der Schachbrettmusterreiz wurde mit acht verschiedenen Karogrößen in gleichmäßigen, aufsteigenden, logarithmischen Schritten dargeboten. Das Reizprogramm „EP2000“ (Bach, 2005) wurde in Kooperation mit Professor Bach für dieses Projekt um die Reizdefinition „Acuity 3“ für den Sehschwachen-Bereich erweitert. Dabei war die Darstellung des Schachbrettmusterreizes mit acht verschiedenen Karogrößen in gleichmäßigen, aufsteigenden, logarithmischen Schritten mit folgenden Karogrößen vorgesehen [Grad Sehwinkel]: **0,52° / 0,79° / 1,18° / 1,79° / 2,66° / 3,97° / 5,98° / 8,95°**. Eine spätere Prüfung des Reizprogrammes ergab, dass die Karogrößen für alle Visus-VEP Messungen um 11,5% größer als angenommen dargestellt wurden. Für Acuity 3 wurden also tatsächlich folgende Karogrößen dargestellt (KG_dargestellt): **0,58° / 0,88° / 1,32° / 2,00° / 2,97° / 4,43° / 6,67° / 9,98°**. Da dieser systematische Fehler auch die vorangegangene Arbeit von Bach et al. (2008) betraf, wurden die Karogrößen in der vorliegenden Arbeit nicht korrigiert, um den in Bach et al. (2008) bestimmten Umrechnungsfaktor von Ortsfrequenz zu Sehschärfe (s. Abschnitt 4.2.3.5.) weiterhin anwenden zu können. Daher ist bei der Betrachtung der Reizparameter dieser Arbeit zu beachten, dass die obigen „KG_dargestellt“ die tatsächlichen Reizgrößen angibt. Im Laufe der Arbeit wurde eine neunte Karogröße eingeführt, die jedoch nicht in den Auswertungsalgorithmus einbezogen wurde, sondern nur der Überprüfung diente, ob ungewollt signifikante Antworten bei einer sehr kleinen Karogröße durch Flimmerartefakte hervorgerufen wurden. Die Karogröße für diesen „Artefaktcheck“ betrug 0,087° und wurde somit so klein gewählt, dass für Teilnehmer mit einem Visus im Sehschwachenbereich keine durch das Reizmuster bedingte Antworten zu erwarten waren. Sollten dennoch Antworten auftreten, so würden sie ein Flimmerartefakt anzeigen.

Die Steady-State-Stimulation bestand aus einem Onset-Reiz, der 40 ms gezeigt wurde und einer Offset-Phase, die 93 ms andauerte. Dieser Wechsel zwischen Onset- und Offset-Phase wurde in jedem Zyklus für jede Karogröße achtmal wiederholt, bevor die nächst größeren Karos ebenfalls für acht Wiederholungen gezeigt wurden, bis die größten Karogrößen erreicht waren. Am Ende der Darstellung der größten Karos begann der Zyklus wieder bei der kleinsten Karogröße. Insgesamt wurde dieser Zyklus sechsmal durchlaufen. Durchläufe mit Artefakten, die insbesondere durch Augenbewegungen oder Blinzeln zustande kamen, wurden über ein Schwellenkriterium erkannt, verworfen und wiederholt. Dieses Schwellenkriterium lag in der Regel bei 70 μ V, sodass Potentialschwankungen oberhalb dieser Grenze als Artefakte gewertet wurden. Individuell konnte diese Artefaktschwelle auch nach oben bis maximal 130 μ V korrigiert werden, wenn bei der Untersuchung auffiel, dass offensichtlich regelhafte Potentiale als Artefakte erkannt wurden. Der Zyklus verlängerte sich bei herausgefilterten Artefakten

jeweils um eine Reizdarbietung. Um die Messzeit möglichst kurz zu halten, wurden die Probanden bzw. Patienten vor dem Experiment gebeten, möglichst nur so viel zu blinzeln wie es unbedingt nötig war und das Reden zu unterlassen. Eine durchschnittliche Messung dauerte circa acht Minuten. Es wurden jeweils zwei solche Messungen pro Teilnehmer in einer Sitzung zur Prüfung der Reproduzierbarkeit und späteren Mittelwertbildung durchgeführt.

4.2.3.4. SIGNALVERSTÄRKUNG UND -AUFZEICHNUNG

Die Elektroden wurden wie unter Punkt 2.3.1. beschrieben, angebracht. Die abgeleiteten Signale wurden mit Hilfe eines Verstärkers (GRASS Model 15LT Physiodata Amplifier System) 50000-fach verstärkt. Alle eingehenden Signale wurden bandpass-gefiltert (1 bis 100 Hz) aufgezeichnet. So konnten niederfrequente und hochfrequente Potentialschwankungen herausgefiltert werden. Wie oben beschrieben, wurden die Reize durch das Computerprogramm EP2000 gezeigt und die abgeleiteten Signale aufgezeichnet. Hierbei wurden während der Reizdarbietung die abgeleiteten Potentiale direkt auf einem anderen Monitor dargestellt. Die Mittelung der Ergebnisse sowie die Darstellung der Fourier-Analyse wurden ebenfalls direkt online dargestellt. Zur Aufzeichnung und Datenverarbeitung wurde das Programm „EP2000“ (Bach, 2005) verwendet. Es ermöglichte die Aufnahme der Signale aus den drei Kanälen, die automatische Speicherung der gemittelten VEP-Daten auf der Festplatte nach jeder Messung sowie die simultane Analyse. Die Daten der einzelnen Kanäle und Messwiederholungen speicherte das Programm getrennt für die offline-Auswertung ab.

4.2.3.5. DATENANALYSE

Die aufgenommenen Daten durchliefen gleichzeitig zur Aufzeichnung die Fourier-Analyse. Sie dient dem Zweck, das Frequenzspektrum der eingehenden Signale in seinen Einzelfrequenzen zu bestimmen (Weber & Ulrich, 2012). So war es möglich, die Amplitude für die Grundfrequenz des Reizes von 7,5 Hz objektiv zu bestimmen. Zur Berechnung der Signifikanz der Antwort wurden in die Berechnung die Amplituden der nächst höheren und der nächst niedrigeren Nachbarfrequenz in die Berechnung mit einbezogen. Als Grundlage für diese Statistik dienten die Ergebnisse von Norcia et al. (1989) und Meigen und Bach (1999).

Um von den abgeleiteten VEP auf einen Visus schließen zu können, wurde vom Computerprogramm EP2000 (Bach, 2005) ein fester Algorithmus angewendet. Diesen kann man sich anhand der folgenden sieben Schritte und der Beispieldarstellung in Abbildung 4.5. vergegenwärtigen, zusätzlich ist er in Abbildung 4.6. als Flussdiagramm dargestellt:

1. Auftragen der Amplitude der Einzelmessung gegen den Logarithmus der jeweiligen Ortsfrequenz
2. Beginnen auf der rechten Seite der Grafik (bei hoher Raumfrequenz),
3. in der Grafik nach links gehen und die erste signifikante Reizantwort aufsuchen. Wenn es keine signifikanten Antworten gibt, handelt es sich um eine Fehlmessung.
4. Einen Schritt zurück (zur höheren Raumfrequenz) gehen - diesen Wert als obere Grenze für die Regression in Schritt sieben merken.
5. Nach links gehen bis die Amplitude abnimmt oder es keine weiteren Messpunkte gibt.
6. Einen Schritt zurück gehen (außer, man ist an der niedrigsten Raumfrequenz angekommen), diesen Wert als untere Grenze der Regression merken.
7. Eine lineare Regression auf null erstellen; man erhält SF_0 (Bach et al. 2008)

Um von der ermittelten SF_0 auf den Visus zu schließen, muss SF_0 durch 17,6 geteilt werden. Dieser Faktor ist dimensionslos, sodass die resultierende Einheit $1/^\circ$ beträgt. Drückt man das Ergebnis in Bogenminuten aus, erhält man den Dezimalvisus (Bach et al. 2008).

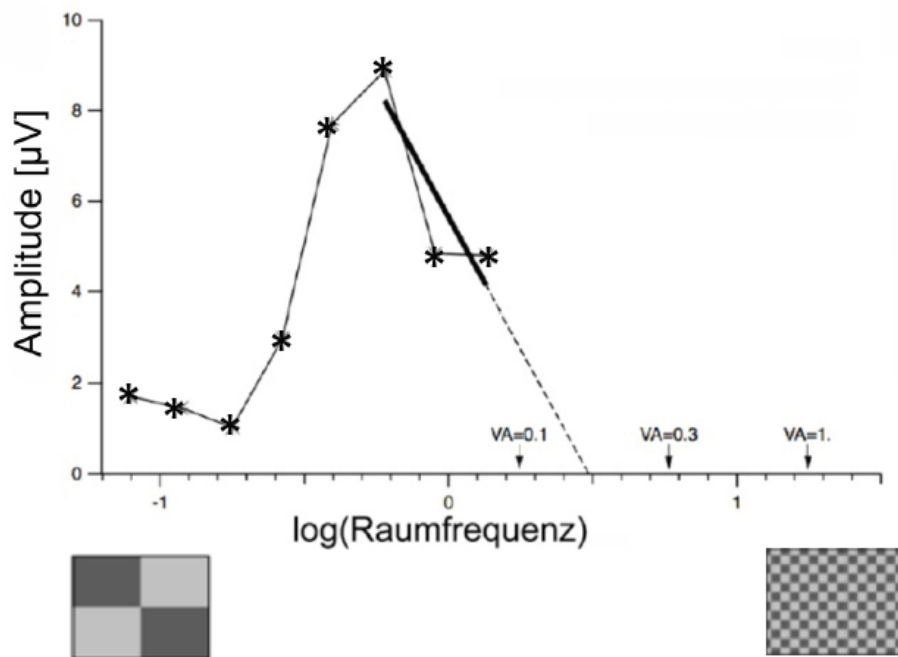


Abbildung 4.5.: Beispiel-Auswertungskurve zur Bestimmung des dezimalen, objektiven VEP-Visus:
 * signifikante Messpunkte, x-Achse: logarithmierte Raumfrequenz der Karogrößen (links große Karos, rechts kleine Karos), y-Achse: Amplitude in μV

Die aufgezeichneten Daten wurden offline mit dem Programm Igor Pro 6.31 (WaveMetrics Inc. 2013, Lake Oswego, OR, USA) ausgewertet. Das Programm ist neben der Ausführung des oben beschriebenen Algorithmus in der Lage, aus zwei Einzelmessungen in der Auswertung einen Mittelwert zu berechnen. Dies geschieht jedoch nicht über die Mittelung der in jeder Einzelmessung erhobenen Visus-Werte. Der VEP-Visus-Mittelwert wird ermittelt, indem für jeden einzelnen Messpunkt, also für jede einzelne Karogröße bzw. Ortsfrequenz, ein Mittelwert aus den Antworten bestimmt wird. So entsteht eine neue Auswertungskurve, die sich aus den gemittelten Amplitudenantworten ergibt. Auf diese Weise ist es möglich, dass, obwohl nur eine von zwei Einzelmessungen einen VEP-Visus ergeben hat, trotzdem in der Mittelwert-Auswertung ein Visus bestimmt werden kann. Dies passiert, wenn beispielsweise ein Datenpunkt, der in der Einzelmessung nicht als signifikant gewertet wurde, nun durch die Mittelung mit der zweiten Einzelmessung signifikant ist (siehe Punkt 5.3.).

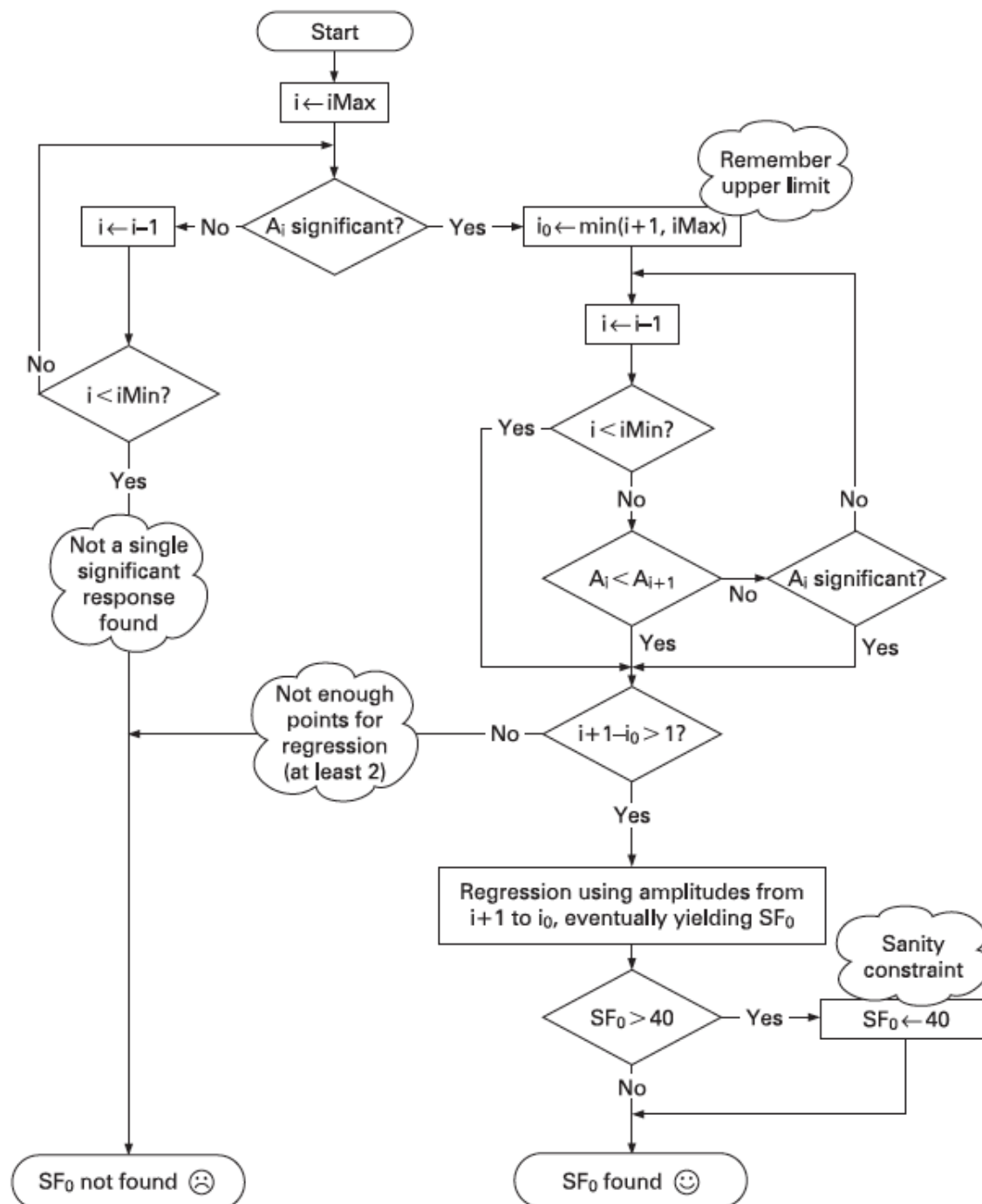


Abbildung 4.6.: Flussdiagramm des heuristischen Auswertungsalgorithmus: Es wurden Standard-Flussdiagramm-Symbole verwendet. Als „Wolke“ werden Kommentare gekennzeichnet. Der Index i zählt die Antwort-Amplituden A_i bei den unterschiedlichen Raumfrequenzen (SF) von $i = i_{\text{Min}}$ (kleinste SF) bis $i = i_{\text{Max}}$ (höchste SF). Unter zwei Bedingungen ist das Ergebnis „SF0 not found“ („keine SF0 ermittelbar“): (1) wenn es keinen einzigen Signifikanten Messpunkt gibt (linker Ast) und (2) wenn es nur einen isolierten, signifikanten Messpunkt gibt (modifiziert nach Bach et al., 2008).

