

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

Skotopische multifokale visuell evozierte kortikale Potenziale

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von David Simon Muranyi

aus Gießen (Hessen)

Magdeburg 2020

Bibliographische Beschreibung:

Muranyi, David S.: Skotopische multifokale visuell evozierte kortikale Potenziale. - 2020. - 63 Bl., 18 Abb., 2 Tab., 1 Anl.

Kurzreferat

Photopische multifokale visuell evozierte Potentiale (mfVEP_P) sind ein etabliertes Verfahren zur objektiven Gesichtsfeldbestimmung beim Tagsehen (Herbik et al. 2014). Vollständig unerforscht sind skotopische mfVEPs (mfVEP_S) zur Untersuchung des Nachtsehens. Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines Verfahrens zur Messung skotopischer mfVEPs und der Nachweis von Charakteristiken des skotopischen Sehens, wie Zentralskotom und Latenzverlängerung.

Für 9 Normalprobanden wurden „pattern-reversal“ mfVEPs für photopische und skotopische Bedingungen bestimmt (Gesichtsfeld 25° Radius). mfVEP_P wurden mit einem regulären zentralen Fixationskreuz gemessen. Zum Ausschluss von Fixationsartefakten wurden (1) mfVEP_{S+} mit und (2) mfVEP_{S-} ohne zusätzliche Fixationshilfe gemessen. Zwischen mfVEP_P und mfVEP_S wurden Latenzverschiebungen bestimmt und die Antwortgrößen exzentritätsabhängig quantitativ verglichen (Hood und Greenstein 2003).

Im Vergleich zum mfVEP_P waren mfVEP_{S+} und mfVEP_{S-} um 101 ms sowie 97 ms verzögert. Für beide mfVEP_S lagen die zentralen Antworten unter der Rauschgrenze und waren für die größte Exzentrität reduziert. Die Gesichtsfeldabdeckung für den parazentralen Bereich von mfVEP_{S+} und mfVEP_{S-} lag bei 76% und 65% [4°–9°], bzw. bei 79% und 66% [9°–16°]. Die Realisierbarkeit von mfVEP_S wurde damit belegt und stellt folglich eine objektive, orts aufgelöste Untersuchung des skotopischen Sehens zur Anwendung bei Patienten mit Nachtsehstörungen in Aussicht.

Schlüsselwörter

mfVEP, skotopisch, Latenz, Gesichtsfeldtestung, Mensch, visueller Kortex

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einführung	6
1.1 Sehsystem	7
1.1.1 Auge – dioptrisches System und Netzhaut	7
1.1.2 Fotorezeptoren	8
1.1.3 Retinale Signalverarbeitung	9
1.1.4 Topographie der Sehbahn.....	11
1.1.5 Retinotopie Organisation des Sehsystems	11
1.1.6 Hell- und Dunkeladaptation	13
1.1.7 Zeitliche Übertragungseigenschaften des Sehsystems	16
1.1.8 Skotopisches Sehsystem und seine Besonderheiten	16
1.2 Nicht-invasive elektrophysiologische Untersuchungsmethoden	17
1.2.1 Konventionelle visuell evozierte Potentiale (cVEP).....	17
1.2.2 Multifokale Untersuchungstechnik.....	20
1.3 Zielsetzung der Arbeit	23
2. Material und Methoden	24
2.1 Probanden	24
2.2 Elektrophysiologische Untersuchung	24
2.2.1 Procedere	24
2.2.2 Visueller Reiz und multifokale Reizgebung	25
2.2.3 Reizpräsentation	26
2.2.4 Elektrophysiologischer Messablauf	27
2.3 Datenanalyse	29
2.3.1 MfVEP Analyse	29
2.3.2 Statistik	31
3. Ergebnisse	32
3.1 Vorexperimente 1 – 4.....	32
3.1.1 Einführung	32
3.1.2 Procedere	32
3.1.3 Qualitative Analyse der Vorexperimente	33
3.1.4 Fazit Vorexperimente	33

3.2	Hauptexperiment.....	35
3.2.1	Einleitung.....	35
3.2.2	Verfahrensoptimierung	35
3.2.3	Messprotokoll	35
3.2.4	Typische Merkmale des mfVEP	37
3.2.5	Typische Merkmale des skotopischen Sehens	41
3.2.6	Interindividuelle Unterschiede der Probanden	43
3.2.7	Quantitative Analyse des Hauptexperiments	45
3.2.8	Signalstärke – Vergleich der SNRs	45
3.2.9	Latenzverzögerung – Vergleich der Gipfelzeiten	45
3.2.10	Gesichtsfeldabdeckung	46
3.2.11	Effekte der zusätzlichen Fixationshilfe	48
4.	Diskussion	49
4.1	Vergleich mit dem aktuellen Wissenschaftskontext	49
4.2	Merkmale skotopischen Sehens und Auswirkungen auf mfVEPs	50
4.3	Praktische Anwendungsgebiete.....	51
4.4	Ausblick.....	53
	Zusammenfassung.....	54
	Literaturverzeichnis	55
	Danksagung.....	60
	Ehrenerklärung.....	61
	Bildungsweg und Publikationen.....	62

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	analysis of variance, dt.: Varianzanalyse
Cd	Candela, Maßeinheit der Lichtstärke
CFF	kritische Flimmerfrequenz
CGL	Corpus geniculatum laterale, dt.: seitlicher Kniehöcker
cVEP	konventionell visuell evozierte Potenziale
dpt	Dioptrie, Maß der Brechkraft
EEG	Elektroenzephalographie
ERG	Elektroretinogramm
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
FrACT	Freiburger Visual Acuity and Contrast Test, Test zur Sehschärfebestimmung
Hz	Hertz, Maßeinheit der Frequenz in Schwingungen pro Sekunde
ISCEV	International Society for Clinical Electrophysiology of Vision
mfERG	multifokales Elektroretinogramm
mfVEP	multifokale visuell evozierte Potenziale
p	p-Wert
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
RPE	retinales Pigmentepithel
RMS	root mean square, dt.: quadratischer Mittelwert oder Effektivwert
SEM	standard error of the mean, dt.: Standardfehler des Mittelwertes
VEP	visuell evozierte Potenziale

1. Einführung

Nicht-invasive elektrophysiologische Messverfahren zur objektiven Beurteilung der Funktion des visuellen Systems beim Menschen sind von grundlegender Bedeutung in der Ophthalmologie und Sehforschung (Bach und Kellner 2000; Heckenlively und Arden 2006). Zur Untersuchung der verschiedenen Ebenen des Sehsystems stehen mehrere Methoden zu Verfügung: (1) Die Elektroretinographie (ERG) für retinale Photorezeptoren und Bipolarzellen, (2) die Muster-Elektroretinographie („pattern-ERG“, PERG) zur Untersuchung der retinalen Ganglienzellen und (3) visuell evozierte Potentiale (VEP), die mittels kortikaler Messungen die Integrität der Gesamtheit des Sehsystems auf der Ebene des primären visuellen Kortex untersuchen (Bach und Kellner 2000; Fishman et al. 2003). Die Verfahren lassen sich mit der multifokalen Stimulationstechnik kombinieren, wodurch separate Antworten für eine Vielzahl von Gesichtsfeldorten innerhalb kurzer Zeit gemessen werden können (Sutter 1985; Sutter 1991; Sutter 2000). Die retinale Gesichtsfeldtopographie kann so mit dem multifokalen Elektroretinogramm (mfERG) untersucht und dargestellt werden. Die kortikale Gesichtsfeldtopographie wird mit multifokal visuell evozierten Potenzialen (mfVEPs; Baseler et al. 1994; Klistorner et al. 1998; Hood und Greenstein 2003) abgebildet. Das mfVEP befähigt außerdem zur objektiven Gesichtsfeldbestimmung unter photopischen Bedingungen, das heißt zur Überprüfung des Zapfen-getriebenen Tagsehens (Hood und Greenstein 2003; Hoffmann 2008; Hoffmann und Flechner 2008; Hoffmann et al. 2015; Hoffmann et al. 2018). Beide Techniken sind von herausragender Bedeutung bei der Abklärung unklarer Gesichtsfelddefekte. Sie liefern präzise Informationen über Pathologien des Sehsystems, helfen Schäden entlang der Sehbahn zu identifizieren und sind somit ein Instrument der ophthalmologischen Diagnostik. Darüber hinaus haben sie eine Schlüsselfunktion bei der Untersuchung der Zusammenhänge von Pathologie und Plastizität im erkrankten menschlichen Sehsystems. Auf dem mfVEP basierende objektive Gesichtsfeldtestungen wurden bisher nur unter photopischen Bedingungen angewendet. Entsprechende Anpassungen der mfVEP-Technik zur Messung des dunkeladaptierten Sehsystems, also zur Überprüfung des Stäbchen-getriebenen Nachtsehens, fehlen bis heute vollständig. Gerade die objektive, skotopische Gesichtsfeldbestimmung könnte ein neuer Weg sein, Schäden an den Rezeptoren des skotopischen Sehens frühzeitig zu erkennen.

1.1 Sehsystem

Das menschliche Auge kann mit seinen Fotorezeptoren ein schmales Band elektromagnetischer Wellenlängen von 400 bis 750 nm registrieren. Das Sehsystem wandelt den optischen Reiz in elektrische Impulse um und extrahiert aus dem physikalischen Bild über komplexe nachgeschaltete Verarbeitungsvorgänge relevante Informationen wie Form, Struktur, Farbe, Bewegung sowie Raumtiefe (Eysel 2014). Funktionell lässt sich das Sehsystem aufteilen in einen physikalisch-optischen Teil (dioptrischer Apparat) und die Rezeptorfläche der Netzhaut (Retina), in der die Umsetzung des optischen Reizes in Erregung neuronaler Elemente erfolgt (Transduktion; Eysel 2014).

1.1.1 Auge – dioptrisches System und Netzhaut

Fällt Licht in das Auge wird es durch den dioptrischen Apparat, ein zusammengesetztes optisches System aus Grenzflächen mehrerer aufeinanderfolgender brechender Medien, gebündelt und zur Bildentstehung auf der Netzhaut scharf abgebildet (s. Abb. 1.1). Gegenstände in unterschiedlicher Entfernung können durch die Änderung der Linsenbrechkraft (Akkommodation) auf der Netzhaut fokussiert werden. Die Iris steuert die Pupillenweite und reguliert, wie eine Blende, den Lichteinfall zur Konstanterhaltung der Leuchtdichte auf der Netzhaut und verringert Abbildungsfehler durch Streustrahlung (Eysel 2014). Hat der Lichtstrahl alle Abschnitte der Netzhaut durchquert, treffen die Lichtquanten in der äußersten Netzhautschicht auf die Fotorezeptoren (s. Abb. 1.2).

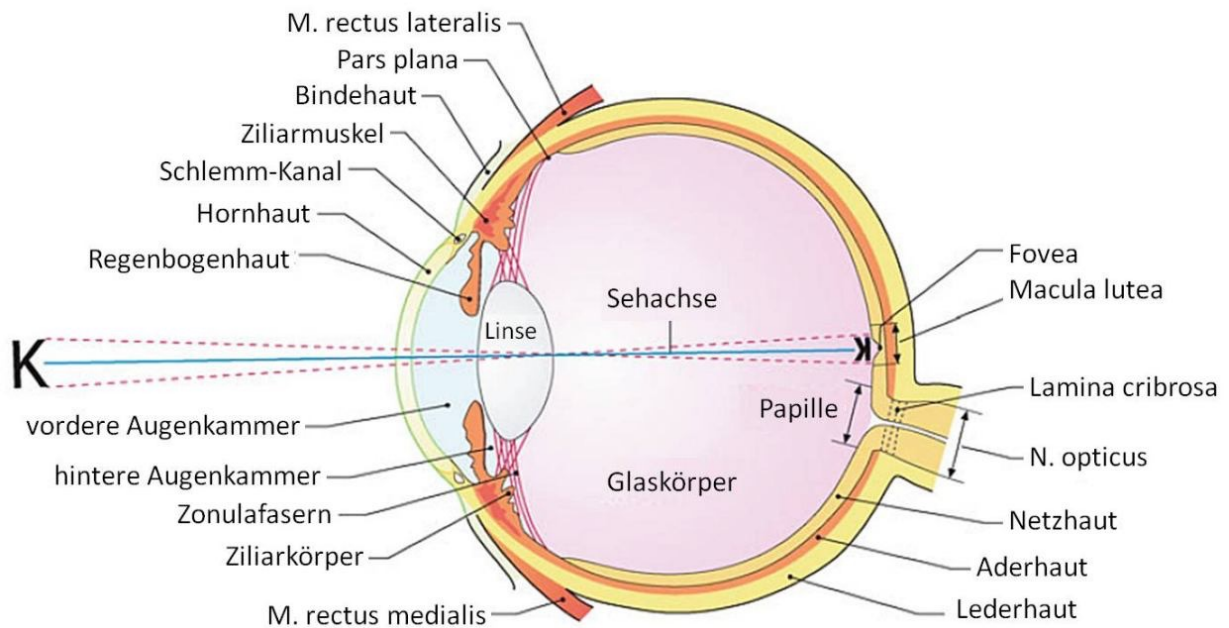


Abbildung 1.1 Schematische Darstellung des menschlichen Auges (aus Grehn, 2019). Lichtstrahlen werden bis zum Erreichen des hinteren Augenpols an den Grenzflächen mehrerer Strukturen unterschiedlicher optischer Dichte gebrochen. Die Gesamtheit der brechenden Medien wird als dioptrischer Apparat bezeichnet. Dazu zählen Hornhaut, Vorderkammer, Linse und Glaskörper. Die Gesamtbrechkraft beträgt beim fernakkommodiertem Auge ca. 59 dpt. Das zusammengesetzte optische System wirft ein verkleinertes, umgekehrtes Bild auf die Netzhaut. Die scharfe Abbildung resultiert aus der genauen Abstimmung zwischen den brechenden Medien, insbesondere der Linse (Akkommodation) und den Abmessungen des Auges (Eysel 2014).

1.1.2 Fotorezeptoren

Zwei Arten von Fotorezeptoren werden unterschieden. (1) Stäbchenzellen – hohe Lichtempfindlichkeit, geringe räumliche Auflösung – vermitteln Helligkeitsunterschiede und dienen dem Sehen bei Nacht (skotopisches Sehen). (2) Zapfenzellen – geringere Lichtempfindlichkeit, hohes Auflösungsvermögen – ermöglichen die Unterscheidung von Hell-Dunkel-Werten sowie Farben und dienen dem Sehen am Tag (photopisches Sehen; Eysel 2010; Lüllmann-Rauch 2012).

Die menschliche Netzhaut besitzt etwa 120 Millionen Stäbchenzellen und 6 Millionen Zapfenzellen (Eysel 2010). Das Netzhautzentrum, durch das die optische Achse verläuft, wird auch als gelber Fleck (Makula lutea) bezeichnet. In der Makula liegt die Fovea centralis (Durchmesser 1,5 mm) mit ihrer Vertiefung die Foveola (Durchmesser 0,35 mm; Lüllmann-Rauch 2012). Die Fovea ist der Ort des schärfsten Sehens. Hier ist die Zapfendichte aufgrund einer besonders kompakten

Bauweise der Zapfenzellen am höchsten und somit das räumliche Auflösungsvermögen am besten (Lüllmann-Rauch 2012). Die Fovea selbst ist stäbchenfrei, die meisten Stäbchen befinden sich parafoveal bei 15°-20° (s. Abb. 1.4).

In den Außensegmenten der Fotorezeptoren ist der Sehfärbstoff, das Glykoprotein Opsin, mit seiner assoziierten chromophoren Gruppe dem Retinal gespeichert. Treffen Photonen auf die Fotorezeptoren, werden sie von der chromophoren Gruppe absorbiert und leiten einen Transduktionsprozess ein. Durch Stereoisomerisation von 11 cis-Retinal nach all-trans-Retinal kommt es nach vielfacher, intrazellulärer Signalverstärkung in der Membran der Außensegmente zur Schließung der Na⁺-Ca²⁺-Kanäle und Veränderung der Membranpermeabilität. Die Folge ist eine Hyperpolarisation und verminderte Freisetzung des Transmitters Glutamat (Eysel 2014).

1.1.3 Retinale Signalverarbeitung

Die elektrische Signalverarbeitung und Modulation der visuellen Information erfolgt bereits innerhalb der Netzhaut. Die Weitergaben der veränderten chemischen Signale geschieht über intraretinale visuelle Neuronen und zwar vertikal beziehungsweise lateral: Vertikal von den Synapsen der Fotorezeptoren (1. Neuron) über die Bipolarzellen (2. Neuron) zu den Ganglienzellen (3. Neuron). Lateral über das retinale Interneuronsystem der Horizontal- und Amakrinzellen (s. Abb. 1.2; Eysel 2014). Als rezeptives Feld bezeichnet man denjenigen Bereich an Rezeptorfläche, dessen Aktivität durch ein Neuron gehemmt oder erregt werden kann (Eysel 2014). Die rezeptiven Felder der Ganglienzellen sind konzentrisch angeordnet und bestehen aus einem Zentrum und einem Umfeld. Die Größe der rezeptiven Felder nimmt vom Netzhautzentrum zur Peripherie hin zu (Eysel 2010). Die Zapfen haben typischerweise foveal und parafoveal einen direkten Signalfluss über die Zapfenbipolarzellen zu den Ganglienzellen (1:1 Verschaltung). Eine indirekte Verbindung zwischen Stäbchen und Zapfenbipolarzellen besteht über die Stäbchenamakrinzellen. In der Netzhautperipherie konvergieren mehrere Bipolarzellen auf eine Ganglienzelle.

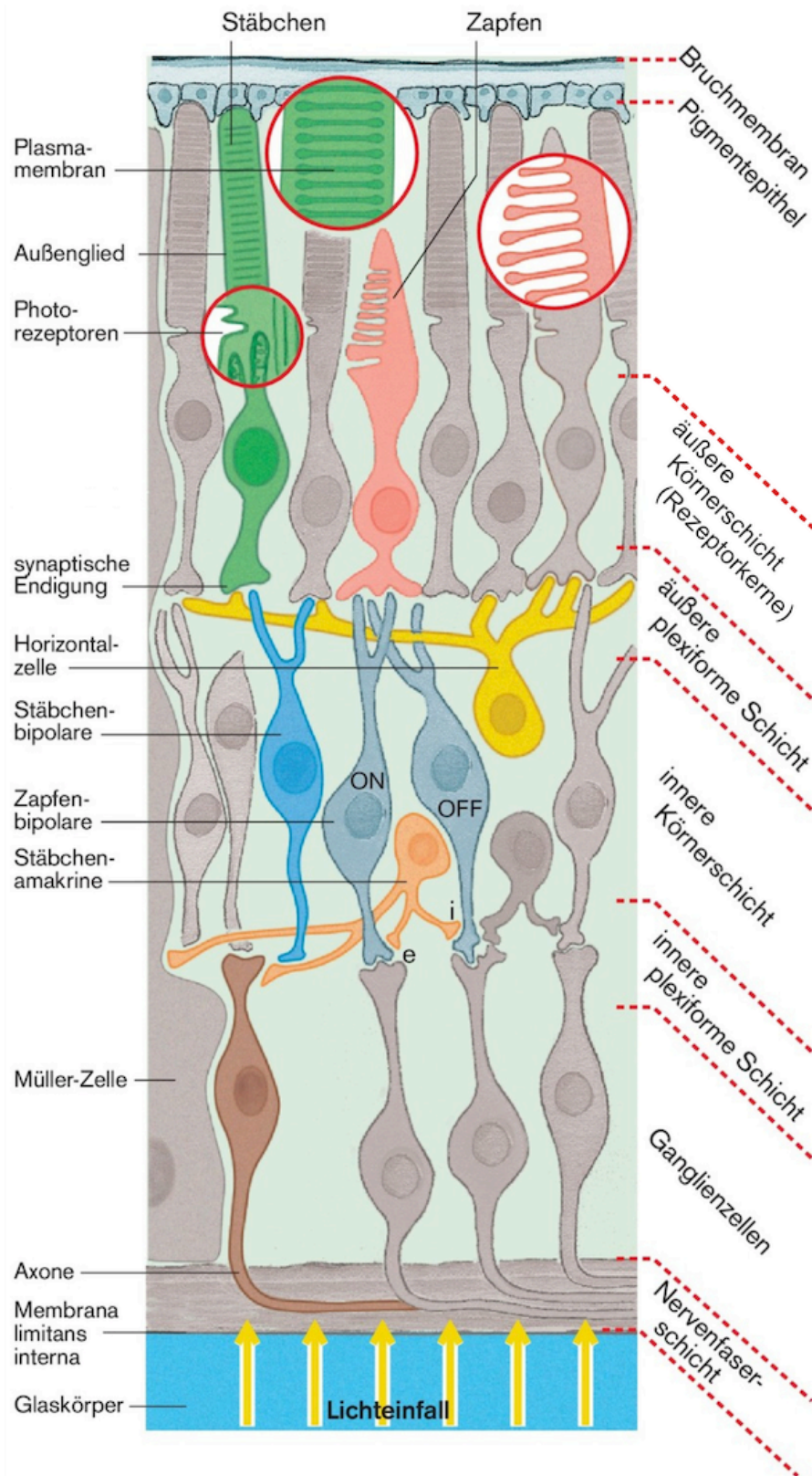


Abbildung 1.2 Schematische Darstellung der verschiedenen Zelltypen der Netzhaut (modifiziert nach Eysel 2014). Einfallendes Licht durchwandert alle Schichten der Netzhaut und wird in der äußeren Netzhautschicht von den Fotorezeptoren, den Zapfen und Stäbchen, registriert. Der optische Reiz wird in einen elektrischen Impuls umgewandelt und über die Bipolarzellen, Amakrinen und Horizontalzellen zu den Ganglienzellen weitergeleitet. Die Axone der Ganglienzellen formieren sich zum Sehnerven (N. opticus).

