

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. F. Grehn

Die Bestimmung visuell evozierter Potentiale bei Kindern

Die Quantifizierung der VEP-Reproduzierbarkeit und die
Beurteilung der Aufmerksamkeit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Tobias Mock
aus Würzburg

Würzburg, April 2001

REFERENT:

Prof. Dr. W.D. Schäfer

KORREFERENT:

Prof. Dr. H.-M. Straßburg

DEKAN:

Prof. Dr. V. ter Meulen

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG: 16.10.2001

DER PROMOVEND IST ARZT

EIN MENSCH SIEHT, WAS VOR AUGEN IST;
DER HERR ABER SIEHT DAS HERZ AN.

1.SAMUEL 16,7

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Literaturübersicht und Grundlagen	3
2.1	Anatomie des visuellen Systems	3
2.2	Evozierte Potentiale	3
2.3	Elektrophysiologische Methoden in der Augenheilkunde	4
2.3.1	Das Elektretinogramm (ERG)	4
2.3.2	Das Elektrookulogramm (EOG)	5
2.3.3	Visuell evozierte Potentiale (VEP)	6
2.4	Geschichte der Elektrophysiologie	6
2.5	Entstehung des VEPs	7
2.5.1	Neuronale Reizaufnahme durch die Netzhaut	7
2.5.2	Generatorstrukturen	8
2.6	Auswertung, Nomenklatur und Interpretation des VEPs	8
2.6.1	Auswertung	8
2.6.2	Nomenklatur der Musterumkehr-Antwort	9
2.6.3	Interpretation	10
2.7	Einfluß verschiedener Patientenparameter und Stimulationsbedingungen auf das VEP	11
2.7.1	Leuchtdichte	11
2.7.2	Kontrast	12
2.7.3	Karogröße	12
2.7.4	Monokulare und binokulare Reizung	13

2.7.5	Reizwiederholffrequenz	13
2.7.6	Fixation	15
2.7.7	Reizfeld	15
2.7.8	Pupillenweite	16
2.7.9	Refraktion und Defokussierung	16
2.7.10	Elektrodenposition	17
2.7.11	Vigilanz und Variabilität	19
2.7.12	Geschlecht	19
2.7.13	Alter	19
2.8	Reizarten und -parameter des VEPs	20
2.9	Normwerte für VEPs	21
2.10	VEP bei Kindern	22
2.10.1	Anwendung und Entwicklung des Blitz-VEPs	22
2.10.2	Anwendung und Entwicklung des Kontrast-VEPs	23
2.10.3	Aussagekraft des VEPs bei Kindern	23
2.11	Klinische Anwendung	24
2.12	VEP und Strabismus concomitans	24
2.12.1	Sehschärfe und Stereosehen bei Strabismus	25
2.12.2	Muster-VEP bei Amblyopie	25
2.13	Psychophysische Untersuchungsmethoden	26
3	Methodik	29
3.1	Patienten	29
3.1.1	Grunderkrankungen	29
3.1.2	Auswahlkriterien	31
3.1.3	Gruppeneinteilung	32
3.2	Apparatur	34
3.2.1	Raumhelligkeit	34
3.2.2	Elektroden	35
3.2.3	Kinnstütze	36
3.2.4	Reizmonitor	36

3.2.5	Verstärker	36
3.2.6	Rechner	37
3.2.7	Kontrollmonitor	37
3.2.8	Meßprogramm	37
3.2.9	Fixationskontrolle	38
3.3	Untersuchungsablauf	39
3.4	Auswertung	41
3.5	Statistik	41
3.5.1	Variationskoeffizient	42
3.5.2	Ränge	42
4	Ergebnisse	44
4.1	Einzelmessungen	44
4.1.1	Beispiel einer Versuchsperson mit normaler Latenz und guter Auswertbarkeit	44
4.1.2	Beispiel einer Versuchsperson mit verlängerter Latenz und guter Auswertbarkeit	45
4.1.3	Beispiel einer Versuchsperson mit schlechter Auswertbarkeit	47
4.2	Amplitude und Latenz	49
4.2.1	Amplitude	49
4.2.2	Latenz	52
4.3	Reproduzierbarkeit	55
4.3.1	Variationskoeffizient der Amplitude	55
4.3.2	Varianzanalyse zur Reproduzierbarkeit der Amplitude	57
4.3.3	Variationskoeffizient der Latenz	57
4.3.4	Varianzanalyse zur Reproduzierbarkeit der Latenz	58
4.4	Schwellenzeit	59
4.4.1	Einzelbetrachtung	59
4.4.2	Gruppenvergleich	61
4.4.3	Schwellenzeit und Reproduzierbarkeit	62

5	Diskussion	65
5.1	Grundlagen der Studie	65
5.2	Amplitude und Latenz	66
5.2.1	Amplitude	67
5.2.2	Latenz	69
5.3	Reproduzierbarkeit	71
5.3.1	Relativer Variationskoeffizient und Varianzanalyse zur Reproduzierbarkeit der Amplitude	72
5.3.2	Relativer Variationskoeffizient und Varianzanalyse zur Reproduzierbarkeit der Latenz	73
5.4	Patienten	74
5.4.1	Strabismus concomitans	74
5.4.2	Weitere Auswahlkriterien	75
5.5	Kindgerechte Gestaltung	76
5.6	Aufmerksamkeits-Spiel und Schwellenzeit	76
5.6.1	Die Schwellenzeit im Gruppenvergleich	78
5.6.2	Schwellenzeit und Reproduzierbarkeit	79
6	Zusammenfassung	81

Kapitel 1

Einleitung

Die Ableitung visuell evozierter Potentiale (VEP) ermöglicht eine objektive, nichtinvasive Prüfung des visuellen Systems vom Auge bis zum Sehzentrum im Gehirn und ist damit ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik und Verlaufskontrolle neurologischer und ophthalmologischer Erkrankungen. In der Augenheilkunde ergänzt das VEP unter anderem die subjektiven Prüfverfahren wie z.B. Visusprüfung, Gesichtsfeldmessung und Farbttests als objektives Verfahren. Eingesetzt wird es zum Beispiel bei Sprach- oder Verständnisproblemen, bei Verdacht auf Simulation oder wenn bei der Untersuchung von Kindern eine Mitarbeit bei den psychophysischen Untersuchungen erschwert ist.

Routinemäßig ausgewertet werden beim VEP die Amplitude und Latenz der gemessenen Potentiale nach etwa 100 ms, wobei die Latenz als Ausdruck der Nervenleitgeschwindigkeit zu werten ist.

Bei VEP-Messungen werden nach visueller Reizung, z.B. durch ein invertierendes (wechselnd schwarz-weißes) Schachbrettmuster, elektrische Spannungen über dem visuellen Cortex abgeleitet, die als Folge der Informationsverarbeitung entlang der Sehbahn entstehen. Faktoren wie z.B. Augenbewegung, Defokussierung, Kopfbewegung und Unaufmerksamkeit können einen Einfluß auf die Informationsverarbeitung und damit auf die Spannungen haben. Je weniger Störeinflüsse dieser Art vorliegen, desto besser wird die Reproduzierbarkeit und damit die Auswertbarkeit der Poten-

tiale. Sie hängt unter anderem von einer guten Aufmerksamkeit während der Messung ab. Bei Kindern ist diese Aufmerksamkeit jedoch nicht immer gewährleistet, was die Auswertung von VEPs oft schwierig macht.

Unser Ziel war es, unter den Bedingungen des von der „International Society for Clinical Electrophysiology of Vision“ (ISCEV) 1995 festgelegten Standards für VEPs eine kindgerechte Meßmethode für die klinische Anwendung von VEPs zu entwickeln. Wir untersuchten Latenz und Amplitude sowie deren jeweilige Reproduzierbarkeit bei Schielkindern, um die Aussagekraft der VEP-Messungen besser beurteilen zu können und herauszufinden, ob und ab welchem Alter diese Meßmethode im klinischen Routinebetrieb angewendet werden kann. Zum Vergleich führten wir Messungen bei erwachsenen Schielpatienten und Normalpersonen unter gleichen Versuchsbedingungen durch. Das Einführen einer Bildergeschichte beim Anlegen der Elektroden ermöglichte den Kindern eine rasche Gewöhnung an die Versuchsbedingungen. Mit einem Aufmerksamkeits-Spiel, das die Fixation während der Messung auf die Mitte des Bildschirms lenkt, sollte die Aufmerksamkeit der Versuchspersonen verbessert und gleichzeitig kontrolliert werden können. Die Präsentationszeit eines bei dem Spiel gezeigten Reizes, bei der etwa 75% der Aufgaben richtig gelöst wurden, ergab die sog. Schwellenzeit und diente als Kriterium für die Beurteilung der Aufmerksamkeit.

Im Folgenden soll zunächst auf die Grundlagen eingegangen werden, wobei der Schwerpunkt auf der Messung von sog. transient evozierten Muster-VEPs liegt. Bei diesen VEPs in einem Frequenzbereich bis zu 2 Hz hat ein Potential wieder die Ausgangslage erreicht und die visuelle Signalverarbeitung ist abgeschlossen, bevor ein neuer Musterwechsel beginnt. Die klinische Anwendung von VEPs, Besonderheiten bei Kindern und der Einfluß des Strabismus concomitans auf VEP-Messungen sind aufgrund unseres Zieles, eine kindgerechte Meßmethode für die klinische Anwendung von VEPs zu entwickeln, weitere Schwerpunkte dieser Arbeit.

Kapitel 2

Literaturübersicht und Grundlagen

2.1 Anatomie des visuellen Systems

Visuelle Reize werden über die Photorezeptoren des Auges aufgenommen. Dabei entstehen Potentiale, die in den neuronalen Elementen der Retina weiterverarbeitet werden. Die Fortleitung der Potentiale erfolgt über den Nervus opticus, das Chiasma opticum und den Tractus opticus zu den primären Sehzentren: Corpus geniculatum laterale, colliculus superior und Pulvinar thalami. Vom Corpus geniculatum laterale werden dann die Informationen über den Tractus geniculocalcarinus zur Area striata (Area 17), der okzipitalen Großhirnrinde, geleitet. Man bezeichnet die Area striata als primären visuellen Cortex. Von dort bestehen weitere Verbindungen zum sekundären (Area 18) und tertiären (Area 19) visuellen Cortex (Abb. 2.6).

2.2 Evozierte Potentiale

Evozierte Potentiale werden bei der Untersuchung mehrerer Sinnessysteme verwendet. Dazu gehören das motorische (MEP), das sensorische (SEP), das akustische (AEP) und das visuelle (VEP) System. Sie entstehen nach Reizung spezifischer Sinnesrezeptoren. Dabei entwickeln sich in den Rezeptoren Aktionspotentiale, die über mehrere hintereinander geschaltete Neuronen die motorischen Nervenzellen und die

spezifischen sensorischen Rindfelder erreichen. Eine Messung gelingt dann, wenn eine genügend große Anzahl von Reizantworten von der intakten Körperoberfläche aus abgeleitet und durch Summation deutlich gemacht werden kann. Damit stellt diese Messung eine klinisch anwendbare nichtinvasive Untersuchungsmethode dar. Meßparameter sind die Latenz, die Amplitude und die Form der Reizantworten, wobei die Latenz bei allen Sinnessystemen die wichtigste Meßgröße darstellt (Zrenner *et al.*, 1997).

2.3 Elektrophysiologische Methoden in der Augenheilkunde

In der Ophthalmologie kommen routinemäßig verschiedene elektrophysiologische nichtinvasive Methoden zum Einsatz, wobei jede Methode Auskunft über eine andere Verarbeitungsstufe im visuellen System gibt:

2.3.1 Das Elektroretinogramm (ERG)

Nach einem Lichtreiz treten in der Netzhaut Potentiale auf und überlagern sich gegenseitig. Die mit dem ERG abgeleiteten Potentiale entsprechen dabei einer Summenantwort zahlreicher retinaler Zellen, wodurch generalisierte Störungen leichter zu erkennen sind als regionale Störungen. Es gibt viele Arten, die Retina für das ERG zu reizen, wovon zwei routinemäßig eingesetzt werden:

- Das sog. Blitz-ERG stellt die elektrische Antwort retinaler Zellen in den äußeren und mittleren Netzhautschichten (Photorezeptoren, Bipolar-, Müller- und amakrine Zellen) dar. Mit dem Blitz-ERG lassen sich durch unterschiedliche Reizbedingungen, wie z.B. Standardblitze bei Hell- oder Dunkeladaptation in unterschiedlicher Frequenz, die Potentiale der einzelnen Zellgruppen gezielt ableiten. So entstammen die Antworten auf schwache Lichtreize bei Dunkeladaptation dem Stäbchensystem, auf helle Lichtreize oder Flimmerlicht bei Helladaptation dem Zapfensystem.

Diagnostisch wichtig ist das Blitz-ERG vor allem bei erblichen Netzhaut- und Aderhaut-Degenerationen (z.B. bei Retinopathia pigmentosa), erblichen Systemerkrankungen mit Augenbeteiligung, Siderose und unklaren Beschwerden beim Dunkelsehen oder bei Blendung (Zrenner *et al.*, 1997).

- Das sog. Muster-ERG (M-ERG) entsteht, wenn ein visuelles Reizmuster dargeboten wird, welches sich zeitlich verändert, in der mittleren Leuchtdichte jedoch dabei konstant bleibt, z.B. ein schwarz-weiß-alternierendes Schachbrettmuster. Damit kann spezifisch die Funktion der inneren Netzhaut und insbesondere die der Ganglienzellen geprüft werden. Die Amplitude des M-ERGs ist so klein gegenüber den Überlagerungen durch Elektrookulogramm (EOG), Myogramm und Elektroenzephalogramm (EEG), daß es erst durch Mittelung von etwa 100 Durchläufen meßbar wird. Das Muster-ERG ist bei allen Formen der Optikusatrophie reduziert und wird auch bei anderen Erkrankungen, wie z.B. Makulopathien, unklarer Visusminderung, okulärer Hypertension, Amblyopie, Glaukom, aber auch bei gutachtlichen Fragen eingesetzt.

Eine neue, vielversprechende Methode zur elektrophysiologischen Analyse der Makulafunktion, die nur wenige Minuten erfordert, stellt das ‚Multifokale ERG‘ dar (Palmowski *et al.*, 1999). Bei dieser Untersuchung werden durch Reizung mit zahlreichen kleinen Reizfeldern gleichzeitig zahlreiche lokale ERGs von verschiedenen Regionen des hinteren Pols registriert und über einen spezifischen Algorithmus analysiert. Der Einsatz des ERG über den Makulabereich hinaus, z.B. in der Glaukom-Diagnostik, ist im Moment Gegenstand der Forschung (Hood *et al.*, 1999, 2000).

2.3.2 Das Elektrookulogramm (EOG)

Beim Ableiten des EOG wird ein Bestandspotential benutzt, das vorwiegend trans-epithelial im Pigmentepithel der Retina entsteht und das sich bei Lichteinfall und definierten Augenbewegungen ändert. Es konnte gezeigt werden, daß vorwiegend Stäbchen, aber auch Zapfen einen Einfluß auf die lichtabhängigen Potentialänderungen des Pigmentepithels haben. Bei intakten Photorezeptoren besteht die Möglichkeit, die Pigmentepithelfunktionen zu beurteilen.

Eingesetzt wird das EOG vor allem zur Diagnose von Krankheiten des Pigmentepithels (Medikamentenschäden z.B. durch Chloroquin, vitelliforme Makuladegeneration, tapetoretinale Degeneration).

Die Änderungen der Potentiale bei Augenbewegungen kann man im Rahmen anderer elektrophysiologischer Messungen auch zur Fixationskontrolle nutzen: Potentiale bei definierten Augenbewegungen vor der entsprechenden Messung ermöglichen beim Vergleich mit Potentialen während der Messung einen Rückschluß auf Bewegungsrichtung und -intensität der Augenbewegungen während der Messung.

2.3.3 Visuell evozierte Potentiale (VEP)

Mit der Messung von VEPs wird eine Funktionsprüfung des Sehnervs und der gesamten Sehbahn bis zum visuellen Cortex ermöglicht. Als Teil des Elektroenzephalogramms (EEG) spiegelt das VEP eine Massenaktivität der Großhirnrinde wider, ist aber so klein gegenüber dem Hintergrund-EEG, daß es erst nach Mittelung (,averaging‘) erkennbar wird (Spekreijse & Apkarian, 1986). Es wird vornehmlich von den postsynaptischen Potentialen der kortikalen Neuronen generiert. Der in dieser Arbeit verwendete Begriff ‚VEP‘ ist mit dem in der Literatur auftretenden Begriff ‚VECP‘ (visuell evoziertes *corticales* Potential) gleichbedeutend. Auf die Entstehung und den Einsatz des VEPs in der Diagnostik wird in den folgenden Kapiteln noch näher eingegangen.