4.3. EXPERIMENT III: WIEDERHOLUNGSMESSUNGEN

Um zu überprüfen, ob Helligkeitssprünge die Visus-VEP Messungen beeinflussen, wurden bei fünf Patienten Wiederholungsmessungen durchgeführt. Hierzu wurde bei diesen Patienten und allen folgenden (n=3 Wiederholungsmessungen, n=3 Patienten mit Artefaktcheck) eine neunte Karogröße von $0,0873^\circ$ eingeführt. Bei dieser Karogröße sind bei Patienten mit einem Visus im Sehschwachenbereich keine Muster-bedingten Antworten zu erwarten (s. Abschnitt 4.2.3.3. Reizgebung). Auftretenden Antworten würden also auf ein Helligkeitsartefakt hinweisen. Im Kapitel 5.5. werden die Hintergründe zu dieser Änderung der Vorgehensweise weiter erläutert.

4.4. STATISTIK

4.4.1. ALLGEMEINE STATISTIK

In dieser Dissertation mussten regelmäßig statistische Parameter bestimmt werden. Diese wurden automatisiert mit dem Programm Igor Pro 6.31 (WaveMetrics Inc., 2013) ermittelt. In die Berechnungen gingen der Mittelwert, die Standardabweichung, der Variationskoeffizient sowie der Determinationskoeffizient ein. Die Mittelung von Visuswerten erfolgte grundsätzlich logarithmiert, wie in Abschnitt 2.2.2. beschrieben. Die Formel hierfür lautet:

(5)

$$\bar{x}_n = 10^{\left(\frac{\log_{10} x_1 + \log_{10} x_2 + \log_{10} x_3 + \dots + \log_{10} x_n}{n}\right)}$$

Der Variationskoeffizient als relatives Streuungsmaß ergibt sich aus dem Quotienten von Standardabweichung und Mittelwert:

(6)

$$v = \frac{s}{\bar{x}_n}$$

Im Falle der Berechnung des Variationskoeffizienten für Visuswerte, werden die logarithmierten Daten verwendet.

(7)

$$v = \frac{\log(s)}{\log(\bar{x}_n)}$$

Das Bestimmtheitsmaß oder auch Determinationskoeffizient (R^2) bewertet die Anpassungsgüte einer Regressionsgeraden an einen bestimmten Datensatz (Cramer & Kamps, 2014). Es wurde automatisiert mit dem oben genannten Computerprogramm bei der Bestimmung der Regression berechnet. Der Korrelationskoeffizient gibt an, ob ein positiver oder negativer Zusammenhang (Werte zwischen -1,0 und +1,0) besteht. Der p-Wert einer Korrelation gibt an, ob es sich bei diesem Zusammenhang um einen signifikanten Zusammenhang handelt. Die Berechnung des p-Wertes erfolgte ebenfalls automatisiert.

4.4.2. BONFERRONI-KORREKTUR

Im Auswertungsalgorithmus wird für die VEP-Visusberechnung für jeden Messpunkt ein T-Test durchgeführt wird, mit der Signifikanzschwelle von $p < 0,05$. Um den Einfluss der Problematik des multiplen Testens zu prüfen, wurden die Analysen zusätzlich für andere Signifikanzschwellen durchgeführt (Kapitel 5.6). Die hierbei verwendete Bonferroni-Methode ist eine Korrektur, die dann angewendet werden kann, wenn in einem Experiment mehrere statistische Tests durchgeführt werden. Während ein festgelegter α -Wert für einen einzelnen Test ausreichend ist, ist er dies nicht zwangsläufig für die Summe aller in einem Experiment durchgeführten Tests. Deshalb muss der α -Wert für die Anzahl an durchgeführten Tests nach unten korrigiert werden (Xu, 2013). Die Berechnung des neuen Signifikanzniveaus (α) erfolgt in unserem Experiment bei einem p-Wert von 0,05 (β) für jeden einzelnen Test und insgesamt acht Tests (k) pro Experiment (acht gezeigte Karogrößen) nach folgender Formel:

(8)

$$\alpha = \frac{\beta}{k} = \frac{0,05}{8} = 0,00625$$

5. ERGEBNISSE

Im folgenden Abschnitt wird zunächst ein kurzer Überblick über die Charakteristika der Studienteilnehmer gegeben. Nachfolgend werden die Ergebnisse der subjektiven und objektiven Visusbestimmungen (a) bei vernebelten Normalprobanden und (b) bei Patienten mit reduziertem Visus dargestellt, ihre Reproduzierbarkeit überprüft und ein Vergleich mit vorausgegangenen Arbeiten durchgeführt. Abschließend wird eine Zusatzanalyse mit anderen statistischen Kriterien vorgestellt - zur Prüfung des Effektes kleiner Veränderungen im Auswertungsalgorithmus auf die Zuverlässigkeit der Ergebnisse. Zur besseren Übersicht sind alle Studienteilnehmer mit einer laufenden Nummer gekennzeichnet, hierbei wurden Normalprobanden mit „N“ und Patienten mit „P“ gekennzeichnet.

5.1. CHARAKTERISTIKA DER STUDIENTEILNEHMER

5.1.1. NORMALPROBANDEN

Bei allen Normalprobanden wurde in einem Vorexperiment der normale, bestkorrigierte Visus bestimmt, um zu prüfen, ob es sich bei den Versuchsteilnehmern um ophthalmologische Gesunde handelte. Insgesamt wurde bei 22 Probanden im Alter zwischen 20 und 36 Jahren (Median: 25,5) mit dem Freiburger Visustest der subjektive Visus ermittelt. Untersucht wurden insgesamt 13 weibliche und neun männliche Probanden. Der Visus der untersuchten Augen (es wurde stets das bessere Auge untersucht) lag zwischen 0,9 und 1,9 (Median: 1,35). Die einzelnen Ergebnisse dieser Messungen sowie weitere Charakteristika der Normalprobanden sind der Tabelle 5.1. zu entnehmen.

lfd. Nr.	G	A	Visus RA	Visus LA
N1	w	25	1,1	1,0
N2	m	25	1,5	1,0
N3	w	26	1,5	1,6
N4	w	23	1,4	1,8
N5	w	36	1,1	1,8
N6	w	26	1,3	1,2
N7	m	25	1,6	1,1
N8	w	29	1,5	1,5
N9	m	28	1,1	1,3
N10	w	20	1,3	0,6
N11	m	28	1,4	1,6
N12	w	32	1,5	1,2
N13	m	36	1,2	1,3
N14	m	28	1,4	1,0
N15	w	33	1,1	0,9
N16	m	25	0,7	1,1
N17	w	26	1,1	1,0
N18	m	25	1,0	0,8
N19	w	23	1,0	1,5
N20	m	22	0,9	1,9
N21	w	25	1,2	1,3
N22	w	24	1,0	0,7

Tabelle 5.1.: Charakteristika der Normalprobanden:

Legende: G: Geschlecht; A: Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung; RA: rechtes Auge; LA: linkes Auge; in weiteren Experimenten wurde stets dasselbe, vorher festgelegte Auge untersucht (fett gedruckt).

5.1.2. PATIENTEN

In Tabelle 5.2. sind Alter und Geschlecht sowie die ophthalmologische Diagnose der Patienten dargestellt. Ebenfalls angegeben ist, ob bei dem betreffenden Patienten eine Medientrübung vorlag und ob bereits eine Katarakt-Operation mit folgender Pseudophakie durchgeführt wurde. Eine Medientrübung war bei sechs der 21 Patienten der Fall, die Ursache war in allen Fällen eine Katarakt. Andere Medien, wie Hornhaut oder Glaskörper waren bei keinem Patienten eingetrübt. Der Visus lag zwischen 0,002 und 0,36 (Median: 0,07).

Idf. Nr.	G	A	Visus	Auge	Diagnose	Medien-trübung	Pseudo-phakie
P1	m	71	0,02	LA	AMD	-	-
P2	m	70	0,13	RA	AMD	+	-
P3	m	75	0,14	RA	AMD	-	-
P4	m	70	0,14	RA	AMD	-	-
P5	w	75	0,26	RA	AMD	-	-
P6	m	76	0,08	LA	AMD	-	-
P7	w	77	0,15	LA	AMD	+	-
P8	w	78	0,002	LA	Juhnus-Kuhnt-Makulopathie	-	-
P9	w	67	0,16	LA	Chloroquin-Nebenwirkungen	+	-
P10	w	86	0,02	RA	Glaucoma chronicum simplex	-	+
P11	m	68	0,09	LA	Myopia magna	+	-
P12	w	59	0,06	RA	Myopia magna	-	-
P13	w	49	0,01	RA	Myopia magna, Staphyloma posticum	+	-
P14	m	87	0,06	RA	Retrobulbär-tumor	+	-
P15	w	73	0,01	RA	Z.n. AION	-	-
P16	m	75	0,36	LA	Z.n. PION	-	+
P17	w	71	0,23	RA	Z.n. PION	-	-
P18	w	48	0,02	RA	Stäbchen-Zapfen-Dystrophie	-	-
P19	w	57	0,04	LA	Opticusschaden unkl. Genese	-	-
P20	m	53	0,07	RA	Z.n. traumat. Ablatio retinae	-	-
P21	w	28	0,012	LA	Retinopathia pigmentosa	-	-

Tabelle 5.2.: Patienten-Charakteristika: Dargestellt sind Geschlecht (G), Alter (A), der gemittelte Visus (Visus), das untersuchte Auge (Auge, rechts – RA, links – LA) die ophthalmologische Diagnose, sowie das Vorliegen einer Medien-trübung und/oder einer Pseudophakie (vorhanden +, nicht vorhanden -)

5.2. VOREXPERIMENT: SUBJEKTIVE VISUSBESTIMMUNG

Zur späteren Validierung des VEP-Visus wurde zunächst ein subjektiver Referenz-Visus erhoben. Hierzu wurde ein etabliertes Verfahren verwendet, mit dem automatisiert der subjektive Visus bestimmt werden kann: der Freiburger Visustest (FrACT), Bach et al. (2005), siehe 4.2.2. Dabei wurde zunächst die Reproduzierbarkeit dieses subjektiven Verfahrens überprüft.

5.2.1. REPRODUZIERBARKEIT BEI NORMALPROBANDEN

Die subjektive Visusbestimmung erfolgte bei vernebelten Normalprobanden jeweils zweimal in derselben Sitzung. Hierbei ergab sich ein Gesamt-Visusmittelwert von 0,009 (+0,0001 / - 0,0005) sowie ein mittlerer Variationskoeffizient über alle 22 Normalprobanden von 0,7 % ($m = 1,8\%$; $Q1 = 1,4\%$; $Q3 = 2,7\%$). In Abbildung 5.1. ist jeweils die erste FrACT-Messung gegen die zweite FrACT-Messung aufgetragen. Zusätzlich dargestellt sind auch zwei FrACT-Messungen von zwei unvernebelten Probanden, um zu zeigen, dass die subjektive Visusbestimmung auch in höheren Visusbereichen gut reproduzierbare Ergebnisse liefern kann, obgleich dieser Bereich nicht relevant für die vorliegende Dissertation ist. In Tabelle 5.3. sind die mit dem Freiburger Visustest erhobenen, subjektiven Visuswerte der vernebelten Normalprobanden aufgeführt.

lfd. Nr.	1. FrACT	2. FrACT	MW-FrACT	CV in %
N1	0,011	0,010	0,010	1,5
N2	0,012	0,012	0,012	0,0
N3	0,009	0,008	0,008	1,7
N4	0,011	0,009	0,010	3,1
N5	0,011	0,008	0,009	4,8
N6	0,008	0,007	0,007	1,9
N7	0,008	0,008	0,008	0,0
N8	0,007	0,007	0,007	0,0
N9	0,011	0,007	0,009	6,7
N10	0,008	0,007	0,008	1,9
N11	0,008	0,009	0,009	1,7
N12	0,008	0,009	0,008	1,7
N13	0,013	0,011	0,012	2,7
N14	0,009	0,012	0,010	4,5
N15	0,012	0,011	0,011	1,4
N16	0,008	0,008	0,008	0,0
N17	0,008	0,007	0,007	1,9
N18	0,007	0,008	0,007	1,9
N19	0,008	0,012	0,010	6,2
N20	0,008	0,008	0,008	0,0
N21	0,009	0,008	0,009	1,7
N22	0,008	0,007	0,007	1,9
MW	0,009	0,009	0,009	0,7
SD			+0,0001 -0,0005	m = 1,8 Q1 = 1,4 Q3 = 2,7

Tabelle 5.3.: Ergebnisse aus der subjektiven Visusbestimmung mit dem Freiburger Visustest bei 22 vernebelten Probanden: Dargestellt sind die jeweils erste Messung (1.FrACT), die zweite Messung (2. FrACT), sowie die gerundeten Mittelwerte aus beiden Messungen (MW-FrACT), CV gibt den Variationskoeffizienten in % an, SD beschreibt die Standardabweichung.