1.1.4 Topographie der Sehbahn

Die Axone der 1,2 Millionen Ganglienzellen eines Auges (Bowling 2017) bündeln sich im blinden Fleck (Papille) als Sehnerv (Nervus opticus), wo sie das Auge verlassen und zum Chiasma nervi optici ziehen (s. Abb. 1.3). Hier vereinigen sich die Sehnerven beider Augen. Die aus der nasalen Netzhauthälfte (temporales Gesichtsfeld) des einen Auges stammenden Nervenfasern, kreuzen auf die kontralaterale Seite und ziehen gemeinsam mit den ungekreuzten Nervenfasern der temporalen Netzhauthälfte (nasales Gesichtsfeld) des anderen Auges weiter als Tractus opticus und enden an der ersten Schaltstation der Sehbahn, dem Corpus geniculatum laterale (CGL). Über die Radiatio optica projizieren die Zellen des CGL zur zweiten Schaltstation, dem primären visuellen Kortex (V1, Area 17).

1.1.5 Retinotopie Organisation des Sehsystems

Zwischen den Neuronen der Netzhaut und den Stationen der Sehbahn besteht eine geordnete Punkt-zu-Punkt Beziehung. Benachbarte Orte der Netzhaut werden zu benachbarten Orten im CGL und im primären visuellen Kortex projiziert, was als retinotopie Organisation bezeichnet wird (s. Abb. 1.3). Der primäre visuelle Kortex jeder Hemisphäre erhält einen binokularen Eingang von der jeweils gegenüberliegenden Gesichtsfeldhälfte. Die beanspruchte kortikale Verarbeitungsfläche für die Repräsentation zentraler Netzhautbereiche ist dabei überproportional groß und sinkt zur Peripherie hin. Folglich nimmt die Größe der Projektion von einem Grad Sehwinkel in Millimetern von foveal nach peripher ab. Die so entstehende Verzerrung kann mathematisch durch die „m-Skalierung“ (Horton und Hoyt 1991) beschrieben werden:

$$M[\text{mm}/^\circ] = \frac{17,3 [\text{mm}]}{E[^\circ] + 0,75}$$

M ist hierbei der retinokortikale Vergrößerungsfaktor. Er gibt die Ausdehnung pro Grad Sehwinkel an, die die Repräsentation der Netzhaut im primären Kortex hat. Maßgebliche Determinante ist die Distanz vom Foveazentrum E (in Grad). Mehr als die Hälfte der Neurone in V1 haben rezeptive Felder innerhalb der zentralen 10° des Gesichtsfeldes (Fishman et al. 2003). Von großer Bedeutung ist diese Skalierung beispielsweise bei der Erstellung von Reizmustern für die Messung von VEPs.

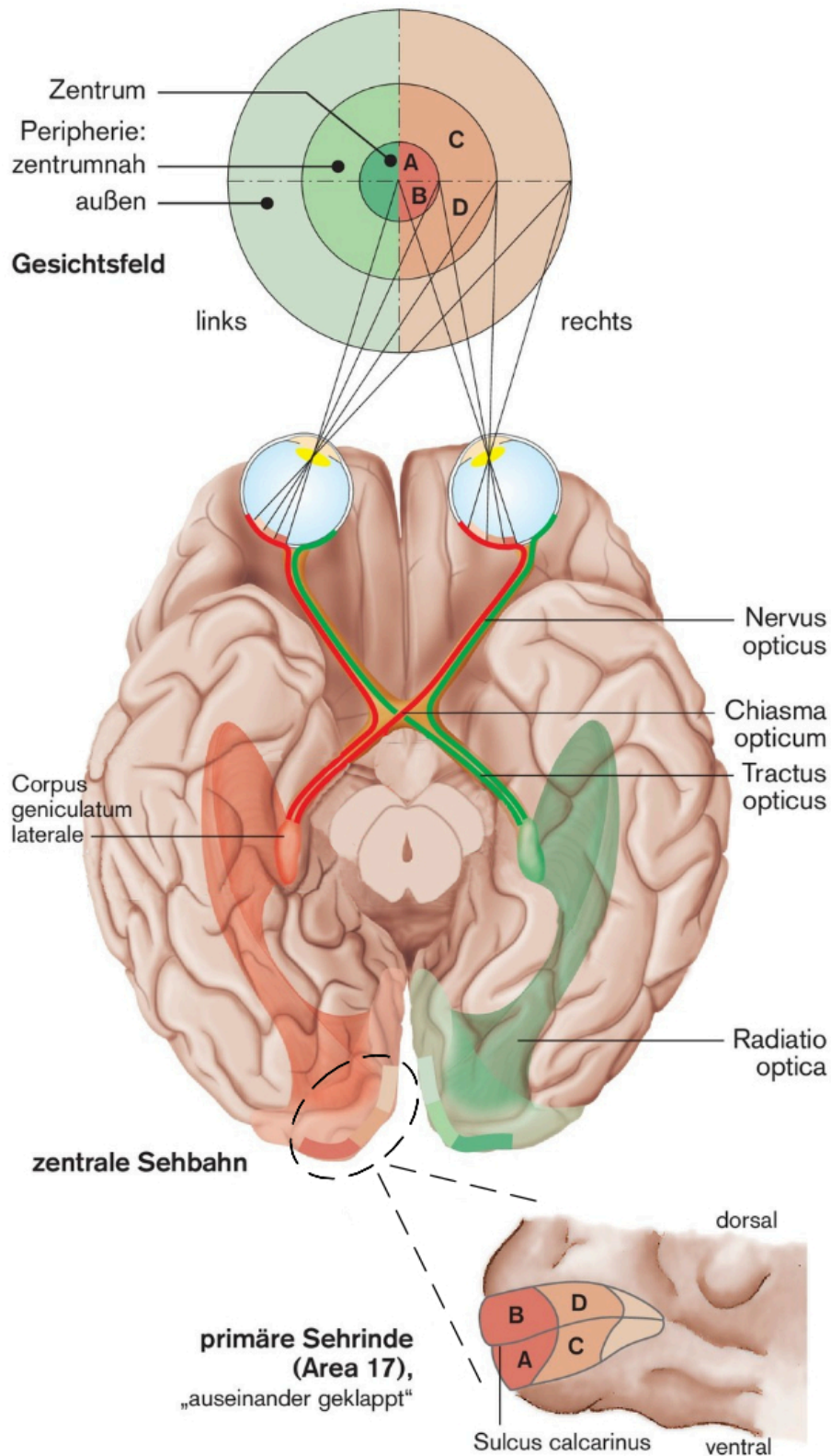


Abbildung 1.3 Topographie der Sehbahn und retinotopische Organisation im primären visuellen Kortex (modifiziert nach Eysel 2014). Darstellung der zentralen Sehbahn und Topographie der Projektion der rechten (rot) und linken (grün) Gesichtsfeldhälfte. Oben: Gesichtsfeld von zentral nach peripher in Sektoren unterteilt (A – D). Unten: Repräsentation des Gesichtsfeldes im primären visuellen Kortex. Zur besseren Visualisierung der Repräsentation ist der Okzipitallappen entlang des Sulcus calcarinus „auseinander geklappt“.

1.1.6 Hell- und Dunkeladaptation

Grundsätzlich sind beide Fotorezeptortypen gleich gebaut. Der wesentliche Unterschied betrifft die Form und Funktion ihrer lichtempfindlichen Außensegmente (s. Abb. 1.2). Zapfen und Stäbchen sind mit unterschiedlichen Opsinen ausgestattet. Es werden drei Zapfentypen unterschieden. Die Einteilung erfolgt anhand der unterschiedlichen Zapfenopsine, die jeweils verschiedene Absorptionsmaxima aufweisen. Im Vergleich zu den Stäbchen sind die Zapfen weniger lichtempfindlich. Durch schnelleren Zerfall und Resynthese ihres Sehfärbstoffs antworten Zapfen rascher auf Lichtreize (Eysel 2014). Bei der Dunkeladaptation nimmt die absolute Empfindlichkeit des Sehsystems langsam zu, während die Sehschärfe deutlich abnimmt (s. Abb. 1.5). Liegt die mittlere Leuchtdichte unterhalb des Schwellenwerts der Zapfenzellen, also des photopischen Sehens, kommt es nach einer ca. 10-minütigen Zapfenadaptation (mesopischer Bereich) zur Stäbchenadaptation („Kohlrauschknick“), die das skotopische Sehen ermöglicht (s. Abb. 1.4; Eysel 2014). Mit anhaltender Dunkeladaptation steigt die Empfindlichkeit des Stäbchensystems und nähert sich asymptotisch der absoluten Empfindlichkeitsschwelle des Sehens an.

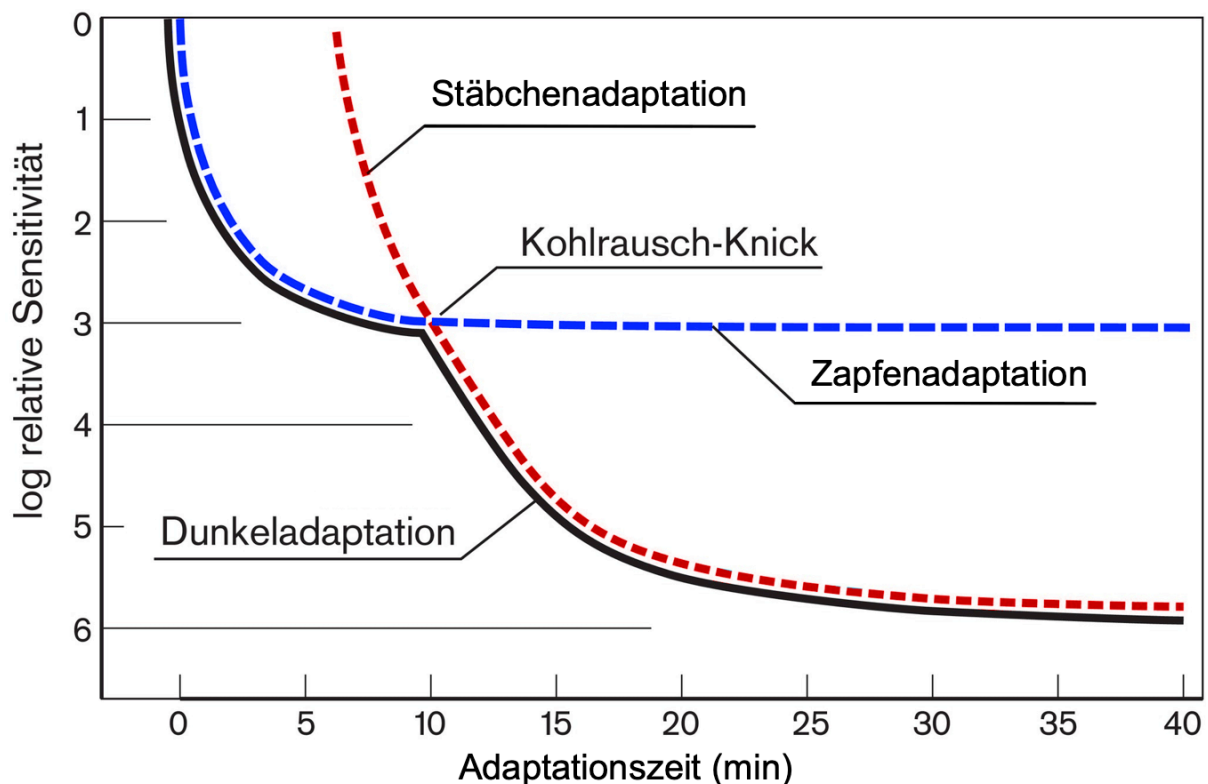


Abbildung 1.4 Dunkeladaptation (modifiziert nach Eysel 2014). Verlauf der Adaptation von Stäbchenzellen (rot), Zapfenzellen (blau) und normalen Dunkeladaptation (schwarze Linie).

Entsprechend der parafoveal höchsten Stäbchendichte, erkennt das skotopisch adaptierte Sehsystem schwache Lichtreize mit Netzhautbereichen neben der Fovea besser. In der stäbchenfreien Fovea werden hingegen unter skotopischen Bedingungen keine Lichtreize gesehen. Die Folge ist ein skotopisches Zentralskotom (s. Abb. 1.5; Eysel 2010).

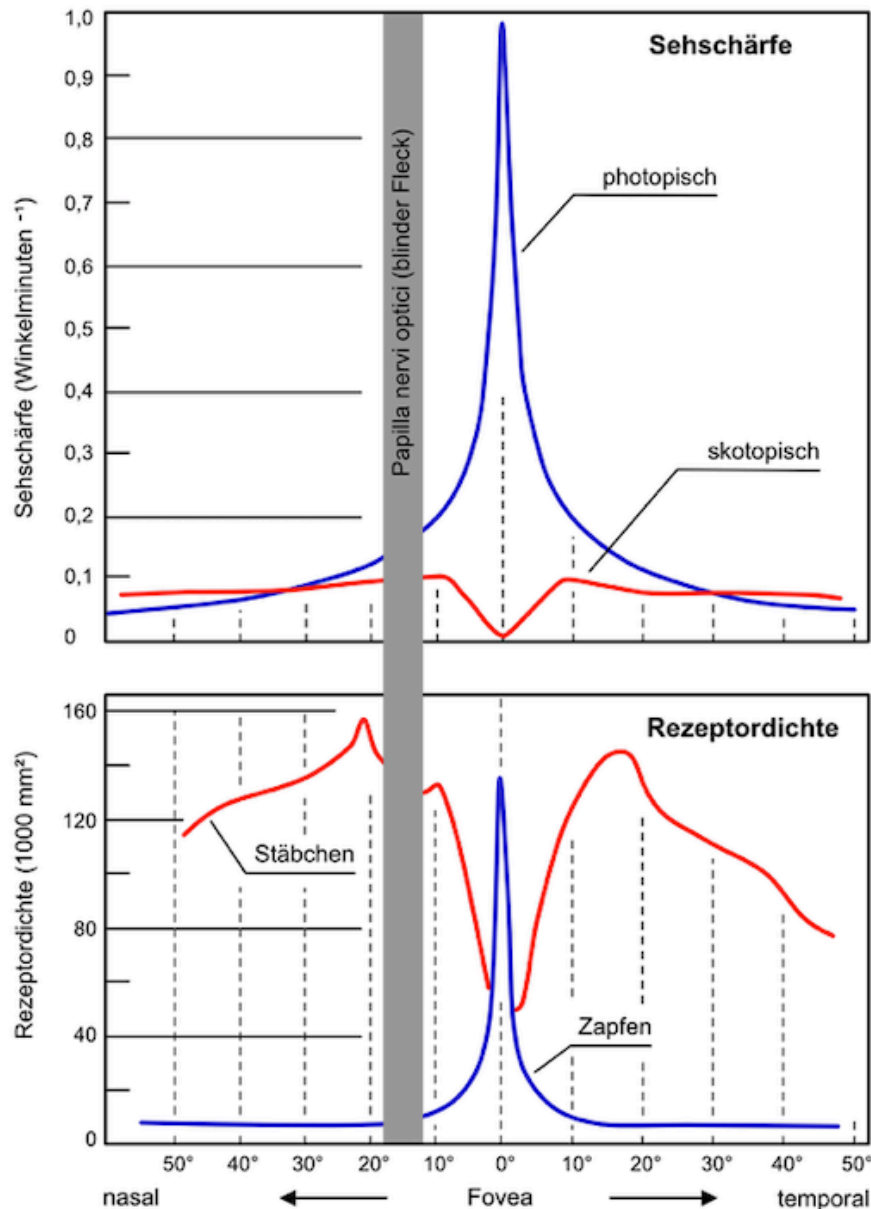


Abbildung 1.5 Sehschärfe und Zapfen- und Stäbchendichte in der Netzhaut unter photopischen und skotopischen Bedingungen (modifiziert nach Eysel 2014). Die blauen Kurven zeigen die photopische Sehschärfe bzw. Zapfendichte. Das Maximum liegt in der Fovea. Die roten Kurven geben die skotopische Sehschärfe und retinale Verteilung der Stäbchenzellen wieder. Unterbrochen werden die Kurven im rezeptorfreen Bereich der Papille (N. opticus).

Folgende Mechanismen tragen zu den Adaptationsvorgängen bei (Miller und Tredic 1992, Eysel 2010):

(1) Fotochemische Adaptation. Die Außensegmente der Fotorezeptoren sind in das retinale Pigmentepithel (RPE) eingebettet. Es dient dem Schutz vor Streustrahlung, Sauerstoffradikalen und als Blut-Hirnschranke (Tamai 1999). Ferner überführt das RPE All-trans-Retinal in seine 11-cis-Form, das somit für eine erneute Photoreaktion zu Verfügung steht. Bei starkem Lichteinfall kommt es im Rahmen der Helladaptation zu einer raschen Verschiebung des Gleichgewichts zu Gunsten des nicht lichtempfindlichen All-trans-Retinal. Bei langanhaltender Dunkelheit wird vermehrt 11-cis-Retinal bereitgestellt und die Photosensibilität der Stäbchen steigt (Eysel 2010).

(2) Pupillenreaktion (Physikalische Adaptation). In Abhängigkeit zur mittleren Umwelleuchtdichte erfolgt die Regulation der Pupillenweite (Miller und Tredic 1992, Eysel 2010). Darüber wird die Intensität der Netzhautbelichtung gesteuert.

(3) Laterale Hemmung. Nimmt die mittlere Beleuchtungsdichte der Netzhaut ab, verringert sich die laterale Hemmung der Ganglienzellen. Folglich dehnen sich die Zentren der rezeptiven Felder funktionell aus. Dadurch tragen größere Bereiche der Netzhaut zur Aktivierung einer Ganglienzelle bei. Gleichzeitig nimmt die Sehschärfe ab (s. Abb. 1.5; Eysel 2010).

(4) Dopaminerge Amakrinzellen. Beim photopischen Sehen hemmen Signale des Zapfensystems über Erregung der dopaminergen Amakrinzellen die Stäbchenamakrinzellen, die der Signalübertragung der Stäbchen auf die Bipolarzellen dienen. Erlischt die Zapfenerregung bei abnehmender Helligkeit, wird die Hemmung der Stäbchenamakrinzellen aufgehoben. Anstelle der Zapfensignale werden dann die Signale der Stäbchen in das afferente Sehsystem eingekoppelt (Eysel 2010).

(5) Sukzessivkontrast. Betrachtet man beispielsweise ein schwarzes Quadrat für 30 Sekunden und blickt dann auf eine weiße Fläche erscheint nach kurzer Zeit ein negatives Nachbild. Dieses Phänomen bezeichnet man als Sukzessivkontrast. Ursächlich ist die lokale Adaptation der Netzhaut. Die schwarze Fläche führt zu einer geringeren Adaptation der betroffenen Netzhautbereiche, die nachfolgend durch die homogen weiße Fläche stärker erregt werden und im Nachbild heller erscheinen (Eysel 2010).

1.1.7 Zeitliche Übertragungseigenschaften des Sehsystems

Um visuelle Muster technisch zu generieren, wie beispielsweise an einem Computermonitor, werden flimmernde Bilder mit hoher Frequenz gezeigt. Bei diesen intermittierenden Lichtreizen wird der Frequenzbereich, der gerade keinen Flimmereindruck mehr hervorruft, als Flimmerfusionsfrequenz (kritische Flimmerfrequenz, CFF) bezeichnet (Eysel 2010). Die Flimmerfusionsfrequenz der Stäbchen (skotopische Reizstärken) liegt bei 15 Hz (Hecht und Schlaer 1936). Die der Zapfen (photopische Reizstärken) steigt in Abhängigkeit von Leuchtdichte, Modulationsgrad und Reizfläche bis maximal 90 Hz (Eysel 2010).

1.1.8 Skotopisches Sehsystem und seine Besonderheiten

Wie oben bereits erwähnt, ist das skotopische Sehen durch eine Reihe typischer Charakteristika gekennzeichnet (Zeile und Cao 2015): (1) Der Ort des schärfsten Sehens, die Fovea, ist frei von Stäbchen (Curcio et al. 1990). Das skotopische Sehen ist deshalb mit einem physiologischem Zentralskotom assoziiert (Aulhorn und Michelfelder 1972; Hadjikhani und Tootell 2000; Hubel et al. 2009; Barton und Brewer 2015). (2) Unter skotopischen Bedingungen ist die Reizverarbeitung langsamer und damit sind die Antworten, im Vergleich zu photopischen Bedingungen, stark verzögert (MacLeod 1972; Markó et al. 2012).

Diese Eigenschaften haben maßgeblich Einfluss auf das Messergebnis und dienen somit als Identitätsmerkmal skotopischer Signale. Bei der Entwicklung eines Messverfahrens zur Beurteilung des skotopischen Sehens, kann der Nachweis dieser Merkmale als Indikator für die Validität des Verfahren herangezogen werden. Der Einsatz einer zusätzlichen Fixationshilfe kann dabei wichtige Informationen im Hinblick auf, durch das skotopische Zentralskotom bedingte, Fixationsartefakte liefern.

1.2 Nicht-invasive elektrophysiologische Untersuchungsmethoden

Die ophthalmologischen Diagnostikmöglichkeiten haben in den letzten Jahren durch die Elektrophysiologie große Fortschritte erfahren. Einführend werden die Prinzipien zur Messung visuell evozierter Potentiale anhand des konventionellen VEP (cVEP) erläutert. Fokus der vorliegenden Arbeit waren photopische und skotopische mfVEPs die anschließend detailliert dargestellt werden.

1.2.1 Konventionelle visuell evozierte Potentiale (cVEP)

Beim Elektroenzephalogramm (EEG) wird über Elektroden auf der Kopfhaut eine Mischung aus endogen und exogen erzeugter neuronaler Hirnrindenaktivität abgeleitet. Bei der Untersuchungsmethode der VEPs werden aus diesem Gemisch spezifisch visuelle Reizantworten isoliert. Dazu werden für die Ableitung konventioneller VEPs nach den ISCEV-Standard (ISCEV-Standard; Odom et al. 2016) eine Ableitelektrode (OZ) über der Sehrinde nach dem 10-20-System (American Clinical Neurophysiology Society 2006) angebracht und gegen eine Referenzelektrode (Fz) abgeleitet (Positionen s. Abb. 1.6).