2.4 Geschichte der Elektrophysiologie

ERGs wurden zuerst direkt am Auge von Holmgren (1865-1866) gemessen. Dennoch kam der Einsatz in der klinischen Routine erst mit der Entwicklung von geeigneten Verstärkern und sicheren Kontaktlinsen in den 50er Jahren (Armington, 1974). Die ersten Beobachtungen von Änderungen der elektrischen Hirnaktivität nach visueller Reizung wurden von Caton im Tierversuch bei direkter kortikaler Ableitung 1875 und 1877 berichtet. Beim Menschen wurden analoge Phänomene erst mehr als fünfzig Jahre danach durch Adrian & Matthews 1934 entdeckt. Sie stellten Änderungen des

okzipitalen Alpha-Rhythmus bei Flickerlichtstimulation fest, ein Effekt, der seither als ‚photic driving‘ bekannt ist. Da die lichtinduzierten EEG-Antworten in ihrer Amplitude kleiner als der Alpha-Rhythmus sind, konnten sie damals nicht sicher von der EEG-Grundaktivität getrennt quantifiziert werden. Erst die Einführung der Summations- und Mittelungstechnik, die Dawson (1954) und Ciganek (1958) zunächst für die somatosensorisch evozierten Potentiale (SEP) beschrieben hatten, ermöglichte es, das VEP aus den Potentialen des EEG hervorzuheben (Spekreijse & Apkarian, 1986).

Die „International Society for Clinical Electrophysiology of Vision“ (ISCEV) entwickelte für das EOG (Marmor & Zrenner, 1993), das ERG (Marmor & Zrenner, 1995), das M-ERG (Bach *et al.*, 2000), das VEP (Harding *et al.*, 1996) und die Eichung (Brigell *et al.*, 1998) einen Standard, um einheitliche Meßmethoden und damit vergleichbare Untersuchungsergebnisse zu bekommen. Die Standards werden alle 4 Jahre aktualisiert.

2.5 Entstehung des VEPs

Der optische Reiz bei einer VEP-Messung ist in der Regel ein Blitz, ein Schachbrett- oder ein Streifenmuster, wobei helle und dunkle Anteile mit einer definierten Frequenz wechseln. Dieses Muster wird heutzutage durch einen Computer auf einem Monitor erzeugt und durch Hornhaut und Linse auf die Netzhaut abgebildet.

2.5.1 Neuronale Reizaufnahme durch die Netzhaut

Fovea und Peripherie der Netzhaut sind morphologisch unterschiedlich aufgebaut und werden dementsprechend zentral unterschiedlich verarbeitet. Desweiteren haben sie auch eine unterschiedliche Funktion bei der Erfassung optischer Eindrücke. Foveal findet sich die höchste Dichte von Zapfen und Ganglienzellen mit höchstem Auflösungs- und Farberkennungsvermögen, d.h. mit einer hohen Kontrastempfindlichkeit. Peripher dagegen nimmt die Kontursensibilität mit der Anzahl der nachgeordneten Ganglienzellen ab (Curcio & Allen, 1990). Die Reize werden von der

Netzhaut über den Sehnerv und die primären Sehzentren zum primären und sekundären visuellen Cortex weitergeleitet, über denen sie als elektrisches Potential abgeleitet werden können. Foveal wird das VEP vorwiegend durch einen örtlichen Kontrastwechsel über kleine Muster ausgelöst, während in der Peripherie die amplitudeneffektivste Mustergröße mit der Exzentrizität zunimmt und peripher dann vorwiegend helligkeitsinduzierte VEPs ausgelöst werden (Lowitzsch, 1993).

2.5.2 Generatorstrukturen

Ciganek (1958) schloß aus der Tatsache, daß die frühen Spitzen (Peaks) des Potentials beim Blitz-VEP eine kurze Latenz aufweisen und im Wach- und Schlafzustand gleich gut reproduzierbar sind, daß diese Komponenten in der Area 17 generiert werden. Creutzfeldt & Kuhnt (1973) fanden, daß das VEP die Summe aus exzitatorischen (erregenden) und inhibitorischen (hemmenden) postsynaptischen Potentialen größerer Neuronenverbände darstellt, die synchron nach genikulokortikalem und kortikokortikalem Input auftreten. Die positiven und negativen Peaks der Oberflächen-VEPs sind dabei in Phase mit der mittleren Zellaktivität. Hemmung überwiegt während der positiven und Erregung während der negativen Potentialschwankung. Nach Jeffreys & Axford (1972) finden sich Generatorstrukturen, also Strukturen im Gehirn, in denen die ableitbaren Potentiale entstehen, auch an der medialen Oberfläche der Fissura calcarina, in der Area 18 und in der Area 19. Die einzelnen Komponenten des VEPs (z.B. Onset/Offset, Musterumkehr/ Bewegungs-VEP, Blitz-VEP) rufen alle Antworten im primären visuellen Cortex hervor. Lediglich Muster-Onset, zu geringeren Anteilen auch Muster-Offset und Musterumkehrreize, aktivieren höhere kortikale Regionen, wie z.B. Area 18 (Maier *et al.*, 1987; Ossenblok & Spekreijse, 1991).

2.6 Auswertung, Nomenklatur und Interpretation des VEPs

2.6.1 Auswertung

Das Elektroenzephalogramm wird über dem Okzipitalpol abgeleitet, verstärkt und mittels eines Average-Programms („Mittelwertbildner“) bearbeitet. Dadurch gelingt die Trennung der ereignisgebundenen Potentialänderungen von „zufälligen“ Potentialschwankungen des EEGs. Wie bei den anderen evozierten Potentialen wird hier in fester zeitlicher Korrelation mit jedem visuellen Reiz über einen Zeitabschnitt von in der Regel 250 bis 500 ms das EEG in einen Datenspeicher eingelesen und rechnerisch summiert. Aus den so gemittelten EEG-Kurven hebt sich das reizkorrelierte Potential heraus. Das Potential kann bezüglich Latenz und Amplitude ausgewertet werden, wobei im Prinzip die Amplitude mit der Anzahl der funktionsfähigen Neurone korreliert und die Latenz Auskunft über den Funktionszustand der Markscheiden gibt (Altenmüller *et al.*, 1996).

Nach dem Standard der ISCEV sollten immer zwei Ableitungen für jede Reizbedingung durchgeführt werden. Protokolliert werden dabei die Größe des Reizes und der Reizelemente, der Kontrast, das untersuchte Auge und das Anlegen der Elektroden bei jeder Untersuchung.

Ein wichtiges Werkzeug bei der Auswertung der Meßergebnisse stellt die sog. Fourieranalyse dar, die jede beliebige Funktion in eine Summe von Sinus- und Kosinusfunktionen zerlegt und zur Analyse von Schwingungen verwendet wird. Fourier-Komponenten, die ein Vielfaches der Reizfrequenz sind, müssen reizkorreliert sein und fließen in die Datenberechnung mit ein. Der Rest der Fourier-Komponenten wird als sog. Rauschen bei der Datenberechnung nicht berücksichtigt. Die Datenmenge kann damit deutlich reduziert werden (Regan, 1989).

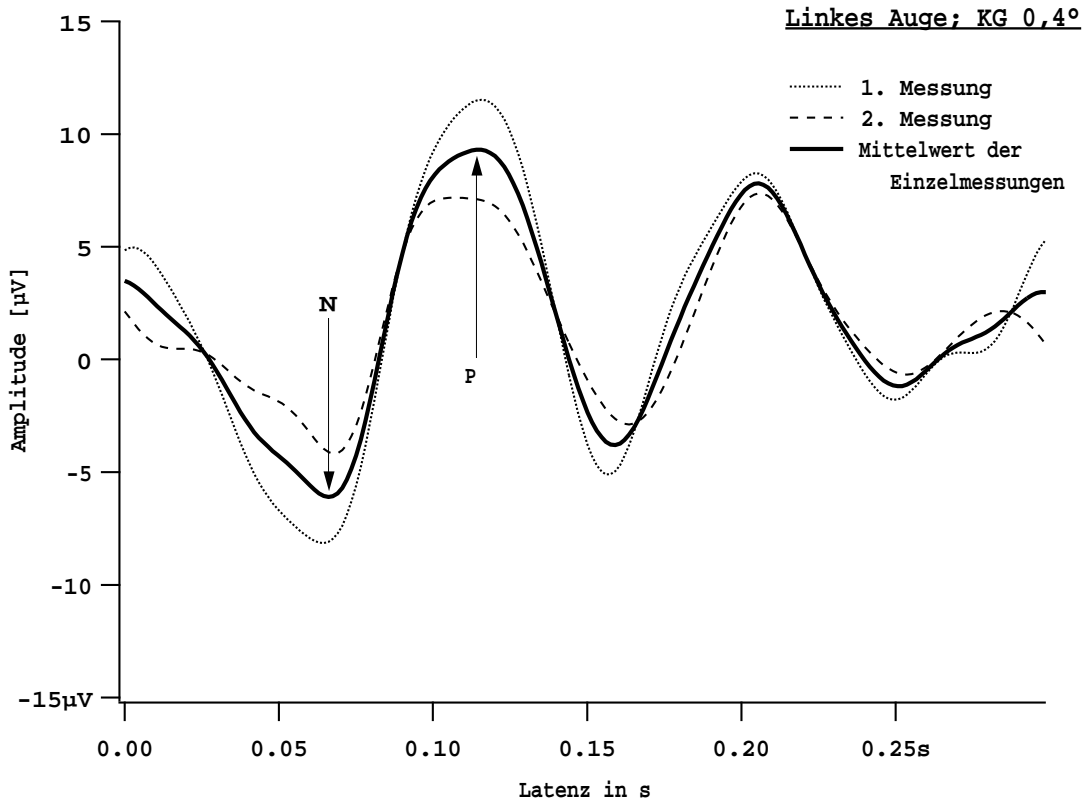


Abb. 2.1: **Erklärung der Nomenklatur an einem Beispiel:** VEP-Messung eines linken Auges bei einer Karogröße des Schachbrettmusters von $1,6^\circ$. P und N sind Punkte der Mittelwertkurve aus 1. und 2. Messung, wobei mit $P = 114,1$ ms die Latenz angegeben wird, N bei $66,0$ ms liegt und die Amplitude $P - N = 13,1 \mu V$ beträgt.

2.6.2 Nomenklatur der Musterumkehr-Antwort

Bei der transienten (vorübergehenden) Musterumkehrreizung besteht die Kurvenform des VEPs aus einer N75, P100 und N135-Komponente, wobei ‚P‘ für Positivität und ‚N‘ für Negativität steht. Die Positivität zeigt nach oben und die Negativität nach unten. Die folgende Zahl gibt die mittlere Latenz für diese Komponente an.

Das Beispiel einer VEP-Messung des linken Auges bei einem sechsjährigen Patienten auf Seite 10 soll dies verdeutlichen: Als Amplitude wird die Differenz zwischen der N75- und P100-Komponente angegeben. Im Beispielbild beträgt sie $13,1 \mu V$. Die Latenz des P100 liegt mit $114,1$ ms über dem angenommenen mittleren Wert von 100 ms. Die Latenz ist hier beim Vergleich der beiden Einzelmessungen wesentlich besser reproduzierbar als die der Amplitude.

Wenn mit einem Halbfeld von über 15° gereizt wird, so sieht man die N75, P100 und N135-Komponenten über der ipsilateralen Hemisphäre (sog. paradoxe Lokalisation). Eine P135-Komponente erscheint dabei über der kontralateralen Hemisphäre (Harding *et al.*, 1996).

2.6.3 Interpretation

Die Interpretation der Ergebnisse trifft Aussagen über den Grad der Normalität und der Abweichung relativ zur Labornorm oder zum Partnerauge. Die Art der Normabweichung kann dann beschrieben und in Beziehung zum klinischen Bild und zu anderen elektrodiagnostischen Ergebnissen gesetzt werden. Da festgestellte VEP-Veränderungen nicht krankheitsspezifisch sind, sollten sowohl mögliche ophthalmologische wie neurologische Ursachen der Veränderung berücksichtigt werden. Bei unklaren Ergebnissen ist eine Wiederholung der Messung sinnvoll (Harding *et al.*, 1996).

2.7 Einfluß verschiedener Patientenparameter und Stimulationsbedingungen auf das VEP

In der Literatur werden zahlreiche Parameter beschrieben, die Einfluß auf das VEP nehmen können. Unter anderem gehören die in den folgenden Unterkapiteln beschriebenen Parameter dazu. Die Standardisierung einiger Parameter bei der Ableitung des VEPs durch die ISCEV ermöglicht eine Vereinheitlichung der Meßparameter sowie die Reduzierung einiger Störfaktoren und damit eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Eingeteilt werden können die Parameter in patientenabhängige und patientenunabhängige Parameter, wobei z.B. der Kontrast oder die Karogröße zu den patientenunabhängigen und die Vigilanz zu den patientenabhängigen Parametern gehören. Die patientenunabhängigen Parameter sind dabei wesentlich einfacher zu kontrollieren.

2.7.1 Leuchtdichte

Als Leuchtdichte L wird das Verhältnis zwischen der Lichtstärke (Candela, cd) und der in m^2 gemessenen Fläche der Lichtquelle bezeichnet. Die für die Schachbrettmusterstimulation relevante mittlere Leuchtdichte des Reizfeldes errechnet sich nach der Formel

$$L = \frac{L_{max} + L_{min}}{2},$$

wobei L_{max} die maximale Leuchtdichte auf den weißen Feldern, L_{min} die minimale Leuchtdichte auf den schwarzen Feldern bezeichnet. Die Leuchtdichte der weißen Flächen sollte standardmäßig $80 \text{ cd}/m^2$ betragen und um weniger als 30 Prozent über die Reizfläche hinweg wechseln. Für den Sehvorgang spielt vor allem die Netzhautbeleuchtungsstärke eine Rolle, die in Troland (td) gemessen wird. Sowohl bei blitz- als auch bei musterevozierten Potentialen führen Veränderungen der Leuchtdichte zu Veränderungen der Latenzen und der Amplitude des VEPs. So nimmt die Amplitude des VEPs über einen großen Bereich von Leuchtdichten zu und die Latenz ab, wenn die Leuchtdichte erhöht wird (Pastrnakova & Peregrin, 1977).

Veränderungen im Raum bewirken ebenso eine Variabilität der Leuchtdichte (Ermolaev & Kleinman, 1983). Nach Bach *et al.* (1985) sind retinale Faktoren für die starke Abhängigkeit der VEP-Latenzen von der Leuchtdichte mitverantwortlich. Für die Praxis ergibt sich daraus, daß die Leuchtdichte des VEP-Reizes möglichst hoch und die Schwankungen der Leuchtdichte möglichst gering sein sollten. Das erfordert eine konstante Raumbeleuchtung und eine regelmäßige Überprüfung der Computerbildschirme. Die Raumbeleuchtung sollte so gewählt werden, daß die Leuchtdichte umgebender Objekte weniger als die mittlere Helligkeit des Bildschirms beträgt (Harding *et al.*, 1996).

2.7.2 Kontrast

Der Kontrast (C) eines Reizmusters, d.h. das Verhältnis von hellen und dunklen Anteilen, wird durch folgende Formel beschrieben:

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

Dabei bezeichnen L_{max} und L_{min} die Leuchtdichten der hellen und dunklen Flächen des Reizes. Für klinische Anwendungen sollte der Kontrast möglichst hoch sein und mindestens 75 Prozent betragen (Harding *et al.*, 1996).

Eine Abnahme des Reizkontrastes, d.h. des Verhältnisses der Leuchtdichte heller und dunkler Anteile im Reizfeld zueinander, führt zu einer Zunahme der Latenz und Abnahme der Amplitude von P100. Dieser Effekt wird aber bei einem Kontrastniveau von etwa 20 bis 40 Prozent nicht mehr größer (Halliday & McDonald, 1981). Da in der Regel sehr viel höhere Kontrastwerte verwendet werden, hat dieser Faktor wenig Einfluß auf klinische Routineuntersuchungen.

2.7.3 Karogröße

Die Karogröße der Schachbrettmuster wird in der Literatur entweder in Winkelgraden oder Winkelminuten angegeben, wobei ein Sehwinkelgrad (1°) aus 60 Sehwinkelminuten ($60'$) besteht.

Amplituden- und Latenzabhängigkeit

Abb. 2.2 zeigt die absoluten Werte von 4 verschiedenen Autoren, die die Amplitude in Abhängigkeit von der Karogröße untersuchten. Die Werte entstammen teilweise aus Grafiken der verschiedenen Arbeiten und haben nur orientierenden Charakter. Die große Streubreite der Amplitudenwerte wird dabei deutlich. Die Übersicht über die Latenzwerte zeigt etwas einheitlichere Kurvenverläufe.

Bei Karogrößen, die größer als 2° gewählt werden, wird der Beitrag von Effekten durch den Leuchtdichtewechsel größer sein als der Beitrag des Musterwechsels. Die Variabilität der P100-Latenz nimmt dabei drastisch zu. Darum ist der klinische Einsatz von Karogrößen über 2° kontraindiziert (Chiappa, 1997).