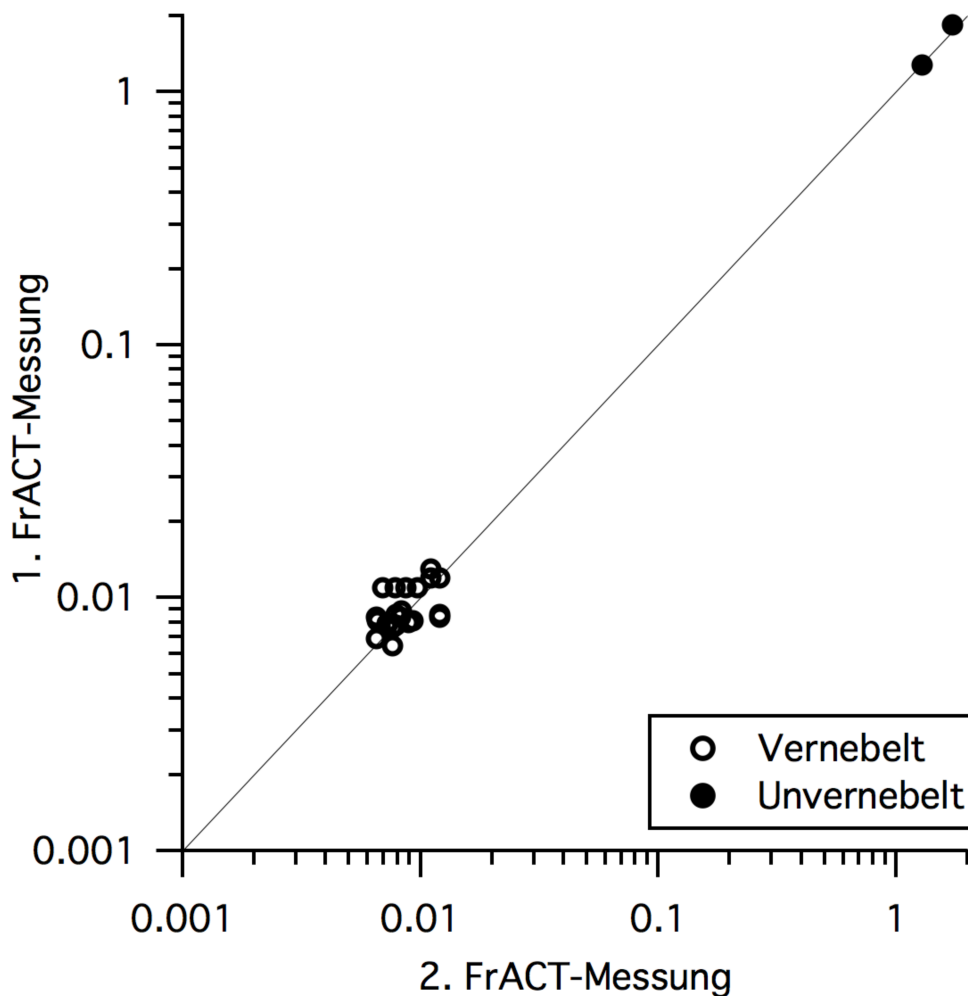


Abbildung 5.1.: Reproduzierbarkeit der Visuswerte im Freiburger Visustest bei Normalprobanden: Aufgetragen sind die Werte zweier Messungen derselben Sitzung der Bestimmung des subjektiven Dezimalvisus für 22 vernebelte Probanden und zwei unvernebelte Probanden. Der Mittelwert beträgt für die Gruppe der vernebelten Normalprobanden 0,009 (+0,0001 / -0,0005), der mittlere Variationskoeffizient (exklusive der zwei unvernebelten Probandenmessungen) beträgt 0,7% ±1,9%, $R^2 = 0,51$.

5.2.2. REPRODUZIERBARKEIT BEI PATIENTEN

Die subjektive Visusbestimmung erfolgte bei den ophthalmologischen Patienten jeweils viermal in derselben Sitzung. Hierbei ergab sich ein Gesamt-Visusmittelwert von 0,056 (+0,16 / -0,04) sowie ein mittlerer Variationskoeffizient über alle 21 Patienten von 6,7% ($m = 5,8\%$; $Q1 = 3,9\%$; $Q3 = 9,0\%$). Auch bei den Patientenmessungen wurde stets die erste gegen die zweite Messung von insgesamt vier Einzelmessungen grafisch in Abbildung 5.2. aufgetragen. Die exakten Messdaten sind Tabelle 5.4. zu entnehmen.

lfd. Nr.	1. FrACT	2. FrACT2	3. FrACT	4. FrACT	MW FrACT	CV in %
P1	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,00
P2	0,18	0,21	0,07	0,12	0,13	24,37
P3	0,13	0,16	0,16	0,13	0,14	6,19
P4	0,13	0,15	0,13	0,16	0,14	5,36
P5	0,27	0,29	0,22	0,26	0,26	8,66
P6	0,10	0,09	0,09	0,06	0,08	9,09
P7	0,14	0,15	0,16	0,14	0,15	3,35
P8	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,00
P9	0,19	0,17	0,15	0,13	0,16	8,87
P10	0,02	0,02	*	*	0,02	0,00
P11	0,10	0,09	0,08	0,10	0,09	4,46
P12	0,05	0,07	0,05	0,05	0,06	5,78
P13	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	9,40
P14	0,05	0,05	0,07	0,05	0,06	5,78
P15	0,02	0,01	0,01	0,02	0,01	9,40
P16	0,34	0,38	0,40	0,34	0,36	8,09
P17	0,20	0,32	0,19	0,23	0,23	15,96
P18	0,02	0,02	0,02	0,03	0,02	5,32
P19	0,04	0,06	0,04	0,04	0,04	6,50
P20	0,06	0,07	0,06	0,08	0,07	5,13
P21	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00
MW	0,056	0,059	0,053	0,056	0,056	6,7
SD					+ 0,16 -0,04	m = 5,8 Q1 = 3,9 Q3 = 9,0

Tabelle 5.4.: Übersicht über die Messdaten der subjektiven Visusbestimmung bei Patienten: 1. bis 4. Einzelmessung (1.-4. FrACT) und gemittelter Visus (FrACT-MW), CV gibt den Variationskoeffizienten in % an, SD stellt die Standardabweichung dar. Mit * markiert wurden zwei Messungen, auf die aus organisatorischen Gründen verzichtet werden musste.

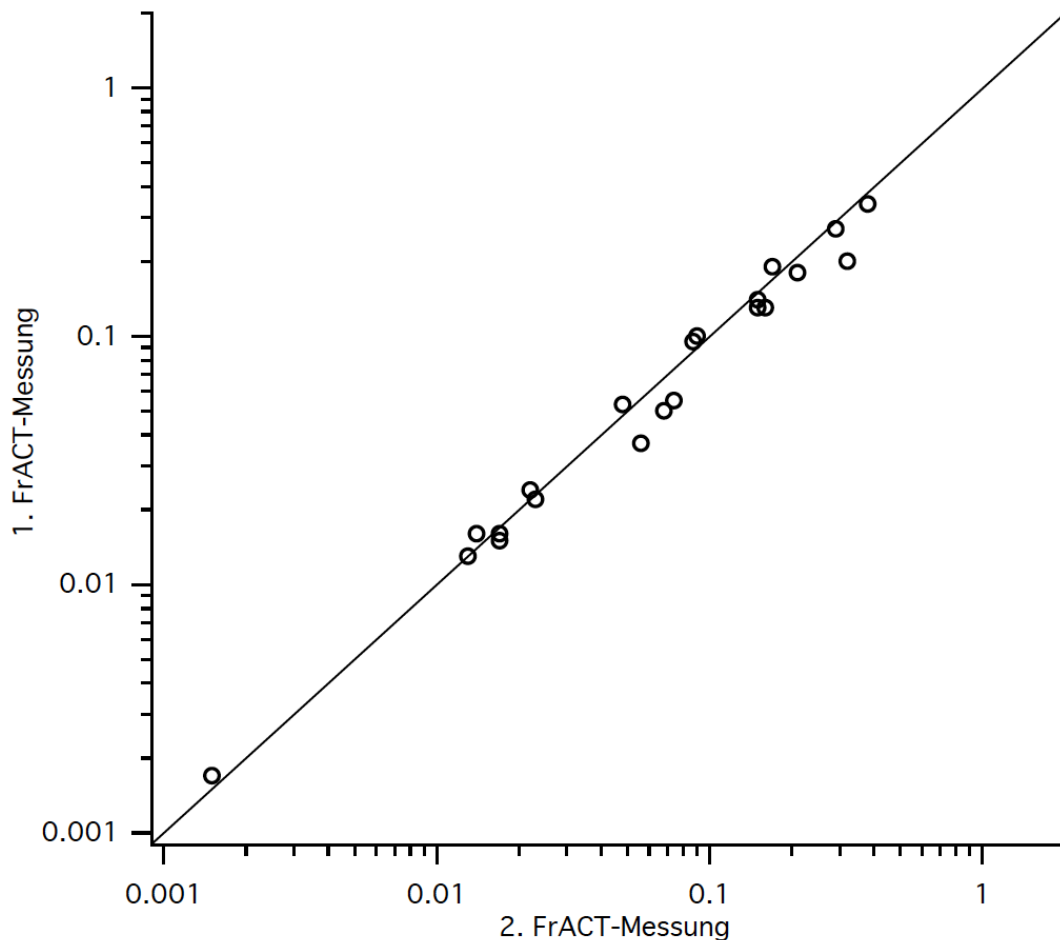


Abbildung 5.2.: Reproduzierbarkeit der Visuswerte im Freiburger Visustest bei Patienten:
 Aufgetragen sind die Werte zweier Messungen derselben Sitzung der Bestimmung des subjektiven Dezimalvisus für 21 Patienten. Der Mittelwert beträgt 0,056 (+0,16 / -0,04); der mittlere Variationskoeffizient liegt bei 6,7% \pm 5,6%, $R^2 = 0,973$.

5.3. EXPERIMENTE I + II: OBJEKTIVE VISUSBESTIMMUNG

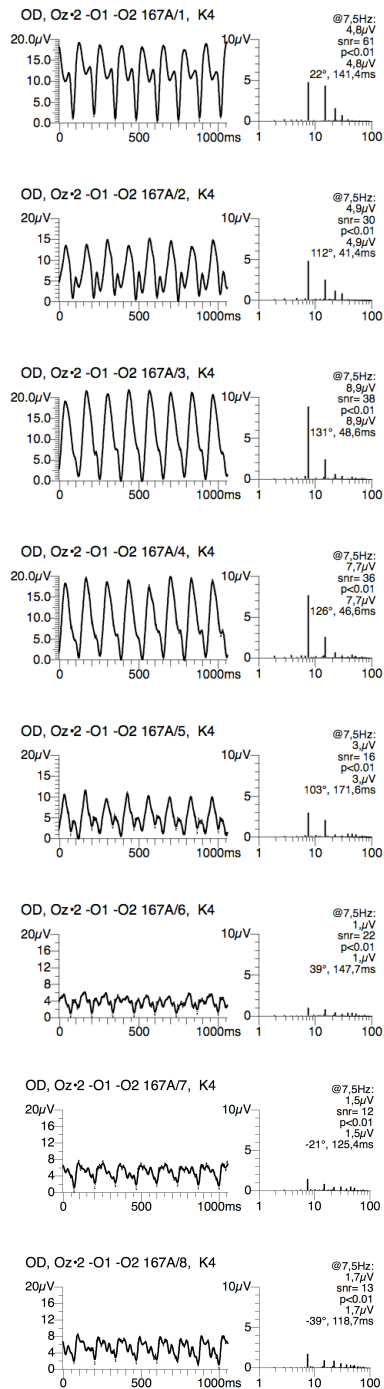
Die objektive Visusbestimmung bei Normalprobanden und Patienten erfolgte wie im Abschnitt 4.2.3. beschrieben, mit visuell evozierten Potentialen, dem Vorgehen von Bach et al. (2008) folgend. Auch für die Bestimmung des objektiven Visus wurde die Reproduzierbarkeit untersucht. Es musste überprüft werden, ob die Methode reproduzierbare Ergebnisse erbringt. Insbesondere für eine mögliche Anwendung im klinischen Alltag ist es wichtig zu wissen, ob die Methode valide Ergebnisse liefert, da im klinischen Prozess keine Kapazitäten für Mehrfachmessungen zur Verfügung stehen. Die VEP-basierten Messungen wurden in jeder Sitzung aus Zeitgründen und zur Optimierung der Mitarbeit nur zweimal durchgeführt.

5.3.1. ZWEI BEISPIELE

Zum besseren Verständnis wird an dieser Stelle beispielhaft das Ergebnis zweier typischer VEP-Messungen von Patienten mit unterschiedlichem Visus dargestellt und erläutert. Im ersten Beispiel (a) handelt es sich um einen Patienten (P7) mit einem subjektiven Visus von 0,15, im zweiten Beispiel (b) um einen Patienten (P21) mit einem subjektiven Visus von 0,01.

In Abbildung 5.3. sind zunächst für beide Patienten die Summenantworten der acht verschiedenen Karogrößen über einen Zeitraum von einer Sekunde mit 7,5 Reizwiederholungen pro Sekunde, sprich 7,5 Hz dargestellt (links im Bild). Die Reizantwort bei der kleinsten Karogröße steht oben, gefolgt von den Reizantworten der nächst größeren Karogrößen in größer werdender Reihenfolge, endend mit der Reizantwort für die größten Karos. Für jedes Beispiel ebenfalls angegeben (jeweils rechts im Bild) ist die Fourier-Analyse, die unter anderem die Amplitude der VEP-Antwort bei der Reizfrequenz von 7,5 Hz hervorhebt. Das schlussendliche Ergebnis in Form des VEP-Visus wird maßgeblich davon beeinflusst, ob die Amplitude bei der Reizantwort signifikant war. Der zu jeder Amplitude gehörige p-Wert ist daher ebenfalls der jeweiligen Abbildung zu entnehmen. Die Signifikanzschwelle lag bei p-Wert von $\leq 0,05$.

a) P7



b) P21

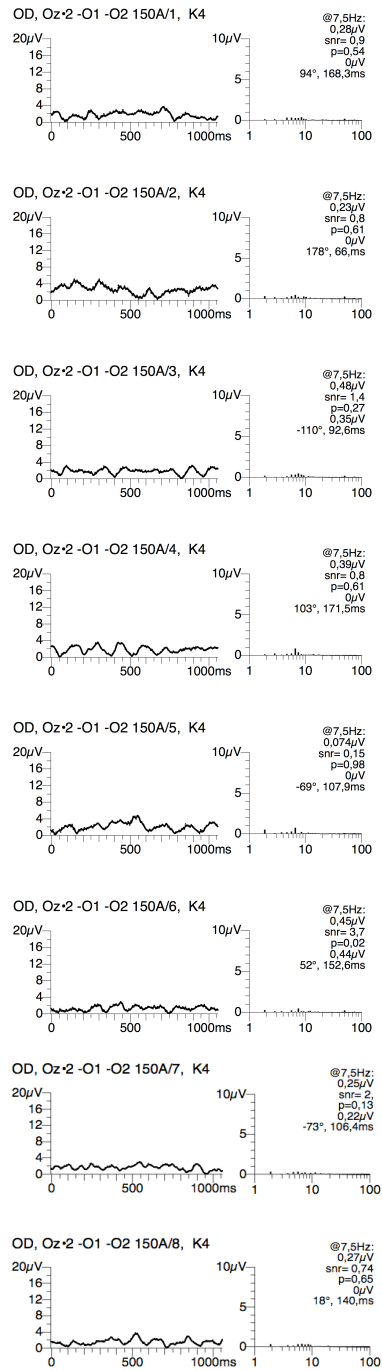
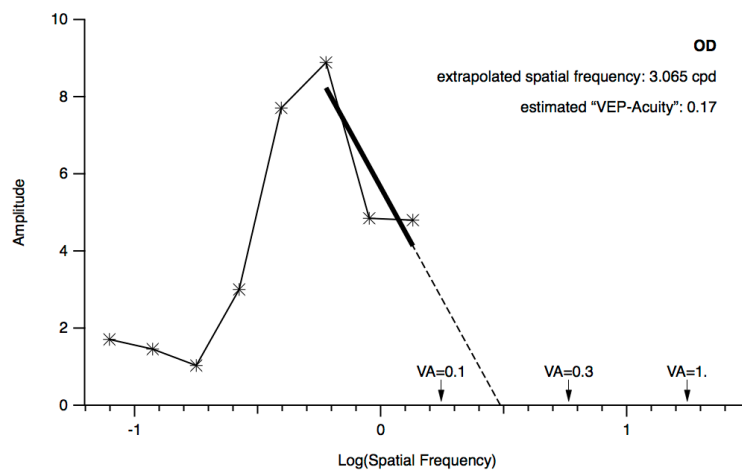


Abbildung 5.3.: a) und b) VEP zweier Patienten (jeweils links) und Fourier-Analyse (jeweils rechts): Die acht Spuren beziehen sich auf die acht bei der Messung gezeigten Karogrößen (größer werdend von oben nach unten).