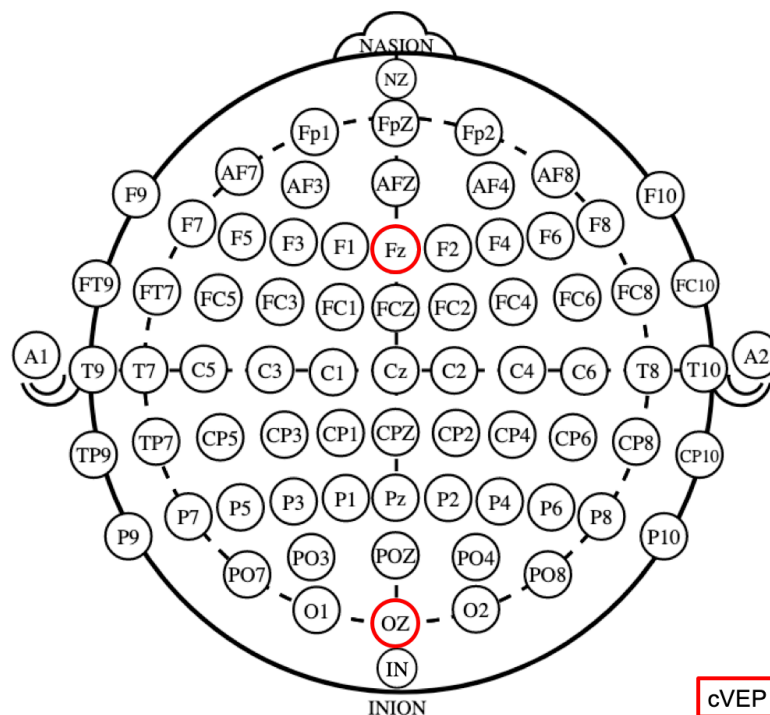


Abbildung 1.6 Elektrodenpositionen nach ISCEV-Standard für das cVEP. Messung der Potentiale erfolgt über Ableitelektrode OZ (occipital zentral) gegen Referenzelektrode Fz (frontal zentral). (Elektrodenpositionen für die mfVEP-Ableitungen siehe Abschnitt 2.2.4).

Durch einen Sehreiz werden elektrische Reaktionen erzeugt und die neuronale Aktivität im primär visuellen Kortex gemessen. Ein weitverbreiteter Reiz bei der Messung von VEPs, insbesondere bei klinischen Anwendungen, ist der Musterumkehrreiz (pattern-reversal). Bei der Muster-Umkehr-Reizung invertiert der Kontrast eines schwarz-weißen Schachbrettmusters. Die Reizmuster haben dabei einen definierten Kontrast, der sich aus der maximalen Leuchtdichte (L_{max}) und minimalen Leuchtdichte (L_{min}) ergibt. Der Michelson-Kontrast berechnet sich wie folgt (Brigell et al. 2003):

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

Weitere kritische Reizparameter sind die Größe und Form des Reizfeldes sowie die Karogröße (Bach et al. 2005). Bei einer Messung wird der Reiz in der Regel mindestens 64-mal in Folge präsentiert (Odom et al. 2016). Die aufgenommenen elektrischen Signale werden zunächst verstärkt und gefiltert. Anschließend erfolgt die computergestützte Mittelung der reizsynchronen Erregung, wodurch das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis verbessert wird. Dadurch wird Erregung ohne festen zeitlichen Bezug zum Reizbeginn weggemittelt. Als Ergebnis erhält man isolierte ereigniskorrelierte VEPs. Der Mittelungsvorgang ist in Abbildung 1.7 gezeigt, der technische Aufbau ist in Abschnitt 2.2.4 und Abbildung 2.3 beschrieben.

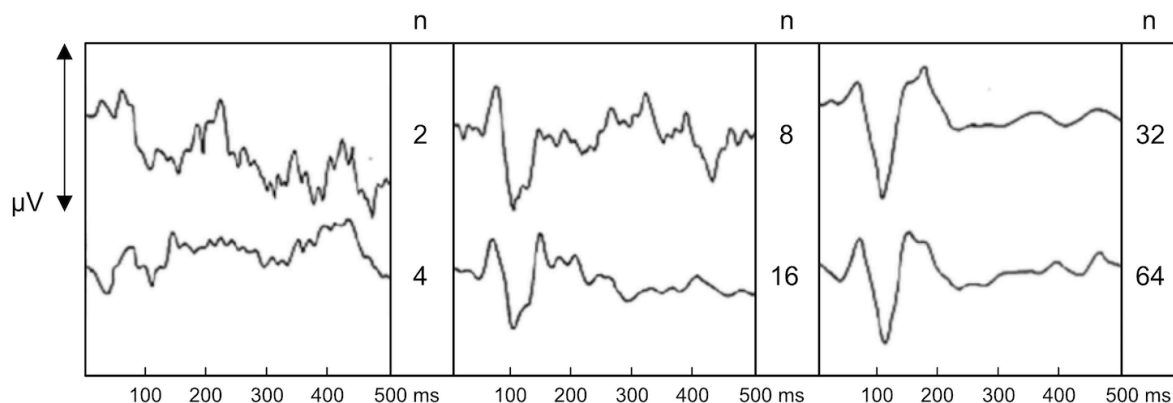


Abbildung 1.7 Gemittelte Antwortkurven auf einen Muster-Umkehr-Reiz bei 0 ms mit verschiedener Anzahl (n) gemittelter Durchläufe (modifiziert nach Bach 2005). Durch reizsynchroner Mittelungen wird aus dem EEG die VEP-Antwortkurve extrahiert. Das wiederholte Darbieten des Reizes (hier insg. 64-mal) führt zu einer Abnahme von Störsignalen und Verbesserung des Signal-zu-Rauschen-Verhältnisses.

Zur Auswertung des konventionellen VEPs betrachtet man Latenzen, Amplituden, und die topographische Verteilung der einzelnen Komponenten. Beim Muster-Umkehr-Reiz ist der regelrechte Kurvenverlauf durch ein Potenzialminimum bei 75 ms (N75), einen positiven Gipfel bei 100 ms (P100) und ein zweites Tal bei 135 ms (N135) gekennzeichnet (s. Abb. 1.8).

In der klinischen Diagnostik ist die Interpretation der P100 Amplitude (Differenz P100-N75) und die P100-Latenz (Zeit bis P100) maßgeblich. Verlängerte Latenzen finden sich bei entzündlichen und demyelinisierenden Krankheitsbildern, wie beispielsweise der Neuritis nervi optici. Reduzierte Amplituden können durch die Kompression der Sehbahn auftreten, beispielsweise durch angrenzende Tumoren.

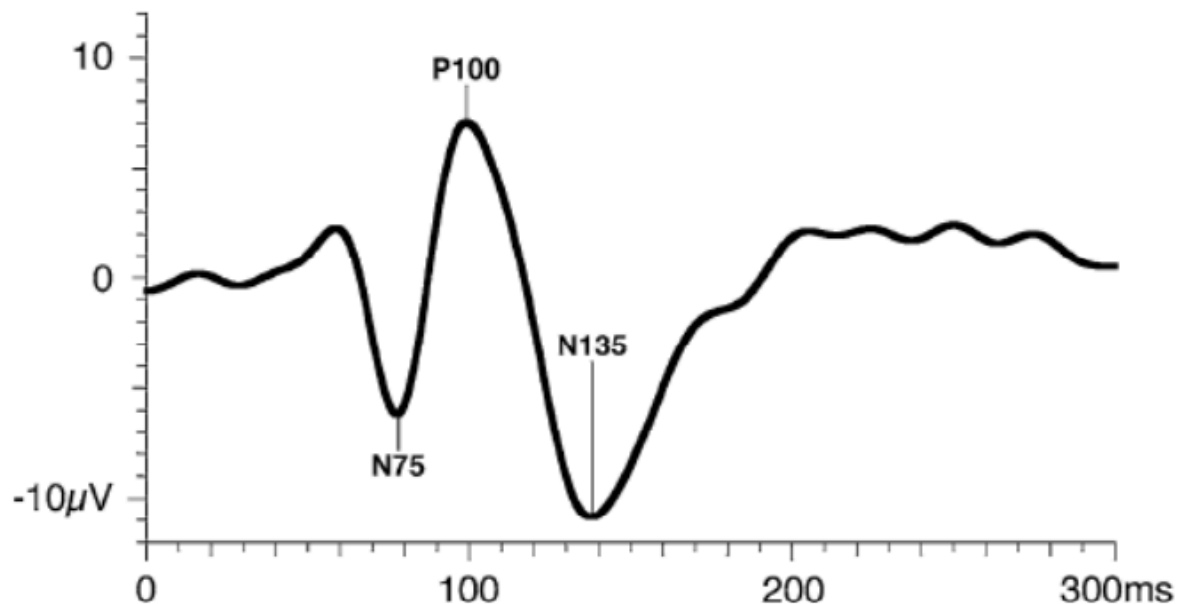


Abbildung 1.8 Muster-Umkehr-VEP (nach Odom et al., 2016). Die Beurteilung des VEP erfolgt anhand der Gipfelwerte (Amplitude und Latenz).

1.2.2 Multifokale Untersuchungstechnik

Die multifokale Stimulationstechnik (Sutter 1985; Sutter 1991; Sutter und Tran 1992; Baseler et al. 1994) ist ein Reiz- und Messverfahren das mit dem ERG und VEP kombiniert werden kann und die Extraktion von separaten Reizantworten an vielen Gesichtsfeldorten gleichzeitig erlaubt. Möglich wird das durch die quasisimultane Reizung des gesamten Reizfeldes mit einer geeigneten binären Sequenz. Die Summenantwort wird abgeleitet und die Einzelantworten können dann, mit dem Wissen um die verwendete Reizsequenz, isoliert werden. Bei der Reizsequenz handelt es sich um so genannte binäre m-Sequenzen (Hoffmann 2008), die mathematisch voneinander unabhängig, orthogonal sind. Sie werden im Vorfeld definiert und bestehen aus einer pseudo-zufälligen binären Abfolge von Zeitpunkten, welchen, an denen gereizt wird und welchen, an denen nicht gereizt wird (über „1“ für „Reiz“ und „0“ für „kein Reiz“). Aufgrund der mathematischen Unabhängigkeit der Sequenzen für die jeweiligen Reizorte, kann über die bekannten, vordefinierten m-Sequenzen aus der Summenantwort der quasisimultanen Reizung die Antwort für einen einzelnen Reizort extrahiert werden (Bach et al. 2005; Hoffmann 2008). Zur Analyse können verschiedene Komponenten aus den Antworten extrahiert werden, je nachdem welcher Kern extrahiert wird: (1) Kern erster Ordnung – Unterscheidung zwischen Hell- und Dunkelantwort beim Blitzreiz. (2) Kern zweiter Ordnung - Reaktion auf einen Reizwechsel beim Muster-Umkehr-Reiz. Für diese Arbeit wurden VEPs mit der multifokalen Technik und Musterumkehrreizung für photopische und skotopische Bedingungen abgeleitet und zur Extraktion der Muster-Umkehr-Antwort der Kern zweiter Ordnung extrahiert.

Als Reiz für die Ableitung von Muster-Umkehr VEPs wird ein Schachbrettmuster verwendet, das beispielsweise aus sechzig Elementen besteht. Ein Element ist so angeordnet, dass es sich aus einem 4x4 Karo mit gleichen Anteilen aus schwarzen und weißen Feldern zusammensetzt. Dadurch erreicht man, dass bei der Kontrastinvertierung zu jeder Zeit gleich viele weiße und schwarze Flächen präsent werden und sich somit die mittlere Leuchtdichte des Reiz-Bildes bei Muster-Umkehrung nicht ändert. Jedes Element des Reiz-Musters wird, wie oben beschrieben, unabhängig voneinander mit der binären m-Sequenz stimuliert, das heißt mit einer pseudozufälligen Abfolge aus 0- und 1-Zuständen. Die beiden Zustände der m-Sequenz werden jeweils durch die kontrastinvertierten Karofelder

(Zustand 0 und 1) repräsentiert, wobei der Wechsel zwischen den Zuständen für jedes Element mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% eintritt.

Die Geschwindigkeit des Muster-Reizes kann durch Einfügen von Intervallen ohne Reizänderung gesteuert werden. Die Dauer eines Zustands wird von der Anzahl an Einzelbildern (frames), die einen Zustand ausmachen, bestimmt. In der vorliegenden Arbeit war dieser Aspekt von besonderer Bedeutung, da die Flimmerfusionsfrequenz der Stäbchen, sprich für die skotopische Bedingung, bei 15 Hz liegt (Hecht und Shlaer 1936) und die Reizgeschwindigkeit dementsprechend angepasst werden musste. Um die kortikale Vergrößerung des zentralen Gesichtsfeldes zu kompensieren sind die Felder so angeordnet, dass sie vom Zentrum zur Peripherie hin größer werden (Abschnitt 1.1.5 und Abb. 2.1). Für die Analyse verwendet man den Kern zweiter Ordnung, was einer Antwort auf die Muster-Umkehr entspricht. Exemplarische Kurvenverläufe sind in Abbildung 1.9 dargestellt.

Da beim konventionellen VEP nur die Summenantwort einer großen Netzhautfläche abgeleitet wird, können abnormale lokale Repräsentationen durch die restliche normale Repräsentation überlagert werden und so unentdeckt bleiben. Die multifokale Technik bietet den Vorteil einer hohen Sensitivität bei der Darstellung kleinerer, lokaler Anomalien. Das mfVEP erlaubt somit eine objektive Gesichtsfeldprüfung und stellt die Möglichkeit zur orts aufgelösten Beurteilung von Sehbahnabnormalitäten in Aussicht (Hoffmann et al. 2007). Bei der Interpretation der Kurvenverläufe von mfVEPs sind 2 Aspekte von besonderer Bedeutung: (1) Unterschiede in der Größe der Antwortkurven eines Probanden und innerhalb des Gesichtsfeldes. Während an manchen Gesichtsfeldorten große Signale gemessen werden können, kann es an anderer Stelle zu Signalausfällen kommen, obwohl kein echtes Skotom vorliegt (Hoffmann 2008). (2) Unterschiede bei den Kurvenverlaufsformen zwischen den Probanden und innerhalb des Gesichtsfeldes. Vor allem bei mfVEPs mit Muster-Umkehr-Reiz sind die Ableitungen für das Elektrodenpaar mit vertikal-okzipitaler Ausrichtung entlang des horizontalen Meridian im oberen und unteren Gesichtsfeld regelhaft polaritätsinvertiert (Bach et al. 2005; Hoffmann 2008). Der Grund ist die Einfaltung des Sulcus calcarinus, der Sitz des primären visuellen Kortex, im okzipitalen Lappen. Hier stehen sich Neurone, also Generatoren, gegenüber, die elektrische Dipole von entgegengesetzter Ausrichtung

erzeugen. Da ein Ableitpaar aber nur das Signal eines elektrischen Dipols abgreifen kann, der auch in dessen Orientierung projiziert, kommt es zu der beschriebenen Polaritätsumkehr (s. Abb.1.9; Hoffmann 2008).

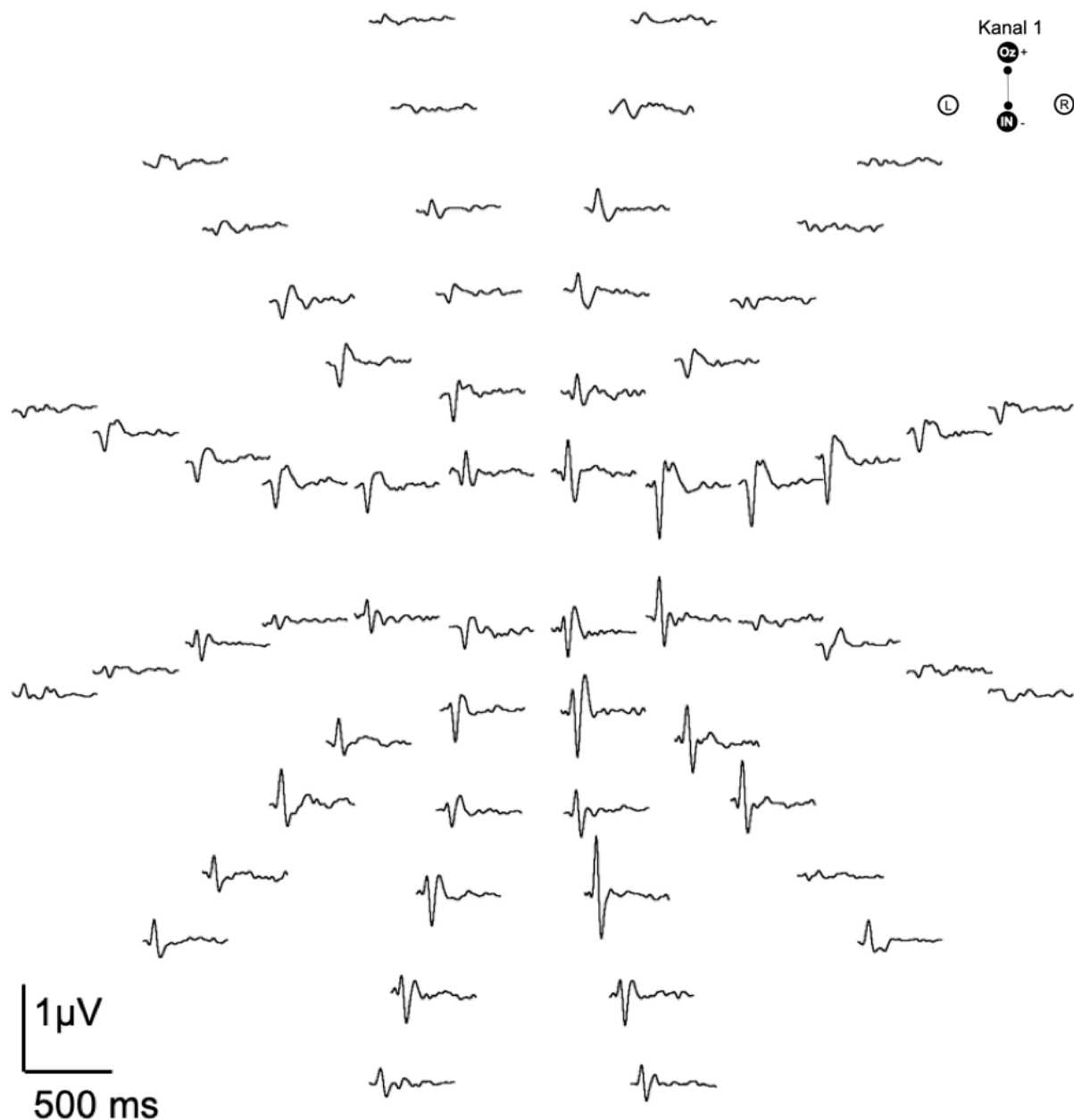


Abbildung 1.9 Kurvenverläufe Musterumkehr-mfVEP (modifiziert nach Hoffmann 2008). Kurven sind entsprechend der räumlichen Auflösung der sie auslösenden Gesichtsfeldorte angeordnet. Kurven von verschiedenen Exzentrizitäten sind im gleichen Abstand angeordnet, während der eigentliche Reiz näherungsweise mskaliert ist. Antwortgröße und Form variiert innerhalb des Gesichtsfelds. Typischerweise sind die Antwortkurven bei Ableitungen für das Elektrodenpaar mit vertikal-okzipitaler Ausrichtung (hier OZ gegen IN) oberhalb und unterhalb des horizontalen Meridians polaritätsumvertiert.

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Auf Grundlage bisheriger Pionierarbeiten zum skotopischen mfERG (Hood et al. 1998; Chen et al. 2004; Feigl et al. 2005; Feigl et al. 2006) wurde in dieser Arbeit ein Konzept zur Messung skotopischer mfVEPs entwickelt. Die Ziele der vorliegenden Arbeit waren:

1. Die Entwicklung und Testung eines Setups und Protokolls zur Messung des dunkeladaptierten Sehsystems mit mfVEPs.
2. Der Vergleich von photopischen und skotopischen mfVEP (mfVEP_P und mfVEP_S) zum Nachweis typischer Charakteristika des skotopischen Sehens.
3. Die Erforschung des Einflusses einer zusätzlichen Fixationshilfe unter skotopischen Bedingungen.
4. Proof-of-concept – Beleg der Durchführbarkeit und Validität von mfVEP_S durch eine Messreihe mit 9 Normalprobanden.
5. Die quantitative Bewertung des Potentials von mfVEP_S zur objektiven skotopischen Gesichtsfeldbestimmung anhand der erreichten Gesichtsfeldabdeckung.

Diese Fragestellungen habe ich nach der methodischen Ergänzung des Messplatzes für skotopische Messungen, in einer Serie von Vorexperimenten mit insgesamt 32 Messungen (Tabelle 3.1) und einem abschließenden Hauptexperiment mit insgesamt 18 Messungen an 9 Probanden bearbeitet. Die Etablierung des mfVEP_S ist, obschon technisch anspruchsvoll, ein lohnendes Ziel sowohl für klinische Anwendungen, wie auch für die Grundlagenforschung.

2. Material und Methoden

2.1 Probanden

Insgesamt nahmen 19 Normalprobanden mit einer normalen bzw. bestkorrigierten Sehschärfe von ≥ 1.0 (gegebenenfalls nach Refraktionskorrektur durch eine Optikermeisterin) an den Messungen der Arbeit teil. In den Vorexperimenten wurden 12 Probanden (Median: 28 Jahre; Bereich 23 bis 34 Jahre; 5 weiblich; 7 männlich), zum Teil in mehrfachen Messungen, untersucht. Im Hauptexperiment wurden 9 Probanden (Median: 27 Jahre; Bereich 23 bis 36 Jahre; 4 weiblich; 5 männlich) untersucht, wobei 2 der Probanden bereits an den Vorexperimenten teilgenommen hatten. Die Sehschärfe wurde eingangs mittels dem Freiburg Visual Acuity and Contrast Test (FrACT, Bach 1996) ermittelt. Alle Probanden erteilten nach Erläuterung des Versuchsaufbaus und Messablaufs ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung. Die Vorgehensweise in den Experimenten unterlag den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2000) und wurde durch die Ethikkommission der Universität Magdeburg genehmigt (AZ – 51-13).