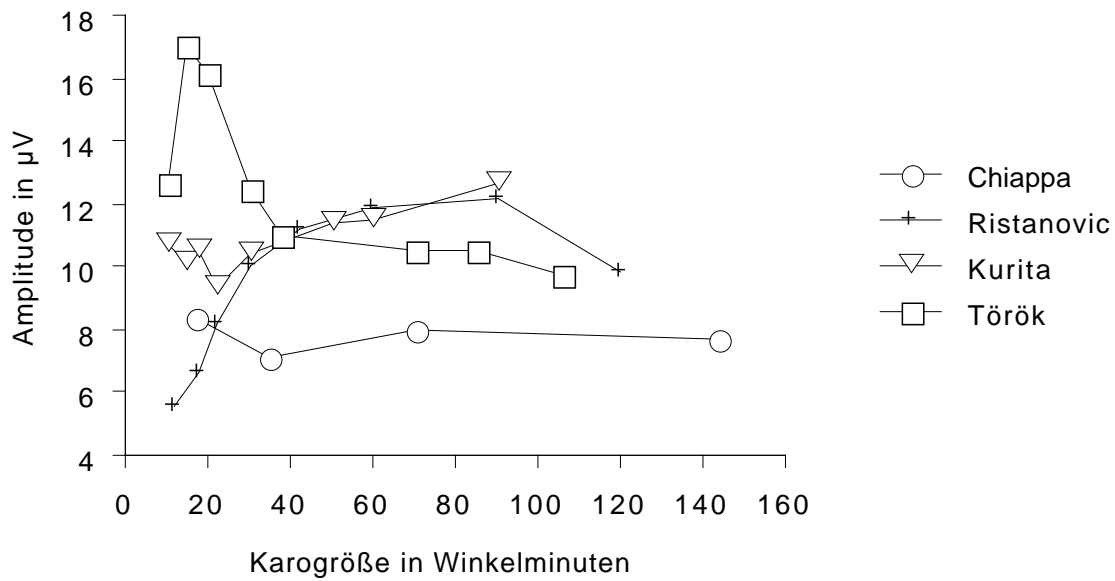
2.7.4 Monokulare und binokulare Reizung

Bei der Untersuchung des stereoskopischen Sehens stellte man fest, daß die Amplitude bei binokularem VEP signifikant höher und die Latenz signifikant kürzer ist als bei monokularer Reizung (Adachi-Usami & Lehmann, 1983; Amigo *et al.*, 1978; Bagolini *et al.*, 1988; Knierim *et al.*, 1985). Di Summa *et al.* (1997) bezogen die größere Amplitude bei binokularen VEPs auf das Wachstum der totalen Summe der kortikalen Aktivität, welche die Makularegion repräsentiert. Die Latenzverkürzung bei binokularer Reizung ist bei großen Karos deutlicher ausgeprägt. Große Karos können bei einer peripheren Stimulation der Retina das VEP signifikant besser als kleine Karos beeinflussen. Bei einer binokularen Reizung wird dieser Einfluß größer. Die Latenz wird dabei stärker vermindert als bei kleinen Karos, die zur Stimulation der peripheren Retina weniger geeignet sind.

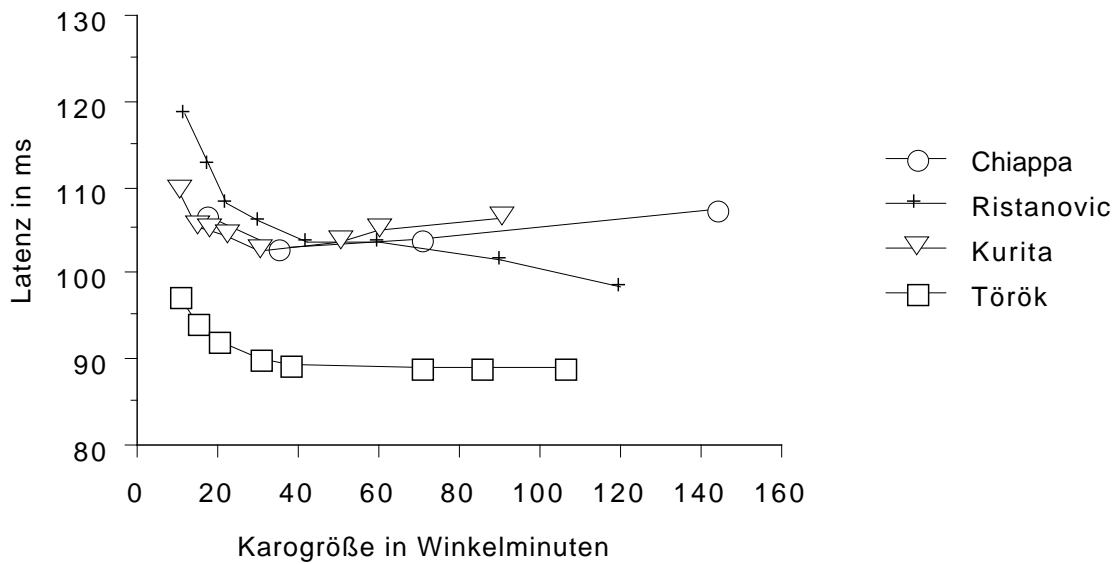
2.7.5 Reizwiederholfrequenz

Die Kurvenform des VEPs hängt von der Zeitfrequenz des Reizes ab. In einem entsprechend niedrigen Frequenzbereich bis zu 2 Hz entsteht ein sog. ‚transientes VEP‘ (Harding *et al.*, 1996; Diener & Zimmermann, 1985), wobei das Potential wieder die Ausgangslage erreicht hat und die visuelle Signalverarbeitung abgeschlossen ist, bevor das neue Potential beginnt. Mit abnehmender Geschwindigkeit des Musterwechsels nimmt jedoch auch die Amplitude der kortikalen Antwort ab, da bei sehr langsamen Wechseln eine lokale retinale Adaptation zum Tragen kommt. Eine zu kleine Frequenz sollte darum auch nicht gewählt werden (Röver & Berndt, 1977).

Bei Steigerung der Frequenz wird das neue Potential immer früher die vorherige Schwingung beeinflussen. Bei einer genügend hohen Frequenz (8 bis 10 Hz) kann okzipital ein beinahe sinusförmiges ‚Steady-state-VEP‘ in fester zeitlicher Korrelation zur Reizfrequenz abgeleitet werden. Es erlaubt eine zuverlässige Messung der Amplituden (Altenmüller *et al.*, 1996; Diener & Zimmermann, 1985).



(a) Amplitudenvergleich



(b) Latenzvergleich

Abb. 2.2: **Amplituden- und Latenzwerte für unterschiedliche Karogrößen:** Werte von Chiappa (1997); Ristanovic & Hajdukovic (1981); Kurita-Tashima et al. (1991) und Török et al. (1992).

2.7.6 Fixation

Form und Latenz des VEPs hängen entscheidend von der Fixation ab. Dabei ergeben sich deutliche Unterschiede bei der Reizung des oberen und unteren Gesichtsfeldes. Bei Fixation am oberen Bildschirmrand (Stimulation der oberen Retinahälfte) und in der Mitte des Bildschirms ergeben sich nur unwesentliche Unterschiede. Eine Fixation am unteren Bildschirmrand führt dagegen zu einer deutlichen Latenzverlängerung des P100, da die obere Retinahälfte der unteren überlegen erscheint (mehr retinale Zellen, bessere Sehschärfe) (Adachi-Usami & Lehmann, 1983). Mangelnde Fixation führt zu einer Minderung der Amplitude und einer Verzögerung der Latenz insbesondere bei Reizmustern mit hoher Ortsfrequenz (Diener & Zimmermann, 1985).

2.7.7 Reizfeld

Die Größe des Reizfeldes beeinflusst die Amplitude des VEPs: Bartl *et al.* (1978) fanden ein Amplitudenwachstum bei zunehmender Reizfeldgröße und maximale Amplituden ab einer Reizfeldgröße von $7,5^\circ$ bis 10° . Eine weitere Vergrößerung des Gesichtsfeldes erbringt keine Amplitudenzunahme. Große Bildschirme ($12^\circ \times 15^\circ$) erleichtern die Ableitung der VEPs, da Patienten mit Zentralskotom mit ihrem verbliebenen peripheren Gesichtsfeldrest die Bildschirmmitte zumindest ungefähr fixieren können (Altenmüller *et al.*, 1996).

2.7.8 Pupillenweite

Bei enger Pupille nimmt wegen der geringeren retinalen Leuchtdichte die Latenz zu. Hawkes & Stow (1981) zeigten bei einer Karogröße von $50'$, daß bei medikamentöser Miosis die Latenzverlängerung bis zu 12 ms betragen kann, während bei Mydriasis die Latenzen bis zu 10 ms kürzer werden können. Auch bei M-ERG-Messungen führt eine Verkleinerung des Pupillendurchmessers zu verminderten Amplituden und längeren Latenzen. Eine Abbildungsunschärfe (Kontraständerung) auf der Retina durch Akkommodation verursacht im M-ERG eine Verminderung der Amplitude ohne Änderung der Latenz (Leipert & Gottlob, 1987). Zu dem gleichen Ergebnis kamen Bach *et al.* (1985) sowohl bei M-ERG- als auch bei VEP-Messungen.

2.7.9 Refraktion und Defokussierung

Eine Beeinflussung der Amplitude des VEPs durch die Refraktion wurde von Uren *et al.* (1979) nachgewiesen. Regan & Richards (1973) fanden eine Änderung der Amplitudenhöhe in Abhängigkeit von der Refraktion. Danach kann die Reduktion pro Dioptrie bis zu 30 Prozent betragen. Bei großen Karos zwischen 50' und 60' kann es zunächst zu einer Vergrößerung der Amplitude kommen, ein Effekt, der durch die zusätzliche Helligkeitsreizung bei verwischten Karokanten erklärt wird. Auch eine Defokussierung z.B. bei Ermüdung, Refraktionsstörungen, falscher Brille, Fusionschwäche, Mydriatika u.a. reduziert die Amplitude der Kontrast-VEPs (Wenzel, 1984).

Die Beeinflussung der Latenz wird von mehreren Autoren beschrieben. Collins *et al.* (1979) stellten bei einer 12'-Musterumkehrreizung und Reduktion des Visus durch Vorschalten von Linsen zwischen +2 und -2 Dioptrien eine Latenzzunahme des P100 von maximal 34 ms fest. Bobak *et al.* (1987) beobachteten ähnliche Effekte. Jandek *et al.* (1997) schließen daraus, daß eine gezielte Überprüfung der Refraktion und eine ausführliche ophthalmologische Untersuchung wesentlich ist, um eine Diagnose durch die elektrophysiologische Untersuchung stellen zu können.

Durch willentliche Defokussierung, welche vom Untersucher nicht festgestellt werden konnte (Bumgartner & Epstein, 1982) oder durch Fokussieren einer Bildschirmecke (Uren *et al.*, 1979) können auch Latenzverlängerungen und Minderung der Amplituden entstehen. Darum sollten Manöver wie Augenschluss, Blickabwendung, Konvergenz, Schielen, willkürlicher Nystagmus u.a. durch direkte Beobachtung so weit wie möglich kontrolliert werden (Lowitzsch, 1993).

2.7.10 Elektrodenposition

Das bekannteste System zur Positionierung der Elektroden ist das ‚internationale 10-20-System‘. Positionierungshilfen sind dabei das Nasion am Übergang von der Nase zur Stirn, das Inion am Übergang vom Nacken zum Hinterhaupt und die beiden präaurikularen Punkte (Abb. 2.3, 2.4 und 2.5).

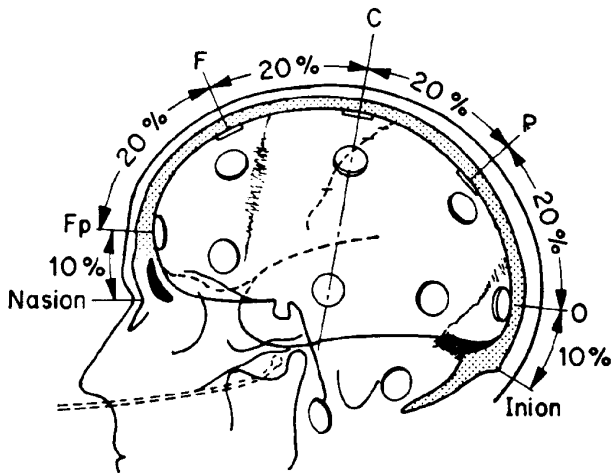


Abb. 2.3: **Elektrodenposition von lateral:** Lateralansicht des Schädels mit Unterteilungen der Verbindungslinie vom Nasion zum Inion und der relativen Abstände (in %) zwischen dem frontalen Pol Fp, den frontalen (F), zentralen (C) und okzipitalen (O) Positionen (nach Jaspers 1958).

Abb. 2.4: **Elektrodenposition von frontal:** Frontalansicht des Schädels mit Unterteilungen der Verbindungslinie der linken und rechten präaurikularen Grube mit den relativen Abständen (in %) zur Mittellinie (nach Jaspers 1958).

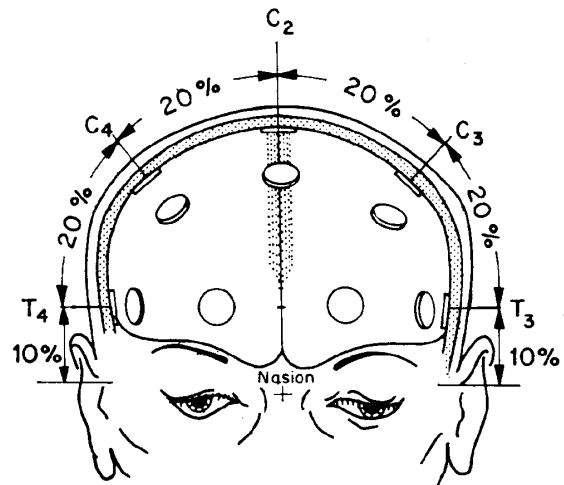
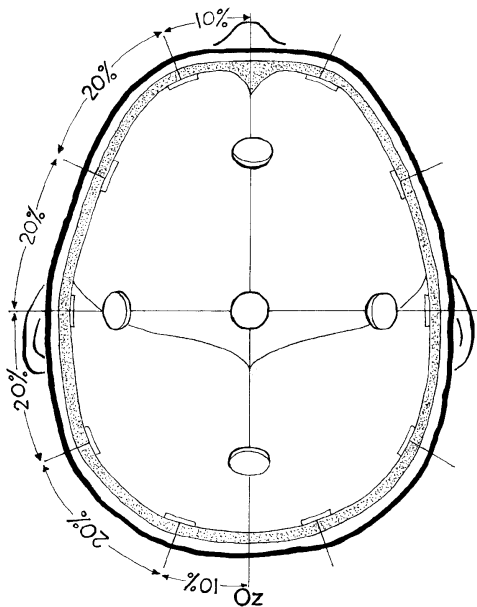


Abb. 2.5: **Elektrodenposition von oben:** Aufsicht des Schädels mit dem Okziput (Oz) auf der Umfangslinie des 10-20-Systems. Die anderen Elektroden sind in relativen Abständen vom Okziput angebracht (nach Jaspers 1958).



2.7.11 Vigilanz und Variabilität

Kooperation und Vigilanzgrad bestimmen entscheidend die Form, Amplitude und Latenz des Muster-VEPs, da dieses von der Qualität der Abbildung auf der Netzhaut abhängt. Bei mangelhafter Kooperation (z.B. bei Kindern) wird das Muster nur unscharf abgebildet, wodurch die Amplitude deutlich abnimmt. Bei willentlicher oder ungewollter exzentrischer Fixation kann sich auch die Form des VEPs ändern (Diener & Scheibler, 1980; Hammond *et al.*, 1987). Röver *et al.* (1980) kommen dabei zu dem Ergebnis, daß schon mentale Ablenkung unabhängig von der Fixation eine klinische Auswertung der Amplitude unmöglich machen kann. Dagegen fanden Meienberg *et al.* (1979), daß die Latenzen nicht durch Ermüdung und Unaufmerksamkeit beeinflussbar sind.

2.7.12 Geschlecht

Stockard *et al.* (1979) untersuchten 50 Versuchspersonen (VP) und beobachteten bei Frauen eine etwas kürzere P100-Latenz als bei Männern. Zusätzlich größere Amplituden bei Frauen fanden Halliday (1993) mit 134 VP, Emmerson-Hannover *et al.* (1994) mit 406 VP und Knierim *et al.* (1985) mit 100 VP. Bei Patienten im Kindes- und Jugendalter konnten Kjaer (1980) mit 70 VP und Allison *et al.* (1983) mit 286 VP keinen Geschlechtsunterschied feststellen, bei höherem Alter bestätigten sie aber die Latenzverkürzungen bei Frauen. La Marche *et al.* (1986) mit 80 VP fanden leicht höhere Amplitudenwerte für Frauen. Mehrere Autoren vermuten als Begründung dafür anatomische Einflüsse wie z.B. eine kleinere Kopfgröße bei Stockard *et al.* (1979) oder eine geringere Knochendicke der Schädelkalotte bei Guthkelch *et al.* (1987) mit 16 VP.