- a) P7: Die durch Fourier-Analyse ermittelten Daten zeigen bei einer Frequenz von 7,5 Hz stets signifikante Antworten.
- b) P21: Die durch Fourier-Analyse ermittelten Daten zeigen bei einer Frequenz von 7,5 Hz nur eine signifikante Antwort.

Die ermittelten Amplitudenwerte wurden anschließend in einem Diagramm gegen die logarithmierte Raumfrequenz aufgetragen. Signifikante Amplitudenwerte wurden mit einem Sternchen und nicht-signifikante Antworten mit einem Kreis markiert. Mit einem heuristischen Algorithmus (Abschnitt 4.2.3.5.) wurde auf Grundlage dieser Grafik der objektive Visus durch Interpolieren einer Geraden bestimmt. Beispielhaft sind in der folgenden Abbildung 5.4. die Auswertungskurven der beiden oben bereits genannten Patienten dargestellt. Für den Patienten (a) ergibt sich demnach ein Visus von 0,17 und für den Patienten (b) ein Visus von 0,0151.

a)



b)

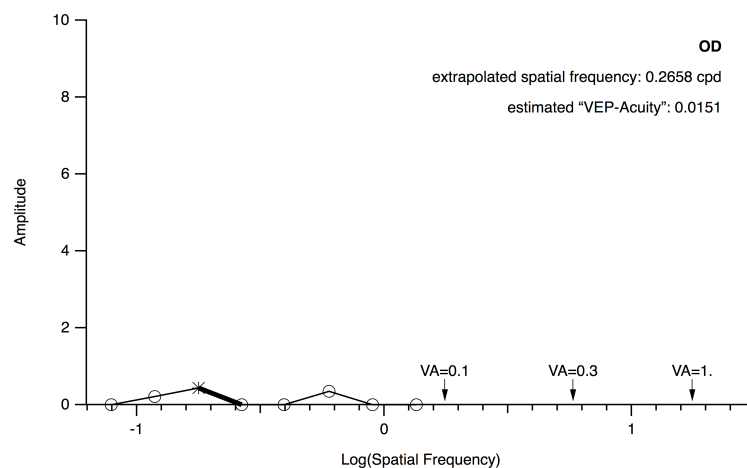


Abbildung 5.4.: VEP-Auswertungs-Kurve zweier Patienten-Messungen: Vergleichend gezeigt wird die VEP-Auswertungskurve zweier verschiedener Patienten-Messungen. Es wurden die Amplituden gegen die logarithmierten Ortsfrequenzen aufgetragen. Die Werte der Amplituden stammen aus der in Abbildung 5.3. gezeigten Fourier-Analyse (* signifikante und ° nicht-signifikante Reizantworten). Für Patienten a) P7 ergibt sich ein objektiver Visus von 0,17 (subjektiver Visus 0,15) und für Patienten b) P21 ein objektiver Visus von 0,0151 (subjektiver Visus 0,012).

5.3.2. EXPERIMENT I: REPRODUZIERBARKEIT BEI NORMALPROBANDEN

Bei 15 der 22 Normalprobanden wurden sowohl in der ersten als auch in der zweiten Messung ein VEP-Visus durch den automatisierten Algorithmus mit einem mittleren Variationskoeffizienten von 6,2% ($m = 3,9\%$; $Q1 = 0,0\%$ $Q3 = 9,1\%$) ermittelt; bei zwei Normalprobanden konnte weder bei der ersten, noch bei der zweiten Messung ein auswertbares Ergebnis generiert werden und bei fünf Normalprobanden war entweder nur die erste oder nur die zweite Messung erfolgreich. In drei Fällen konnte ein Mittelwert aus beiden Einzelmessungen bestimmt werden, obwohl nur eine Einzelmessung auswertbare Ergebnisse lieferte. (Erläuterung hierzu, siehe Kapitel 4.2.3.5. Datenanalyse.) In den in dieser Promotion folgenden grafischen Darstellungen sind in der Regel die MW-VEP aus beiden Messungen verwendet worden, sodass bei 19 von 22 Normalprobanden auswertbare Ergebnisse zu erheben waren.

Die Ergebnisse der Normalprobanden sind der Tabelle 5.5. zu entnehmen. Zum Vergleich sind ebenfalls die Mittelwerte der subjektiven Visusbestimmung aufgeführt. Abbildung 5.5. verdeutlicht die oben stehenden Daten. Es sind für die vernebelten und zwei unvernebelte Normalprobanden die erste Visus-VEP-Messung gegen die zweite aufgetragen, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse darzustellen.

lfd. Nr.	MW-FrACT	1. VEP	2. VEP	MW-VEP	CV
N1	0,010	0,019	0,018	0,017	1,0
N2	0,012	0,020	0,008	0,014	14,8
N3	0,008	0,025	0,018	0,020	6,0
N4	0,010	*	*	*	*
N5	0,009	0,016	0,016	0,016	0,0
N6	0,007	0,015	*	0,015	*
N7	0,008	0,014	0,014	0,018	0,0
N8	0,007	0,013	0,013	0,012	0,0
N9	0,009	0,017	0,027	0,017	8,5
N10	0,008	0,010	0,021	0,023	12,4
N11	0,009	*	0,014	1,6	*
N12	0,008	0,018	0,015	0,016	3,1
N13	0,012	0,018	0,016	0,016	2,0
N14	0,010	*	0,046	*	*
N15	0,011	0,020	0,016	0,018	3,9
N16	0,008	0,007	0,034	0,008	26,8
N17	0,007	0,011	*	0,008	*
N18	0,007	0,012	0,016	0,012	4,8
N19	0,010	0,019	0,011	0,015	9,1
N20	0,008	0,010	0,010	0,010	0,0
N21	0,009	0,011	*	0,022	*
N22	0,007	*	*	*	*
MW	0,009	0,015	0,017	0,019	6,2
SD				+0,0002 -0,0001	m = 3,9 Q1 = 0,0 Q3 = 9,1

Tabelle 5.5.: Übersicht über VEP-Visus-Bestimmung bei Normalprobanden: Dargestellt sind der Mittelwert des subjektiven Visus (MW-FrACT), die 1. und die 2. VEP-Visus-Bestimmung (1.VEP/2.VEP) sowie MW-VEP; die Ergebnisse wurden auf drei Dezimalstellen gerundet. Mit * markiert wurden Messungen, bei denen kein VEP-Visus bestimmt werden konnte, CV gibt den Variationskoeffizienten in % an, SD entspricht der Standardabweichung.

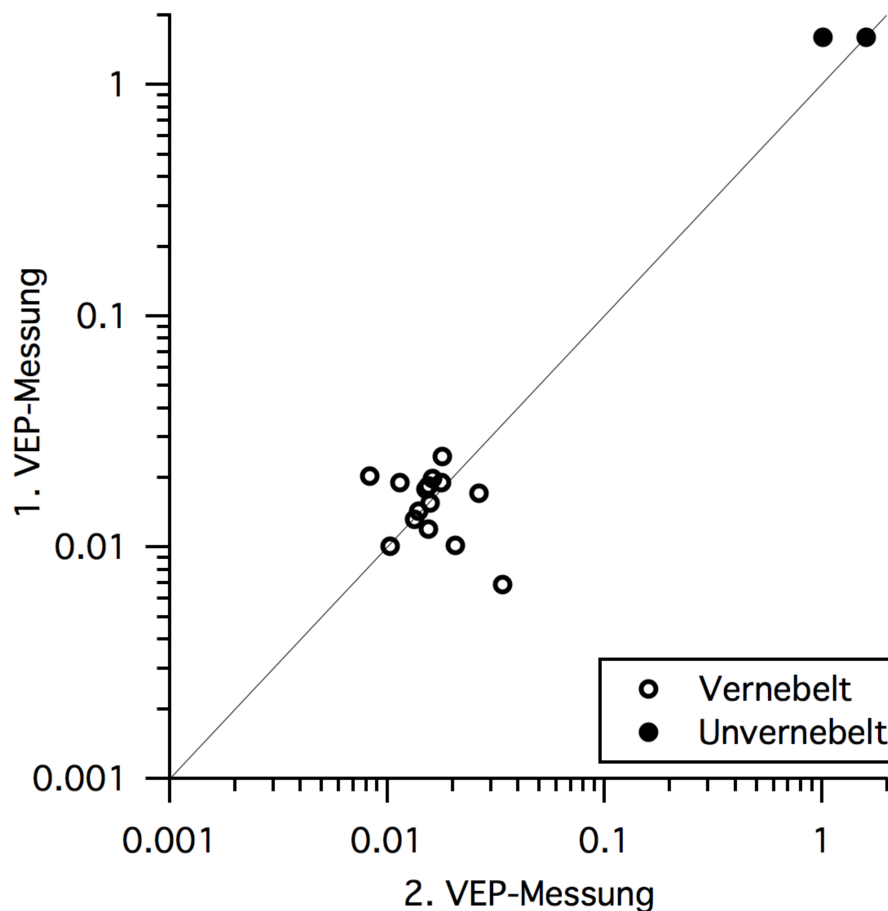


Abbildung 5.5.: Reproduzierbarkeit der Visuswerte mittels visuell evozierter Potentiale bei Normalprobanden: Aufgetragen sind die Ergebnisse der ersten VEP-Visus-Einzelmessung gegen die Ergebnisse der zweiten für 15 vernebelte und zwei unvernebelte Normalprobanden. Der mittlere Variationskoeffizient für die vernebelten Normalprobanden beträgt $6,2\% \pm 7,3\%$, $R^2 = 0,35$.

5.3.3. EXPERIMENT II: REPRODUZIERBARKEIT BEI PATIENTEN

Auch für die Untersuchung der ophthalmologischen Patienten musste die Reproduzierbarkeit der Visus-VEP-Messergebnisse überprüft werden. Die genauen Messdaten sind Tabelle 5.6. zu entnehmen. Von 21 Patienten konnten nur bei elf sowohl in der ersten als auch in der zweiten Einzelmessung auswertbare Ergebnisse erhoben werden. Der mittlere Variationskoeffizient beträgt hierbei $31,6\%$ ($m = 7,4\%$; $Q1 = 0,6\%$; $Q3 = 10,4\%$). Bei drei Patienten war es weder in der ersten noch in der zweiten Messung möglich, ein Ergebnis zu generieren. Bei insgesamt sieben Patienten ergab nur die erste oder die zweite Messung ein auswertbares Ergebnis. Bei 16 Patienten konnte ein Mittelwert erhoben werden; dieser geht in die weitere Auswertung ein.

lfd. Nr.	MW-FrACT	1. VEP	2. VEP	MW-VEP	CV
P1	0,02	0,110	0,110	0,110	0,0
P2	0,13	0,097	0,100	0,100	0,9
P3	0,14	0,089	*	*	*
P4	0,14	0,093	0,095	0,100	0,6
P5	0,26	*	*	*	*
P6	0,08	*	*	*	*
P7	0,15	0,170	*	0,170	*
P8	0,002	0,022	0,012	0,022	10,4
P9	0,16	*	*	*	*
P10	0,02	*	0,086	0,015	*
P11	0,09	0,095	0,120	0,130	7,4
P12	0,06	0,099	0,077	0,081	7,3
P13	0,01	0,077	*	0,090	*
P14	0,06	0,074	*	0,080	*
P15	0,01	1,6	0,140	*	*
P16	0,36	0,310	0,052	0,070	61,2
P17	0,23	0,110	0,051	0,062	21,0
P18	0,02	0,110	0,140	0,110	8,2
P19	0,04	0,130	0,130	0,130	0,0
P20	0,07	0,088	*	0,098	*
P21	0,01	0,015	*	0,009	*
MW	0,056	0,104	0,080	0,069	10,6
SD				+ 0,061 -0,032	m = 7,4 Q1 = 0,6 Q3 = 10,4

Tabelle 5.6.: Übersicht über VEP-Visus-Bestimmung bei Patienten:

Dargestellt sind der Mittelwert des subjektiven Visus (MW-FrACT), die 1. und die 2. VEP-Visus-Bestimmung (1.VEP/2.VEP) sowie der Mittelwert der VEP-Bestimmung (MW-VEP); die Ergebnisse wurden auf drei Dezimalstellen gerundet. Mit * markiert wurden Messungen, bei denen kein auswertbares Ergebnis erzielt werden konnte

Die Grafik in Abbildung 5.6. soll die Reproduzierbarkeit der VEP-Visusmessungen bei den Patienten veranschaulichen. Analog zur Vorgehensweise bei der Kohorte der Normalprobanden sind wieder die erste VEP-Messung gegen die zweite VEP-Messung aufgetragen.