2.2 Elektrophysiologische Untersuchung

2.2.1 Procedere

Zur Ausarbeitung des Messaufbaus und der Parameter wurden 4 Vorexperimente mit insgesamt 32 Messungen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht der Vorexperimente findet sich in Tabelle 3.1. Basierend auf den Ergebnissen wurde ein abschließendes Hauptexperiment konzipiert. Das Hauptexperiment umfasste 2 separate Messreihen die an unterschiedlichen Tagen durchgeführt wurden. In beiden Messreihen wurden jeweils 2 Blöcke mfVEPs unter photopischen Bedingungen (mfVEP_P) gemessen. Nach 30-minütiger Dunkeladaptation folgten 2 weitere Blöcke unter skotopischen Bedingungen (mfVEP_S). In den Vorexperimenten wurden zusätzlich unmittelbar mit Beginn der skotopischen Bedingung mfVEPs gemessen, um Informationen über die Dunkeladaptation zu gewinnen. Aufgrund der geringen Antworten wurden diese Messungen nicht detailliert ausgewertet und in den zwei nachfolgenden Messreihen des Hauptexperimentes nicht mehr erhoben. In Messreihe 1 wurde während beider Bedingungen ein reguläres Fixationskreuz gezeigt (mfVEP_P und mfVEP_S). In Messreihe 2 wurde für die skotopische Bedingung

eine zusätzliche Fixationshilfe, wie unten detailliert beschrieben, installiert (mfVEP_P und mfVEP_{S+}). Alle 9 Probanden durchliefen beide Messreihen. Es begannen 4 Teilnehmer mit Messreihe 1, die verbleibenden 5 Teilnehmer mit Messreihe 2. Das Reizmuster wurde monokular (rechtes Auge), gegebenenfalls mit einer optimalen Refraktionskorrektur, in 33 cm Entfernung präsentiert. Um eine ruhige Fixation zu gewährleisten wurde der Kopf der Probanden mit einer Kinnstütze stabilisiert. In Übereinstimmung mit den aktuellen VEP-Standards (Odom et al. 2016) wurden die Pupillen der Teilnehmer nicht medikamentös erweitert um die retinale Bildqualität zu maximieren. Keiner der Teilnehmer hatte eine abnorme Pupillengröße oder Anisokorie.

2.2.2 Visueller Reiz und multifokale Reizgebung

Das Reizmuster hatte einen Durchmesser von $\pm 25^\circ$ Sehwinkel und bestand aus einem zirkulär angeordneten Schachbrettmuster aus 36 Elementen (Reizorte) zu je 4x4 Karos (s. Abb. 2.1). Die Elemente waren in 4 Ringen (R1 – R4) konzentrisch angeordnet und deckten folgende Exzentrizitätsbereiche ab: 0° - 4° (R1); 4° - 9° (R2); 9° - 16° (R3); 16° - 25° (R4). Die radiale Ausdehnung der Felder dient dazu die vergrößerte beziehungsweise geringere kortikale Repräsentation des zentralen beziehungsweise peripheren Gesichtsfeldes zu kompensieren (Abschnitt 1.1.5 „m-Skalierung“). Die einzelnen Bereiche von R1 bis R4 umfassten jeweils 4, 8, 12, 12 Elemente. Die insgesamt 36 Elemente des Reiz-Musters wurden unabhängig voneinander mit einer m-Sequenz stimuliert. Die zwei Zustände der binären m-Sequenz wurden durch das 4x4 Schachbrett (Zustand 0) und dessen kontrastinvertierte Variante (Zustand 1) repräsentiert, wobei der Übergang zwischen den Zuständen für jedes Element mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% eintrat. Die Reizgeschwindigkeit wurde entsprechend der geringeren Flimmerfusionsfrequenz unter skotopischen Bedingungen angepasst (Abschnitt 1.1.7). Bei der Dauer eines Zustandes von 39 ms, trat die Muster-Umkehr alle 78 ms ein. Daraus resultieren im Durchschnitt 12,8 Wechsel pro Sekunde, was unterhalb der skotopischen Flimmerfusionsfrequenz von etwa 15 Hz lag (Hecht und Shlaer 1936). Die Mindestdauer eines Zustandes von 39 ms entsprach dabei 3 Frames.

2.2.3 Reizpräsentation

Zur Reizmusterpräsentation wurde VERIS 6.4.7X (EDI: Electro-Diagnostic Imaging, San Mateo, CA, USA) verwendet. Der Muster-Umkehr-Reiz wurde den Probanden auf einem monochromatischen Röhren-Monitor (MDG403, Philips; P45 Phosphor) mit einer Bildwechselfrequenz von 75 Hz präsentiert. Das Reizmuster mit einem, den gesamten Monitor überspannenden, weißen Fixationskreuz wurde auf einem grauen Hintergrund dargeboten (s. Abb. 2.1 A). Die Leuchtdichte des Reizes und Hintergrunds wurde vor jeder Messung überprüft (Konica Minolta Sensing, Inc., Daisennishimachi, Sakai, Osaka, Japan) und lag bei den photopischen Messungen, das heißt für mfVEP_p, im Mittel bei 103 cd/m² und 96% Kontrast, wobei die Messungen bei geringer Raumbelichtung durchgeführt wurden. Für die skotopische Bedingung wurde die Leuchtdichte in den Vorexperimenten durch Graufilter-Folien [Joachim P. Hahne Lichttechnik, Graufilter Neutral, 4x Nr. 299, ND1.2 bzw. 4x Nr. 299, ND1.2 + 1x Nr. 210, ND 0.6] verringert. Im Hauptexperiment wurde mittels Glasfilter [Haida Optical Glass 150Series; ND 4.5 (32000x), Product number 7014, Haida Photo Supplies Co., Ningbo, China] um den Faktor 32000 verdunkelt, so dass die Leuchtdichte im Mittel bei 0,003 cd/m² lag. Für die Messung der mfVEP_{s+} (ab Vorexperiment 3) wurde als Fixationshilfe eine stark gedimmte rote Leuchtdiode [Lumitronix 3 mm LED, 11000mcd, rot, 33 Produkt Nummer 13602; mittlere Leuchtdichte: 42 cd/m² in Vorexperiment 3, sonst 0,245 cd/m²], im Zentrum des Reizes auf dem Monitor installiert (s. Abb. 2.1 B).

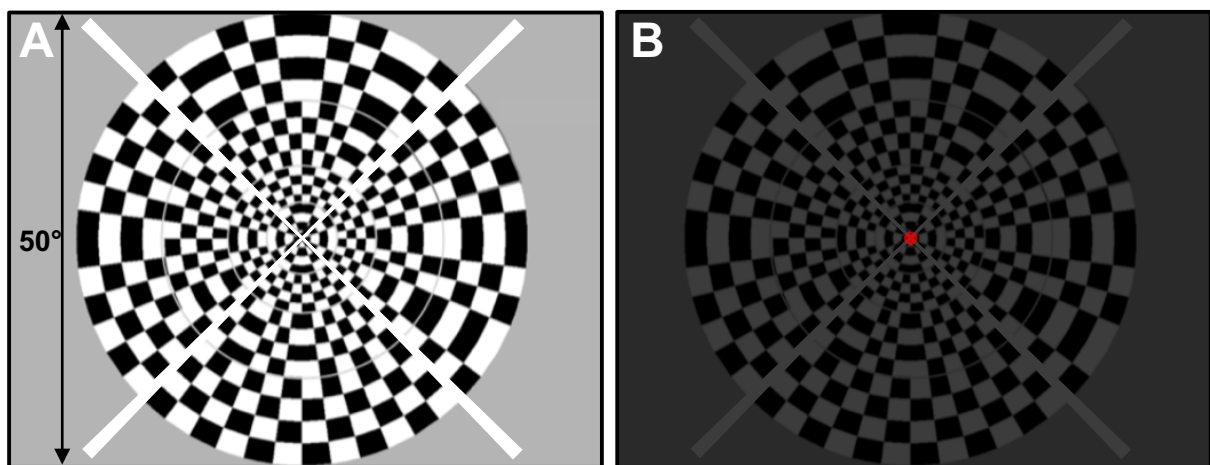


Abbildung 2.1 mfVEP Schachbrettmusterreiz mit weißem Fixationskreuz und 36 Reizorten (je ein 4x4 Karofeld) für Muster-Umkehr-Reizung beim mfVEP. (A) Photopische Bedingung (B) Skotopische Bedingung mit zentraler, gedimmter roter LED als zusätzliche Fixationshilfe.

2.2.4 Elektrophysiologischer Messablauf

Die Potenziale wurden an 3 Goldnapfelektroden (Gold EEG Cup Electrodes, 10 mm, Nicolet Biomedical, Madison, USA) gegen eine Referenzelektrode am Inion (IN; anatomisch: Protuberantia occipitalis externa), wie in Abbildung 2.2 dargestellt, abgeleitet. Die Masselektrode (Nz) wurde auf dem Nasion (Nasenwurzel) angebracht. Ausgehend vom Inion wurde 4 cm darüber die Ableitelektrode OZ angebracht. Zusätzlich wurde eine rechte und linke Ableitelektrode (R und L) jeweils 4 cm rechts bzw. links und 1 cm oberhalb von IN platziert, um so die objektive Gesichtsfelduntersuchung zu verbessern (Hood et al. 2002).

Die vorgesehenen Ableitstellen wurden zunächst mit Reinigungspaste (skinPure, NIHON KOHDEN Corporation, Tokyo, Japan) gesäubert, um den Hautwiderstand zu minimieren. Anschließend wurden die Elektroden mit Hilfe von Leitpaste (Ten20 Conductive EEG Paste, D.O. Weaver and Co., Aurora, CO, USA) an den beschriebenen Punkten angebracht. Der Hautwiderstand wurde mittels Impedanzmessgerät (IM 24, ekida GmbH, Freiburg) kontrolliert. Konnte der angestrebte Zielwert $<5 \text{ k}\Omega$ nicht erreicht werden, wurde die Elektrode nach nochmaliger Reinigung der Lokalisation erneut angebracht. Abschließend erfolgte die Positionierung des Probanden zur Messung vor dem Reizbildschirm.

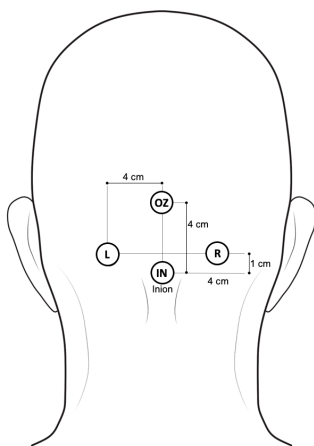


Abbildung 2.2 Position der Ableitelektroden Links (L), Rechts (R) und Okzipital (OZ) sowie der Referenzelektrode am Inion (IN) beim mfVEP am Hinterkopf (nach Hood et al. 2002).

Zur Reizung und elektrophysiologischen Datenaufzeichnung wurden ein Macintosh Rechner (iMAC 2,7 GHz, 4GB Arbeitsspeicher) mit dem Programm VERIS Science 6.4.7X (EDI: Electro-Diagnostic Imaging, San Mateo, CA, USA) verwendet. Das Programm präsentierte den Musterreiz während simultanen Einlesens der Messdaten. Auf einem Kontrollmonitor wurden dem Versuchsleiter zur Überwachung die Signale in Echtzeit dargestellt (s. Abb. 2.3). Bei ungenügender Signalqualität konnte so vor Beginn der eigentlichen Messung gegebenenfalls der

Elektrodensitz optimiert werden. Die abgeleiteten mfVEPs wurden mit einem physikalischen Verstärker (Grass Model 12, Astro-Med,-Inc., West Warwick, RI, USA) 100.000-fach verstärkt. Anschließend erfolgte eine Bandpassfilterung der Signale von 3 bis 100 Hz und die Digitalisierung per Analog-Digital-Wandler mit einer Abtastrate von 1200 Hz und 12-bit Auflösung. Ein einzelner Messblock war in 16 Teilblöcke zu je 39 Sekunden gegliedert und ergab eine Untersuchungsdauer von circa 11 Minuten pro Durchgang. Das ermöglichte es den Probanden, während einer Messung zwischen den Teilblöcken zu blinzeln und während der Teilblöcke eine stabile Fixation aufrecht zu erhalten. Jede Bedingung wurde zweimal gemessen (2x mfVEP_P, 30 min Dunkeladaptation, 2x mfVEP_S). In den Pausen wurde ausreichend Erholungszeit gewährt, so dass die Messung der mfVEPs inklusive Vorbereitungszeit etwa 120 Minuten dauerte.

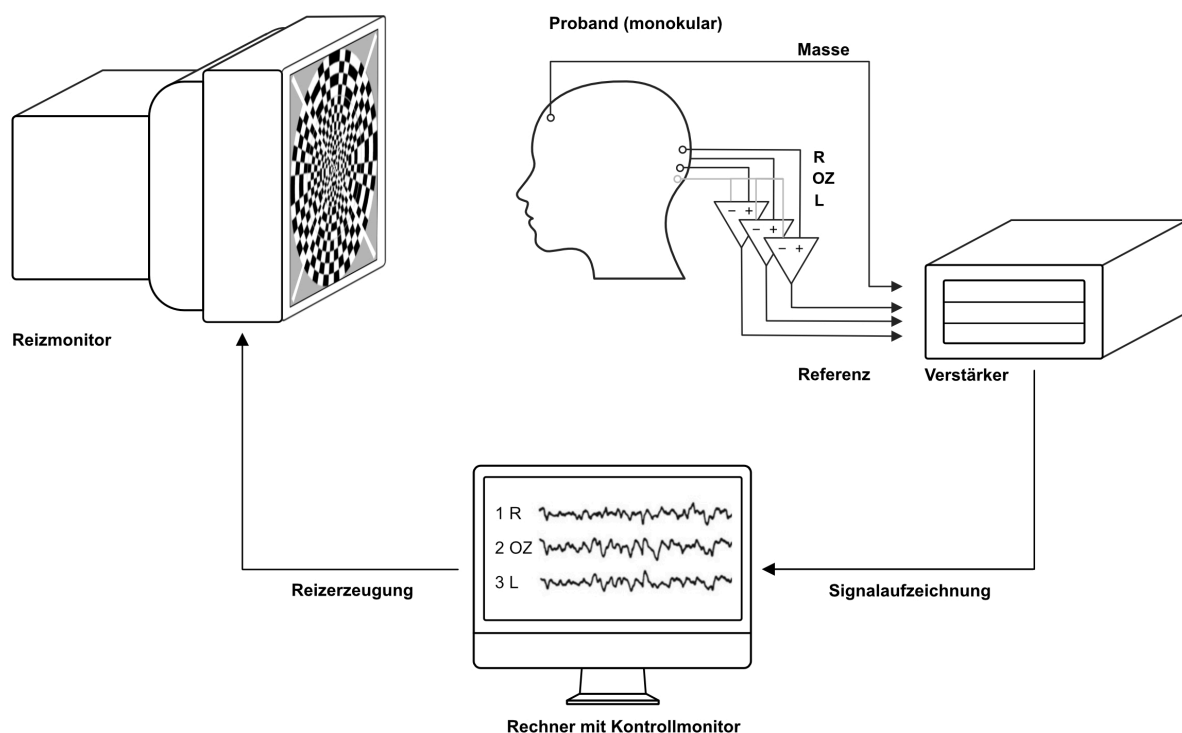


Abbildung 2.3 Versuchsaufbau des mfVEP. Der Proband bekommt auf dem Reiz-Bildschirm ein Schachbrettmuster (Muster-Umkehr-Reiz) dargeboten. Die Signale werden über Elektroden am Hinterkopf abgeleitet (VEPs) und nach Verstärkung an einem Rechner zur Signalaufzeichnung übermittelt. Über einen Kontrollmonitor können die gemessenen Antwortkurven und Versuchseinstellungen in Echtzeit beobachtet sowie die Reizerzeugung eingestellt werden.

2.3 Datenanalyse

Um isolierte Signalantworten aus dem Muster-Umkehr-Reiz zu gewinnen, müssen diese in Abhängigkeit zur Veränderung des visuellen Reizes extrahiert werden. Das heißt, beim Wechsel von einem Schritt der m-Sequenz zum nächsten, wie beispielsweise in dieser Arbeit, der Übergang des 4x4 Schachbrettmusters in seine kontrastinvertierte Variante (Abschnitt 1.2.2). Durch Extraktion der ersten Scheibe des Kerns zweiter Ordnung, entsprechend der Definition von (Sutter 2000) für die Messung von Signalantworten mit VERIS 6.4.7X, konnten die Signalantworten so isoliert werden. Die in VERIS verfügbare separate räumliche Glättung wurde dabei nicht benutzt. Alle weiterführenden Analysen erfolgten mit einem selbstentwickelten Programm, das mit IGOR 6.22 (WaveMetrics Inc., Lake Oswego, OR, USA) geschrieben wurde. Nach dem Vorbild eines bereits etablierten Verfahrens (Hood und Greenstein 2003) wurden die Antwortkurven digital gefiltert (Hochpass-Grenzfrequenz: 3 Hz; Tiefpass-Grenzfrequenz: 30 Hz; Herbik et al. 2014). Für beide Messreihen wurden die Signalantworten der jeweiligen Messwiederholung von mfVEP_P und mfVEP_{S+} bzw. mfVEP_{S-} gemittelt.

2.3.1 MfVEP Analyse

Um Signalantworten der mfVEPs zeitlich und räumlich zu lokalisieren, wurden zuerst das Root-Mean-Square (RMS, Effektivwert) in einem Signal- und Rauschen-Zeitfenster, für alle 36 getesteten Gesichtsfeldorte, bestimmt. Für die photopische Bedingung überspannte das Signal-Zeitfenster (TW_P) den Bereich von 45 ms bis 150 ms und das Rauschen-Zeitfenster (TW_S) 325 ms bis 430 ms. Das skotopische Signal- und Rauschen-Zeitfenster (mfVEP_{S+} und mfVEP_{S-}) wurde jeweils um 96 ms nach hinten verschoben. Zur Bestimmung des genauen Abstands, um den das Zeitfenster verschoben werden musste, wurde es in einem iterativen Prozess stufenweise versetzt, bis der Bereich mit dem maximalen SNR für mfVEP_S erreicht wurde. Anschließend wurde mit den RMS-Werten die signal-to-noise ratio (Signal-zu-Rauschen-Verhältnis; SNR) der mfVEP Signalantworten für jeden *i*-ten Sektor (von den *n* = 36 Gesamtsektoren) des Probanden *j*, mit **Formel (1) für TW_P** und **Formel (2) für TW_S**, wie folgt berechnet:

$$\text{SNR}_{ij} = \text{RMS}_{ij} (45 \text{ to } 150 \text{ ms}) / [\sum_i \text{RMS}_{ij} (325 \text{ to } 430 \text{ ms})/n] \quad (1)$$

$$\text{SNR}_{ij} = \text{RMS}_{ij} (141 \text{ to } 246 \text{ ms}) / [\sum_i \text{RMS}_{ij} (421 \text{ to } 526 \text{ ms})/n] \quad (2)$$

Um festzustellen, ob die SNR-Werte einer signifikanten mfVEP-Signalantwort zugeordnet werden konnten, und zur Abschätzung der Falsch-Positiven-Rate erfolgte die Untersuchung anhand der Verteilung der SNR-Werte im Rauschen-Zeitfenster (Zhang et al. 2002) mit **Formel (3) für TW_P** und **Formel (4) für TW_S** :

$$SNR_{ij} = RMS_{ij} (325 \text{ to } 430 \text{ ms}) / [\sum_i RMS_{ij} (325 \text{ to } 430 \text{ ms})/n] \quad (3)$$

$$SNR_{ij} = RMS_{ij} (421 \text{ to } 526 \text{ ms}) / [\sum_i RMS_{ij} (421 \text{ to } 526 \text{ ms})/n] \quad (4)$$

Die quantitative Analyse der Verteilung der SNR-Werte ergab, dass Werte ≥ 2 mit einer Wahrscheinlichkeit von 5% unterhalb der Rauschen-Grenze lagen. Folglich wurde eine SNR-Schwelle von 2 für mfVEP-SNR-Werte gewählt, um Gesichtsfeldorte ohne messbare Signale („stille Gesichtsfeldorte“) von der Auswertung auszuschließen. Das galt für sämtliche Gesichtsfeldorte jeder Messbedingung bei denen der SNR-Grenzwert von 2 nicht überschritten wurde und entsprach somit dem Vorgehen bereits etablierter Verfahren (Zhang et al. 2002; Hood und Greenstein 2003).

In Anlehnung an frühere Studien zur mfVEP-basierten Gesichtsfelduntersuchung (Hood et al. 2002) wurden die Signale von drei physikalischen Kanälen, die sich aus den Elektroden (1) OZ, (2) L und (3) R mit der Referenzelektrode IN zusammensetzen, aufgezeichnet. Durch Kombination der Elektroden wurden drei weitere Kanäle (Differenzkanal), bestehend aus (4) L und OZ, (5) R und OZ, (6) L und R als Referenzelektrode, berechnet. Somit können zusätzlich entsprechend orientierte Dipole erfasst werden (s. Abb. 2.4). Aus den resultierenden sechs Kanälen wurde für das mfVEP_P bzw. mfVEP_S der Kanal mit dem jeweils größten SNR (≥ 2), der so genannte Maximal-Kanal, ausgewählt und für die weiteren Analysen, sowie zur Darstellung der Gesichtsfeldtopographie des primären visuellen Kortex für jeden der 36 Gesichtsfeldorte verwendet.