Celesia *et al.* (1987)(112 VP) fanden kürzere Latenzen für Frauen bei einer Karogröße von 31', keinen Unterschied jedoch bei einer Karogröße von 15'. Diener & Zimmermann (1985) mit 201 VP und Cohn *et al.* (1985) mit 60 VP konnten keine Geschlechtsabhängigkeit finden.

2.7.13 Alter

Die Altersentwicklung des VEPs bei Kindern wird in dem Kapitel ‚VEP bei Kindern‘ auf Seite 22 beschrieben. Ab dem Alter von 55 Jahren nimmt die Latenz des P100 statistisch signifikant zu (Halliday, 1993). Knierim *et al.* (1985) stellten eine Zunahme der Latenz lediglich bei Frauen über 55 Jahren fest. Der relative Anteil der optischen, retinalen, afferenten und kortikalen Effekte bei den festgestellten Änderungen ist noch unbekannt (Allison, 1987). Nach Altenmüller *et al.* (1996) können als Faustregel für transiente Schachbretteizung bei Patienten zwischen 55 und 60 Jahren zu dem oberen Grenzwert 2 ms addiert werden, bei den 60-70jährigen 3 ms. Die Amplituden zeigen bei Halliday (1993) keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen Altersgruppen.

2.8 Reizarten und -parameter des VEPs

Das VEP wird durch eine Leuchtdichte- und/oder Kontraständerung ausgelöst. Nachfolgend sind Reize und deren Parameter nach internationalem Standard der ISCEV (Harding *et al.*, 1996) beschrieben.

Blitz

Blitzevozierte Potentiale können durch unstrukturierte Lichtblitze hervorgerufen werden. Dabei wird die Änderung auf einen globalen Leuchtdichtewechsel erfaßt. Dies bringt eine sehr viel größere interindividuelle Streuung der Latenz und damit geringere Sensitivität und Spezifität mit sich. Die Blitzfläche des Blitzgerätes sollte standardmäßig wenigstens 20° Gesichtsfeld betragen und die Blitzdauer unter 5 ms liegen. Der Reiz sollte diffus sein und eine Intensität von ca. 3cd·s/m² aufweisen. Blitzreize führen zu wenig aussagekräftigen VEPs und sollten nur bei schwierigen oder komatösen Patienten und bei Trübung der abbildenden Medien, die ein scharfes Netzhautbild verhindern, eingesetzt werden.

Muster-Onset/Offset

Bei diesem Reiz erscheint das Muster (Onset) plötzlich aus einem homogenen grauen Hintergrund. Die Muster entsprechen denen beim Musterumkehrreiz und die Helligkeit des homogenen Feldes sollte der mittleren Helligkeit des Musters entsprechen. Für den Zeitablauf wird empfohlen, das Muster 200 ms und den homogenen Hintergrund 400 ms erscheinen zu lassen. Die Analysezeit sollte die Onset- sowie die Offsetzeit enthalten.

Musterumkehr

Bei der Musterumkehr-Stimulation werden in einem Schachbrett- oder Streifenmuster helle und dunkle Anteile in einer definierten Frequenz rhythmisch vertauscht. Das Muster muß die gleiche Anzahl und Fläche von schwarzen und weißen Musterelementen haben, damit keine globale Helligkeitsänderung auftritt. Die globale Leuchtdichte bleibt deshalb konstant und es ändert sich nur die Bildstruktur. Ein Nachteil ist, daß die Patienten kooperationsfähig sein müssen, da eine gute Blickfixation für eine verwertbare Messung notwendig ist. Der Vorteil besteht bei genügend großer Meßzahl in einem sehr viel geringeren interindividuellen Streubereich der Latenzen.

Der Musterreiz besteht in der Regel aus schwarzweißen Karos (Schachbrett) oder schwarzweißen Gitterstreifen, die abrupt alternieren (Wechsel der schwarzen in weiße Flächen und umgekehrt). Die räumliche Struktur eines Reizes wird durch die Kantenlänge eines Karos in Grad oder mit der Grundfrequenz des Gittermusters in Perioden/° beschrieben. Die ISCEV schlägt vor, beim Schachbrett wenigstens die Karogrößen 1° (= 60 Bogenminuten = $60'$) und $0,25^\circ$ (=15 Bogenminuten) und bei Gittermustern 1 und 4 Perioden/° zu verwenden. Dabei sollte das Reizfeld größer als 15° sein.

2.9 Normwerte für VEPs

Mehrere Autoren stellten fest, daß es für jedes Labor erforderlich ist, an einer Kontrollgruppe eigene Normwerte mit den eigenen Reizen, Verstärkeranlagen und Reizparametern zu erarbeiten (Rothenberger, 1987; Altenmüller *et al.*, 1996; Lowitzsch, 1993; Harding *et al.*, 1996; Diener & Zimmermann, 1985). Deutlich macht dies Halliday (1993), den der Vergleich von Latenzwerten verschiedener Autoren zu dem Schluß kommen ließ:

„... Es ist deshalb klar, daß kleine und manchmal nicht ermittelte Unterschiede bei den in verschiedenen Laboratorien verwendeten Stimulationsparametern, jeden Versuch, allgemein akzeptable standardisierte „Normalwerte für die Latenz“ aufzustellen, wertlos machen. Jedes Labor muß seine eigenen Normwerte festlegen.“

Bumgartner & Epstein (1982) zeigen eindrucksvoll die willentliche Beeinflussbarkeit von Amplitude und Latenz, und empfehlen darum eine vorsichtige Interpretation der Ergebnisse bezüglich des Krankheitswertes. Auch sie sind der Meinung, daß eine Erstellung von laboreigenen Normwerten bei der Interpretation wesentliche Unsicherheitsfaktoren ausschließen kann. Die individuelle Beurteilung des Ergebnisses durch den Versuchsleiter ist ein weiterer wichtiger Bestandteil bei der möglichst fehlerfreien Beurteilung des Untersuchungsergebnisses. Da Alter und Geschlecht einen Einfluß auf die Meßparameter haben, muß die Normalpopulation geeignet gewählt werden. Es sollten Maße aus der beschreibenden Statistik gewählt werden, die keine Normalverteilung voraussetzen, also Median statt Mittelwert und Perzentile statt Standardabweichung (SD).

2.10 VEP bei Kindern

Besonders bei Kindern muß man an die Variabilität der Ableitungen durch Entwicklungsstand und Kooperationsfähigkeit denken (Rothenberger, 1987). Diese ist abhängig vom Alter des Kindes und seinem Befinden. Entsprechend wird zu überlegen sein, ob Musterumkehrreize, Blitzreize oder ihre Kombination verwendet werden

sollen. Auch informierte Eltern und ein vertrauenswürdiger Untersucher sind bedeutende Faktoren für eine erfolgreiche Messung bei Kindern (Fulton *et al.*, 1989).

Die Entwicklung der Sehschärfe, die auch einen Einfluß auf das Muster-VEP hat, ist stark von der Entwicklung der Retina und des Sehnervs abhängig. Da die Makula erst mit dem 6.-12. Lebensmonat ausgereift ist (Abramov *et al.*, 1982) und die Myelinisierung des Nervus und Tractus opticus vor allem in den ersten zwei Lebensjahren, aber auch noch danach stattfindet (Magoon & Robb, 1981), verändert sich in dieser Zeit auch die Sehschärfe (Sokol *et al.*, 1988; Sireteanu *et al.*, 1984).

2.10.1 Anwendung und Entwicklung des Blitz-VEPs

Wenn die Kooperationsbereitschaft fehlt, wird das Blitz-VEP eingesetzt, da bei dieser Untersuchung keine exakte Fixation erforderlich ist. Nachteilig ist, daß die Potentiale schwächer auslösbar und nicht so gut reproduzierbar sind.

Um gleichzeitig den retinalen Funktionszustand zu beurteilen, wurden kombinierte Untersuchungen von ERG und VEP durchgeführt (Harden *et al.*, 1980). Die Entwicklung des Blitz-VEPs steht in engem Zusammenhang mit dem Gestationsalter (Taylor *et al.*, 1987). Bei reifen Neugeborenen betragen die Latenzen zum Teil über 190 ms (Hrbeck *et al.*, 1982), die auch beim Muster-VEP zu finden sind (Spekreijse & Apkarian, 1986). Bei Gesunden nimmt die Latenz bis zum 3. oder 4. Lebensjahr ständig ab und bleibt dann relativ konstant.

2.10.2 Anwendung und Entwicklung des Kontrast-VEPs

Nach Erfahrungen von Penne *et al.* (1982) ist es einfach, Muster-VEPs bei reifgeborenen Säuglingen und sogar bei Frühgeborenen abzuleiten, vorausgesetzt, die reifungsbedingte Fixationsfähigkeit ist gegeben. Ab dem 2. Lebensjahr kann das Kontrast-VEP zu diagnostischen Zwecken eingesetzt werden. Schon früh ist in allen Ableitungen eine deutliche P100-Aktivität zu erkennen, deren Latenz mit der Ausreifung des visuellen Systems bis etwa zum 5. Lebensjahr in Abhängigkeit von

der Mustergröße abnimmt (Wenzel, 1984). Zusätzlich nehmen die Komponenten des VEPs in ihrer Deutlichkeit zu (Barnet *et al.*, 1980). Danach kommt es noch zu einer weiteren Differenzierung des Kurvenverlaufs. Die Abhängigkeit der Latenz von der Mustergröße bleibt bestehen (Lowitzsch *et al.*, 1982). Die Amplituden sind bei Kindern signifikant größer als bei Erwachsenen (Sutija *et al.*, 1990).

2.10.3 Aussagekraft des VEPs bei Kindern

Die Aussagekraft des VEPs steigt mit guter Kooperation und Fixation auf den Bildschirm. Regan (1977) schlug deshalb vor, einen Zeichentrickfilm dem Musterumkehrreiz zu überlagern. Auch Shors *et al.* (1987) erzielten damit gute Ergebnisse. Die kombinierte Anwendung von Blitz und Musterumkehr-VEP erlaubt bei Beachtung von Alter und Kooperation eine Aussage über die objektive Sehschärfe und damit über den Entwicklungszustand des visuellen Systems. Besonders bei Amblyopien im Kindesalter bietet das VEP wichtige Hinweise zur Diagnostik und Verlaufskontrolle (s.a. ‚Klinische Anwendung‘ und ‚Muster-VEP bei Amblyopie‘).

2.11 Klinische Anwendung

Es gibt heute eine Vielzahl von Einsatzmöglichkeiten für das VEP, wobei es vor allem in der Neurologie und Ophthalmologie seine Anwendung findet. Dort wird es vor allem als Suchmethode für selektive sensorische Störungen und als gezielte Ergänzung sorgfältiger klinischer Diagnostik und Therapie eingesetzt. Bei Erwachsenen gehören dazu demyelinisierende Erkrankungen (z.B. Multiple Sklerose (Dienner & Scheibler, 1980)), hereditäre Erkrankungen (Jabbari *et al.*, 1985), kompressive und traumatische Läsionen der vorderen Sehbahn (z.B. endokrine Orbitopathie oder Schädelhirntraumen (York *et al.*, 1981)), ischämisch-toxische Optikusläsionen (Camacho *et al.*, 1981), Refraktionsstörungen (Regan, 1977), Retinaerkrankungen (Petersen *et al.*, 1984), Glaukom (Watts *et al.*, 1989), Störungen der Pupillomotorik (Day *et al.*, 1988), Störungen der zentralen Sehbahn (Bach *et al.*, 1985), Systemerkrankungen (Hietaharju *et al.*, 1990), internistische Krankheitsbilder (z.B. Diabetes mellitus (Anastasi *et al.*, 1987)) und Wirkungen von Medikamenten auf das VEP.

Bei Kindern wird das VEP vor allem auch durch den Vorteil einer objektiven Messung eingesetzt bei: der objektiven Sehschärfenbestimmung (Norcia & Tyler, 1985; Sireteanu *et al.*, 1984), Verdacht auf Sehstörungen beim Kleinkind (z.B. Amblyopie (Regan, 1977)), Test auf binokulares Sehen (Birch & Stager, 1985), kortikale Blindheit (Taylor & McCulloch, 1992) und weitere neurologische Erkrankungen.

2.12 VEP und Strabismus concomitans

Unter manifestem Schielen versteht man den Strabismus concomitans (Begleitschielen), wobei das Schielauge das Führungsaug nach allen Richtungen begleitet. Das Ausmaß der aus dem Strabismus concomitans eventuell resultierenden Amblyopie (bleibender Verlust der Sehschärfe) oder der Beeinträchtigung des Stereosehens ist bei der VEP-Untersuchung von großem Interesse. Die zwei wichtigsten Formen des Strabismus concomitans sind der Strabismus convergens und der Strabismus divergens.

Strabismus convergens (Esotropie, Innenschielen)

Der Strabismus convergens ist die häufigste Form des Schielens (80 bis 90 Prozent). Hierbei fixiert oder „führt“ ein Auge. Für das nichtführende Auge besteht dann die Gefahr der Ausbildung einer Amblyopie. Eine weitere Form ist der Strabismus alternans mit wechselnder Fixation und wechselnder Schielstellung des anderen Auges. Beim Strabismus concomitans besteht die Gefahr der Ausbildung einer sog. anomalen Netzhautkorrespondenz, bei der die beiden Foveae keine korrespondierenden Netzhautpunkte darstellen und dadurch ein gestörtes binokulares Sehen entsteht.

Strabismus divergens (Exotropie, Außenschielen)

Beim Strabismus divergens weicht das schielende Auge nach außen ab. Er tritt häufig nur intermittierend auf, weshalb sich in der Regel keine nennenswerte Amblyopie bei den Patienten findet.

2.12.1 Sehschärfe und Stereosehen bei Strabismus

Die Sehschärfe ist bei Kindern mit Esotropie und einer alternierenden Fixation in oder leicht unter der Altersnorm, wobei jedoch keine interokularen Unterschiede zu erkennen sind (Day *et al.*, 1988). Auch Norcia (1996) stellte fest, daß die monokulare Sehschärfe bei kindlicher Esotropie relativ unberührt ist, die Mehrheit der Patienten aber kein normales Stereosehen mehr ausbilden können. Monokular abgeleitete VEPs bei Schielpatienten zeigten in verschiedenen Untersuchungen keinen Unterschied zu den Ergebnissen bei Normalpersonen, wohl aber das Stereo-VEP (Stevens *et al.*, 1994; Bagolini *et al.*, 1988).

2.12.2 Muster-VEP bei Amblyopie

Als Amblyopie wird eine bleibende Einschränkung der Sehschärfe als Folge verschiedener Erkrankungen des visuellen Systems in früher Kindheit bezeichnet. Meist entsteht eine Amblyopie durch Schielen oder ausgeprägte Refraktionsunterschiede (Anisometropie) zwischen beiden Augen und Unterdrückung des Seheindrucks eines Auges. Extremer Astigmatismus kann zur Amblyopie nur einer Sehachse führen (Meridionale Amblyopie). Seltener Ursachen der Amblyopie sind die kindliche Katarakt oder Glaskörpertrübungen.

Nach Ikeda (1980) entsteht Amblyopie, wenn während einer sensitiven Periode (beim Menschen besonders in den ersten drei Lebensmonaten, aber auch bis zum Alter von ca. 2 Jahren) auf der Makula eines Auges kein scharfes Bild abgebildet wird. Wie bei allen Visusstörungen ist die Amplitude das wesentliche Kriterium bei der Beurteilung des VEPs, wobei bei kleinen Karogrößen die Amplitude kleiner wird (Sokol & Bloom, 1973; Regan, 1977; Levi & Harwerth, 1978; Srebro, 1984). Das Muster-VEP ist eine wichtige Messung zur Frühdiagnostik einer Amblyopie und kann auch erfolgreich zu Verlaufsbeobachtungen bei einer Okklusionsbehandlung (Abdecken eines Auges bei Schielpatienten) eingesetzt werden.

2.13 Psychophysische Untersuchungsmethoden

Der Begriff ‚Psychophysik‘ wurde durch den Philosophen und Physiker Gustav Theodor Fechner geprägt. Für ihn war die Psychophysik ein mathematischer Versuch, die innere psychische Welt und die äußere physische Welt auf der Basis von experimentellen Daten in Beziehung zu bringen. Dazu entwickelte er 1860 eine Theorie zur Messung von inneren Skalen und arbeitete praktische Methoden aus, die heute als „klassische“ psychophysische Methoden bezeichnet werden (Fechner, 1860). Mit diesen war eine Messung der Unterschiedsschwelle, oder „gerade merkbaren Schwelle“, des minimalen Unterschieds zwischen zwei Stimuli, der zu einer Wahrnehmungsänderung führt, möglich.