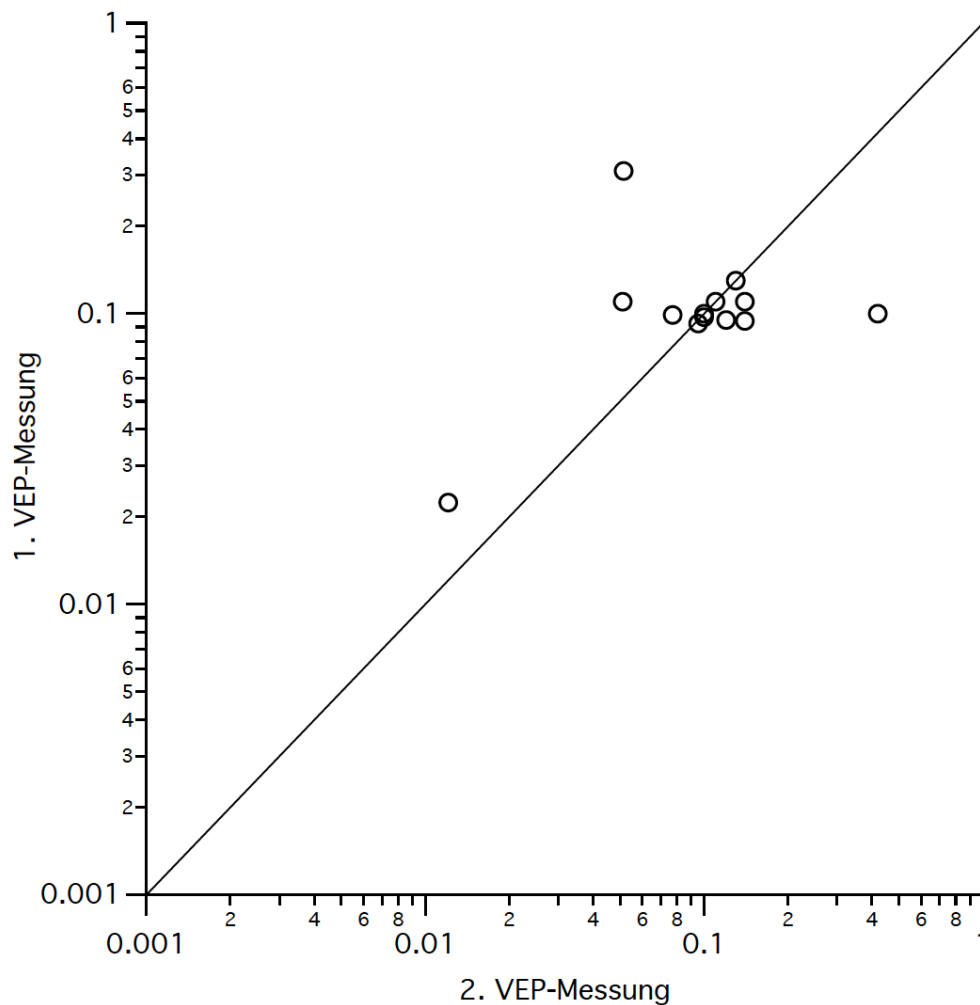


Abbildung 5.6.: Reproduzierbarkeit der Visuswerte mittels visuell evozierter Potentiale, VEP bei Patienten: Aufgetragen sind die Ergebnisse der ersten VEP-Visus-Einzelmessung gegen die Ergebnisse der zweiten für 11 Patienten, der Variationskoeffizient beträgt 31,6 %, $R^2 = 0,1342$

5.4. SUBJEKTIVE UND OBJEKTIVE VISUSBESTIMMUNG IM VERGLEICH

Für die Überprüfung der Validität der objektiven Visusbestimmung mit visuell evozierten Potentialen ist es unerlässlich, die Ergebnisse aus der objektiven mit denjenigen aus der subjektiven Visusbestimmung zu vergleichen. Des Weiteren werden die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten mit den zuvor von Bach et al. (2008) erhobenen Ergebnissen in Kontext gesetzt, um zu überprüfen, ob die Methode auch im Low-Vision-Bereich und im Bereich der gesetzlichen Blindheit vergleichbare Ergebnisse liefert. Um die Vergleichbarkeit herzustellen, wird das von Bach et al. (2008) bestimmte 95% - Konfidenzintervall als Maßstab für die Bewertung der Ergebnisse verwendet. Dieser Vergleich wird im folgenden Abschnitt vorgenommen. In Abbildung 5.7. sind die Ergebnisse aus der subjektiven gegen die der

objektiven Visusbestimmung aufgetragen. Hierbei wurden Patientendaten blau markiert und die Daten der vernebelten Normalprobanden rot. Zusätzlich eingezeichnet sind die Mittelwerte der gesamten Daten der Normalprobanden beziehungsweise der Patienten. Vergleichend dargestellt sind außerdem die von Bach et al. (2008) veröffentlichten Daten für unvernebelte und vernebelte Normalprobanden sowie für ophthalmologische Patienten. Die gestrichelten Linien markieren das 95% - Konfidenzintervall, das von Bach et al. (2008) bestimmt wurde.

5.4.1. EXPERIMENT I: NORMALPROBANDEN

Zunächst kann festgehalten werden: Die objektive Visusbestimmung mit dem VEP ergab bei 19 von 22 vernebelten Normalprobanden ein auswertbares Ergebnis in Form des VEP-Mittelwertes. Im Mittel lag für die genannten 19 Normalprobanden der VEP-Visus bei 0,019 (+0,0002 / -0,0001) und der subjektive Visus bei 0,009 (+0,0091 / -0,0085). Der MW-VEP-Visus lag für 13 Normalprobanden innerhalb des festgelegten 95% - Konfidenzintervalls. Die prozentuale Abweichung zwischen dem Mittelwert des subjektiven und des objektiven Visus beträgt 47,4%. Für die Gruppe der Normalprobanden ergibt sich für die Betrachtung der MW-VEP-Messung und den MW-FrACT eine Korrelation von 0,3.

5.4.2. EXPERIMENT II: PATIENTEN

Der automatische Auswertungsalgorithmus ergab bei 16 von 21 Patienten einen MW-VEP. Dieser lag im Mittel bei 0,069 (+0,061 / -0,032). Der subjektive Visus betrug im Mittel 0,056 (+0,16 / -0,04). Die prozentuale Abweichung zwischen dem Mittelwert des subjektiven und des objektiven Visus beträgt 23,2%. Der subjektive Visus lag für fünf Patienten unter dem 95% - Konfidenzintervall des jeweiligen VEP-Visus und wurde somit überschätzt. Für zwei Patienten lag der subjektive Visus oberhalb des 95% - Konfidenzintervalls des jeweiligen VEP-Visus und wurde demnach unterschätzt. In beiden Fällen handelte es sich um die Patienten mit dem höchsten subjektiv gemessenem Visus P16/P17. (Siehe Diskussion 6.5.) Bei neun Patienten lag der Visus im 95%-Konfidenzintervall, entsprach also im Rahmen der Streuung, dem jeweiligen subjektiven Visus. Für die Gruppe der Patienten ergibt sich eine Korrelation für die Betrachtung der MW-VEP-Messung und des MW-FrACT von 0,2.

Betrachtet man die Gesamtkorrelation, also die Ergebnisse aus den Probanden- und Patientenmessungen, ergibt sich eine Korrelation von 0,5. Diese Betrachtung ist gerechtfertigt, wenn man annimmt, dass die Gruppe der vernebelten Normalprobanden Patienten mit einer Medientrübung, bspw. einer Katarakt entspricht. Bei drei Patienten konnte mit dem automatischen Algorithmus keine MW-VEP bestimmt werden, bei sieben war nur jeweils eine Einzelmessung erfolgreich. Um dieses Ergebnis interpretieren und diskutieren zu können, ist es unerlässlich, sich genau zu betrachten, bei welchen Patienten diese Probleme auftraten. Insbesondere ist die jeweilige ophthalmologische Vorerkrankung zu beachten. Aus diesem Grund sind in der folgenden Tabelle 5.7. nur die Charakteristika derjenigen Patienten erneut dargestellt, bei denen der Visus entweder zu hoch, zu niedrig oder gar nicht geschätzt wurde.

Idf. Nr.	G	A	subj. Visus	obj. Visus	Diagnose	Medien-trübung	Pseudo-phakie
P1	m	71	0,02	0,110	AMD	nein	nein
P2	m	70	0,13	0,10	AMD	ja	nein
P3	m	75	0,14	*	AMD	nein	nein
P4	m	70	0,14	0,10	AMD	nein	nein
P5	w	75	0,26	*	AMD	nein	nein
P6	m	76	0,08	*	AMD	nein	nein
P7	w	77	0,15	0,17	AMD	ja	nein
P8	w	78	0,002	0,022	Juhnus-Kuhnt-Makulopathie	nein	nein
P9	w	67	0,16	*	Chloroquin-Nebenwirkungen, AMD	ja	nein
P10	w	86	0,02	0,015	Glaucoma chronicum simplex	nein	ja
P11	m	68	0,09	0,13	Myopia magna	ja	nein
P12	w	59	0,06	0,081	Myopia magna	nein	nein
P13	w	49	0,01	0,090	Myopia magna, Staphyloma posticum	ja	nein
P14	m	87	0,06	0,080	Retrobulbärtumor	ja	nein
P15	w	73	0,01	*	Z.n. Retrobulbär-neuritis	nein	nein
P16	m	75	0,36	0,070	Z.n. PION	nein	ja
P17	w	71	0,23	0,062	Z.n. PION	nein	nein
P18	w	48	0,02	0,110	Stäbchen-Zapfen-Dystrophie	nein	nein
P19	w	57	0,04	0,130	Opticusschaden unkl. Genese	nein	nein
P20	m	53	0,07	0,098	Z.n. traumat. Ablatio retinae	nein	nein
P21	w	28	0,012	0,009	Retinopathia pigmentosa	nein	nein

Tabelle 5.7.: Gesamtübersicht über Patientenergebnisse: Dargestellt werden Patientenergebnisse, bei denen der Visus mit dem VEP überschätzt, also unter dem 95%-Konfidenzintervall lagen (blau), unterschätzt, also über dem 95%-Konfidenzintervall lagen (rot) oder gar nicht ermittelt (grau) wurde. Schwarz gedruckt wurden Messungen, in denen ein VEP-MW ermittelt werden konnte. Relevante Diagnosen und ophthalmologische Befunde sind ebenfalls dargestellt (siehe auch 6.2. Diskussion).

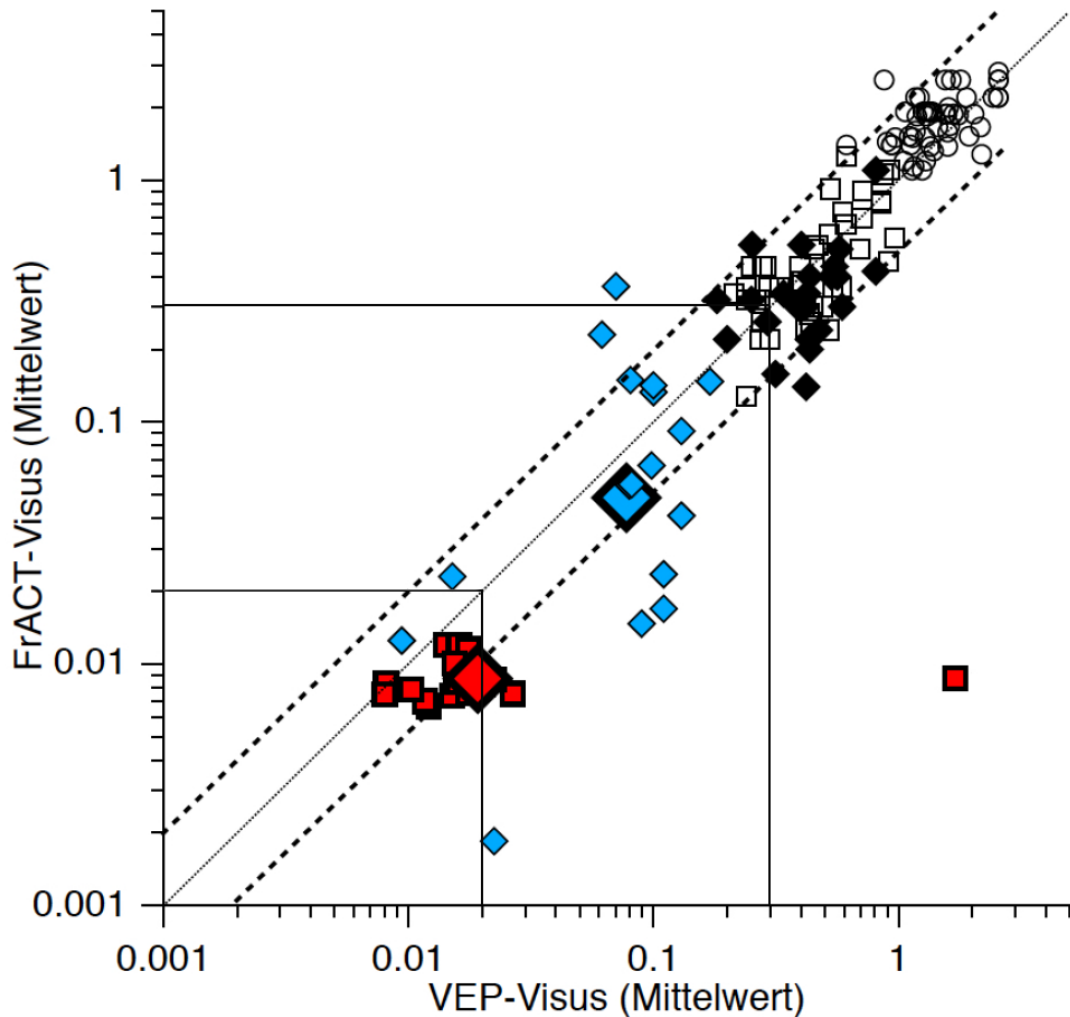


Abbildung 5.7.: Übersicht über Gesamtergebnisse: Aufgetragen sind die Mittelwerte der subjektiven Visusbestimmung (FrACT) gegen die Mittelwerte der obj. Visusbestimmung (VEP) von vernebelten Normalprobanden (rot) und Patienten (blau), jeweils große Karos stellen den Mittelwert der Gesamtmessungen dar; zusätzl. dargestellt sind Messdaten von Bach et al. (2008): Kreise – Normalprobanden, schwarze Karos – Patienten, weiße Karos – vernebelte Normalprobanden, sowie das durch Bach et al. (2008) bestimmte 95% - Konfidenzintervall (gestrichelte Linien), der Bereich der gesetzlichen Blindheit befindet sich innerhalb des kleinen, der Low-Vision Bereich innerhalb des großen Quadrats.