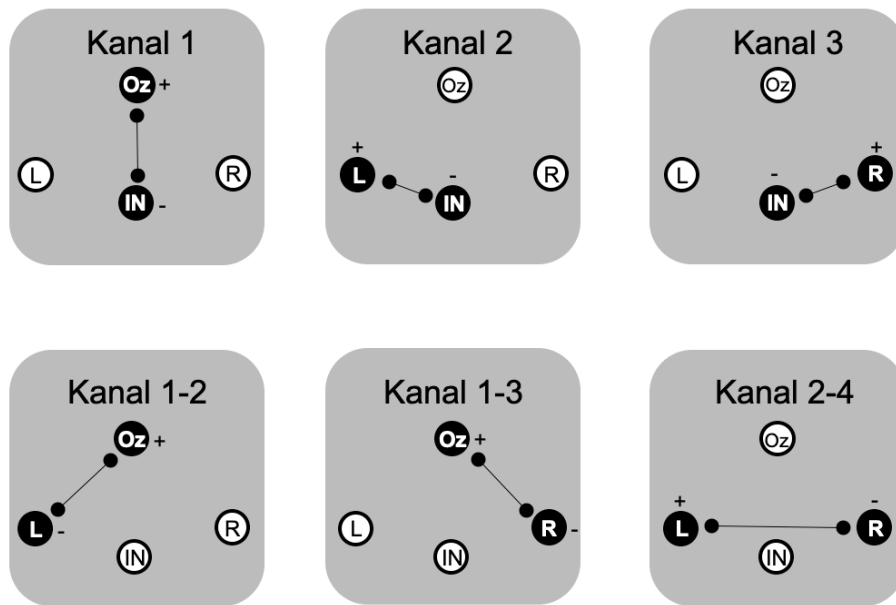


Abbildung 2.4 (Modifiziert nach Hoffmann 2008). Erweiterung der mfVEP-Analyse (Mehrkanalableitung) durch Kombination der drei physikalischen Kanäle (obere Reihe) mit drei daraus errechneten, s.g. Differenzkanälen (untere Reihe).

Zum Vergleich der photopischen und skotopischen mfVEP-Gipfelzeiten wurde für jeden Probanden die Kreuzkorrelation von Signalantworten des mfVEP_P mit mfVEP_{S-} bzw. mfVEP_{S+} an korrelierenden Gesichtsfeldorten und Ableitpaaren innerhalb des Zeitfenster von ± 105 ms bestimmt (Hood et al. 2004). Anhand dieser Daten wurden dann der Median der Verzögerung und die Standardabweichung berechnet (Herbik et al. 2014).

2.3.2 Statistik

Für die statistische Auswertung wurden die SNRs logarithmiert (Hood und Greenstein 2003). Um die skotopischen Fixationsbedingungen, also mfVEP_{S-} und mfVEP_{S+}, miteinander zu vergleichen wurde eine Zwei-Wege-ANOVA mit den Faktoren „Exzentrizität“ und „Fixationshilfe“ durchgeführt. Für die weiterführende Analyse des Faktors „Fixationshilfe“ erfolgten post hoc t-Tests mit (sequenzieller) Holm-Bonferroni Korrektur (Holm 1979) für multiples Testen.

3. Ergebnisse

Im folgenden Ergebnisteil sind die Vor- und Hauptexperimente dargestellt. Erstere als kurze Zusammenfassung (Abschnitt 3.1), letztere im Detail sowohl qualitativ, als auch quantitativ evaluiert (Abschnitt 3.2). Ziel der Vorexperimente war die Entwicklung eines Verfahrens zur Messung des dunkeladaptierten Sehsystems mit mfVEPs. Durch eine qualitative Analyse von mfVEP_P und mfVEP_S wurde in den Vorexperimenten die Anwesenheit der typischen Charakteristika des skotopischen Sehens geklärt. Im Hauptexperiment wurden mit 9 Normalprobanden Messungen durchgeführt und zum Beleg der Durchführbarkeit und Validität des mfVEP_S quantitativ analysiert. Abschließend wurde untersucht, ob die erreichte Gesichtsfeldabdeckung des neuen Verfahrens für eine objektive skotopische Gesichtsfeldbestimmung ausreicht. Eine detaillierte Beschreibung des Versuchsaufbaus und dem Ablauf einer Messung findet sich in Abschnitt 2.2 „Elektrophysiologische Untersuchung“.

3.1 Vorexperimente 1 – 4

3.1.1 Einführung

Die Vorexperimente 1-3 (VE_1-3) dienten der Konstruktion eines Versuchsaufbaus und Ausarbeitung optimierter Messparameter für skotopische mfVEPs. Im Rahmen dessen sind eine Reihe von Fragen aufgekommen, wie beispielsweise (1) die Reizhelligkeit, (2) die Geschwindigkeit der Reizwechsel und (3) der Einfluss einer Fixationshilfe auf das Messergebnis. In Vorexperiment 4 (VE_4) wurde schließlich eine umfangreiche Messreihe durchgeführt und hinsichtlich der Merkmale skotopischen Sehens qualitativ analysiert.

3.1.2 Procedere

In den VE_1-3 wurden verschiedene Varianten von Messparametern erprobt (Tabelle 3.1). Im darauffolgenden VE_4 wurden 10 Normalprobanden mit den zuvor ermittelten Parametern gemessen (Tabelle 3.2). Zum Ausschluss von Artefakten durch Fixationsungenauigkeiten, die bei dem physiologischen zentralen Dunkelskotom unter skotopischen Messbedingungen nicht auszuschließen sind, wurde in VE_3 und VE_4 eine zusätzliche Fixationshilfe installiert (Abschnitt 2.2.1 und Abb. 2.1 B). Während eines Messdurchlaufs wurde für die skotopische Bedingung jeweils ein Block ohne Fixationshilfe (mfVEP_{S-}) und ein Block mit

Fixationshilfe (mfVEP_{S+}) gemessen. In Tabelle 3.1 sind die Forschungsfragen, Verfahrensoptimierungen und Messbedingungen der einzelnen Vorexperimente aufgelistet. Insgesamt wurden 32 Messungen durchgeführt. Zur Auswertung der photopischen und skotopischen mfVEPs wurden die einzelnen Messreihen visuell miteinander verglichen. Für VE_3 und VE_4 wurden die beiden skotopischen Fixationsbedingungen (mfVEP_{S-} & mfVEP_{S+}) gesondert betrachtet. Untersucht wurden die Unterschiede von (1) Gipfelzeiten, (2) exzentritätsabhängigen Signalantwortgrößen und (3) Effekten der Fixationshilfe. Als Referenz für die Qualität des jeweils erprobten Messparameters diente die Ausprägung von Merkmalen des skotopischen Sehens, also eines Zentralskotoms und die Verzögerung der Gipfelzeiten.

3.1.3 Qualitative Analyse der Vorexperimente

Die Vorexperimente ergaben, dass mfVEP_S von folgenden Parametereinstellungen profitieren: (1) Verringerung der Reizdauer durch Einfügen von drei Frames, (2) Reduktion der skotopischen Reizhelligkeit auf 0,00135 cd/m² und (3) zusätzlicher Fixationshilfe (mfVEP_{S+}). Die Reizhelligkeit wurde in VE_4 um den Faktor 10, auf 0,0001 cd/m², verringert. Die Merkmale skotopischen Sehens konnten mit dem Versuchsaufbau qualitativ nachgewiesen werden. Das heißt, dass beim Vergleich von mfVEP_{S-} bzw. mfVEP_{S+} mit dem mfVEP_P, (1) die Gipfelzeiten deutlich verzögert und (2) die Signalantworten im zentralen Gesichtsfeld stark reduziert waren. Bei der Darstellung des Hauptexperiments werden diese Punkte explizit gezeigt (siehe Abschnitt 3.2.5 und Abb. 3.2 A-C). Die Messungen der mfVEP_{S+} wiesen, gegenüber denen der mfVEP_{S-}, qualitativ keine eindeutigen Unterschiede auf, wurden von den Probanden aber subjektiv als weniger anstrengend empfunden.

3.1.4 Fazit Vorexperimente

In VE_1-3 wurden optimierte Messparameter für mfVEP_S-Messungen ausgearbeitet. Im VE_4 konnten die Charakteristika des Sehens im Dunkeln mit in einem umfangreichen Datensatz qualitativ nachgewiesen werden. Dabei hat sich aber auch gezeigt, dass das Verfahren für eine objektive Gesichtsfeldbestimmung des skotopischen Sehens von einer Erhöhung des Signal-zu-Rauschen Verhältnis (SNR) durch Amplitudenerhöhung und Minimierung des Messrauschens profitieren würde. Ferner haben sich aber auch Möglichkeiten zur weiteren Verfahrensverbesserung durch Optimierung des Messablaufs und Versuchsaufbaus ergeben.

Vor- exper- iment	Fragestellung	Frames ph – sc	Leucht- dichte cd / m ²	Diode cd / m ²	MB ph; sc	N=
VE_1	<p>Parameterbestimmung mfVEPs</p> <p>(1) Als Vorlage für die Reizhelligkeit dienten Arbeiten zum Thema des skotopischen multifokalen Elektretinogramm (mfERG) (Feigl et al. 2006; Panorgias et al. 2013). (2) Die Geschwindigkeit der Reizmuster-Umkehr wurde unter Berücksichtigung der Flimmerfusionsfrequenz (Abschnitt 1.1.7) der Stäbchen berechnet und durch Einschub reizfreier Intervalle, s.g. Frames, verringert (Abschnitt 1.2.2). (3) Zur Kontrolle des Verlaufes der Dunkeladaptation wurden die mfVEP unmittelbar ab Beginn der skotopischen Bedingung im Verlauf gemessen. (4) Als Nachweis für die Durchführbarkeit von mfVEPs_s wurden die Messungen (Messblock: mfVEP_p 1+2 mit mfVEP_s 5+6) qualitativ auf Merkmale des skotopischen Sehens geprüft.</p>	3 – 3	0,001	-	2;4	10
VE_2	<p>Fixation unter skotopischen Bedingungen</p> <p>(1) Ein skotopisches Zentralskotom ist Grund für die mangelnde Fähigkeit zur visuellen Fixation. Kleinere und verfälschte Antworten sind die Folge (Zhang et al. 2008). Um Abhilfe zu schaffen, wurde eine rote Leuchtdiode in zentraler Position des Stimulus (Helligkeit = 42 cd/m²) als Fixationshilfe installiert (Abschnitt 1.2.3). (2) Um den Einfluss der Fixationshilfe auf das Messergebnis zu evaluieren, wurde das Procedere angepasst. Von jedem Normalprobanden wurden in einer Session für die skotopische Bedingung, zuerst 4 Messblöcke mit eingeschalteter Diode gemessen und darauf 2 Messblöcke mit ausgeschalteter Diode. Anschließend wurde verglichen, ob eine Variante Vorteile bot.</p>	3 – 3	0,001	42	2;6	4
VE_3	<p>Ausschluss von Artefakten</p> <p>(1) Eine zu helle Fixationshilfe kann dazu führen, dass die Dunkeladaptation nicht vollständig erreicht wird und die Pupille ungewollt reagiert. Um dies als mögliche Quelle für Artefakte auszuschließen, wurde die Diode auf eine Helligkeit von 0,245 cd/m² gedimmt. Das Messprocedere blieb unverändert.</p>	3 – 3	0,001	0,245	2;6	8
VE_4	<p>Messung und qualitative Analyse mfVEPs</p> <p>(1) In den VE_1-3 wurden die optimalen Messparameter ausgearbeitet, eine Fixationshilfe installiert und Ursachen für mögliche Artefakte ausgeschlossen. In VE_4 wurde der Versuchsaufbau und das Messprotokoll entsprechend angepasst. Die Reizhelligkeit wurde nochmals verringert. Der Messablauf blieb unverändert. Ziel war der valide Nachweis von Merkmalen des skotopischen Sehens. Die Messreihe wurde qualitativ analysiert.</p>	3 – 3	0,0001	0,245	2;6	10

Tabelle 3.1 Übersicht der Vorexperimente („VE_1–4“) mit jeweiliger Fragestellung und Messparameter. **Frames:** Anzahl reizfreier Intervalle in der m-Sequenz für die photopische (ph) und skotopische (sc) Bedingung zur Regulation der Geschwindigkeit der Musterumkehr bei den mfVEP-Messungen. **Diode:** zusätzliche Fixationshilfe mit Angabe der Helligkeit. **MB (= Messblöcke):** Anzahl an Messdurchläufen für photopische bzw. skotopische Bedingung.

3.2 Hauptexperiment

3.2.1 Einleitung

Das Verfahren zur Messung von mfVEP_S wurde in den Vorexperimenten stufenweise weiterentwickelt. Zugleich haben sich weitere Möglichkeiten zur Methodenoptimierung ergeben. Auf Grundlage dessen wurde ein abschließendes Hauptexperiment mit einem optimierten Ansatz konzipiert. Im folgenden Abschnitt werden nach einer Darstellung der methodischen Details, zunächst qualitativ die typischen Merkmale von mfVEP_P und mfVEP_S dargestellt, gefolgt von einer quantitativen Gruppenanalyse. Dazu wurden: (1) mfVEP_P und mfVEP_S beider Messreihen miteinander verglichen, (2) Effekte der Fixationshilfe ermittelt, und (3) anhand der erreichten Gesichtsfeldabdeckung das Potential des Verfahrens für einen objektiven skotopischen Gesichtsfeldtest beurteilt.

3.2.2 Verfahrensoptimierung

Zur Erhöhung der SNRs wurden für das Hauptexperiment das Messprotokoll und der Versuchsaufbau überarbeitet. Folgende Optimierungen wurden dabei vorgenommen:

1. Um Bedenken bezüglich der Abbildungsqualität zu begegnen, wurde zur Verdunkelung des Reizes statt der bisher genutzten Graufilter-Folien, ein Glasfilter mit einer besseren Kontrastkantendarstellung benutzt (Abschnitt 2.2.3 und s.u.).
2. Verwendung einer mittleren Leuchtdichte von 0,003 cd/m², die noch immer im skotopischen Bereich liegt (Barton und Brewer 2015), für die skotopische Reizung.
3. Vergleich des Einflusses der Fixationshilfe in zwei separaten Messungen.
4. Kürzung der Gesamtmessdauer durch das Weglassen von Kontrollmessungen während der Dunkeladaptation (Tabelle 3.1) um 25 Minuten, zur Verbesserung der Mitarbeit der Probanden.

3.2.3 Messprotokoll

Wie im Methodikteil bereits beschrieben (Abschnitt 2.2), setzte sich eine Messung zusammen aus: (1) photopischer Block (2x mfVEP_P) – (2) 30 Min. Dunkeladaptation – (3) skotopischer Block (2x mfVEP_S- bzw. mfVEP_{S+}). Zur Reizverdunklung wurden die bisher verwendeten Graufilter-Folien (Joachim P. Hahne Lichttechnik, Graufilter

Neutral) durch einen Glasfilter (Haida Optical Glass 150Series; ND 4.5 (32000x), Product number 7014, Haida Photo Supplies Co., Ningbo, China) ersetzt. Die Messdauer betrug inklusive der Vor- und Nachbereitung ca. 120 Minuten. Die Details der Parameter sind in untenstehender Tabelle 3.2 aufgelistet. Die ersten 4 Probanden wurden an einem Tag ohne Fixationshilfe gemessen (mfVEP_{S-}) und in der darauffolgenden Sitzung an einem anderen Tag mit Fixationshilfe (mfVEP_{S+}). Bei den verbleibenden 5 Probanden wurde die Reihenfolge umgekehrt.

	Photopisch	Skotopisch
Normalprobanden	N= 9 (18 Messungen = 9 Diode an / 9 Diode aus)	
Helligkeit	100 cd/m ²	0.001 cd/m ²
Kontrast	95%	
Größe	26°	
Reizorte	36	
M-Sequenz	3fm	
<ul style="list-style-type: none"> • Element-Dauer 	3x13ms: 39ms 16383 Elements (= 2 ¹⁴ -1): 10:39 min	
<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtdauer 	2 x 11 min	2 x 11 min
Messblöcke	2	2 (Diode aus bzw. an)

Tabelle 3.2 Messprotokoll und Versuchsparemeter des Hauptexperiments. Für die skotopische Bedingung wurde in Messreihe 1 ohne zusätzliche Fixationshilfe (Diode aus = mfVEP_{S-}) und in Messreihe 2 mit zusätzlicher Fixationshilfe (Diode an = mfVEP_{S+}) gemessen.

3.2.4 Typische Merkmale des mfVEP

Im Grundlagenteil (Abschnitt 1.2.2) wurden die methodisch bedingten typischen Merkmale des mfVEP_P, das heißt die Polaritätsumkehr der Reizantworten in Abhängigkeit zur Ausrichtung des bipolaren Ableitpaares, sowie die hohe Variabilität der Reizantwortgröße an unterschiedlichen Gesichtsfeldorten, beschrieben. Zunächst soll geprüft werden, ob sich diese Charakteristika auch in der Gesichtsfeldtopographie der hier erhobenen Reiz-Antworten widerspiegeln. Für diesen Plausibilitätstest sind exemplarisch die mfVEP_P und mfVEP_{S+} eines repräsentativen Normalprobanden in Abbildung 3.1 für die drei physikalischen und die drei zusätzlich errechneten Kanäle (s. Abb. 2.4 und Abschnitt 2.3.1) dargestellt. In Abbildung 3.1 A und B sind für ein physikalisches vertikales und ein errechnetes horizontales Ableitpaar die Tendenz zur Polaritätsumkehr der mfVEP zwischen oberen und unterem (s. Abb. 3.1 A) beziehungsweise linken und rechtem Halbfeld (s. Abb. 3.1 B) exemplarisch dargestellt. Die beobachtete Polaritätsumkehr gilt nicht nur für mfVEP_P, sondern auch für mfVEP_{S+}. Der Übersicht sind für einen qualitativen Überblick die weiteren vier Ableitkanäle (s. Abb. 3.1 C-F) beigelegt und in der Abbildungsbeschriftung (s.u.) diskutiert.

Abbildung 3.1 A – F Photopische und skotopische mfVEP-Kurven (mfVEP_P und mfVEP_{S+}) eines repräsentativen Probanden mit „mittlerem SNR“ in Einzeldarstellung des physikalischen (A; C; D) und errechneten (B; E; F) Kanals. Kurven sind entsprechend der räumlichen Auflösung der sie auslösenden Gesichtsfeldorte angeordnet. Kurven von verschiedenen Exzentrizitäten sind im gleichen Abstand angeordnet, während der eigentliche Reiz näherungsweise m-skaliert ist. Typische Merkmale des mfVEP sind sowohl für das mfVEP_P sowie für das mfVEP_S abzulesen: **A)** Die Reizantworten sind ober- und unterhalb des horizontalen Meridians (graue Linie) regelhaft polaritätsinvertiert. Exemplarisch sind zwei Antwortkurven hervorgehoben (gelbe Pfeile). Aufgrund der kortikalen Faltung im Sulcus calcarinus stehen sich die Generatoren von inferior (unten) und superior (oben) gegenüber und generieren Dipole von entgegengesetzter Polarität. **B)** Reizantworten links- und rechts des vertikalen Meridians (graue Linie) sind regelhaft polaritätsinvertiert. (gelbe Pfeile). Generatoren der gegenüberliegenden Gehirnhälften stehen sich gegenüber. **C – D)** Antwortkurven zeigen eine hohe Variabilität innerhalb des Gesichtsfeldes. Es gibt Orte mit stark verringerten Antworten bzw. Orte an den überhaupt keine Antworten gemessen werden können (exemplarisch grün umkreist). Der Vergleich von C – D mit E – F zeigt, dass diese Reduktion bei anderer Ausrichtung der Ableitung geringer ausfallen kann (exemplarisch grün umkreist), was auf die unterschiedliche Orientierung der jeweiligen kortikalen Dipole, die den mfVEPs zugrunde liegen, hinweist.