Fortschritte beim Messen der Schwellenwerte oder von Punkten einer psychometrischen Funktion erweiterten den Bereich der Psychophysik in den letzten 30 Jahren und einige neue Methoden zur Schwellenbestimmung wurden durch die moderne Psychophysik hinzugefügt. Computer in den Laboratorien ermöglichten die Einführung adaptiver Prozesse, bei denen die Präsentation des nächsten Reizes von den vorherigen Antworten der Versuchsperson abhängig ist. Die Schwelle gibt damit einen Zustand zwischen einer zufälligen und einer immer richtigen Antwort an (zwischen 50% -bei zwei Alternativen- und 100%).

Unterschiedsschwelle

Die ‚Unterschiedsschwelle‘ beschreibt das Empfinden eines eben merklichen Unterschieds. So wird z.B. bei der Helligkeitstestung der Versuchsperson ein heller Bildschirm mit einem dunklen Punkt in der Mitte präsentiert. Die Unterschiedsschwelle bezeichnet dann den Grad der Helligkeitsänderung, der von der Versuchsperson noch als Änderung der Helligkeit empfunden wird.

Klassische psychophysische Aufgabe und Forced-Choice-Aufgabe

Experimente, die auf Fechners klassischer Methode basieren, messen die sog. Diskrimination, also eine Fähigkeit, zwei Reize unterscheiden zu können. Bei dieser klas-

sischen Ja-Nein-Aufgabe muß die Versuchsperson entscheiden, ob die Reize der zwei Klassen gleich (Nein-Antwort) oder unterschiedlich sind (Ja-Antwort). Bei Forced-Choice-Aufgaben muß die Versuchsperson die räumliche oder zeitliche Lokalisation des Reizes bestimmen (Treutwein, 1995). Bei unserer Forced-Choice-Aufgabe muß die Versuchsperson z.B. wissen, wo ein Reiz präsentiert wurde.

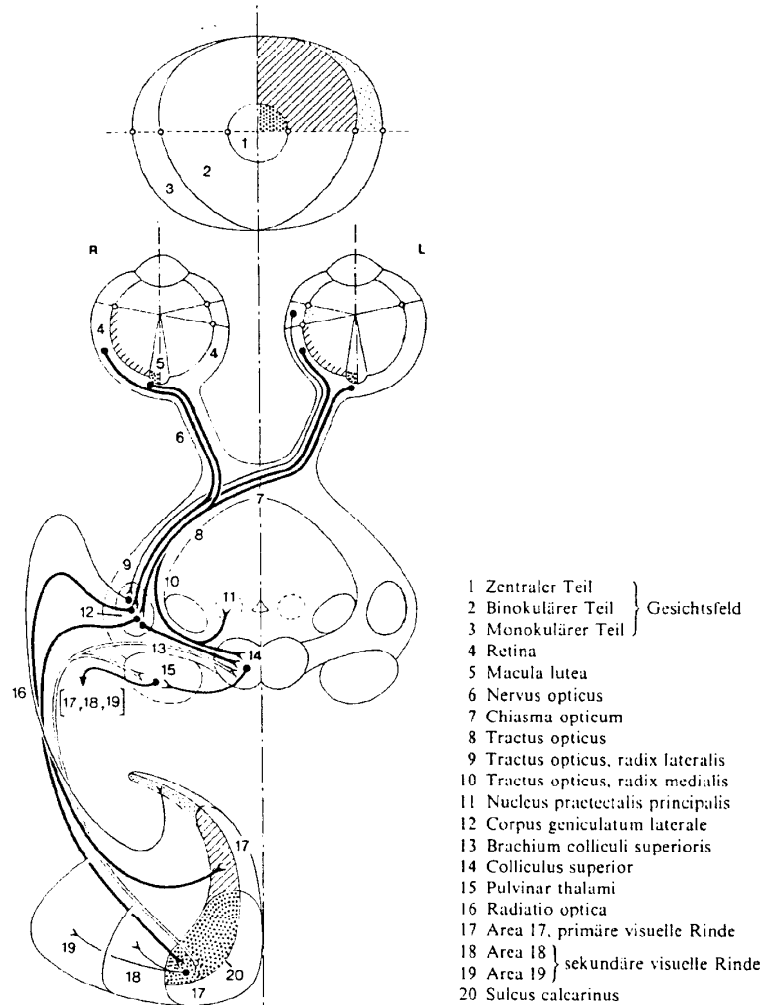


Abb. 2.6: **Die Sehbahn:** Durch die spezielle Verschaltung der Sehbahn ist die Abbildung eines bestimmten Gesichtsfeldbereiches über beide Augen auf dieselbe kortikale Region möglich, was für das räumliche Sehen von großer Bedeutung ist. Die dafür notwendige Aufteilung der Nervenzellen eines Auges findet an der Sehbahnkreuzung statt (*Chiasma opticum*). An den beiden seitlichen Kniekörpern (*Corpus geniculatum laterale*) wird dann auf die Nervenzellen der Sehstrahlung (*Radiatio optica*) umgeschaltet (Nieuwenhuys et al., 1980).

Kapitel 3

Methodik

3.1 Patienten

An der Untersuchung nahmen 61 Patienten der Sehschule der Universitätsaugenklinik Würzburg im Alter von 4 bis 70 Jahren teil. Sie wurden in die Gruppen **Kinder** (4-9 Jahre) und **Erwachsene** mit Jugendlichen (10-70 Jahre) eingeteilt. Es handelte sich um Patienten mit Strabismus, die zur Augenmuskel-Operation oder zu deren Vor- oder Nachuntersuchung in die Klinik kamen. Die Vergleichsgruppe bestand aus 15 augengesunden **Normalpersonen** zwischen 21 und 54 Jahren. Alle Versuchspersonen nahmen freiwillig an der Untersuchung teil und wurden für die Teilnahme nicht bezahlt.

3.1.1 Grunderkrankungen

Strabismus concomitans

Die Patienten litten hauptsächlich an Strabismus convergens ($n = 30$) und Strabismus divergens ($n = 23$). Außerdem fand sich noch vereinzelt ein Strabismus sursoadduktorius (abwechselndes Einwärts- und Höhenschielen), eine Esophorie (latentes Einwärtsschielen) und eine dekompensierende Exophorie (latente Neigung zur Divergenz). Die folgenden Tabellen 3.2 und 3.1 zeigen die Geschlechts- und die Gruppenverteilung der Patienten.

SCHIELART	KINDER	ERWACHSENE	GESAMT
Strabismus divergens	7	16	23
Strabismus convergens	21	9	30
Andere	3	5	8
Gesamt	31	30	61

Tab. 3.1: **Gruppenverteilung der Schielpatienten**

SCHIELART	MÄNNLICH	WEIBLICH	GESAMT
Strabismus divergens	7	16	23
Strabismus convergens	17	13	30
Andere	4	4	8
Gesamt	28	33	61

Tab. 3.2: **Geschlechtsverteilung der Schielpatienten**

Auffällig ist dabei, daß bei den Kindern der Strabismus convergens drei mal häufiger vertreten ist als der Strabismus divergens. Bei den Erwachsenen ist der Strabismus convergens dagegen nur halb so oft zu finden. Auch in der Literatur ist eine Zunahme der Häufigkeit des Strabismus divergens mit dem Alter beschrieben (z.B. bei Yekta *et al.* 1989).

Weitere Grunderkrankungen

Außer der Schielerkrankung waren keine weiteren Grunderkrankungen mit Bezug zur Augenheilkunde bekannt. Refraktionsfehler - wie in Kapitel 2 beschrieben - wurden soweit wie möglich durch Brillen ausgeglichen.

55 Patienten hatten einen Visus von $\geq 0,7$ (bezogen auf beide Augen), 6 Patienten hatten einen Visus zwischen 0,4 und 0,7. Bei den Normalpersonen waren keine Augenkrankheiten bekannt und eventuelle Refraktionsfehler wurden durch eine Brille oder Kontaktlinsen ausgeglichen. Der Visus aller Normalpersonen betrug $\geq 1,0$.

3.1.2 Auswahlkriterien

Die Versuchspersonen mußten folgende Kriterien erfüllen, um an der Untersuchung teilnehmen zu können:

- keine bekannte Erkrankung mit Schädigung des Bulbus oder der Orbita und der Sehbahn (z.B. endokrine Orbitopathie) oder der Sehrinde (z.B. durch Tumoren)
- keine komplexen neurologischen Erkrankungen (z.B. Multiple Sklerose)
- keine Vorbehandlung mit Mydriatika oder Myotika (Harding *et al.*, 1996)
- ausreichende Mitarbeit bei den Untersuchungen in der Sehschule, welche von den Orthoptistinnen beurteilt wurde
- freiwillige Teilnahme an der Untersuchung
- Visus $\geq 0,4$ (evtl. mit Brille)

Aufgrund der Auswahlkriterien konnten nicht alle Schielpatienten der Sehschule an der Untersuchung teilnehmen. Die ausschlaggebenden Faktoren bei den Kindern waren vor allem die mangelhafte Mitarbeit bei den Routineuntersuchungen der Sehschule oder die fehlende Bereitschaft der Eltern. Insgesamt nahmen ca. 20 bis 30 Prozent der Kinder und ca. 5 bis 10 Prozent der Erwachsenen an den VEP-Untersuchungen in einem gewissen Zeitraum nicht teil.

Mangelhafte Mitarbeit

Die VEP-Messungen fanden immer im Anschluß an die Routineuntersuchung der Sehschule oder abends während eines stationären Aufenthaltes statt. Vor allem bei den Kleinkindern und einem Teil der Kindergartenkinder war schon die Motivation für die Routineuntersuchungen sehr schwierig, bei anderen stand die Ermüdung nach den Routineuntersuchungen im Vordergrund, so daß bei ihnen auf eine Teilnahme an der VEP-Messung verzichtet wurde.

Fehlende Bereitschaft

Andere Kinder wiederum wollten nicht an der Untersuchung teilnehmen, bei einem Teil entschieden sich die Eltern gegen eine Teilnahme, z.B. wegen der zusätzlichen Belastung für das Kind oder aus Zeitgründen.

3.1.3 Gruppeneinteilung

Ein besonderer Schwerpunkt der Sehschule liegt auf Kindern im Vor- und Grundschulalter. Die Elektrophysiologie bietet ergänzende Untersuchungsmöglichkeiten für diese Kinder. Die Mitarbeit dieser Kinder, ein limitierender Faktor dieser Untersuchung, ist nach Erfahrungen unserer Klinik in diesem Alter nicht immer gewährleistet. Um Messungen dieser Kinder mit Messungen von erwachsenen Patienten vergleichen zu können, teilten wir die Patienten in a) Kinder bis 9 Jahre und b) Jugendliche und Erwachsene ab 10 Jahren ein. Die Gruppe der Normalpersonen diente dem Vergleich mit erwachsenen Patienten. Über eine genauere Aufteilung der Gruppen geben Tab. 3.3 und Abb. 3.1 bis Abb. 3.4 Auskunft.

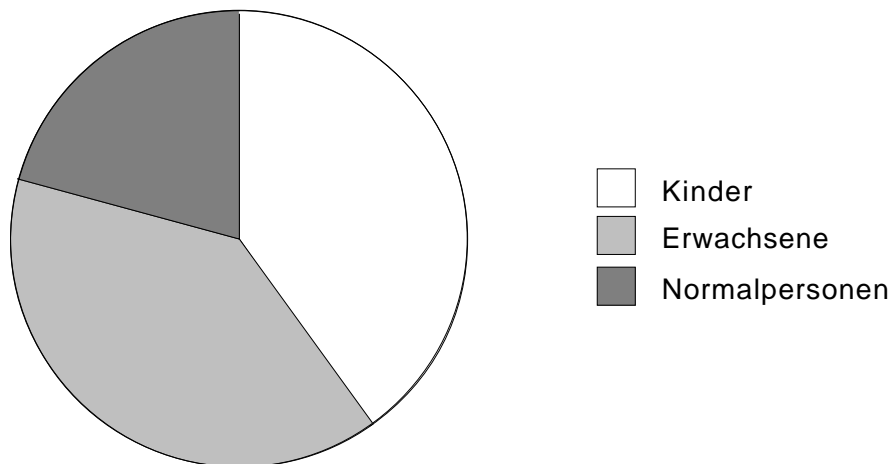


Abb. 3.1: *Gruppeneinteilung der Versuchspersonen*

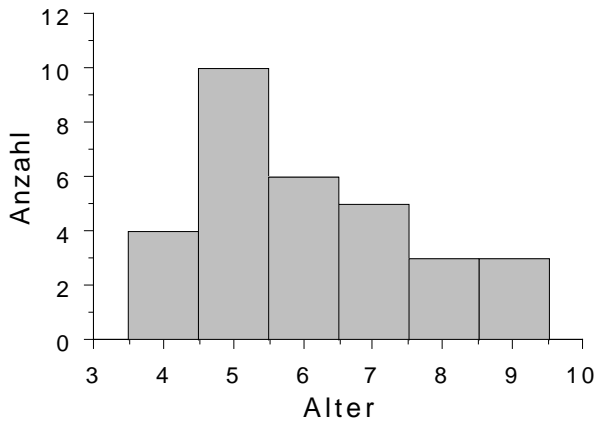


Abb. 3.2: *Altersverteilung bei Kindern:* Für jedes Alter von 4 bis 9 untersuchten wir mindestens 3 Kinder. Mit 10 Kindern waren die Fünfjährigen am stärksten vertreten.

Abb. 3.3: *Altersverteilung bei Erwachsenen:* Nur 3 von 30 erwachsenen Patienten waren über 50 Jahre, 4 Jugendliche waren unter 15 Jahren.

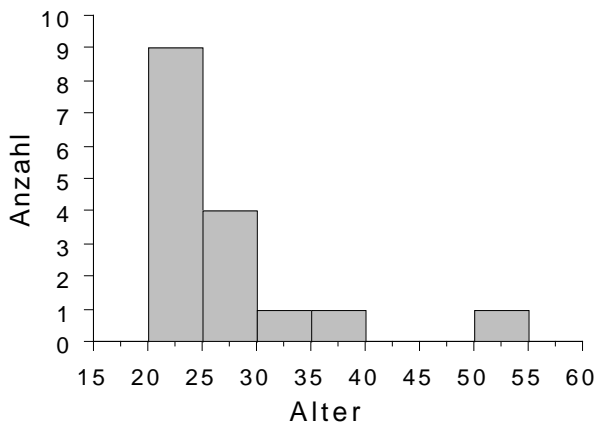
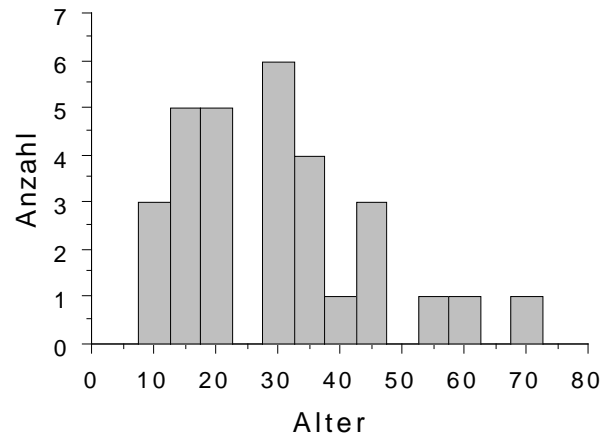


Abb. 3.4: *Altersverteilung bei Normalpersonen:* In der Gruppe der Normalpersonen waren die 20- bis 30-jährigen mit 9 Versuchspersonen am stärksten vertreten.

GRUPPE	männlich	weiblich	Gesamt
Kinder	31	17	14
Erwachsene	30	11	19
Normalpersonen	16	12	4
Gesamt	77	40	37

Tab. 3.3: *Geschlechtsverteilung der einzelnen Gruppen*

3.2 Apparatur

Der Standardaufbau zur Messung von visuell evozierten Potentialen im elektrophysiologischen Labor der Universitätsaugenklinik Würzburg ist in Abb. 3.5 durch ein Blockschaltdiagramm schematisch dargestellt. Der Patient sitzt mit einem Augenabstand von 114 cm zum Bildschirm. Dadurch entsteht ein Beobachtungswinkel des Schachbrettes von horizontal 18° und vertikal $13,5^\circ$, der dem ISCEV-Standard entspricht. Die Reizdarbietung auf dem Monitor wird durch einen Computer gesteuert, der gleichzeitig die Meßwerte aufnimmt. Diese werden über Silbernapfelektroden, die je nach Ableitung an bestimmten Stellen des Kopfes angebracht sind, abgeleitet. Ein Analog- Digital-Wandler digitalisiert das über Vor- und Hauptverstärker geleitete Signal in diskrete Spannungswerte, welche dann als sog. Rohdaten auf dem Kontrollmonitor zusammen mit den schon gemittelten VEP-Daten erscheinen.