5.5. EXPERIMENT III: WIEDERHOLUNGSMESSUNGEN

Von den insgesamt zwölf in Tabelle 5.7. gezeigten Patienten haben wir sechs erneut gemessen. Hintergrund dieser Wiederholungsmessung war es zum einen, zu überprüfen, ob bei gleicher Methode auch bei weiteren Messungen dasselbe Ergebnis erzielt werden kann. Zum anderen interessierten aber vor allem diejenigen Patienten, bei denen der VEP-Visus den subjektiven Visus überschätzt hat. Dabei ging es darum zu klären, ob Flimmerartefakte (Helligkeitssprünge zwischen Grau und Musterreiz) eventuell eine signifikante Antwort auslösten und so den Visus verfälschen konnten. Zwei der Patienten, deren Visus überschätzt wurde (lfd. Nr. P1 und P18),

wurden erneut gemessen. Die anderen vier Patienten (lfd. Nr. P3, P5, P6 und P9), die ebenfalls erneut gemessen werden konnten, gehörten zu der Gruppe derer, bei denen kein Visus-Mittelwert ermittelt werden konnte.

Um die Frage nach den Flimmerartefakten klären zu können, wurde eine neunte Karogröße eingeführt. Sie wurde nicht für die Auswertung herangezogen, sondern hatte einzig den Zweck, Artefakte auszuschließen. Diese Bedingung war mit einer Karogröße von $0,0873^\circ$ so klein, dass erwartet wurde, dass er bei keinem Patienten eine signifikante Reizantwort auslösen konnte (siehe 4.2.3.3.). Eine signifikante Antwort war nur zu erwarten, wenn durch Helligkeitssprünge ein Blitzreiz ausgelöst worden wäre. Bei keinem der Patienten fiel dieser Test positiv aus. Sicherheitshalber wurde dieser Test ab dem Zeitpunkt der Einführung auch bei allen regulär folgenden Normalprobanden- und Patientenuntersuchungen beibehalten. Insgesamt wurden drei weitere Patienten und sieben Normalprobanden mit diesem Artefaktcheck untersucht. Bei keinem dieser Probanden wurde eine signifikante Antwort ausgelöst, sodass Flimmerartefakte als mögliche Erklärung für die Fehlmessungen oder Überschätzungen ausgeschlossen werden konnten.

Die Ergebnisse der Wiederholungsmessungen sind Tabelle 5.8. zu entnehmen. Es zeigte sich im Rahmen der Wiederholungsmessungen, dass sich die Ergebnisse nicht grundlegend zur ersten Sitzung unterschieden. In nur einem Fall (P9) war es möglich, bei zunächst ergebnisloser erster Sitzung, in der Wiederholungsmessung ein Ergebnis zu erzielen. In allen anderen Fällen der erneut gemessenen Patienten blieb das Ergebnis nahezu gleich. Dies spricht für eine hohe Reproduzierbarkeit der Methode.

lfd. Nr.	subj. Visus	1. Sitzung	2. Sitzung		
lfd. Nr.	subj. Visus	MW-VEP	Visus 1. VEP-Messung (WH)	Visus 2. VEP-Messung (WH)	MW-VEP-Visus (WH)
P3	0,14	*	*	0,16	*
P5	0,26	*	*	*	*
P6	0,08	*	*	*	*
P9	0,16	*	0,08	*	0,08
P1	0,02	0,11	0,10	0,10	0,10
P18	0,02	0,11	0,09	0,14	0,01

Tabelle 5.8.: Ergebnisse der Wiederholungsmessungen: dargestellt sind die subjektiven Visus, die Ergebnisse der 1. und 2. VEP-Messung, sowie der VEP-Visusmittelwert für die Patienten, an denen Wiederholungsmessungen durchgeführt wurden. Grau hinterlegt: Patienten, deren Messung ursprünglich keinen VEP-Mittelwert ergeben haben, blau hinterlegt: Patienten, bei deren Messung der Visus ursprünglich überschätzt wurde.

5.6. ALTERNATIVE AUSWERTUNG

Im folgenden Abschnitt wird geprüft, ob durch die Veränderung des Signifikanzniveaus im Auswertungsalgorithmus, zuverlässigere Ergebnisse erhalten werden. Diesem Vorgehen liegt die Vermutung zugrunde, dass, da der Visus durch das VEP tendenziell eher überschätzt wurde, teilweise schwach signifikante Messpunkte als signifikant gewertet wurden, die in der Realität vermutlich nicht signifikant waren. Durch ein strengeres Signifikanzniveau sollten solche Messpunkte ausgeschlossen werden und so das VEP-Ergebnis näher am subjektiven Visus liegen. Hierbei wurde die Signifikanzschwelle des Auswertungsalgorithmus in zwei verschiedenen Ansätzen konservativer als in der ursprünglichen Auswertung, die dem Ansatz von Bach et al. (2008) entsprach, gewählt: (a) die Signifikanzschwelle wurde von ursprünglich $p \leq 0,05$ auf $p \leq 0,01$ gesenkt; (b) sie wurde noch konservativer von $p \leq 0,05$ auf $p \leq 0,00625$ gesenkt, was der Bonferroni-Korrektur für achtfaches Testen entspricht (siehe Abschnitt 4.4.2 Bonferroni-Korrektur).

Der Übersichtlichkeit halber werden hier nur die mit dem veränderten Signifikanzniveau ermittelten MW-VEP zur Darstellung kommen. Auf die erneute Auswertung der Einzelmessung ist daher verzichtet worden. Der nachfolgenden Tabelle 5.9. sind die entsprechenden Ergebnisse der Normalprobanden und analog dazu in Tabelle 5.10. die alternativ ermittelten Daten der Patienten zu entnehmen.

Den Tabellen 5.9 und 5.10 ist zu entnehmen, dass die Veränderung des Signifikanzniveaus nur einen geringen und wenn, dann einen eher negativen Einfluss auf das Ergebnis an sich hat. In den meisten Fällen blieben die bei verschiedenen Signifikanzniveaus ermittelten VEP-MW (teilweise mit geringen Abweichungen gleich). Bei einigen wenigen Messungen, bspw. bei P2 ergab sich bei strenger gewähltem Signifikanzniveau eine immer höhere Abweichung zum vorher ermittelten subjektiven Visus (Bsp. Abweichung P2: bei $p = 0,05$ 23%; bei $p = 0,1$ 54%; bei Bonferroni-Korrektur 1230%). Hierbei handelte es sich jedoch um eine Ausnahme. Die Anzahl der ermittelten VEP-Mittelwerte blieb über die gesamte nahezu gleich. Die veränderte Signifikanzniveau hat jedoch einen großen Einfluss auf die Auswertbarkeit der Messungen. So wurden in der Patienten-Gruppe immer weniger Messungen auswertbar, je strenger der p-Wert gewählt wurde. Dies fällt besonders bei den Patienten-Messungen auf.

Während hier bei einem p von 0,05 bei 23,8 % der Patienten kein auswertbares Ergebnis erhoben werden konnte, waren es bei einem p von 0,01 schon 33,3 % und bei einem p von 0,00625 38,1 % der Messungen, die nicht auswertbar waren. Die strengeren Signifikanzkriterien führten aber auch dazu, dass bei $p = 0,01$ drei Patienten-Messungen und eine Probanden-

Messung auswertbar waren, die zuvor kein Ergebnis erbracht haben. Bei Bonferroni-korrigierter Auswertung lieferten immerhin zwei Patienten-Messungen und ebenfalls eine Probandenmessung ein auswertbares Ergebnis, bei zuvor ergebnisloser Auswertung. Siehe auch Kapitel 6.7.

lfd. Nr.	MW-FrACT	Visus p = 0,05	Visus p = 0,01	Visus p = 0,00625
N1	0,010	0,017	0,017	0,031
N2	0,012	0,014	0,012	0,012
N3	0,008	0,020	0,020	0,020
N4	0,010	*	0,059	0,059
N5	0,009	0,016	0,016	0,016
N6	0,007	0,015	*	*
N7	0,008	0,018	0,076	0,076
N8	0,007	0,012	0,012	*
N9	0,009	0,017	0,017	0,017
N10	0,008	0,023	0,028	0,028
N11	0,009	1,6	0,022	0,022
N12	0,008	0,016	0,016	0,016
N13	0,012	0,016	0,016	0,016
N14	0,010	*	*	*
N15	0,011	0,018	0,018	0,018
N16	0,008	0,008	0,008	0,008
N17	0,007	0,008	0,008	*
N18	0,007	0,012	0,012	0,012
N19	0,010	0,015	0,015	0,015
N20	0,008	0,010	0,012	0,012
N21	0,009	0,022	0,011	0,011
N22	0,007	*	0,016	0,016
n		19	20	18

Tabelle 5.9.: alternative Auswertung Normalprobanden: Mittelwert aus subjektive Visusbestimmung (MW-FrACT), die mit dem veränderten Signifikanzniveau neu ausgewerteten Daten ($p=0,01$ und $p=0,00625$), ursprünglich erhobenen Daten mit $p=0,05$, n entspricht der Anzahl der ermittelten VEP-Visuswerte

lfd. Nr.	MW-FrACT	Visus p = 0,05	Visus p = 0,01	Visus p = 0,00625
P1	0,02	0,110	*	*
P2	0,13	0,100	0,200	1,600
P3	0,14	*	0,110	0,110
P4	0,14	0,100	0,100	0,100
P5	0,26	*	*	*
P6	0,08	*	0,100	0,100
P7	0,15	0,170	*	*
P8	0,002	0,022	*	*
P9	0,16	*	*	*
P10	0,02	0,015	*	*
P11	0,09	0,130	0,170	0,170
P12	0,06	0,081	0,080	0,080
P13	0,01	0,090	*	*
P14	0,06	0,080	0,044	0,044
P15	0,01	*	0,070	0,070
P16	0,36	0,070	0,009	0,009
P17	0,23	0,062	0,009	*
P18	0,02	0,110	0,110	0,110
P19	0,04	0,130	0,098	0,098
P20	0,07	0,098	0,130	0,130
P21	0,01	0,009	0,081	0,081

Tabelle 5.10.: alternative Auswertung Patienten: Mittelwert aus subj. Visusbestimmung (MW-FrACT), die mit dem veränd. Signifikanzniveau neu ausgewerteten Daten (p=0,01 und p=0,00625), urspr. erhobenen Daten mit p=0,05.

6. DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit erbrachte folgende grundlegende Ergebnisse: Bei 19 von 21 vernebelten Normalprobanden wurde mit dem automatischen Algorithmus ein VEP-Visus ermittelt. Dieser betrug im Mittel 0,019, während der subjektive Visus im Mittel bei 0,0087 lag. Der subjektive Visus lag für 13 Probanden im nach Bach et al. (2008) bestimmten 95% Konfidenzintervall des jeweiligen VEP-Visus. Bei 16 von 22 Patienten wurde ein VEP-Visus erhalten. Dieser lag im Mittel bei 0,069, während der subjektive Visus im Mittel bei 0,0553 lag. Der subjektive Visus lag für 5 Patienten unterhalb, sowie für 2 oberhalb des 95% Konfidenzintervalls des jeweiligen VEP-Visus. Die Gesamtkorrelation zwischen subjektivem und objektivem Visus bei Normalprobanden und Patienten ergibt 0,5. Bei ausschließlicher Betrachtung der Patienten fällt die Korrelation mit 0,2 und bei ausschließlicher Betrachtung der Probanden mit 0,3 deutlich geringer aus. Im Folgenden soll gezeigt werden, inwiefern sich die erhobenen Ergebnisse in den Kontext des aktuellen Forschungsstands eingliedern lassen. Des Weiteren sollen die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse, deren praktische Relevanz sowie inhaltliche und methodische Aspekte dieser Arbeit diskutiert werden.

6.1. ALLGEMEINER VERGLEICH

Eine der aktuellsten Arbeiten zum Visus-VEP, an deren methodische Vorgehensweise sich in der vorliegenden Arbeit gehalten wurde, ergab eine deutlich höhere Korrelation von 0,9. Hierbei lag die untersuchte Visusspanne zwischen 0,1 und 1,1, sowie der Messbereich zwischen $0,046^\circ$ und $0,84^\circ$ (Wolf, 2007). Der für diese Promotion verwendete Visusbereich lag jedoch deutlich niedriger zwischen 0,007 und 0,36. Das verwendete Ortfrequenzspektrum lag zwischen $0,58^\circ$ und $9,98^\circ$. Besonders interessant, bezogen auf die Vergleichbarkeit von subjektiv ermitteltem und objektiv gemessenem Visus, ist die Arbeit von Arai et al. (1997): Hier zeigen sich deutlich variierende Korrelationen. Von maximal 0,895 in Patienten mit Glaukom bis gerade einmal 0,436 in Patienten mit Nervus-opticus-Schädigungen. Die Gesamt-Korrelation in dieser Arbeit ungeachtet der ophthalmologischen Grunderkrankung ergab 0,666 (Arai et al, 1997) und liegt damit in einem vergleichbaren Bereich wie die Gesamtkorrelation in der hier vorliegenden Arbeit. Allerdings weicht die Vorgehensweise von Arai et al. (1997) von der Methodik dieser Arbeit ab. Als Referenz für den subjektiven Visus verwendeten sie den Snellen-Visus und als objektive Komponente wurden Spatial Frequency Sweep Pattern-Reversal visual-evoked-Antworten verwendet. Untersucht wurden Patienten mit einem Snellen-Visus zwischen 20/15

bis 20/400. Zumindest der simulierte Visus bei den in dieser Arbeit untersuchten Normalprobanden lag in einem deutlich niedrigeren Visusbereich.

6.2. UMRECHNUNGSFAKTOR DES ALGORITHMUS KORREKT FÜR LOW-VISION-BEREICH UND JEDE KRANKHEIT?

Von den 19 auswertbaren Ergebnissen bei vernebelten Normalprobanden lagen 13 im von Bach et al. (2008) bestimmten 95%-Konfidenzintervall. Bei den verbleibenden sechs Messungen überschätzte der VEP-Visus den subjektiven Visus. Ähnliches ließ sich auch für die Gruppe der Patienten betrachten. Hierbei wurde in fünf von 16 Fällen der subjektive Visus durch den objektiven überschätzt. Dies wirft die Frage auf, warum das Visus-VEP scheinbar im Low-Vision-Bereich den Visus tendenziell zu hoch einschätzt. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass der Umrechnungsfaktor von 17,6 (Bach et al., 2008), siehe 4.2.3.5 Datenanalyse, der fest in den Auswertungsalgorithmus integriert ist, nicht passend für den Low-Vision-Bereich ist. Dies sollte unbedingt dazu motivieren, eine Anschlussstudie zur Bestimmung eines validen Umrechnungsfaktors im „Low-Vision-Bereich“ durchzuführen, damit das bereits für einen anderen Visusbereich gut etablierte Verfahren auch bei Visuswerten unter 0,3 Anwendung finden kann. Hierfür müsste eine deutlich größere Kohorte in diesem Visusbereich untersucht werden. Betrachtet man die deutlichen Unterschiede in der Korrelation zwischen verschiedenen Krankheitsbildern, die Arai et al. (1997) zeigten, muss man sich ebenfalls die Frage stellen, ob es womöglich sogar bestimmte Umrechnungsfaktoren für spezielle Krankheitsbilder geben müsste. Diese Untersuchungen stellen sich jedoch in praxi als sehr umständlich dar, da hierfür 1. isoliert eine Erkrankung betrachtet werden muss und insbesondere bei älteren Patienten oft mehrere ophthalmologische Pathologien wie bspw. gleichzeitiges Auftreten einer Katarakt und AMD oder Glaukom vorliegen und 2. eine sehr große Zahl an Patienten(-daten) analysiert werden müsste.