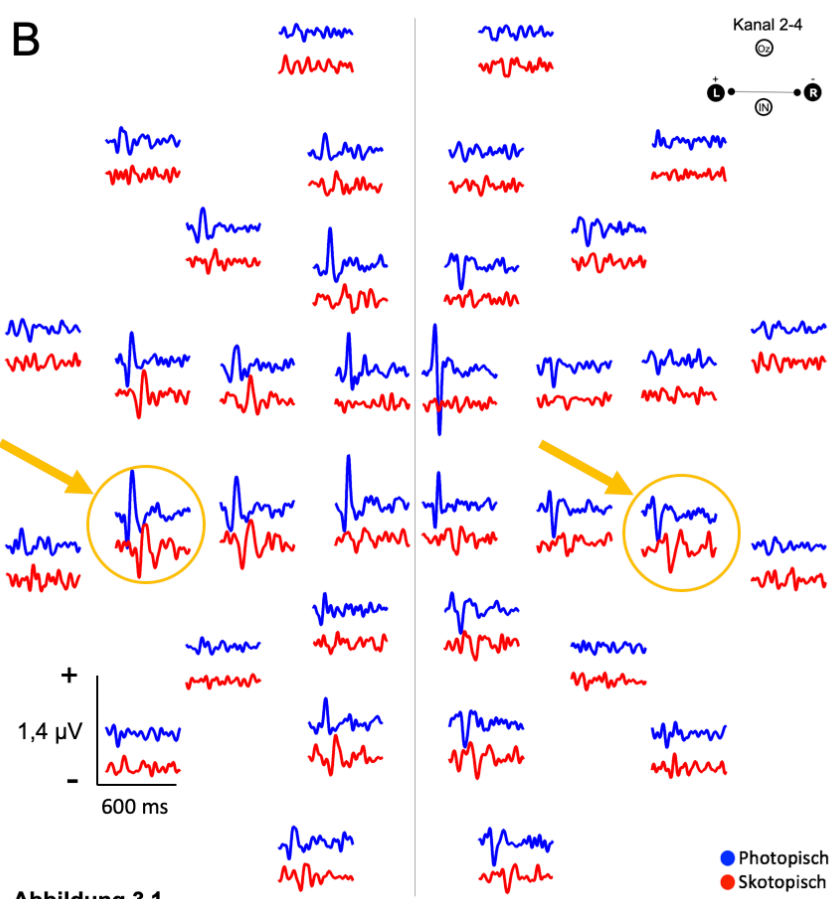
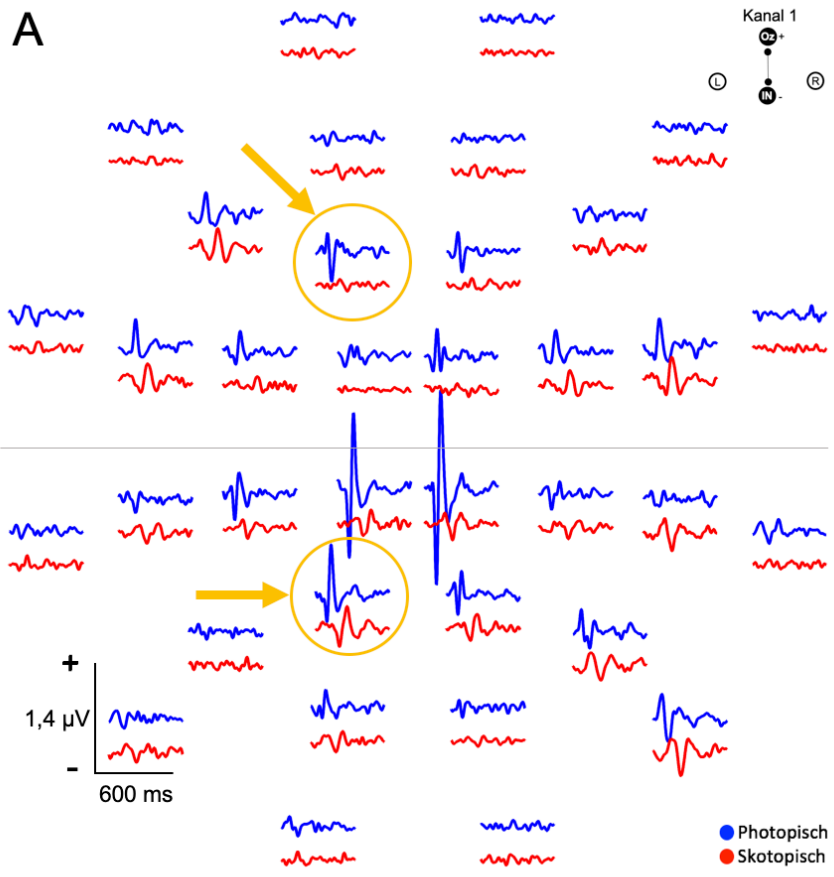


Abbildung 3.1

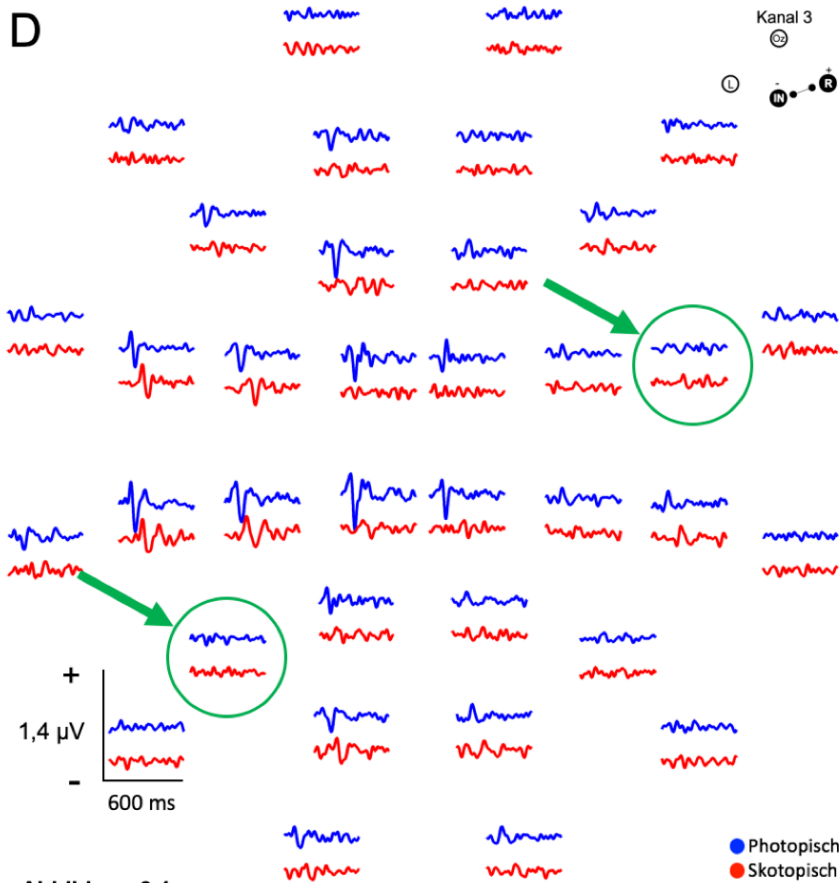
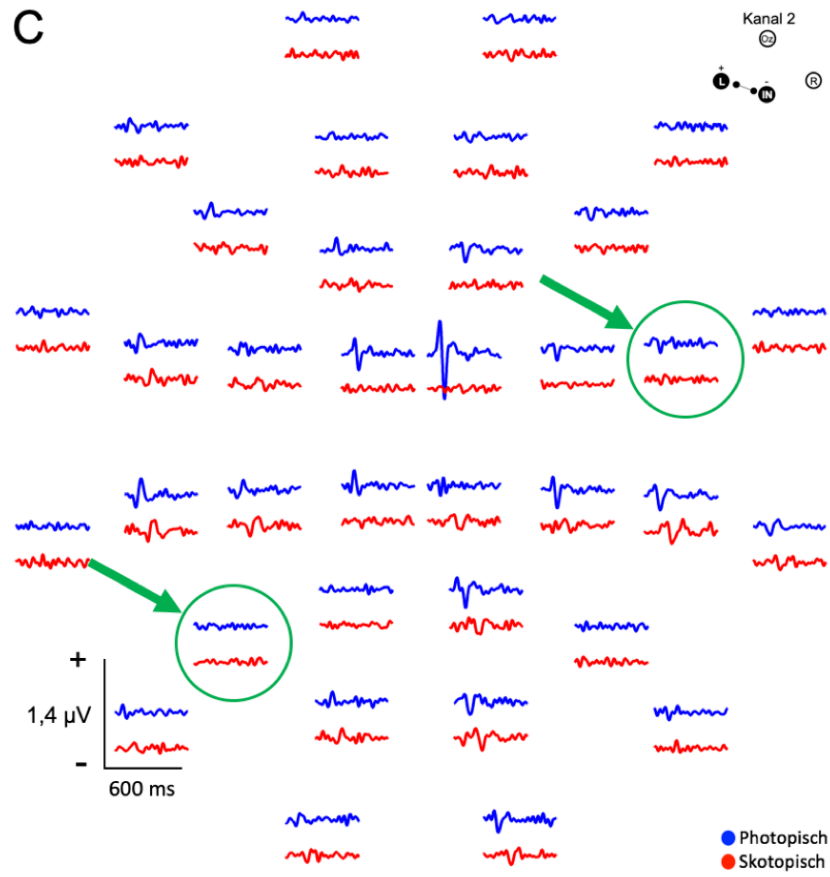


Abbildung 3.1

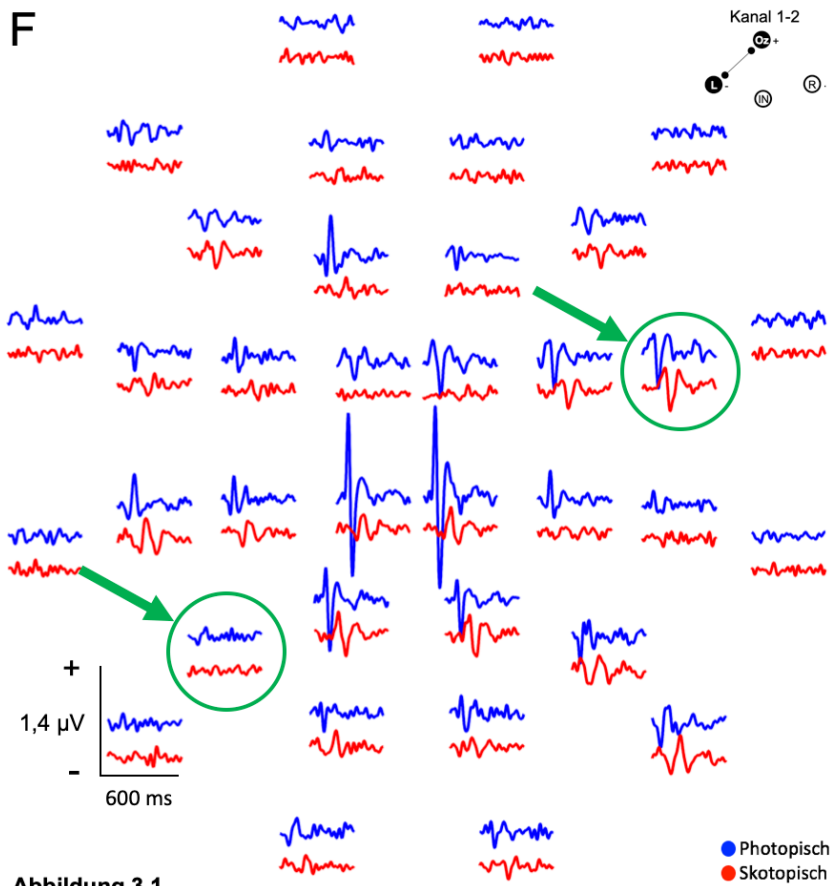
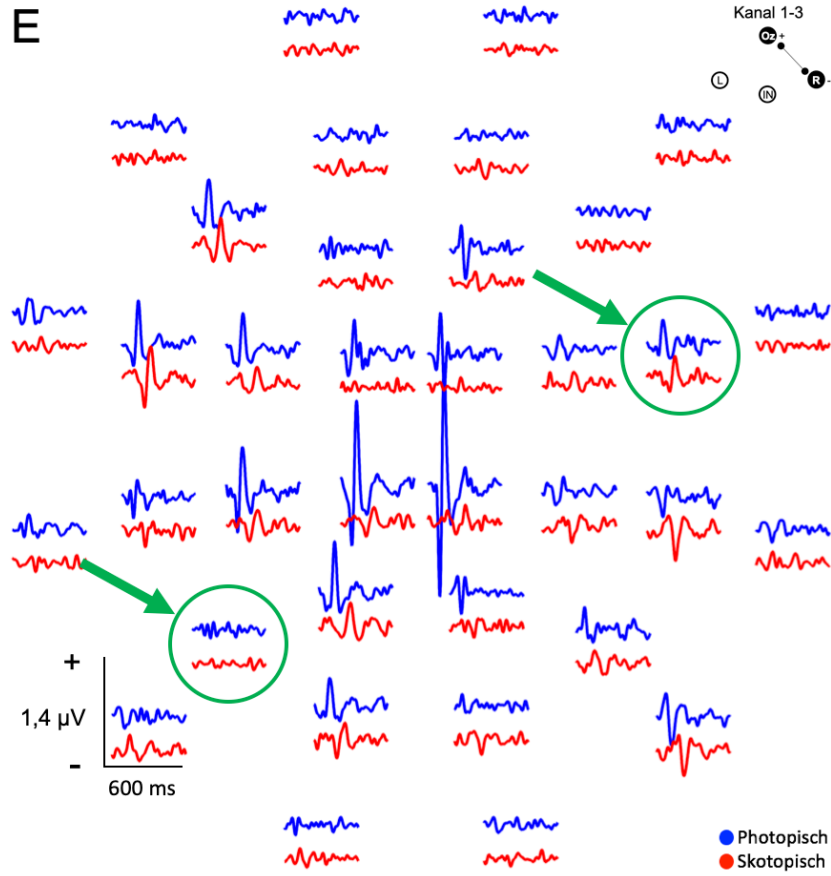


Abbildung 3.1

3.2.5 Typische Merkmale des skotopischen Sehens

Die physiologischen Ursachen typischer Merkmale skotopischen Sehens wurden in Abschnitt 1.1.8 erläutert. Beim qualitativen Vergleich der photopischen und skotopischen Reiz-Antwortkurven (s. Abb. 3.2 A-C) lassen sich diese Charakteristika für das mfVEP_S darstellen. Die mfVEP_S-Antwortkurven haben dieselbe Form wie die des mfVEP_P, sind aber deutlich verzögert. Die zentralen mfVEP_S-Antwortkurven sind systematisch verkleinert oder überhaupt nicht messbar. Der verwendete Musterreiz wurde von zentral nach peripher in 4 Ringe unterteilt (Abschnitt 2.2.2). Der innerste Ring deckte dabei einen Durchmesser von 0°-4° des Gesichtsfelds ab und erstreckte sich somit über die Grenze der Fovea mit 1,5° hinaus. Das erklärt, weshalb stellenweise geringe Antworten für die skotopische Bedingung gemessen wurden. Dass die Reiz-Antworten der mfVEP_P und mfVEP_S in gleicher Weise polaritätsinvertiert sind und eine identische Kurvensignatur aufweisen, unterstreicht die Plausibilität der Messergebnisse.

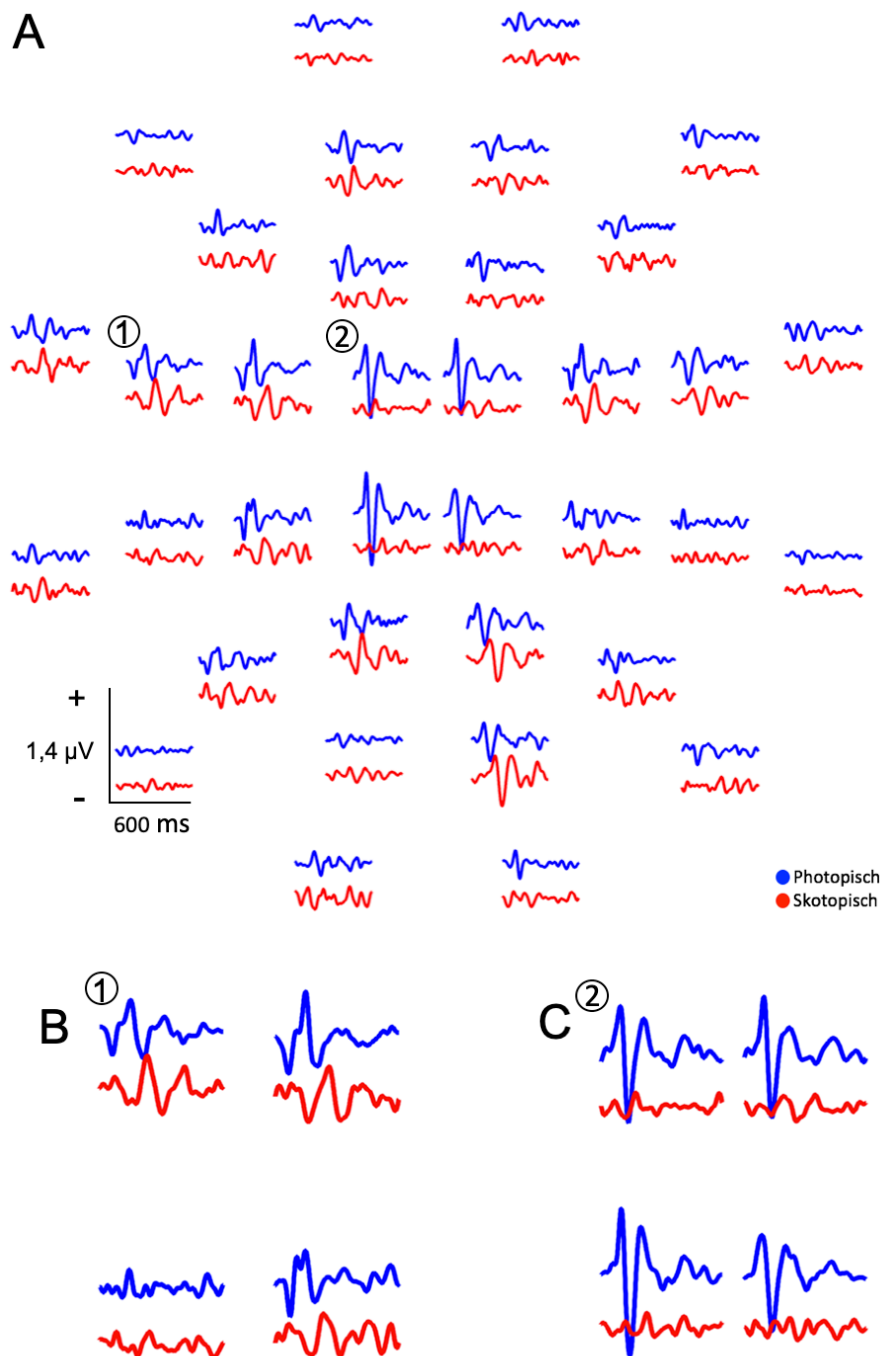


Abbildung 3.2 A – C Typische Merkmale skotopischen Sehens im mfVEP.

A) Photopische und skotopische mfVEP-Ableitung eines repräsentativen Normalprobanden in Kombinations-Darstellung (Abschnitt 2.2.2). Konventionen wie in Abb. 3.1 A – B. Typische Merkmale des skotopischen Sehens sind in **B)** und **C)** hervorgehoben: **B)** MfVEP_{S+}-Antwortkurven haben dieselbe Form wie die des mfVEP_P, sind aber deutlich verzögert. **C)** Zentrale mfVEP_{S+}-Antwortkurven sind systematisch verkleinert oder überhaupt nicht messbar.

3.2.6 Interindividuelle Unterschiede der Probanden

Ungeachtet der oben beschriebenen typischen Merkmale des mfVEP und skotopischen Sehens haben interindividuelle Unterschiede der Probanden einen Einfluss auf die mfVEPs. In Abbildung 3.3 A und B sind die mfVEP für zwei weitere Normalprobanden gezeigt. Diese haben skotopisch ein niedrigeres SNR als der Beispielproband in Abbildung 3.2, die wesentlichen Charakteristika des mfVEP_S, ein Dunkelskotom und verzögerte Antwortkurven, sind aber auch hier evident. Bei der Messung des Normalprobanden mit größeren SNRs (s. Abb. 3.2 A) sieht man an nahezu allen Messorten einen typischen Antwortkurvenverlauf. MfVEP_P Signalantworten sind im zentralen Gesichtsfeld sehr groß und nehmen zur Peripherie hin ab. Beim mfVEP_{S+} verhält es sich entgegengesetzt. Teilweise sind die Amplituden der mfVEP_{S+} sogar größer als die der mfVEP_P. Für den Normalprobanden mit „mittlerem SNR“ (s. Abb. 3.3 A) konnte hingegen an einzelnen Gesichtsfeldorten, weder für die photopische noch skotopische Bedingung, ein verwertbares Signal gemessen werden (beispielsweise unten links und mittelperipher oben). Beim Normalprobanden mit „schlechter Signalqualität“ (s. Abb. 3.3 B) sind die mfVEP_P-Kurven vor allem im oberen Gesichtsfeld sehr klein und in der späten Phase „verrauscht“ (zackiges Wellenmuster). MfVEP_{S+} weisen an keinem Gesichtsfeldort eine spezifische Kurvensignatur auf und sind somit nicht verwertbar.

Abbildung 3.3 A – B Photopische und skotopische mfVEP-Ableitungen (mfVEP_{S+}) von zwei weiteren Probanden in Kombinations-Darstellung (s. Abschnitt 3.2.2). Konventionen wie in Abb. 3.1 A – B, Erläuterungen s. Text.

Abb. 3.3 A) Proband mit „mittlerem SNR“

Abb. 3.3 B) Proband mit „kleinem SNR“

Zum Vgl. siehe Abb. 3.2) Proband mit „großem SNR“

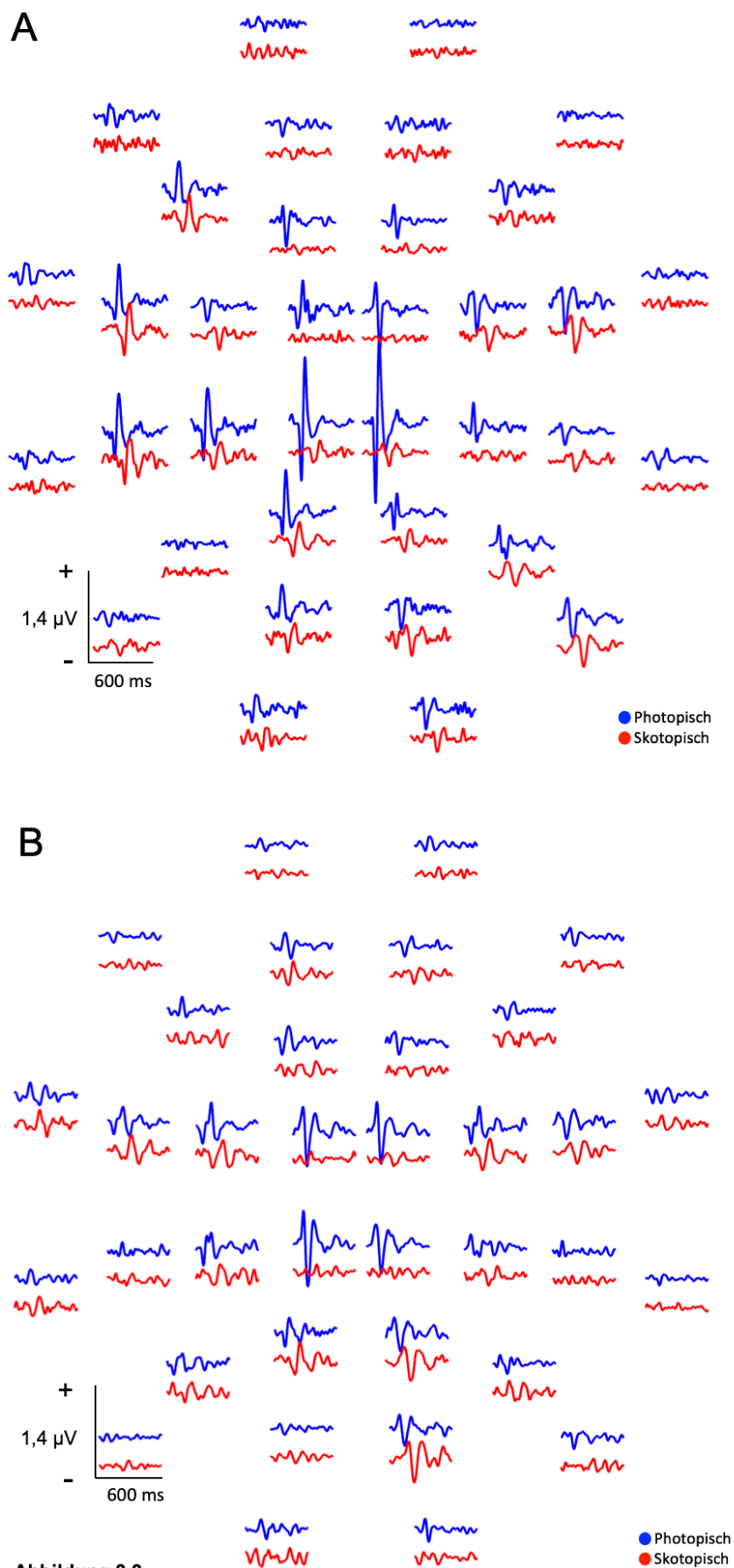


Abbildung 3.3

3.2.7 Quantitative Analyse des Hauptexperiments

Die quantitative Analyse umfasste den Vergleich von mfVEP_P und mfVEP_S bezüglich Signalstärke, mfVEP-Latenz, Gesichtsfeldabdeckung und die Beurteilung des Einflusses der Fixationshilfe.