3.2.1 Raumhelligkeit

Entweder wurde der Raum durch einen Vorhang leicht abgedunkelt oder es wurde bei reduziertem Tageslicht (Nordfenster) gemessen. Desweiteren war immer eine schwache Hintergrundbeleuchtung vorhanden. Der von der ISCEV für standardisierte Messungen geforderten Bedingung, die Leuchtdichte umgebender Objekte solle weniger als die mittlere Helligkeit des Bildschirms betragen, wurde dabei Rechnung getragen.

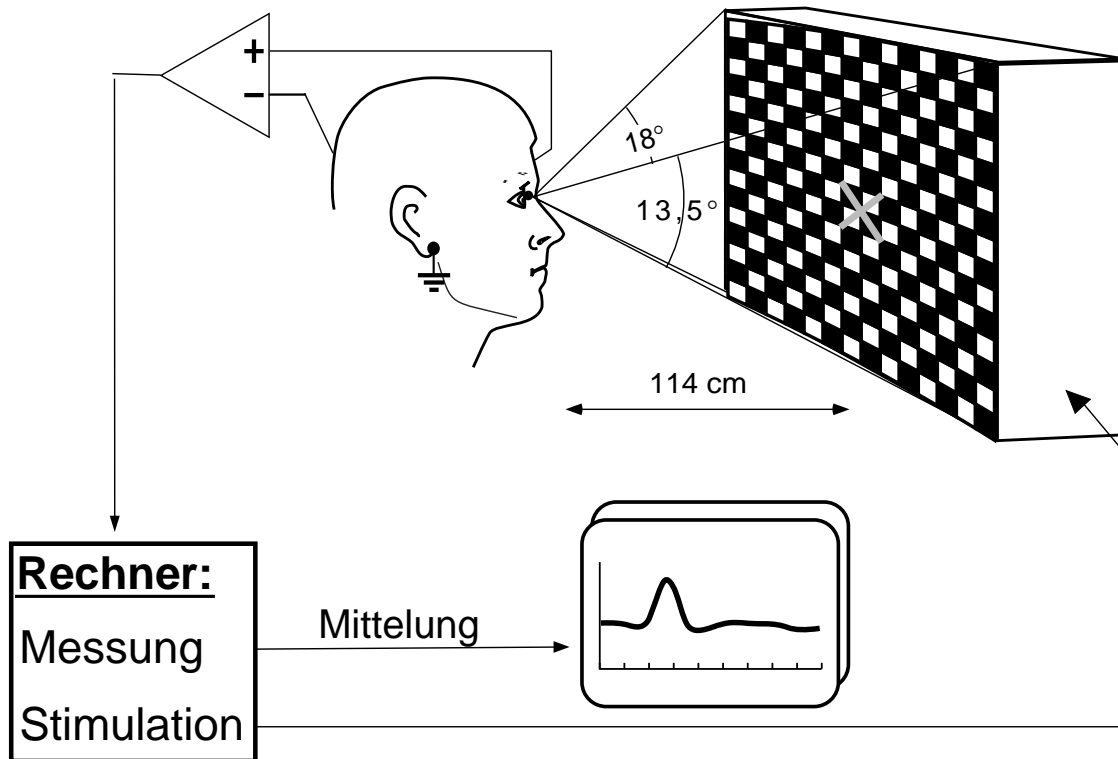


Abb. 3.5: **Blockschaltendiagramm für VEP-Messungen:** Die Abbildung entspricht im wesentlichen unseren Ableitbedingungen (35), nicht abgebildet sind die zusätzlichen Elektrodenverbindungen zur Ableitung des EOG für beide Augen.

3.2.2 Elektroden

Wir verwendeten mit Silber beschichtete Napfelektroden, deren Innendurchmesser 8 mm betrug. Zunächst wurde die Kopfhaut von abgestorbenen Hautresten und Fett gereinigt, um den Widerstand herabzusetzen. Durch eine Leitklebepaste wurden die Elektroden auf der Haut befestigt und mit Tupfern und Pflaster fixiert. Nach der Messung wurden die Elektroden mit einer Zahnbürste gesäubert, um Oxidation zu vermeiden.

Elektrodenplatzierung

Wir wählten für die routinemäßige Ableitung eine bipolare Schaltung, bei der die Elektroden am Oz und zentral frontopolar knapp über dem Nasion (Fp) platziert wird. Die Erdungselektrode wurde am Ohr angebracht.

Elektrodenwiderstand

Der Übergangswiderstand von der Elektrode zur Haut lag unter $25\text{ k}\Omega$. Die Widerstandsmessung war wegen eines Softwareproblems nicht immer möglich, konnte aber durch Abschätzen der EEG-Ausschläge im Oszillographen gut beurteilt werden.

3.2.3 Kinnstütze

Eine Kinnstütze diente der Fixation des Kopfes, um den Abstand zum Monitor kontrollieren zu können und um die Kopfbewegungen einzuschränken. Sie befand sich an einem fahrbaren kleinen Tisch, der zur Auflage der Hände diente. Sowohl Tisch als auch Kinnstütze waren höhenverstellbar. Die geringste Höhendifferenz zwischen Tisch und Kinnstütze betrug 23 cm . Zwei sehr kleine Kinder konnten dadurch den Kopf nicht mehr in die Kinnstütze legen, wodurch eine freie nicht kontrollierbare Bewegung des Kopfes möglich war. Während der Messung saßen sie deshalb auf dem Schoß der Mutter, die das Kind dabei so weit wie möglich fixierte.

3.2.4 Reizmonitor

Wir verwendeten zur Reizdarbietung einen 21-Zoll-Reizmonitor der Firma „miro“ mit einem Bildkontrast von $99,9\%$ und einer mittleren Leuchtdichte von 32cd/m^2 .

3.2.5 Verstärker

Als Verstärker verwendeten wir eine 4-Kanal Verstärkeranlage der Firma Jäger-Toennies. Dadurch waren wir in der Lage, gleichzeitig sowohl das VEP (Kanal 1) als auch das EOG (Kanal 2 und 3) abzuleiten.

Hoch- und Tiefpaßfilter

Der Hochpaßfilter gibt die untere Grenze, der Tiefpaßfilter die obere Grenze des Frequenzbereichs an, in dem die abgeleiteten Potentiale gemessen werden. Bei unseren Messungen wurde der Hochpaßfilter auf 1 Hz und der Tiefpaßfilter auf 70 Hz eingestellt.

3.2.6 Rechner

Für die Reizdarbietung, Messwerterfassung und Datenverarbeitung verwendeten wir einen Power Mac 7500/100 mit AD-Wandler-Karte (PCI-1200 der Firma National Instruments).

3.2.7 Kontrollmonitor

Zur Darstellung der aktuellen Potentiale und der gemittelten Antworten für den Versuchsleiter kam ein 17-Zoll Kontrollmonitor zum Einsatz.

3.2.8 Meßprogramm

Die Programme zur Einstellung und Kontrolle des Verstärkers, Messung der Widerstände, Reizdarbietung, Meßwerterfassung, Rohdatenspeicherung und zur Auswertung wurden vom Leiter des elektrophysiologischen Labors Dipl.-Phys. Dr. rer. nat. Thomas Meigen geschrieben.

Grundeinstellungen

Das Programm ermöglichte es, sämtliche Potentiale, die während der Messung über die Verstärker erfaßt werden konnten, in ihrer gesamten Länge als sog. Rohdaten zu speichern. Diese Funktion besteht bei den im Handel erhältlichen Meßprogrammen nicht. Sie erfordert eine hohe Rechnerkapazität und ein spezielles Speicherverfahren, hat jedoch den großen Vorzug, daß jedes gemessene Ereignis nachträglich ausgewertet werden kann. Dadurch wird z.B. eine nachträgliche Artefaktsuche oder die Suche nach „unruhigen“ VEPs möglich. Die Artefaktschwelle wurde bei $\pm 100 \mu\text{V}$ angesetzt. Alle Ereignisse, die bei der Ableitung eine höhere Spannung ergaben, wurden als Artefakte gewertet und nicht in die Auswertung mit einbezogen.

3.2.9 Fixationskontrolle

Aufmerksamkeits-Spiel

Um eine bessere Fixation zu erreichen, wurde während der Muster-VEP-Messung das Schachbrett von einem sog. Aufmerksamkeits-Spiel überlagert, das die Fixation auf die Bildschirmmitte lenkt.

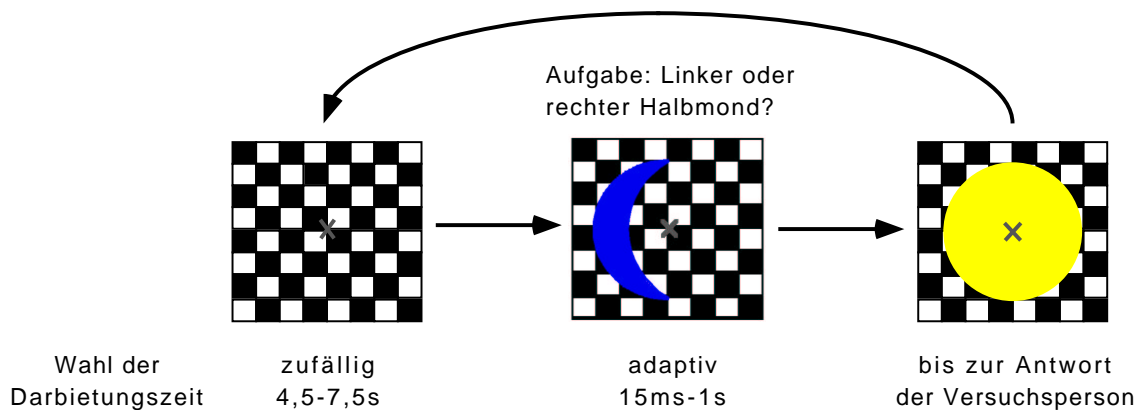


Abb. 3.6: *Ablauf des Aufmerksamkeits-,Spiels‘*

Dazu wurde während der Messung in unregelmäßigen Abständen ein blauer Halbmond dem Schachbrett überlagert und anschließend durch einen gelben Vollmond maskiert. Die Versuchspersonen gaben dann durch einen Drucktaster an, ob der Halbmond rechts oder links der Bildschirm-Mitte erschien. Der gelbe Vollmond blieb so lange sichtbar, bis die Versuchsperson entweder „rechts“ oder „links“ gedrückt hatte.

Die Darbietungszeit der Halbmonde wurde adaptiv mit einer Forced-Choice-Aufgabe (Seite 27) angepaßt, d.h. wenn richtig gedrückt wurde, dann erschien der Mond beim nächsten mal kürzer, wenn falsch gedrückt wurde, länger. Potentiale, die in der Zeit zwischen der Präsentation der Aufgabe und dem Bedienen des Druckschalters gemessen wurden, waren von der Mittelung der Rohdaten und damit der VEP-Messung ausgeschlossen, um eine eventuelle Beeinflussung der VEP-Kurve durch die Präsentation des Mondes auszuschließen.

EOG-Kontrolle

Wir leiteten als zusätzliche Fixationskontrolle von beiden Augen während der Messung das EOG über zwei Verstärkerkanäle ab. Dies ermöglichte uns eine direkte Beobachtung großer Blicksprünge bei einer Messung und der Artefakte, die durch Blinzeln verursacht wurden. Um eine eventuelle nachträgliche Auswertung der EOG-Daten möglich zu machen, ließen wir die Versuchspersonen nach der eigentlichen Untersuchung definierte Blicksprünge auf dem Bildschirm machen, d.h. sie folgten dem Fixationskreuz, das wiederholt von einem Bildschirmrand zum anderen sprang (sog. ‚EOG-Eichung‘). Über den Rohdatenvergleich der EOG-Potentiale von Eichung und VEP-Messung durch die Rohdaten lassen sich quantitative Aussagen über die Blicksprünge in Sehwinkelgrad machen.

Es wurde ein transientes VEP mit einer Frequenz von 1,7 Hz abgeleitet. Dadurch ergab sich eine Analysezeit für das VEP von 260 ms. Die von der ISCEV (Harding *et al.*, 1996) vorgeschlagene Mindestanzahl von 64 Durchläufen (oder 128 mit Wiederholungsmessung) pro Karogröße erhöhten wir auf 100 (oder 200) Durchläufe pro Karogröße, um in jedem Fall verwertbare Ergebnisse zu bekommen. Die Reizfeldgröße der dargebotenen Reize betrug $18^\circ \times 13,5^\circ$. Für die dargebotenen Reize wurde eine Karogröße von $0,4^\circ$ und $1,6^\circ$ verwendet, um auch bei der kleinen Karogröße sicher vergleichbare Ergebnisse zu bekommen. Die ISCEV schlägt eine Karogröße von $0,25^\circ$ und $1,0^\circ$ vor.

3.3 Untersuchungsablauf

Die Patienten wurden entweder von der Station oder direkt von der Sehschule der Universitätsaugenklinik durch den Versuchsleiter in den Meßraum geführt. Vor der Untersuchung wurden die Erwachsenen oder die Eltern über den Sinn und den technischen Ablauf der VEP-Untersuchung aufgeklärt. Im Sitzen wurden dann dem Patienten die Elektroden angelegt. Um diese Zeit für die Kinder interessanter zu gestalten, bekamen sie vom Versuchsleiter eine Geschichte über „Eine Fahrt zum Mond“

erzählt. Die dazugehörigen Bilder konnten sie mit Hilfe des Drucktasters für das Aufmerksamkeits-Spiel auf dem Reizmonitor vor- und zurückblättern. Das Anlegen der Elektroden nahm etwa 5 Minuten in Anspruch.

Danach wurde der Sitz der Elektroden durch die Widerstandsmessung und durch die Beurteilung des Oszillographen überprüft, der richtige Augenabstand zum Bildschirm eingestellt und die Kinnstütze in Position gebracht. Abschließend wurde das rechte Auge durch eine ‚Piratenklappe‘ abgedeckt oder das rechte Brillenglas bei Brillenträgern abgeklebt. In einem Probedurchlauf wurde dann der Drucktaster und das Aufmerksamkeits-‚Spiel‘ erklärt und anschließend mit der Messung begonnen. Insgesamt betrug die Zeit von der Kontaktaufnahme mit dem Patienten bis zum Beginn der Messung etwa 12 bis 15 Minuten.

Ablauf

- Abdecken des rechten Auges
- Messung des linken Auges
 1. Karogröße 0.4° und 1.6° im Wechsel (jeweils 100 artefaktfreie Durchläufe)
 2. Wiederholungsmessung
 3. EOG-Eichung
- Abdecken des linken Auges
- Messung des rechten Auges
 1. Karogröße 0.4° und 1.6° im Wechsel (jeweils 100 artefaktfreie Durchläufe)
 2. Wiederholungsmessung
 3. EOG-Eichung

Am Ende der Untersuchung wurden die Elektroden wieder entfernt und die Kopfhaut von der Leitklebepaste gesäubert.

3.4 Auswertung

Zunächst wurden alle gemessenen Rohdaten auf Auffälligkeiten untersucht. Die klinische Auswertung der Ergebnisse erfolgte dann mit dem Auswertungsprogramm des elektrophysiologischen Labors. Mit diesem besteht die Möglichkeit, Messungen einzeln auszuwerten oder mehrere Messungen zu mitteln. Tief- und Hochpunkte wie z.B. N75 und P100 werden automatisch bestimmt, können aber auch manuell nachträglich noch verändert werden.

3.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte komplett mit dem Statistik-Programm „Stat-View“. Außer den Standardberechnungen wie z.B. Mittelwert, Standardabweichung (SD), Standardfehler (SEM) und Median verwendeten wir hauptsächlich die Varianzanalyse und in einem Fall den Students t-Test. Für die statistische Auswertung der Schwellenwerte verwendeten wir den Kruskal-Wallis-Test und die Kendall-Rangkorrelation, zwei Tests, die keine Normalverteilung voraussetzten.

Varianzanalyse

Für alle Werte der Varianzanalyse konnte die geforderte Normalverteilung mit dem sog. „Kolmogorov-Smirnov-Test“ nachgewiesen werden. Mit der Varianzanalyse (ANOVA= analysis of variance) kann die Signifikanz von Effekten bei einer Messung bestimmt werden, indem berechnet wird, welcher Anteil der Variabilität einer abhängigen Variable durch den festgestellten Effekt erklärt werden kann. Unter anderem wird dabei der Wahrscheinlichkeitswert (p-Wert) berechnet, der ein Maß für die Wichtigkeit des Effektes für das Verhalten der abhängigen Variablen ist. Ein niedriger p-Wert zeigt, daß der Effekt in einem bestimmten Bereich nicht zufällig ist. Sog. „Post hoc tests“ können im Anschluß daran verwendet werden, um differenzieren zu können, welche Parameter genau diesen Effekt verursachen. Sie dürfen nur bei signifikanten Ergebnissen eingesetzt werden. Dazu gehört z.B. der Fisher-Test.