6.3. ENTSPRICHT DAS VISUS-VEP DEM OPTOTYPEN-VISUS?

Bei der Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit, scheint man die o.g. Frage mit nein beantworten zu müssen. Denn insbesondere in der Gruppe der Patienten wurde der Visus in fast einem Drittel überschätzt. Dies legt die Vermutung nahe, dass der VEP-Visus nicht dem Optotypevisus entspricht. Naheliegender ist, dass der VEP-Visus dem Gitter-Visus entspricht.

Deutlich wird dies, wenn man zwischen flächigen und lokalen Reizen differenziert. Während der Optotypenvisus (Snellen, ETDRS etc.) einem lokalen Reiz entspricht, so entsprechen sowohl der VEP-Visus als auch der Gittervisus einem flächigen Reiz. Ein Vergleich zwischen Optotypenvisus und VEP-Visus ist demnach generell nur schwer zu ziehen und erfordert weitere, umfangreiche Untersuchungen, um zuverlässige Aussagen zu treffen. Folgt man der Annahme, dass der VEP-Visus eher dem Gitter-Visus entspricht, so ist es leicht nachvollziehbar, dass der Visus bei Patienten teilweise überschätzt wurde. Dies konnten bereits White & Loshin (1989) zeigen. Bei Patienten mit AMD überschätzte der Gittervisus den Snellen-Visus (White & Loshin, 1989). Auch bei den Patienten, die in der hier vorliegenden Arbeit untersucht wurden und deren subjektiver Visus mit dem VEP überschätzt wurde, handelt es sich vorrangig um Patienten mit Makuladegeneration. Eine mögliche Erklärung für die systematische Überschätzung bei Makulaerkrankungen liefern Röver et al. (1980). Sie zeigten, dass Schachbrettmusterreize, die mit einer Länge von 25 Bogenminuten (entspricht $0,41^\circ$) als Reiz angeboten werden, auch außerhalb eines makulären Feldes von $2,5^\circ$ ein hohes VEP auslösen können. So lag in ihren Untersuchungen die Amplitude bei Reizung der gesamten Retina um bis zu 30% niedriger als die Summe der Amplituden bei sukzessiver Reizung mit konzentrischen Rahmenmustern (Röver et al., 1980). Bei Patienten mit Makulaschäden ist es also möglich, dass bei gestörter Makula dennoch hohe Reizantworten und somit ein überschätzter Visus generiert werden können.

6.4. WARUM DAS STEADY-STATE-VEP?

In dieser Arbeit wurden Steady-State-VEPs gemessen. Steady-State Messungen haben den entscheidenden, für die Praxis relevanten Vorteil, dass sie automatisiert ausgewertet werden können und insbesondere auch bei kleinen Antworten auswertbar sind. Kurtenbach et al. (2013) untersuchten drei verschiedene Visus-VEP-Methoden. Im Ergebnis bescheinigten sie sowohl dem Steady-State-VEP als auch dem Pattern Onset/Offset- und dem Sweep-VEP eine gute Effektivität, wenn mindestens zwei Untersuchungsdurchläufe durchgeführt werden. Sie zeigten jedoch auch, dass Steady-State-VEP-Visus und Freiburger Visustest im Mittel gut übereinstimmen. Das Sweep-VEP überschätzte den mit dem Freiburger Visustest ermittelten Visus vor allem im Bereich von niedrigen Visuswerten (Kurtenbach et al., 2013). Dieser Low-Vision-Bereich war jedoch für die vorliegende Arbeit relevant. Das Pattern-Onset/Offset-VEP stellt eine gute Alternative zum Sweep-VEP dar, da es schneller durchführbar ist und eine gute Übereinstimmung zeigte, aber insbesondere bei der Ermittlung von niedrigen Visus-Schwellen

nicht effektiv genug im Vergleich zum Sweep-VEP und den steady-state-VEP ist (Kurtenbach et al., 2013). In dieser Hinsicht scheint daher für die Fragestellung der objektiven Visusbestimmung im Low-Vision-Bereich das Steady-State-VEP die geeignete Reizform zu sein.

6.5. WARUM WURDE DAS GEWÄHLTE ORTSFREQUENZSPEKTRUM BENUTZT?

Wolf zeigte bereits 2007, dass die Ortsfrequenzen an den Visus des Patienten bzw. Probanden angepasst werden müssen (Wolf, 2007), um valide Ergebnisse zu erzielen. Er verwendete zwei Ortsfrequenzbereiche, die er als „Acuity 1“ und „Acuity 2“ bezeichnete. Dargestellt wurden Schachbrettmusterreize mit Karogrößen zwischen $0,046^\circ$ und $0,37^\circ$ bei Acuity 1 und zwischen $0,093^\circ$ und $0,84^\circ$ bei Acuity 2 (Wolf, 2007). Er untersuchte hierbei Patienten und Probanden mit einem Visus in der Regel $> 0,3$. Der für diese Arbeit relevante Visusbereich ist jedoch der Bereich unter $0,3$, sodass das Spektrum der angebotenen Karogrößen für einen niedrigeren Visus- und somit erweiterten Messbereich angepasst werden musste. Aus diesem Grund führten wir „Acuity 3“ ein. Wie in Abschnitt 4.2.3.3. Reizgebung beschrieben, wurden deutlich größere Karos als Reiz dargeboten. Über diese Anpassung des Ortsfrequenzbereiches war es möglich, den Low-Vision-Bereich und insbesondere den Bereich der gesetzlichen Blindheit abzudecken und so, bei Kombination von Acuity 1,2 und 3 deutlich zu erweitern. Betrachtet man jedoch die beiden Messungen P16/P17, bei den der VEP-Visus den subjektiven Visus unterschätzt hat, muss man zu dem Schluss kommen, dass hier die Grenze des Acuity-3-Bereichs erreicht ist. Hierbei müsste dann eine Messung im nächst höheren Bereich, in diesem Fall Acuity 2 erfolgen, um den Visus zu überprüfen. Bei Visusbestimmung mit dem Visus-VEP ist demnach die Einhaltung des Messbereichs von essentieller Bedeutung.

6.6. WARUM WAREN DIE ERGEBNISSE BEI NORMALPROBANDEN BESSER REPRODUZIERBAR ALS BEI PATIENTEN?

Bei Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit fällt auf, dass die Resultate der Normalprobanden deutlich höher reproduzierbar waren als diejenigen der Patienten. Um dies verstehen zu können, muss man sich der größten Unterschiede zwischen beiden Versuchsgruppen, nämlich dem Alter und der zugrundeliegenden Erkrankung bei den Patienten bewusst sein. Das Alter der Normalprobanden lag deutlich unter dem der Patienten.

Ein Grund, der für eine Altersabhängigkeit der Ergebnisse spricht, ist die mit zunehmendem Alter verstärkte Miosis. Auch sie hat aufgrund der reduzierten Retinalen Leuchtdichte einen Einfluss auf das VEP (Hawkes & Stow, 1981). Ein weiterer naheliegender Grund für die unterschiedliche Reproduzierbarkeit in beiden Versuchsgruppen ist die Grunderkrankung des Patienten. Es ist nicht genau belegt, welchen Einfluss die jeweilige ophthalmologische Erkrankung auf das VEP bzw. die Reproduzierbarkeit hat. Auch andere pathologische, bspw. neurologische Einflüsse auf das VEP lassen sich nicht ausschließen. Wie bereits in Abschnitt 6.3. beschrieben, wird jedoch der Snellen-Visus durch den Gittervisus, dem der VEP-Visus am ehesten entspricht, bei AMD überschätzt. Auch in der Arbeit von Bach et al. (2008) zeigte sich für die Gruppe der Patienten eine deutlich größere Streuung als es bei Normalprobanden und vernebelten Normalprobanden der Fall war (Bach et al., 2008). Zur Abhängigkeit von spezifischen ophthalmologischen Pathologien müssen weitere Arbeiten folgen, siehe 6.10. Ausblick.

6.7. AUSWERTUNG TROTZ STRENGEREN SIGNIFIKANZNIVEAUS?

Die Ergebnisse zeigen, dass bei einigen Versuchsteilnehmern bei einem p-Wert von 0,05 kein VEP-MW zu ermitteln war. Im Zuge der alternativen Auswertung fiel jedoch auf, dass bei Bonferroni-Korrektur bzw. $P = 0,01$ zuvor nichtauswertbare Daten nun einen VEP-Visus-MW ergaben, siehe auch 5.6 Alternative Auswertung. Die Erklärung dafür, dass obwohl das Signifikanzniveau strenger gewählt wurde eine Auswertung erst möglich wurde, liegt im Auswertungsalgorithmus (siehe Kapitel 4.2.3.5). Als Grundlage des Auswertungsalgorithmus werden signifikante Messpunkte verwendet, an die am Ende der Auswertung eine Ausgleichsgerade angelegt und durch Extrapolation ein Visus geschätzt wird. Bei Anlegen eines strengeren Signifikanzniveaus kommt es nun dazu, dass zuvor signifikante Messpunkte als nicht-signifikant gewertet werden. Hierdurch verändert sich dann auch die Regressionsgerade, die nun die x-Achse im Messbereich schneiden kann. So ist es möglich, dass zuvor nicht auswertbare Daten bei strengerem Signifikanzniveau einen VEP-MW ergaben. Durch dieses Vorgehen, werden sehr schwach signifikante Messpunkte aus der Auswertung herausgefiltert.

6.8. HÖHERES SIGNIFIKANZNIVEAU DIE LÖSUNG?

Die unter Punkt 6.7. stehende Begründung erweckt den Eindruck, dass durch Festlegung von höheren Signifikanzniveaus bessere Ergebnisse erzielt werden könnten. Dies ist nicht der Fall. Die Genauigkeit, das heißt die Übereinstimmung mit dem subjektiven Visus nimmt nicht zu. Außerdem werden zwar Messungen auswertbar, die vorher ergebnislos geblieben sind, jedoch sind diese Fälle deutlich in der Minderheit. Die Auswertung zeigt, dass je niedriger der p-Wert gewählt wird, desto mehr Messungen werden als nicht-signifikant eingestuft. Daraus folgt, dass insgesamt weniger Messungen auswertbare Ergebnisse ergaben. Der ursprünglich festgelegte p-Wert von 0,05 ist deshalb gemessen an allen Vor- und Nachteilen der passende. Weitere Untersuchungen mit deutlich höherer Probandenzahl sollten diese Überlegung überprüfen.

6.9. ÜBERPRÜFUNG DER FIXIERUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden Probanden und Patienten untersucht, deren Visus sehr niedrig war oder künstlich reduziert wurde. Während in vorhergehenden Arbeiten (Wolf, 2007 und Bach et al., 2008) Patienten mit höherem Visus untersucht wurden, die in der Lage waren, korrekt zu fixieren, wird die Fixation bei deutlich abnehmendem Visus zunehmend ein Problem. Als einziges effektives Instrument zu Fixationskontrolle bestand in der Aufgabe, Zahlen, die in der Monitormitte aufleuchteten, vorzulesen. Da die dargestellten Zahlen für niedrige Visus zu klein waren, wurde der Patient oder Proband bei Nichterkennen der Zahlen aufgefordert, nur darauf zu achten, ob „etwas“ in der Monitormitte dargestellt wurde und dies zu melden. Selbst wenn der Proband keine Veränderungen in der Monitormitte sehen konnte, war er durch diese Aufgabenstellung dennoch gezwungen, konzentriert, die Monitormitte zu fixieren. Die Frage, warum die Zahlen in der Monitormitte nicht einfach an den reduzierten Visus der Versuchsteilnehmer angepasst, also größer gewählt wurden ergibt sich daraus, dass die großen Zahlen einen Großteil des Monitors eingenommen hätten, wodurch der Stimulus kein reiner Schachbrettmusterreiz gewesen und damit die Reizgebung gestört worden wäre. Die Methode ist jedoch nicht ausreichend zuverlässig, da nicht überprüfbar ist, ob der Patient die Veränderungen in der Monitormitte nicht erkannt hat oder sie aufgrund von Nicht-Fixierung nicht gesehen hat. Auch die behelfsweise Überprüfung der Fixierung durch den Untersucher ist keine adäquate Lösung. Zum einen hat der Untersucher nicht die Möglichkeit, kontinuierlich den Probanden zu beobachten, zum anderen macht dieses Beobachten den Probanden nervös, der unwillkürlich als Suchbewegung die Augen zum Untersucher wendet, sodass

Fehlmessungen entstehen können. Diese Überlegung zeigt, dass durch die in dieser Arbeit erweiterten Messbereich zwar theoretisch der Low-Vision-Bereich abgedeckt werden kann, jedoch vor allem für die praktische Anwendbarkeit die Methode modifiziert werden muss. Für weitere Untersuchungen im Low-Vision-Bereich könnte ein Eye-Tracking-System installiert werden, um die Fixierung der Monitormitte zu überprüfen. Dies würde den Versuchsaufbau jedoch erheblich verkomplizieren, sodass eine praktikable Lösung eine kleine Kamera sein könnte und der Untersucher den Probanden unbemerkt auf Fixation überprüfen kann.