3.2.8 Signalstärke – Vergleich der SNRs

Für die quantitative Auswertung der SNRs wurden, wie in Material und Methoden (Abschnitt 2.3.1) detailliert beschrieben, die mfVEP-SNRs (≥ 2) für den Maximalkanal (Abschnitt 2.3.2) bestimmt und exzentrizitätsabhängig ausgewertet. Das Gesichtsfeld wurde dazu in 4 Ringe unterteilt, die folgenden Bereiche abdeckten: Ring 1 [0°-4°]; Ring 2 [4°-9°]; Ring 3 [9°-16°], Ring [16°-25°]. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.5 dargestellt. Die SNRs der mfVEP_{S-} waren im Vergleich zum mfVEP_P über dem gesamten Gesichtsfeld reduziert und zwar um 80,62% foveal [0°-4°], 32,19% parafoveal [4°-9°], 11,28% peripher [9°-16°] sowie um 17,63% in der äußeren Peripherie [16°-25°]. Die SNRs der mfVEP_{S+} waren gegenüber dem mfVEP_P im zentralen Bereich, das heißt foveal um 81,11% [0°-4°] und parafoveal um 28,43% [4°-9°], reduziert. Peripher [9°-16°] zeigte sich ein Anstieg um 3,1% und dann ein erneuter Abfall um 4,69% in der äußeren Peripherie [16°-25°].

3.2.9 Latenzverzögerung – Vergleich der Gipfelzeiten

Zur Ermittlung der Latenzverschiebungen zwischen mfVEP_P und mfVEP_S wurden, wie in Material und Methoden (Abschnitt 2.3.1) beschrieben, die Signalantworten (SNR ≥ 2) der mfVEPs zunächst zeitlich und räumlich lokalisiert und anschließend durch eine Kreuzkorrelation bestimmt (Hood et al. 2004). Darauf basierend wurden die photopischen bzw. skotopischen Antwortlatenzen exzentrizitätsabhängig über das Signal-zu-Rauschen Verhältnis verglichen (Hood und Greenstein 2003). Gegenüber des jeweiligen mfVEP_P waren die Gipfelzeiten (1) der mfVEP_{S-} im Median um 100,833 ms (obere Quartile 108,33 ms; untere Quartil 97,5 ms), (2) und die der mfVEP_{S+} im Median um 96,66 ms (obere Quartile 99,166 ms; untere Quartile 95,833 ms) verzögert.

3.2.10 Gesichtsfeldabdeckung

Zur Bestimmung der Gesichtsfeldabdeckung wurden für jede Messung die mfVEP-Signalantworten der 36 Gesichtsfeldorte als positiv gewertet, die über der SNR-Schwelle von 2 lagen (Abschnitt 2.3.1). Eine graphische Darstellung der Ergebnisse findet sich in Abbildung 3.6. Wie erwartet, war die Gesichtsfeldabdeckung des mfVEP_P beider Messreihen mit 100% foveal [0°-4°] und parafoveal [4°-9°] sowie 96% peripher [9°-16°] sehr ähnlich. In der äußeren Peripherie [16°-25°] waren es 86% (Messreihe 1) gegenüber 77% (Messreihe 2).

Die Gesichtsfeldabdeckung der mfVEP_{S-} lag bei 38,8% foveal [0°-4°], 65,3% parafoveal [4°-9°], 65,7% peripher [9°-16°] und 37% in der äußeren Peripherie [16°-25°]. Bei den mfVEP_{S+} wurden 27,8% foveal [0°-4°], 76,4% parafoveal [4°-9°], 79,6% peripher [9°-16°] und 48,1% der äußeren Peripherie [16°-25°] des Gesichtsfeldes abgedeckt. Berücksichtigt man, dass das Ziel der Arbeit die Exploration des peripheren Gesichtsfeldes war und es daher legitim ist den zentralen Bereich auszuschließen, lag die insgesamt erreichte Gesichtsfeldabdeckung der mfVEP_{S-} bei 52% [4°-25°] und für mfVEP_{S+} bei 58% [4°-25°].

Durch das Abfallen der Signalantworten in der äußeren Peripherie, wie schon bei der SNR-Analyse der mfVEP_S zuvor gesehen (Abschnitt 3.2.8. und Abb. 3.5), war die Gesichtsfeldabdeckung in diesem Bereich sehr schwach. Da es sich dabei vermutlich um ein Missverhältnis von dem benutzten Stimulus-Layout und dem peripheren Auflösungsvermögen handelte, das aber in zukünftigen Arbeiten verbessert werden kann, haben wir die Analyse unter Ausschluss dieser „fehlerhaften“ Bereiche zur Demonstration der zu erreichenden Gesichtsfeldabdeckung, wiederholt. Dementsprechend lag die insgesamt erreichte Gesichtsfeldabdeckung [4°-16°] für mfVEP_{S-} bei 65,5% und für mfVEP_{S+} bei 78%.

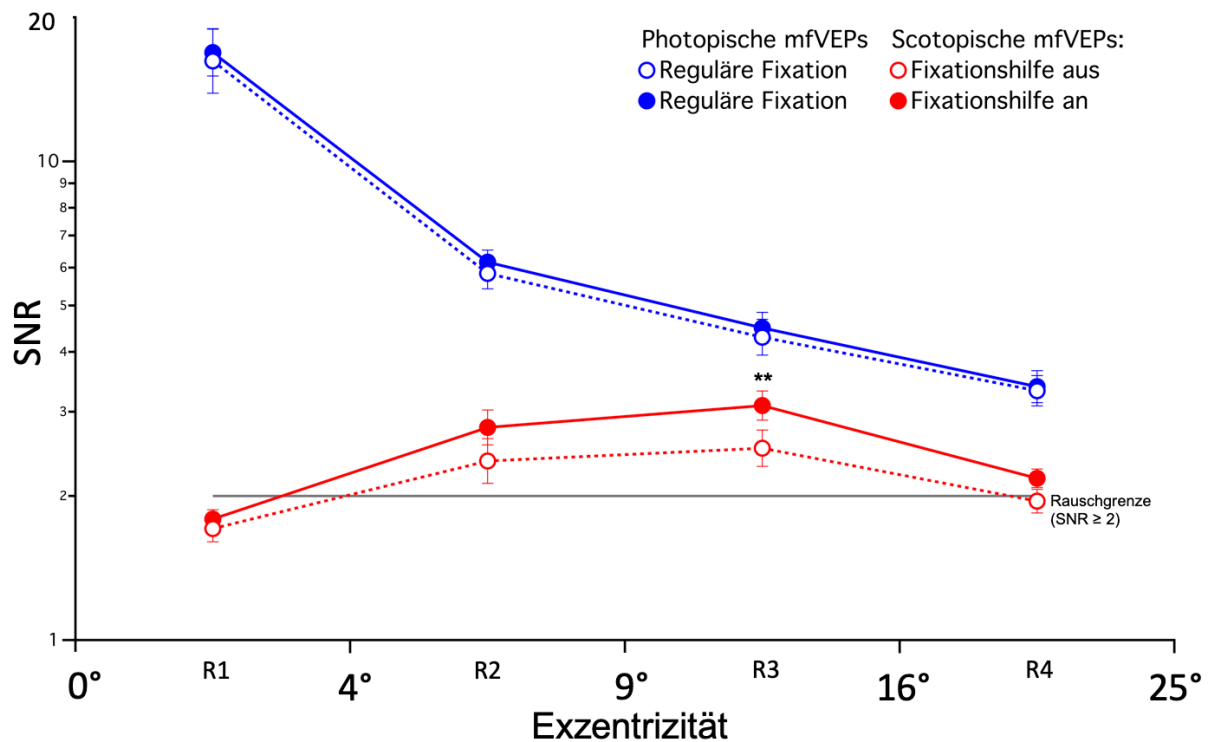


Abbildung 3.5 Exzentritätsabhängige Darstellung der durchschnittlichen mfVEP-SNRs (Mittelwert \pm SEM; $n=9$) für Messreihe 1 (ohne Fixationshilfe; gestrichelte Linie) und Messreihe 2 (mit Fixationshilfe; durchgezogene Linie) für den Gesichtsfeldbereich von 25° Durchschnitt unterteilt in die Bereiche Ring 1-4. Für die photopische Messung waren die Bedingungen identisch. Während die mfVEP_P-SNRs (blau) von zentral nach peripher stark abfallen, steigen die der mfVEP_S (rot) entgegengesetzt an. MfVEP_{S-}- und mfVEP_{S+}-SNRs liegen zentral [0-4°] unter der SNR-Rauschgrenze, was dem skotopischen Zentralskotom entspricht. Im Bereich von 9°-16° (Ring3) waren die SNRs für mfVEP_{S+} im Vergleich zu mfVEP_{S-} signifikant höher ($p < 0,05$).

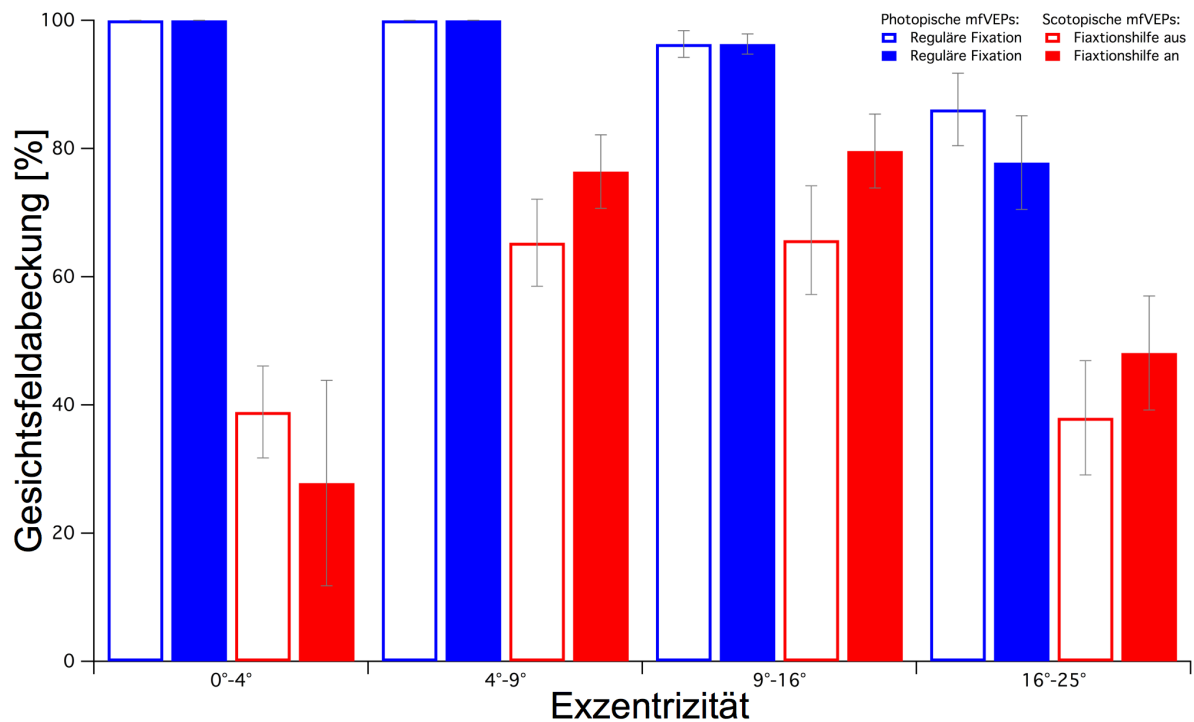


Abbildung 3.6 Exzentrizitätsabhängige Darstellung der durchschnittlichen Gesichtsfeldabdeckung von photopischen (blau) und skotopischen (rot) mfVEPs (Mittelwert \pm SEM $n=9$) ohne bzw. mit zusätzlicher Fixationshilfe.

3.2.11 Effekte der zusätzlichen Fixationshilfe

Zum Vergleich der skotopischen Fixationsbedingungen, also mfVEP_{S-} und mfVEP_{S+}, wurde eine Zwei-Wege-ANOVA mit den Faktoren „Exzentrizität“ und „Fixationshilfe“ durchgeführt. Für keinen der Faktoren und deren Interaktion wurde ein signifikanter Effekt erhalten. Deutlich sieht man das am Ergebnis für den Faktor „Exzentrizität“ [$F(3,24) = 31.731, p < 0.456$]. Die Analyse des Faktors „Fixationshilfe“ [$F(1,8) = 4.870, p < 0.058$] dagegen zeigte einen Trend hin zu größeren SNRs für die skotopische Messung mit einer Fixationshilfe. Um dem weiter nachzugehen, wurden ein post hoc t-Test mit (sequenzieller) Holm-Bonferroni Korrektur (Holm 1979) durchgeführt. Dieser ergab, wie in Abbildung 3.5 hervorgehoben dargestellt, dass die SNRs für die Bedingung mit Fixationshilfe (mfVEP_{S+}), im Vergleich zur Bedingung ohne Fixationshilfe (mfVEP_{S-}), in Ring 3 [9°-16°] signifikant höher waren ($p < 0,05$).

4. Diskussion

In dieser Arbeit wurde erstmals ein Verfahren zur objektiven, orts aufgelösten Darstellung des skotopischen Sehens entwickelt und angewendet. Dazu wurden mfVEP_S mit einer mittleren Reizmusterleuchtdichte von 0,003 cd/m² gemessen und die Signalantworten hinsichtlich typischer Merkmale des skotopischen Sehens, nämlich verringerter zentraler und verzögerter parazentraler und peripherer Signalantworten, untersucht. Außerdem wurde erforscht, welchen Einfluss eine zusätzliche Fixationshilfe auf die zentrale Fixation hat (mfVEP_{S+} gegenüber mfVEP_S). Im Vergleich zu dem photopischen mfVEP_P lagen die zentralen Signalantworten [0°-4°], unabhängig von der Fixationsbedingung, unterhalb des messbaren Bereichs. Parazentral und peripher lagen sie hingegen darüber, mit einer durchschnittlichen Verzögerung der Gipfelzeiten von 101 ms (mfVEP_S) und 97 ms (mfVEP_{S+}). Zusammenfassend wurden damit die Kennzeichen skotopischen Sehens mit skotopischen mfVEP-Messungen nachgewiesen.

4.1 Vergleich mit dem aktuellen Wissenschaftskontext

Im Ergebnisteil wurde ausführlich dargestellt, dass die in der vorliegenden Arbeit erhobenen photopischen mfVEP, die in der Literatur beschriebenen Charakteristika für mfVEP aufweisen. Insbesondere wurde hierbei die systematische Umkehr der Antwortpolarität abhängig von Gesichtsfeldhälfte und Orientierung des Ableitpaares hervorgehoben. Für die skotopischen mfVEP-Messungen ist ein solcher Vergleich aufgrund der Neuartigkeit des Verfahrens nicht möglich. Die Plausibilität der erhobenen Daten und Ergebnisse lässt sich aber (1) über den Vergleich von mfVEP_S mit den jeweiligen mfVEP_P und (2) unter Einbeziehung skotopischer cVEP beurteilen. (1) Wie bereits im Ergebnisteil dargestellt, bilden sich die Charakteristika des photopischen mfVEP auch im skotopischen mfVEP ab. Aus den Abbildungen 3.1 bis 3.3 geht hervor, dass die Charakteristika der systematischen intra-individuellen Antwortvariabilität bezüglich Amplitude und Antwortpolarität des mfVEP_P sich ebenso im mfVEP_S niederschlagen. Die erhobenen Antworttopographien der mfVEP_S decken sich folglich in diesen Punkten mit den erwarteten Antworttopographien. Die zusätzlich auftretenden, erwarteten Unterschiede der Signaturen von mfVEP_P und mfVEP_S werden im Abschnitt 4.2 („Merkmale skotopischen Sehens und Auswirkungen auf mfVEPs“) eingehend diskutiert. (2) In Ermangelung von

Referenzdaten zu mfVEP_S können Referenzdaten zu konventionellen VEP (cVEP) unter skotopischen Bedingungen zur Beurteilung der Plausibilität der erhobenen Daten und beobachteten Effekte im mfVEP_S herangezogen werden. Vergleichbare Effekte, wie in dieser Arbeit für das mfVEP, wurden zuvor für cVEP unter skotopischen und photopischen Bedingungen beschrieben, und zwar für das Musterumkehr cVEP (Kubová et al. 2004) und für das Blitz cVEP (Kubová et al. 2004; Rudvin und Valberg 2006). Die Amplituden des skotopischen cVEP waren gegenüber dem photopischen cVEP reduziert und die Gipfelzeiten erhöht. Bei letzterer ist ein quantitativer Vergleich zielführend. Die Verzögerung der Gipfelzeiten lag bei ca. 140 ms (Kubová et al. 2004) beziehungsweise 90 ms (Rudvin und Valberg 2006), bei vergleichbarer skotopischer und photopischer Leuchtdichte wie in der vorliegenden Arbeit. Entscheidend ist hierbei, dass die Größenordnung der in diesen Studien berichteten Verzögerungen weitgehend den in der vorliegenden Arbeit für die mfVEP berichteten entspricht [101 ms (mfVEP_{S-}) und 97 ms (mfVEP_{S+})]. Zusammenfassend fügen sich die erhobenen Ergebnisse zum mfVEP_P und mfVEP_S plausibel in den Literaturkontext zu photopischen mfVEP und photopischen und skotopischen cVEP ein.

4.2 Merkmale skotopischen Sehens und Auswirkungen auf mfVEPs

Die stäbchenfreie Zone der Fovea entspricht im zentralen Gesichtsfeld einem Bereich von 1,25° Durchmesser (Curcio et al. 1990). Die Größe des physiologischen skotopischen Zentralskotoms wird in einer Reihe von Studien allerdings größer, also mit 2°-4° Durchmesser angegeben (Hadjikhani und Tootell 2000; Baseler et al. 2002; Hubel et al. 2009; Barton und Brewer 2015). Dies korrespondiert mit der geringen Stäbchendichte im Bereich von 2°-4° und auch darüber hinaus. Tatsächlich steigt die Stäbchendichte, ausgehend von der Fovea, nur allmählich an und gipfelt erst hinter dem Bereich des Gesichtsfeldes von 15° Durchmesser (s. Abb. 1.5; Osterberg 1935). In der vorliegenden Arbeit waren entsprechend die mfVEP_S, die für einen Bereich von 8° Durchmesser im Gesichtsfeldzentrum gemessen wurden, deutlich reduziert, zum Teil bis auf das Niveau des Signalrauschens. Hier findet sich also eine hohe Übereinstimmung der beobachteten und der physiologisch, aufgrund der verringerten zentralen und parazentralen Stäbchendichte, erwarteten Effekte.

Überraschend war, dass nur kleine mfVEP_S-SNRs bei der Reizung der äußersten Exzentrizität, also der Bereich von 16°-25°, gemessen wurden. Das mag auf den ersten Blick kontraintuitiv erscheinen. Zum Verständnis hilft es allerdings zu berücksichtigen, dass das räumliche Auflösungsvermögen beim skotopischen Sehen geringer ausfällt, als das des photopischen Sehens (Hecht und Mintz 1939; D'Zmura und Lennie 1986; Benedek et al. 2003). Dies unterstützt die Vermutung, dass die Karogröße des verwendeten Schachbrettmusterreizes in der Peripherie besser mit dem photopischen als mit dem skotopischen peripheren Auflösungsvermögen abgestimmt war. In diesem Fall wäre zu erwarten, dass die peripheren photopischen mfVEP überproportional größere Antworten aufweisen, als die skotopischen mfVEP. Dies geht mit der Beobachtung einher, dass die peripheren mfVEP_S-Antworten deutlich kleiner ausfallen als die parazentralen. Es wird daher geschlussfolgert, dass die Abstimmung von Auflösungsvermögen und Karogröße in der Peripherie für die skotopische Messung noch zu verbessern ist. Die Optimierung der Reizmusterskalierung für die skotopische mfVEP-Messungen scheint daher eine lohnenswerte Strategie zur Erhöhung der mfVEP-Amplituden für nachfolgende Studien.