3.5.1 Variationskoeffizient

Der Variationskoeffizient (CV) ist ein wichtiges Maß, das bei annähernd normalverteilten Werten zu Vergleichszwecken verwendet wird. Er wird vor allem dann verwendet, wenn man die Variabilität mehrerer Messungen vergleichen will oder wenn Messungen unterschiedliche Einheiten haben. Gebildet wird er aus Standardabweichung (SD) und dem Mittelwert der gemessenen Werte:

$$CV = \frac{SD}{\text{Mittelwert}}$$

Da sein Maximum \sqrt{n} beträgt, gibt man auch gern den in Prozent ausgedrückten relativen Variationskoeffizienten (RCV) an, der die Werte von 0% bis 100% annehmen kann:

$$RCV[\%] = \frac{SD \cdot 100}{\text{Mittelwert} \cdot \sqrt{\text{Anzahl der Messungen}}}$$

So ergibt sich z.B. bei zwei Messungen ($n = 2$) für die Latenzberechnung der beiden Latenzen L_1 und L_2 :

$$RCV[\%] = \frac{|L_1 - L_2|}{L_1 + L_2} \cdot 100$$

Mittlere Abweichung der Meßwerte

Die mittlere Abweichung zweier Meßwerte wird dadurch berechnet, daß der Betrag der Differenz der Werte durch den Mittelwert der Meßwerte geteilt wird. Für die Latenzberechnung ergibt sich damit folgende Formel:

$$\frac{|L_1 - L_2|}{\frac{L_1 + L_2}{2}} \cdot 100 = 2RCV[\%]$$

Deutlich wird hierbei, daß die mittlere Abweichung dem zweifachen Wert des Variationskoeffizienten entspricht.

3.5.2 Ränge

Ränge werden gebildet, indem Zahlenwerte in aufsteigender Form geordnet werden, wobei der letzte Rang dem größten Wert zugeordnet wird. Anwendung finden sie

vor allem bei den nichtparametrischen Statistik-Tests, da sie das Verhältnis der Absolutwerte zueinander darstellen, die Werte an sich aber nicht berücksichtigen. Dadurch wird ein Vergleich von Messungen verschiedener Einheiten auch bei nicht normalverteilten Werten möglich.

Kruskal-Wallis-Test

Der Kruskal-Wallis-Test ist ein nichtparametrisches Äquivalent einer Einweg-Varianzanalyse von Rängen. Er wird ähnlich wie eine reguläre ANOVA gerechnet, benutzt aber Ränge der Daten und ist deshalb resistent gegen Ausreißer.

Kendall-Rangkorrelation

Die Kendall-Rangkorrelation ist eine Alternative zur Nutzung des normalen Korrelationskoeffizienten. Weil sie auf Datenrängen und nicht auf den Daten selbst basiert ist sie resistent gegen Ausreißer. Die Werte gehen von - 1 bis + 1.

Signifikanzen können willkürlich festgelegt werden. Als signifikant bezeichnet man eine Abweichung, die über eine bloß zufällige Abweichung (z.B. zwischen zwei Maßzahlen) hinausgeht. Signifikanz-Niveaus von 5 Prozent ($p < 0.05$) wurden als gering signifikant, von 1 Prozent ($p < 0.01$) als signifikant und von 0,1 Prozent ($p < 0.001$) als hoch signifikant bezeichnet. Als nicht signifikant werden alle Daten bezeichnet, bei denen $p > 0.05$ ist (Sachs, 1993).

Kapitel 4

Ergebnisse

4.1 Einzelmessungen

Zu Beginn der Präsentation unserer Ergebnisse sollen zunächst drei Einzelmessungen dargestellt werden, die sowohl die Meßergebnisse an sich als auch die Schwierigkeiten der Befundinterpretation bei einigen Fällen veranschaulichen.

4.1.1 Beispiel einer Versuchsperson mit normaler Latenz und guter Auswertbarkeit

Die Mitarbeit der Patientin (C.W., 7 Jahre) war sehr gut. Der Amplitudenmittelwert beider Messungen lag bei $18,8 \mu\text{V}$ und der relative Variationskoeffizient lag bei 2,1%. Die Amplitude liegt damit im oberen Normbereich und ist sehr gut reproduzierbar.

	MESSUNG	MESSUNG	MITTEL-	VARIATIONS-
	Nr.1	Nr.2	WERT	KOEFFIZIENT
AMPLITUDE [μV]	19,2	18,4	18,8	2,1%
LATENZ [MS]	96,9	96,1	96,5	0,1%

Tab. 4.1: **VEP-Beispiel 1** VEP-Werte eines siebenjährigen Kindes mit kurzer Latenz, großer Amplitude und guter Mitarbeit.

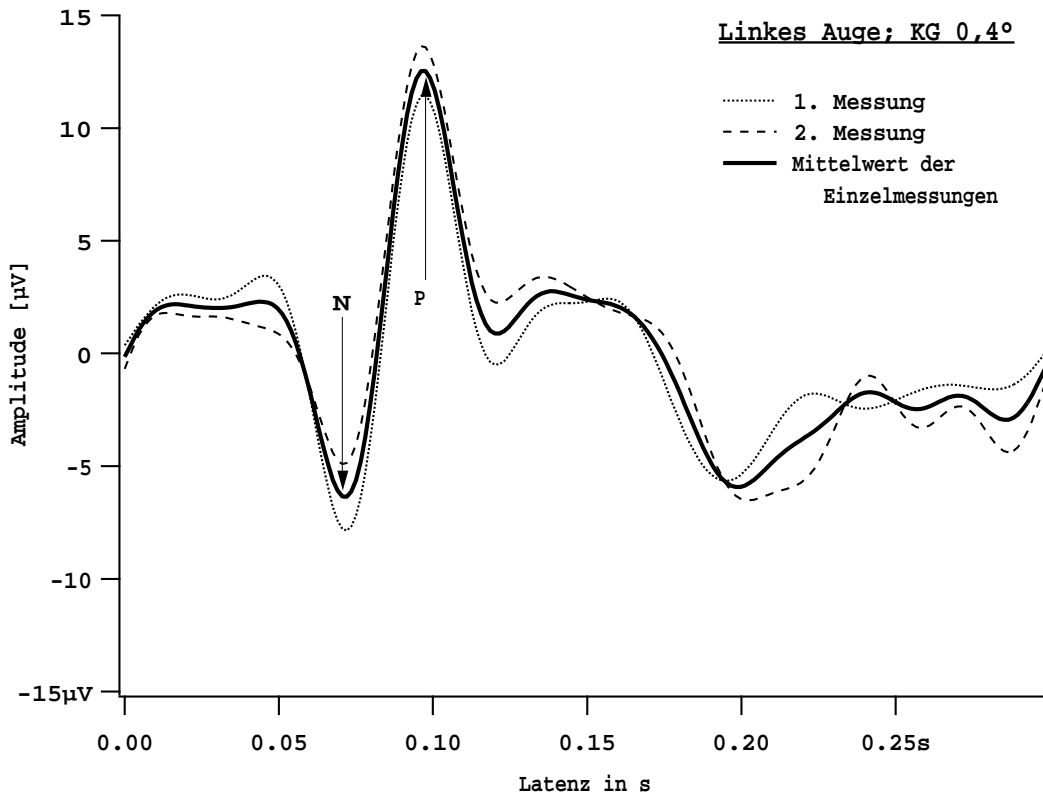


Abb. 4.1: **VEP-Beispiel 1:** VEP-Kurve eines siebenjährigen Kindes mit kurzer Latenz, großer Amplitude und guter Mitarbeit. Die Latenz liegt bei $P = 97,0$ ms, die Amplitude $P - N$ ergibt $18,7 \mu V$.

Die Latenz ist mit einem Mittelwert von $96,5$ ms im Vergleich zu den anderen Messungen eher kurz und der relative Variationskoeffizient von $0,1\%$ zeigt eine deutlich bessere Reproduzierbarkeit der Latenz gegenüber der Amplitude.

4.1.2 Beispiel einer Versuchsperson mit verlängerter Latenz und guter Auswertbarkeit

Die Amplitude des zweiten Patienten (W.S., 70 Jahre) liegt mit einem Mittelwert von $7,1 \mu V$ und einem relativen Variationskoeffizienten von $13,9\%$ in dem von uns ermittelten Normbereich. Die Latenz ist mit einem relativen Variationskoeffizienten von $1,7\%$ zwar sehr gut reproduzierbar, liegt mit einem Mittelwert von $121,0$ ms aber über dem Normbereich. Ein Meßfehler ist aufgrund der guten Reproduzierbarkeit

unwahrscheinlich. Allgemeine oder Augen-Erkrankungen waren bei dem Patienten nicht bekannt. Die Mitarbeit des Patienten war gut.

	MESSUNG NR.1	MESSUNG NR.2	MITTEL- WERT	VARIATIONS- KOEFFIZIENT
AMPLITUDE [μV]	8,2	6,2	7,1	13,9%
LATENZ [MS]	123,0	119,0	121,0	1,7%

Tab. 4.2: **VEP-Beispiel 2** Absolutwerte eines Erwachsenen (WS, 70 Jahre) mit verlängerter Latenz und guter Mitarbeit

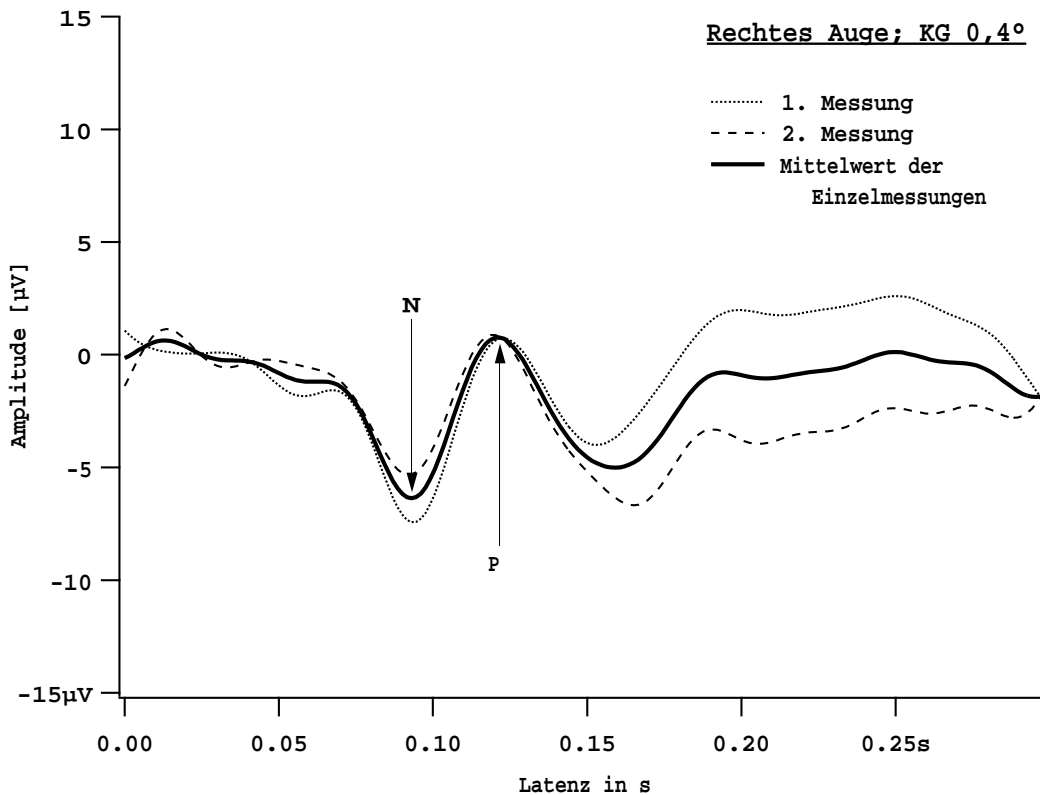


Abb. 4.2: **VEP-Beispiel 2:** VEP-Kurve eines Erwachsenen (WS, 70 Jahre) mit verlängerter Latenz (121 ms) und guter Mitarbeit. Die Amplitude P - N liegt bei 7,1 μV .

4.1.3 Beispiel einer Versuchsperson mit schlechter Auswertbarkeit

Dieser Patient (J.S.) war mit 4 Jahren einer der jüngsten Patienten. Eine gute Fixation des Bildschirms mit dem Kopf in der Stütze war bei ihm nicht möglich, da er sehr unruhig war. Das Aufmerksamkeits-Spiel konnte von ihm nicht gelöst werden, die Messung lies sich jedoch bis zum Ende durchführen (Abb. 4.3 und Tabelle 4.3).

	MESSUNG	MESSUNG	MITTEL-	VARIATIONS-
	NR.1	NR.2	WERT	KOEFFIZIENT
AMPLITUDE [μV]	0.2	2.9	1.3	87.1%
LATENZ [MS]	92.6	99.1	97.0	3.39%

Tab. 4.3: **VEP-Beispiel 3** Absolutwerte eines vierjährigen Kindes mit schlechter Mitarbeit

Eine Bestimmung der Latenz und damit auch der Amplitude ist bei der einzelnen Messung zwar möglich, vergleicht man aber die beiden Messungen, so stellt man fest, daß die Kurvenform nicht reproduzierbar ist. Weiter stellt sich die Frage, ob die P100-Punkte tatsächlich richtig gesetzt sind. Bei der Kurve mit der sehr kleinen Amplitude könnte die Latenz auch entweder wesentlich länger oder -was wahrscheinlicher ist- die Messung überhaupt nicht verwertbar sein. In so einem Fall wäre eine Kontrolluntersuchung mit besserer Mitarbeit notwendig, um eine klare Aussage über das Ergebnis machen zu können. Die Reproduzierbarkeit muß hier auf alle Fälle in Frage gestellt werden.

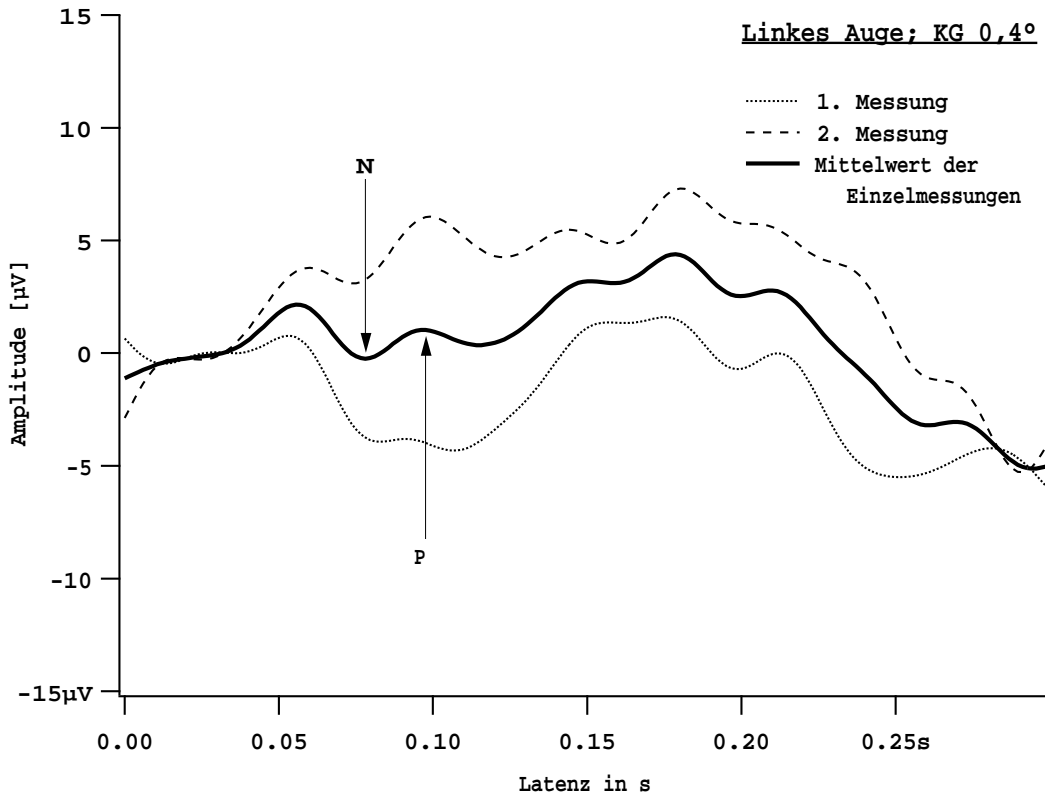


Abb. 4.3: **VEP-Beispiel 3:** VEP-Kurve eines Kindes mit schlechter Mitarbeit. Die Latenz liegt bei $P = 97,0 \text{ ms}$, die Amplitude $P - N$ ergibt $1,3 \mu\text{V}$. Vergleicht man jedoch die Kurve für den Mittelwert mit den beiden Einzelmessungen, so stellt man fest, daß die Kurven kein gemeinsames Maximum oder Minimum haben. Die Reproduzierbarkeit ist damit in Frage gestellt.