6.10. AUSBLICK

Dass eine objektive Visusbestimmung im Low-Vision-Bereich notwendig und wünschenswert ist, ist unbestritten. Derzeit stellt das Visus-VEP auf elektrophysiologischer Seite die einzige ernstzunehmende Möglichkeit dar, den Visus objektiv zu schätzen. Diese Arbeit konnte zeigen, dass mit gewissen Einschränkungen eine Visusbestimmung im Low-Vision-Bereich mit Hilfe von VEP möglich ist. Als Ergänzung zur üblichen Visusbestimmung kann sie auch im Visusbereich unter 0,3 angewandt werden. Um sie auch für Gutachtenfragen und den klinischen Alltag zu etablieren, müssen weitere Untersuchungen folgen. Insbesondere folgende zwei Punkte müssen in künftigen Studien untersucht werden, um das Visus-VEP für den Low-Vision-Bereich zu etablieren: Erstens muss untersucht werden, ob der Umrechnungsfaktor von 17,6, der dem Algorithmus zugrunde liegt, der geeignete Faktor für die Visusschätzung mit dem VEP im Low-Vision-Bereich ist und zweitens, ob es für Krankheitsbilder unterschiedlich zuverlässige Umrechnungsfaktoren gibt. Gegebenenfalls müssen sogar einige wenige ophthalmologische Diagnosen als Ausschlusskriterium festgelegt werden, in denen das Visus-VEP keine Anwendung finden kann.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Ein etabliertes Visus-VEP-Verfahren ermöglicht die Visus-Objektivierung für Visus-Werte über 0,3 (Bach et al. 2008). Hier haben wir untersucht, ob mit diesem Ansatz auch Visus-Werte unter 0,3 objektiviert werden können.

Methodik: Ein Visus-VEP-Ansatz („Step-Wise Sweep“, Bach et al., 2008) wurde zur Messung niedriger Visus-Werte angepasst, indem Steady-State Pattern on-off Reize [Schachbrettmuster (Kontrast: 40%); 7,5Hz; 40 ms on, 93 ms off] mit 8 Karogrößen zwischen $0,5^\circ$ und $9,0^\circ$ benutzt wurden. Es wurden zwei Messreihen durchgeführt: I. Messung von ophthalmologisch gesunden Normalprobanden (n=22), deren Visus mit Hilfe einer Vernebelungsfolie im Mittel auf $<0,009$ [2] reduziert wurde. II. Messung von Patienten (n=21) mit einem Visus von $< 0,3$ unterschiedlicher Genese. Der psychophysische Visus (Bach, 1996) und das Visus-VEP (Bach et al., 2008) wurden in einem Betrachtungsabstand von 57 cm gemessen, alle Untersuchungen waren monokular. Das VEP wurde an drei okzipitalen Elektroden in Laplace-Anordnung gemessen. Mit einem etablierten heuristischen Verfahren (Bach et al., 2008) wurde aus der Karogrößenabhängigkeit der VEP-Antwort der VEP-Visus bestimmt und mit dem psychophysisch bestimmten Visus verglichen.

Ergebnisse: Bei 19 vernebelten Normalprobanden wurde mit dem automatischen Algorithmus ein VEP-Visus ermittelt. Dieser betrug im Mittel 0,019, während der subjektive Visus im Mittel bei 0,009 lag. Der subjektive Visus lag für 13 Probanden im nach Bach et al. (2008) bestimmten 95% Konfidenzintervall des jeweiligen VEP-Visus. Bei 16 Patienten wurde ein VEP-Visus erhalten. Dieser lag im Mittel bei 0,069, während der subjektive Visus im Mittel bei 0,056 lag. Der subjektive Visus lag für 5 Patienten unterhalb des 95% Konfidenzintervalls des jeweiligen VEP-Visus.

Schlussfolgerung: Das Visus-VEP im Low-Vision-Bereich ist mit Einschränkungen und als Ergänzung zur bisherigen Visusbestimmung anwendbar. Jedoch müssen für die Etablierung des Verfahrens in der Praxis weitere Untersuchungen folgen, die insbesondere den unterschiedlichen ophthalmologischen Diagnosen und daraus folgenden VEP-Veränderungen Rechnung tragen.

8. LITERATURVERZEICHNIS

American Electroencephalographic Society (1994) Guideline Thirteen: Guidelines For Standard Electrode Position Nomenclature. *Journal of Clinical Neurophysiology* (11):111–113

Arai M, Katsumi O, Paranhos FRL, Lopes De Faria JM (1997) Comparison of Snellen Acuity and Objective Assessment Using the Spatial Frequency Sweep PVER. *Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* (235):442–447

Bach M (1995) Der Freiburger Visustest: Automatisierte Sehschärfebestimmung. *Der Ophthalmologe* (92):174–178

Bach M (2005) Freiburg Evoked Potential - EP2000 (Computerprogramm)

Bach M, Haarmeier T, Dichgans J (2005) Visuell evozierte Potenziale und Elektretinogramm. Evozierte Potenziale SEP, VEP, AEP, EKP, MEP. *Springer Medizin, Heidelberg*, pp 253–368

Bach M, Kellner U (2000) Elektrophysiologische Diagnostik in der Ophthalmologie. *Der Ophthalmologe* 97(12):898–920

Bach M, Kommerell G (1998) Sehschärfebestimmung nach Europäischer Norm: wissenschaftliche Grundlagen und Möglichkeiten der automatischen Messung. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 212:190–195

Bach M, Maurer JP, Wolf ME (2008) Visual Evoked Potential-Based Acuity Assessment in Normal Vision, Artificially Degraded Vision, and in Patients. *British Journal of Ophthalmology* 92(3):396–403

Bach M, Meigen T (1999) Do's And Don'ts in Fourier Analysis of Steady-State Potentials. *Doc Ophthalmol* 99(1):69–82

Bach M, Rupp V, Meigen T (1998) Yet Another VEP-Based Visual Acuity Test. *Investigative Ophthalmology & Visual Science (ARVO Suppl)* 39:S184

Birbaumer N, Schmidt RF (2006) *Biologische Psychologie: mit 41 Tabellen* : [Bonusmaterial im Web], 6th ed. Springer, Heidelberg

Campbell F, Maffei L (1970) Electrophysiological Evidence for the Existence of Orientation and Size Detectors in the Human Visual System. *Journal of Physiology* 207:635–652

Cramer E, Kamps U (2014) *Grundlagen der Wahrscheinlichkeitsrechnung und Statistik*. Springer, Berlin, Heidelberg

Eysel U (2010) Sehen und Augenbewegungen. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (eds) *Physiologie des Menschen*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 345–385

Hacke W (2010) *Apparative und laborchemische Diagnostik. Neurologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 109–150

Harter M, White C (1968) Effects of Contour Sharpness and Check-Size on Visually Evoked Cortical Potentials. *Vision Research* 8:701–711

Hwakes CH, Stow B (1981) Pupil Size and the Pattern Evoked Visual Response. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 44:90–91

Heine S, Rüter K, Isensee J, Zrenner E (1999) Zur klinischen Bedeutung der objektiven Sehschärfenschätzung mit Hilfe der visuell evozierten kortikalen Potentiale durch schnelle Reizmuster unterschiedlicher Ortsfrequenz. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 215:175–181

Hoffmann M, Kaule F, Grzeschik R, Behrens-Baumann W, Wolynski B (2011) Retinotopie Kartierung des menschlichen visuellen Kortex mit funktioneller Magnetresonanztomografie – Grundlagen, aktuelle Entwicklungen und Perspektiven für die Ophthalmologie. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 228(07):613–620

Howe JW, Mitchell KW (1984) The Objective Assessment of Contrast Sensitivity Function by Electrophysiological Means. *British Journal of Ophthalmology* (68):626–638

Jasper HH (1954) Report of the Committee on Methods of Clinical Examination in Electroencephalography: The Ten-Twenty Electrode System of the International Federation. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* (10):370–375

Knauer C, Pfeiffer N (2006) Erblindung in Deutschland – heute und 2030. *Der Ophthalmologe* 103(9):735–741

Knierim, A., W. Emser, and K. Schimrigk (1985) Latenzunterschiede der visuell evozierten Potentiale bei binokularer und monokularer Schachbrettstimulation sowie Alters- und Geschlechtsabhängigkeit. *Klinische Neurophysiologie* 16(04):212–14

Kurtenbach A, Langrová H, Messias A, Zrenner E, Jägle H (2013) A Comparison of the Performance of Three Visual Evoked Potential-Based Methods to Estimate Visual Acuity. *Documenta Ophthalmologica* 126(1):45–56

Marburger H (ed) (2005) SGB XII: die neue Sozialhilfe: Textausgabe des zwölften Sozialgesetzbuches: mit ausführlicher Kommentierung der neuen Gesetzgebung, 3. Aufl. Walhalla-Fachverlag, Regensburg

Norcia A., Tyler CW, Hamer RD, Wesemann W (1989) Measurement of Spatial Sensitivity with the Swept Contrast VEP. *Vision Research* 29(5):627–637

Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Tormene AP, Vaegan (2010) ISCEV Standard for Clinical Visual Evoked Potentials (2009 update). *Documenta Ophthalmologica* 120(1):111–119

Pentland A (1980) Maximum likelihood estimation: the best PEST. *Percept Psychophys* 28(4):377–379

Petersen J (1993) Fehlerhafte Visusbestimmung und ihre quantitativen Auswirkungen. *Der Ophthalmologe* (90):533–538

Regan D (1977) Rapid Methods for Refracting the Eye and Assessing the Visual Acuity in Amblyopia Using A Steady-State Visual Evoked Potentials. In: Desmedt JE (ed) *Visual Evoked Potentials in Man, New Developments*. Clarendon, Oxford ; New York, pp 418–426

- Röver J, Schaubele G, Berndt K (1980) Macula and Periphery - Their Contributions to the Visual Evoked Potentials (VEP) in Humans. *Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* (214):47–51
- Sachsenweger M (2003) *Augenheilkunde: 73 Tabellen*. Thieme, Stuttgart; New York
- Schulze-Bonsel K, Feltgen N, Burau H, Hansen L, Bach M (2006) Visual Acuties “Hand Motion” and “Counting Fingers” Can Be Quantified with the Freiburg Visual Acuity Test. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 47(3):1236–1240
- Strasburger H, Remky A, Murray IJ, Hadjizenonos C, Rentschler I (1996) Objective Measurement of Contrast Sensitivity and Visual Acuity with the Steady-State Visual Evoked Potential. *German Journal of Ophthalmology* (5):42–52
- Tobimatsu S, Kurita-Tashima S, Nakayama-Hiromatsu M, Kato M (1993) Effect of Spatial Frequency on Transient and Steady-State VEPs: Stimulation with Checkerboard, Square Grating and Sinusoidal Grating Patterns. *Journal of the Neurological Sciences* (118):17–24
- Tyler CW, Apkarian P, Levi DM, Nakayama K (1979) Rapid Assessment of Visual Function: an Electronic Sweep Technique for Pattern Visual Evoked Potential. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 18(7):703–713
- WaveMetrics, Inc. (2013) *IGOR Pro*. Wavemetrics, Inc., Lake Oswego, Oregon, USA (Computerprogramm)
- Weber H, Ulrich H (2012) *Laplace-, Fourier- und z-Transformation Grundlagen und Anwendungen für Ingenieure und Naturwissenschaftler*. Vieweg + Teubner, Wiesbaden
- Wenner Y, Heinrich SP, Beisse C, Fuchs A, Bach M (2014) Visual Evoked Potential-Based Acuity Assessment: Overestimation in Amblyopia. *Documenta Ophthalmologica* 128(3):191–200
- Wesemann W, Schiefer U, Bach M (2010) Neue DIN-Normen zur Sehschärfebestimmung. *Der Ophthalmologe* 107(9):821–826
- Wiener DE, Wellish K, Nelson JI, Kupersmith MJ (1985) Comparison Among Snellen, Psychophysical, and Evoked Potential Visual Acuity Determinations. *American Journal of Optometry & Physiological Optics* 62(10):669–679
- Wolf M (2007) *Objektive Visusbestimmung mit Visuell Evozierten Potentialen*. Albert-Ludwigs-Universität
- Xu S (2013) *Genome Scanning for Quantitative Trait Loci*. *Principles of Statistical Genomics*. Springer New York, New York, NY, pp 95–108
- Zschocke S, Hansen H-C (eds) (2012) *Klinische Elektroenzephalographie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- World Medical Association Declaration of Helsinki (2013): *Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. *JAMA* 310(20):2191

9. DANKSAGUNG

Diese Dissertation konnte nur mit der Unterstützung zahlreicher Personen entstehen.

Der größte Dank gebührt Professor Dr. Michael B. Hoffmann. Außerordentlich engagiert hat er diese Dissertation und mich in den vergangenen Jahren begleitet. Mit komplizierten und weniger komplizierten Fragen konnte ich mich stets an ihn wenden. Durch neue Ideen und immer konstruktive Kritik hat er diese Arbeit unterstützt und mitgeprägt. Vor allem danke ich ihm jedoch dafür, dass er mich mit seiner Leidenschaft für die Elektrophysiologie immer wieder motiviert hat.

Meiner Kollegin und guten Freundin, Anne Herbig möchte ich an dieser Stelle besonders danken. Nicht nur fachlich, sondern auch emotional konnte ich immer auf ihre Unterstützung setzen. Auch Juliane Reupsch und Carlheinz Matthias gebührt mein herzlicher Dank. Bei technischen Problemen und methodischen Fragen konnte ich mich immer wieder an die beiden wenden. Sie haben mir insbesondere den Einstieg in meine Arbeit sehr erleichtert.

Ohne die vielen freiwilligen Probanden und Patienten, die sich für diese Arbeit zur Verfügung gestellt haben, die Zeit und auch Mühe investiert haben, wäre diese Dissertation nicht zustande gekommen. Auch ihnen gilt mein Dank.

Während ich an diesem Projekt gearbeitet habe, gab es ab und zu kleine Rückschläge. Nur durch sehr gute Freunde und meine Familie waren diese zu überstehen. Stellvertretend für die zahlreichen Wegbegleiter möchte ich mich hier besonders bei Karin Liedecke, René Brands, und meinen Eltern Bernd und Kerstin Kaufmann bedanken.

Ich werde mich an meine Zeit in der Sektion für klinische und experimentelle Sinnesphysiologie der Universitätsaugenklinik Magdeburg nicht zuletzt wegen der erwähnten Menschen immer wieder gerne erinnern.

Danke.

10. EHRENERKLÄRUNG

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

„VEP-BASIERTE OBJEKTIVE VISUSBESTIMMUNG IM LOW-VISION-BEREICH“

in der Sektion für klinische und experimentelle Sinnesphysiologie der Augenklinik mit Unterstützung durch Professor Dr. rer. nat. Michael B. Hoffmann ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei 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.

Magdeburg, den 20.08.2015

Jan Kaufmann

11. BILDUNGSWEG

Jan Kaufmann

geboren am 03. Oktober 1988

in Berlin

- | | | |
|---------------|---|--|
| November 2014 | - | Approbation als Arzt |
| 2008 bis 2014 | - | Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg |
| 2005 bis 2008 | - | Lise-Meitner-Schule, Oberstufenzentrum für Biologie,
Chemie und Physik, Berlin;

Abschluss: Allgemeine Hochschulreife |
| 2001 bis 2005 | - | Alexander-von-Humboldt-Gymnasium, Berlin |
| 1996 bis 2001 | - | 32. Grundschule, Berlin |