4.3 Praktische Anwendungsgebiete

Diese Arbeit liefert anhand der Ergebnisse von 9 Normalprobanden wichtiges Grundlagenwissen und erstmalig ein Proof-of-concept für das skotopische mfVEP. Die Technik stellt somit eine skotopische objektive, orts aufgelöste Gesichtsfeldtestung in Aussicht und ermutigt zur Durchführung weiterer Versuchsreihen mit Patienten mit skotopischer Sehschwäche. Um das Verfahren in den Forschungsalltag und die klinische Routine zu integrieren, bedarf es zuvor der Beseitigung potentieller Limitationen wie Fixationsungenauigkeiten und kleine SNRs, um eine quantitative orts aufgelöste Darstellung der skotopischen Sehfunktion und ultimativ einen objektiven skotopischen Gesichtsfeldtest zu erhalten. Sicher ist, dass eine unzureichende zentrale Fixation bei Messungen unter skotopischen Bedingungen einen Störfaktor darstellt. Bedingt durch das skotopische Zentralskotom, besteht die Tendenz, die Fixation in das obere rechte Gesichtsfeld zu verschieben (Aulhorn und Michelfelder 1972). Dieser exzentrischen Fixation kann durch verschiedenen Messmethoden entgegengewirkt werden. (1) Beispielsweise kann ein großes Fixationskreuz dargeboten werden und der Proband aufgefordert

werden, sein Zentralskotom so zu platzieren, dass es die sich kreuzenden Linien abdeckt. (2) Zusätzlich kann zentral ein mesopisches langwelliges Fixationsziel gezeigt werden, was die Zapfen angeregt und die foveoläre Fixation unterstützt. Beim Einsatz von zusätzlichen nicht-skotopischen Reizen ist besonders darauf zu achten, dass die Dunkeladaptation nicht über die Fovea hinaus abgeschwächt wird. Das wiederum hätte eine Verringerung der parafoveolären und peripheren Signalantworten zur Folge.

Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit mfVEPs beider Strategien zur Reduktion von Fixationsungenauigkeiten miteinander verglichen, wobei für keine Variante eine spezifische Amplitudenabnahme der parazentralen Antworten gefunden wurden. Wenn überhaupt, zeigte sich ein Trend hin zu größeren Amplituden außerhalb des zentralen Gesichtsfeldes für die Messungen mit einer zusätzlichen Fixationshilfe. Das führt zu der Annahme, dass der Einsatz einer zusätzlichen mesopischen Fixationshilfe die Fixation stabilisiert, wodurch eine Erhöhung der Signalantworten erreicht wird und die Genauigkeit der skotopischen mfVEP-Messung verbessert wird. Folglich sind bei der orts aufgelösten Untersuchung der skotopischen Sehfunktion die Bedingungen für mfVEP_{S+}, denen für mfVEP_{S-}, überlegen.

Außerdem ist zu berücksichtigen, dass eine instabile Fixation zu einer Reduktion der Amplitude multifokaler Signalantworten führt (Rudolph und Kalpadakis 2002; Menz et al. 2004; Hoffmann und Seufert 2005; Hoffmann et al. 2006; Zhang et al. 2008). Eine fundus-kontrollierte oder idealerweise sogar fundus-stabilisierte Reizung wäre hier von Vorteil, könnte sie doch den Einfluss der Fixationsungenauigkeit auf das Messergebnis eventuell vollständig verhindern. Die verbesserte Reizpräsentation könnte helfen, die Amplituden zu erhöhen und durch größere SNRs die Gesichtsfeldabdeckung für eine mfVEP-basierte objektive Perimetrie zu optimieren. Gerade bei der objektiven Gesichtsfeldtestung können sich falsch-negative Antworten, beispielsweise in Form eines vorgetäuschten Skotoms, störend auswirken (Hood und Greenstein 2003).

Bei der Untersuchung der Gesichtsfeldabdeckung von mfVEP_P und mfVEP_S zeigte sich für die mfVEP_P eine vollständige Gesichtsfeldabdeckung mit einer dezenten Abnahme in der Peripherie. Im Gegensatz dazu erreichten die mfVEP_{S+} nur eine 75%-ige Abdeckung in den zwei relevanten Exzentrizitätsbereichen, nämlich von 4°-

9° und 9°-16°. Eine Möglichkeit die Spezifität zur Detektion von Skotomen zu erhöhen besteht darin zusätzliche Kriterien anzuwenden. Für das mfVEP_P gelang die zuverlässigere Vorhersage des Auftretens von Gesichtsfeldausfällen durch die Zusatzannahme, dass mehrere Reizorte mit Antwortausfällen benachbart sein müssen (Hood und Greenstein 2003), was allerdings Sensitivität und Ortsauflösung der objektiven Gesichtsfeldtestung reduzierte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der gegenwärtige Versuchsaufbau für mfVEP_{S+} eine skotopische objektive Gesichtsfeldbestimmung im Bereich von 4°-16° ermöglicht, wobei die Möglichkeit des Auftretens falsch-positiver Gesichtsfeldausfälle den aktuellen Anwendungsbereich einschränkt. Das wirft die Frage auf, wie die Gesichtsfeldabdeckung für diesen Bereich und darüber hinaus erhöht werden kann. Der entscheidende Schritt ist hierbei die Erhöhung der SNRs der mfVEP_S. Wie oben beschrieben ist das mit folgenden Maßnahmen anzustreben: (1) Fundus-stabilisierte Messungen würden nicht nur Spezifität der Ortsauflösung erhöhen, sondern auch der SNRs. (2) Optimierung des räumlichen Reizlayouts zur besseren Abstimmung von skotopischem Auflösungsvermögen und dem visuellen Reizmuster.

4.4 Ausblick

Für bestehende Limitationen konnten Lösungsansätze gefunden werden, so dass mit der Technik des mfVEP_S zukünftig ein Verfahren zur objektiven ortsaufgelöste Gesichtsfeldtestung in Aussicht steht. Obwohl die vorgeschlagenen Verfahrensoptimierungen eine große Herausforderung darstellen und weitere Studien erforderlich machen, scheint das mfVEP_S ein vielversprechender Ansatz für eine objektive skotopische Gesichtsfeldtestung. Die Anwendung im Bereich der Forschung und Klinik erscheint verheißungsvoll und ermutigt zur Durchführung weiterer Versuchsreihen insbesondere bei Patienten mit skotopischer Sehschwäche wie beispielsweise Retinitis pigmentosa, Stäbchendystrophie oder kongenitaler stationärer Nachtblindheit.

Zusammenfassung

Fragestellung: Die Messung multifokaler visuell evozierter Potentiale unter photopischen Bedingungen (mfVEP_P) ist ein etabliertes Verfahren zur objektiven Gesichtsfeldbestimmung (Herbik et al. 2014). Vollständig unerforscht ist die Frage der Realisierbarkeit von skotopischen mfVEPs (mfVEP_S). Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines Verfahrens zur Messung dunkeladaptierter mfVEPs und der Nachweis eines Zentralskotoms und Verlängerung der Antwortlatenzen als Charakteristika des skotopischen Sehens.

Methodik: Für 9 Normalprobanden wurden „pattern-reversal“ mfVEPs für photopische (mfVEP_P , mittlere Leuchtdichte [mL] = 103 cd/m^2 , Kontrast = 95%) und skotopische (mfVEP_S ; $\text{mL} = 0,003 \text{ cd/m}^2$; nach 30 Min. Dunkeladaptation) Bedingungen mit VERIS (EDI) an 36 Gesichtsfeldorten einem zirkulären Schachbrettmuster (25° Radius) bestimmt. mfVEP_P wurden mit einem regulären zentralen Fixationskreuz, (1) mfVEP_{S+} mit und (2) mfVEP_{S-} ohne zusätzlicher Fixationshilfe gemessen. Latenzverschiebungen zwischen mfVEP_P und mfVEP_S wurden durch Kreuzkorrelation (Hood et al. 2004) bestimmt. Darauf basierend wurden die Antwortgrößen exzentritätsabhängig über das Signal-zu-Rauschen Verhältnis (Hood und Greenstein 2003) in zwei Zeitfenstern, und zwar für die photopische bzw. skotopische Antwortlatenz, verglichen.

Ergebnis: Im Vergleich zum mfVEP_P waren mfVEP_{S+} und mfVEP_{S-} um 101 ms sowie 97 ms verzögert und hatten kleinere SNRs. Für beide mfVEP_S lagen die zentralen Antworten unter der Rauschgrenze und waren stellenweise in der äußersten peripheren Exzentrität stark reduziert. Die Gesichtsfeldabdeckung für den parazentralen Bereich von mfVEP_{S+} und mfVEP_{S-} lag bei 76% und 65% [4° – 9°], bzw. bei 79% und 66% [9° – 16°].

Schlussfolgerung: mfVEP_S waren gegenüber des mfVEP_P verzögert und zeigten die erwarteten zentralen Ausfälle im Sinne der Charakteristika skotopischen Sehens, was die Realisierbarkeit skotopischer mfVEP -Messungen belegt. Sie stellen folglich eine objektive, ortsaufgelöste Untersuchung des skotopischen Sehens in Aussicht, deren Anwendung bei Patienten mit Nachtsehstörungen, z.B. Retinitis pigmentosa, vielversprechend erscheint. Weitere Methodenoptimierungen sind jedoch notwendig, insbesondere aufgrund der interindividuellen Amplitudenvariabilität.

Literaturverzeichnis

1. American Clinical Neurophysiology Society: Guideline 5: Guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* 23, 107–110 (2006)
2. Aulhorn E, Michelfelder F: Vergleich der Fixationsverlagerung bei organischen Maculaerkrankungen und beim physiologischen Dunkelskotom. In: Jaeger W (Hrsg.): *Cornea* (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft). pp. 487–491. J.F. Bergmann-Verlag, Munich 1972.
3. Bach M: The Freiburg Visual Acuity Test-automatic measurement of visual acuity. *Optom Vis Sci* 73, 49–53 (1996)
4. Bach M, Kellner U: Elektrophysiologische Diagnostik in der Ophthalmologie. *Ophthalmol* 97, 898–920 (2000)
5. Bach M, Haarmeier T, Dichgans J: Evozierte Potenziale. In: *Visuell evozierte Potenziale und Elektroretinogramm*. pp. 258–368. Springer Medizin Verlag. Heidelberg 2005
6. Barton B, Brewer AA: fMRI of the rod scotoma elucidates cortical rod pathways and implications for lesion measurements. *Proc Natl Acad Sci* 112, 5201–5206 (2015)
7. Baseler HA, Sutter EE, Klein SA, Carney T: The topography of visual evoked response properties across the visual field. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 90, 65–81 (1994)
8. Baseler HA, Brewer AA, Sharpe LT, Morland AB, Jägle H, Wandell BA: Reorganization of human cortical maps caused by inherited photoreceptor abnormalities. *Nat Neurosci* 5, 364–370 (2002)
9. Benedek G, Benedek K, Kéri S, Letoha T, Janáky M: Human scotopic spatiotemporal sensitivity: a comparison of psychophysical and electrophysiological data. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol* 106, 201–207 (2003)
10. Brigell M, Bach M, Barber C, Moskowitz A, Robson J: Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. *Doc Ophthalmol* 107, 185–193 (2003)
11. Bowling B: Neuroophthalmologie In: *KANSKIs Klinische Ophthalmologie: Ein systematischer Ansatz*. 8. Auflage. pp.762-785. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH 2017
12. Chen C, Wu L, Wu D, Huang S, Wen F, Luo G, Long S: The local cone and rod system function in early age-related macular degeneration. *Doc Ophthalmol* 109, 1–8 (2004)

-
13. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE: Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol* 292, 497–523 (1990)
 14. D’Zmura M, Lennie P: Shared pathways for rod and cone vision. *Vision Res* 26, 1273–1280 (1986)
 15. Eysel U: Sehen und Augenbewegung. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg.): *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 31. Auflage. pp. 346–385. Springer, Heidelberg 2010
 16. Eysel U: Sehen und Augenbewegung. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S (Hrsg.): *Physiologie*. 7. Auflage. pp. 708–739. Thieme, Stuttgart New York 2014
 17. Feigl B, Brown B, Lovie-Kitchin J, Swann P: Monitoring retinal function in early age-related maculopathy: visual performance after 1 year. *Eye Lond Engl* 19, 1169–1177 (2005)
 18. Feigl B, Brown B, Lovie-Kitchin J, Swann P: The Rod-Mediated Multifocal Electroretinogram in Aging and in Early Age-Related Maculopathy. *Curr Eye Res* 31, 635–644 (2006)
 19. Fishman GA: The Electroretinogram In: Birch DG, Holder GE, Brigell MG (eds.): *Electrophysiologic Testing in Disorders of the Retina, Optic Nerve, and Visual Pathway*. 2. Edition. pp.1-28. Oxford University Press, San Francisco, CA 2003
 20. Grehn F: Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Auges In: *Augenheilkunde*. 32. Auflage. pp. 5–20. Springer-Verlag Deutschland. (2019)
 21. Hadjikhani N, Tootell RB: Projection of rods and cones within human visual cortex. *Hum Brain Mapp* 9, 55–63 (2000)
 22. Hecht S, Schlaer S: Intermittent stimulation by light: V. The relation between intensity and critical frequency for different parts of the spectrum. *J Gen Physiol* 19, 965–977 (1936)
 23. Hecht S, Mintz EU: The visibility of single lines at various illuminations and the retinal basis of visual resolution. *J Gen Physiol* 22, 593–612 (1939)
 24. Heckenlively J, Arden G: *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*, 2nd Edition | MIT CogNet. 2006
 25. Herbig A, Reusch J, Thieme H, Hoffmann MB: Differential effects of optic media opacities on simultaneous multifocal pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 125, 2418–2426 (2014)
 26. Hoffmann MB: Investigating Visual Function with Multifocal Visual Evoked Potentials. In: Lorenz B, Bourruat FX (eds.): *Pediatric Ophthalmology, Neuro-Ophthalmology, Genetics (Essentials in Ophthalmology)*. pp. 139–159. Springer, Berlin, Heidelberg 2008

-
27. Hoffmann MB, Seufert PS: Simulated nystagmus reduces pattern-reversal more strongly than pattern-onset multifocal visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 116, 1723–1732 (2005)
 28. Hoffmann MB, Flechner J-J: Slow pattern-reversal stimulation facilitates the assessment of retinal function with multifocal recordings. *Clin Neurophysiol* 119, 409–417 (2008)
 29. Hoffmann MB, Lorenz B, Preising M, Seufert PS: Assessment of Cortical Visual Field Representations with Multifocal VEPs in Control Subjects, Patients with Albinism, and Female Carriers of Ocular Albinism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47, 3195–3201 (2006)
 30. Hoffmann MB, Schmidtborn LC, Morland AB: Abnormal representations in the visual cortex of patients with albinism: diagnostic aid and model for the investigation of the self-organisation of the visual cortex. *Ophthalmologe* 104, 666–673 (2007)
 31. Hoffmann MB, Thieme H, Liedecke K, Meltendorf S, Zenker M, Wieland I: Visual Pathways in Humans With Ephrin-B1 Deficiency Associated With the Cranio-Fronto-Nasal Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56, 7427–7437 (2015)
 32. Hoffmann MB, Heinrich SP, Thieme H, Al-Nosairy KO: Mit klinischer Elektrophysiologie hinter die Netzhaut. *Klin Monbl Augenheilkd* 235, 1229–1234 (2018)
 33. Holm S: A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scand J Stat* 6, 65–70 (1979)
 34. Hood DC, Greenstein VC: Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 22, 201–251 (2003)
 35. Hood DC, Wladis EJ, Shady S, Holopigian K, Li J, Seiple W: Multifocal rod electroretinograms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39, 1152–1162 (1998)
 36. Hood DC, Zhang X, Hong JE, Chen CS: Quantifying the benefits of additional channels of multifocal VEP recording. *Doc Ophthalmol* 104, 303–320 (2002)
 37. Hood DC, Ohri N, Yang EB, Rodarte C, Zhang X, Fortune B, Johnson CA: Determining abnormal latencies of multifocal visual evoked potentials: a monocular analysis. *Doc Ophthalmol* 109, 189–199 (2004)
 38. Horton JC, Hoyt WF: The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 109, 816–824 (1991)
 39. Hubel DH, Howe PDL, Duffy AM, Hernández A: Scotopic foveal afterimages. *Perception* 38, 313–316 (2009)

-
40. Klistorner AI, Graham SL, Grigg JR, Billson FA: Multifocal topographic visual evoked potential: improving objective detection of local visual field defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39, 937–950 (1998)
 41. Kubová Z, Kremláček J, Kuba M, Chlubnová J, Sverák J: Photopic and scotopic VEPs in patients with congenital stationary night-blindness. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol* 109, 9–15 (2004)
 42. Lüllmann-Rauch R: Auge. In: *Taschenlehrbuch Histologie*. 4. Auflage, pp. 601-625. Thieme 2012
 43. MacLeod DI: Rods cancel cones in flicker. *Nature* 235, 173–174 (1972)
 44. Markó K, Mikó-Baráth E, Kiss HJ, Török B, Jandó G: Effects of luminance on dynamic random-dot correlogram evoked visual potentials. *Perception* 41, 648–660 (2012)
 45. Menz Michael, Sutter E, Menz Momoyo: The effect of fixation instability on the multifocal VEP. *Doc Ophthalmol* 109, 147–156 (2004)
 46. Miller RE, Tredici TJ: *Night Vision Manual for the Flight Surgeon*. US Department for the Air Force, Armstrong Laboratory, Brooks AFB, Texas. AL-SR-1992-0002 (1992)
 47. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Mizota A, Tormene AP, International Society for Clinical Electrophysiology of Vision: ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol* 133, 1–9 (2016)
 48. Osterberg G: Topography of the layer of the rods and cones in the human retina. *Acta Ophthalmol* 13, 1–102 (1935)
 49. Panorgias A, Zawadzki RJ, Capps AG, Hunter AA, Morse LS, Werner JS: Multimodal assessment of microscopic morphology and retinal function in patients with geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54, 4372–4384 (2013)
 50. Rudolph G, Kalpadakis P: The role of fixation for reliable mfERG results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 240, 874–875; author reply 876-877 (2002)
 51. Rudvin I, Valberg A: Flicker VEPs reflecting multiple rod and cone pathways. *Vision Res* 46, 699–717 (2006)
 52. Sutter E: Multi-input VER and ERG analysis for objective perimetry. *IEEE7th Annu Conf Eng Med Biol Soc* 1985 415–419 (1985)
 53. Sutter E: The Fast m-Transform: A Fast Computation of Cross-Correlations with Binary m-Sequences. *SIAM J Comput* 20, 686–694 (1991)

-
54. Sutter E: The interpretation of multifocal binary kernels. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol* 100, 49–75 (2000)
 55. Sutter EE, Tran D: The field topography of ERG components in man--I. The photopic luminance response. *Vision Res* 32, 433–446 (1992)
 56. Tamai M: Retinal pigment epithelium. In: Toyoda JI, Murakami M, Kaneko A, Saito T (eds.): *The Retinal Basis of Vision*. pp. 249–261. Elsevier Science B.V. Amsterdam 1999
 57. World Medical Association N: World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 284, 3043–3045 (2000)
 58. Zele AJ, Cao D: Vision under mesopic and scotopic illumination. *Front Psychol* 5, 1594 (2014)
 59. Zhang B, Stevenson SS, Cheng H, Laron M, Kumar G, Tong J, Chino YM: Effects of fixation instability on multifocal VEP (mfVEP) responses in amblyopes. *J Vis* 8, 16–16 (2008)
 60. Zhang X, Hood DC, Chen CS, Hong JE: A signal-to-noise analysis of multifocal VEP responses: an objective definition for poor records. *Doc Ophthalmol* 104, 287–302 (2002)

Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

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

„Skotopische multifokale visuell evozierte kortikale Potenziale“

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

mit Unterstützung durch Herrn Prof. 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 der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

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

Halle, 05.04.2020

David S. Muranyi

Bildungsweg und Publikationen

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Publikation (* – mit Bezug zur vorliegenden Arbeit):

*Muranyi DS, Kramer FH, Herbig A, Hoffmann MB (2019) „Scotopic multifocal visual evoked potentials“; Clinical Neurophysiology 130; 379–387

Vorträge (* – mit Bezug zur vorliegenden Arbeit):

*Muranyi DS, Wolff A, Thieme H, Hoffmann MB (2016): „Untersuchung des skotopischen Sehens mit multifokalen visuell evozierten Potentialen (mfVEP)“; 114. Kongress der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG); Berlin

*Muranyi DS, Wolff A, Thieme H, Hoffmann MB (2018): „Investigation of scotopic vision with multifocal visual evoked potentials (mfVEPs)“; 56th Annual Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV 2018); Reims, France

Muranyi DS, Wienrich R, Fiorentzis M, Schneider I, Viestenz A (2019): „Lebersche hereditäre Optikoneuropathie – Ein Fallbericht“; 27. Jahrestagung der Regionalgesellschaft der Augenärzte Sachsen-Anhalts und Thüringens (SATH); Dessau

Muranyi DS, Fiorentzis M, Wienrich R, Dießel L, Viestenz A (2019): „Enukleation bei Ablatio retinae non sanata und vaskularisiertem Hornhautpannus – Pathologische Beurteilung nötig?“; 27. Jahrestagung der Regionalgesellschaft der Augenärzte Sachsen-Anhalts und Thüringens (SATH); Dessau

Poster (* – mit Bezug zur vorliegenden Arbeit):

*Muranyi DS, Wolff A, Thieme H, Hoffmann MB (2017): „Investigation of scotopic vision with multifocal visual evoked potentials (mfVEP)“; 40. European Congress on Visual Perception (ECVP); Berlin

Muranyi DS, Wienrich R, Fiorentzis M, Viestenz A (2019): „Neubauer-Siegrist-Hutchinson Syndrom nach schwerer Contusio bulbi“; 117. Kongress der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG); Berlin