4.2 Amplitude und Latenz

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Auswertung dargestellt. Die Karogröße, das Geschlecht und das Alter (oder die Gruppe) waren Größen, die die Meßergebnisse beeinflusst haben. Ausgewertet wurden sowohl die Schwellenzeit (Maß für die Aufmerksamkeit) als auch die Latenz und die Amplitude. Eine Normalverteilung der Meßdaten lag bei Latenz und Amplitude vor, die Werte der Schwellenzeit waren nicht normalverteilt.

Die Größe der Amplitude und Latenz bei einer VEP-Messung kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden (Seite 11). Zu den von uns gemessenen und auswertbaren Faktoren zählen bei dieser Studie die Gruppe, das Geschlecht, die Karogröße und das jeweilige Auge.

4.2.1 Amplitude

Um den Einfluß der verschiedenen Parameter auf die Amplitude statistisch erfassen zu können, führten wir eine Varianzanalyse durch (Tab. 4.4). Sowohl die Karogröße als auch deren Interaktion mit der Gruppe waren hoch signifikant. Sie hatten damit einen großen Einfluß auf die Amplitude. Der Wert des Geschlechts war mit $p = 0.02$ gering signifikant. Andere Parameter hatten keinen Einfluß auf die Amplitude.

PARAMETER:	Geschlecht	Karogröße	Karogröße/Gruppe
P-WERT	0.0173	0.0006	<0.0001

Tab. 4.4: **Varianzanalyse der Amplitude** Auffällig war hier eine signifikante Verbindung der Amplitude mit dem Geschlecht, der Karogröße und deren Interaktion mit der Gruppe. Die restlichen Interaktionen der Parameter waren mit $p > 0,1$ nicht signifikant.

Geschlecht

Betrachtet man die absoluten Werte der Amplituden, so ergibt sich bei einer Aufteilung nach dem Geschlecht folgendes Bild: Der Mittelwert der Amplituden liegt für männliche Versuchspersonen bei $7.76 \mu\text{V}$, bei den weiblichen Versuchspersonen liegt er um fast $2 \mu\text{V}$ höher (Tab. 4.5 und Abb. 4.4).

	MÄNNLICH	WEIBLICH	GESAMT
Mittelwert	7.76	9.81	8.74
SD	4.59	5.20	4.99
SEM	0.36	0.43	0.24
Median	6.90	10.10	7.70
Anzahl der Augen	160	148	308

Tab. 4.5: *Die Amplitude in Abhängigkeit vom Geschlecht (1):* (Werte in μV)

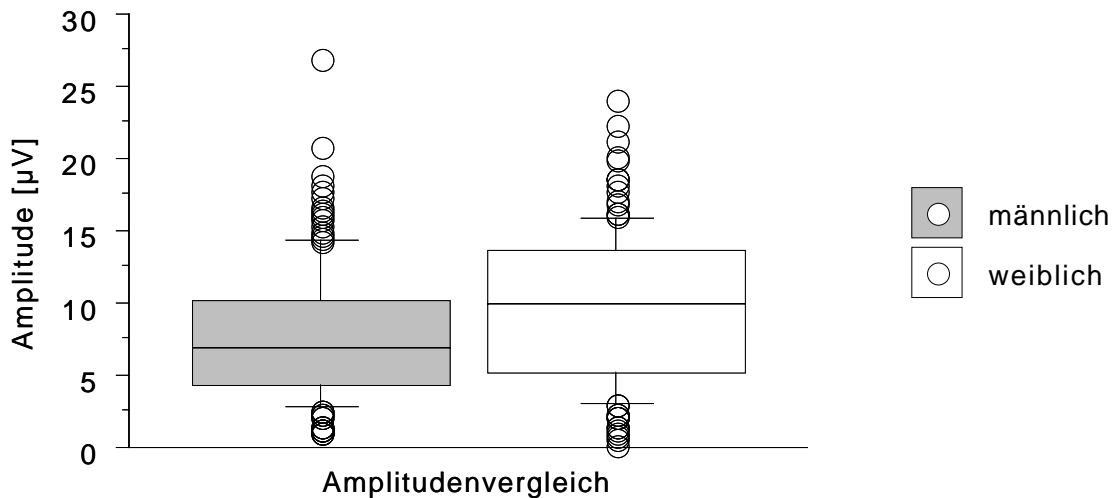


Abb. 4.4: *Die Amplitude in Abhängigkeit vom Geschlecht (2):* Das Schaubild verdeutlicht die höheren Amplituden bei weiblichem Geschlecht.

Karogröße und Gruppe

Bei dem Vergleich der Amplitude mit der Karogröße und der Gruppe fällt auf, daß der Amplitudenunterschied der beiden Karogrößen bei den Kindern im Vergleich zu den Erwachsenen und Normalpersonen wesentlich höher ist (Tab. 4.6 und Abb. 4.5).

Der Fisher-Test zeigte bei unserer Untersuchung mit $p = 0.004$ einen signifikanten Einfluß der Karogröße auf die Amplitude der Kinder. Die Amplituden der Kinder waren bei einer Karogröße von 1.6° um etwa $3 \mu V$ höher als bei einer Karogröße von 0.4° . Auf die Amplitude der anderen Gruppen hatte die Karogröße keinen Einfluß.

	Kinder		Erwachsene		Normalpersonen	
	KG 1,6	KG 0,4	KG 1,6	KG 0,4	KG 1,6	KG 0,4
Mittelwert	10.20	7.30	8.52	8.28	9.55	9.21
SD	6.21	4.72	4.55	4.44	4.22	4.72
Minimum	1.00	0.10	1.50	1.20	3.60	3.00
Maximum	27.00	22.50	18.30	16.40	21.40	17.90
Median	9.50	6.65	7.75	8.05	8.95	8.55
Augenzahl	62	62	60	60	32	32

Tab. 4.6: **Amplitude in Abhängigkeit von Gruppe und Karogröße** Der Amplitudenunterschied von fast $3 \mu V$ zwischen den Karogrößen bei Kindern findet man bei Erwachsenen und Normalpersonen nicht. Die recht hohen Standardabweichungen sind Ausdruck der großen interindividuellen Streuung der Amplitudenwerte.

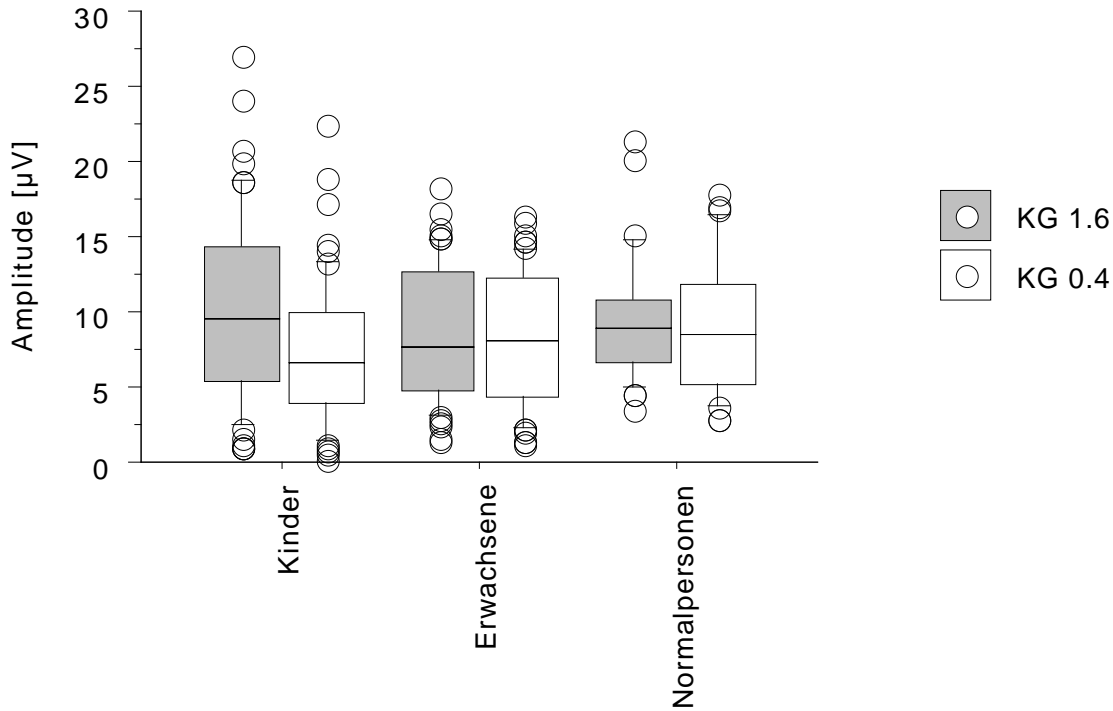


Abb. 4.5: **Amplitudenvergleich der Gruppen bei verschiedenen Karogrößen:** Hier fällt besonders der Karogrößenunterschied bei den Kindern auf. Die Streuung der Amplitudenwerte ist bei den Kindern auch am höchsten.

4.2.2 Latenz

Bei der Varianzanalyse der Latenz mit den oben genannten Faktoren fand sich ein signifikanter Wert für die Karogröße und mit $p = 0,085$ ein knapp nicht signifikanter Wert für das Geschlecht. Alle anderen Werte sind nicht signifikant (Tab. 4.7).

PARAMETER:	Karogröße	Geschlecht
P-WERT	0.0034	0.0854

Tab. 4.7: **Die Varianzanalyse der Latenz** Signifikant waren Karogröße und Geschlecht. Die übrigen Faktoren (Gruppe, Augen) und deren Interaktion zeigten mit $p > 0,1$ keine Signifikanz.

Karogröße

Die Varianzanalyse ergab für den Faktor „Karogröße“ mit $p = 0.003$ einen signifikanten Wert. Die absoluten Werte zeigen, daß die Latenzwerte der Karogröße 0.4° im Mittel um ca. 3 ms länger sind als bei der Karogröße 1.6° (Tab. 4.8 und Abb. 4.6).

	KG 1.6°	KG 0.4°
Mittelwert	103.2	106.6
SD	7.5	8.9
SEM	0.6	0.7
Median	102.9	105.0
Augenanzahl	154	154

Tab. 4.8: **Vergleich der Latenzwerte bei unterschiedlicher Karogröße (1):** Auffällig bei den Latenzwerten (in ms) ist ein etwa 3 ms kürzerer Latenzwert bei einer Karogröße von $1,6^\circ$.

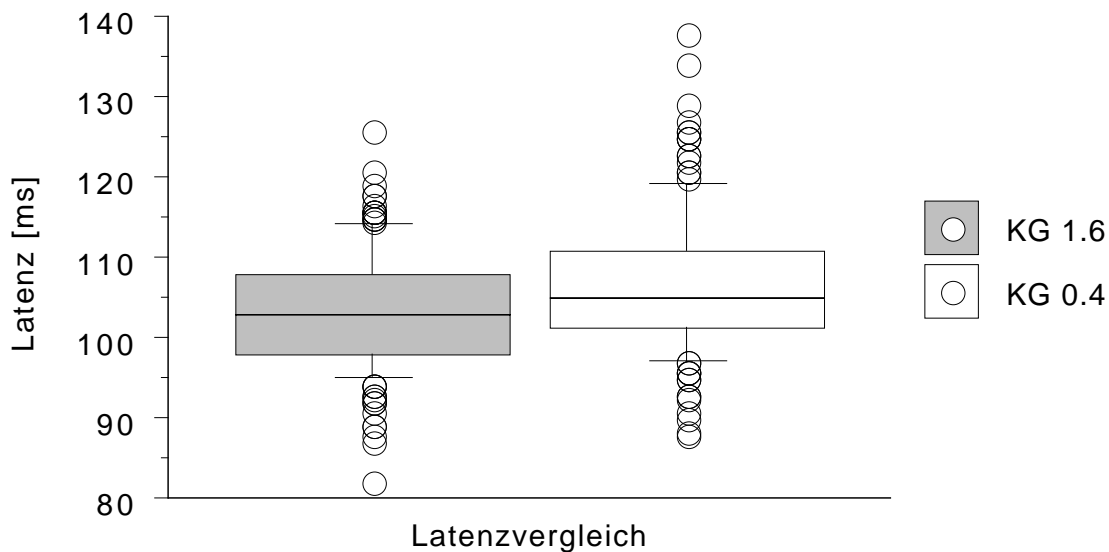


Abb. 4.6: **Vergleich der Latenzwerte bei unterschiedlicher Karogröße (2):** Auch graphisch deutlich sichtbar ist die niedrigere Latenz bei der Karogröße $1,6^\circ$. Die Streubreite der Werte ist etwa gleich.

Geschlecht

Die Latenzwerte in Abhängigkeit vom Geschlecht sind nur knapp nicht signifikant ($p = 0.085$). Wir werteten darum die Latenzunterschiede in Abhängigkeit vom Geschlecht trotzdem aus.

	MÄNNLICH	WEIBLICH
Mittelwert	106.4	103.2
SD	9.5	6.6
SEM	0.8	0.5
Minimum	87.0	88.4
Maximum	138.0	127.0
Median	105.0	103.0
Augenzahl	160	148

Tab. 4.9: **Die Latenz aufgeteilt nach dem Geschlecht (1)** Bei weiblichen Geschlecht findet sich eine im Vergleich zum männlichen Geschlecht um etwa 3,5 ms kürzere Latenzzeit.

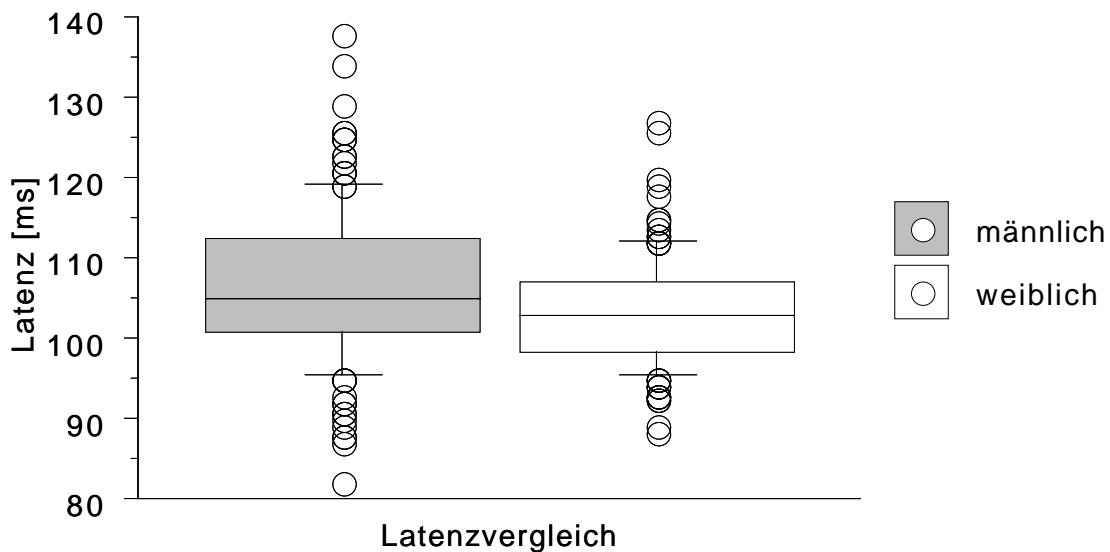


Abb. 4.7: **Die Latenz aufgeteilt nach dem Geschlecht (2)**: Auffällig ist hier die etwas größere Streubreite bei dem männlichen Geschlecht, die kürzere Latenz bei weiblichem Geschlecht ist ebenfalls deutlich zu sehen.

Dabei stellt man fest, daß bei den absoluten Werten die Latenzen der weiblichen Personen im Mittel etwas kürzer als bei männlichen Personen sind, sich aber beide Werte im Normbereich befinden (Tab. 4.9 und Abb. 4.7). Daraus folgt, daß weibliche Versuchspersonen im Vergleich zu männlichen Versuchspersonen eine im Mittelwert 3,5 ms kürzere Latenzzeit haben.

4.3 Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit von Amplitude und Latenz, die wir aus zwei direkt nacheinander folgenden Messungen ermittelten, soll zur Auswertungserleichterung unserer Messungen dienen. Zur Quantifizierung der Reproduzierbarkeit klinischer Messungen wird der Korrelationskoeffizient oft verwendet, ist dazu aber nicht geeignet (Bland & Altman, 1986). Ein gutes Maß, um die Reproduzierbarkeit beurteilen zu können, ist der relative Variationskoeffizient (Seite 42). Für jedes Meßpaar wird der relative Variationskoeffizient errechnet und dann über alle Augen gemittelt. Die Korrelation zwischen beiden Augen blieb dabei unberücksichtigt (Ederer, 1973). Eine hohe Reproduzierbarkeit drückt sich in einem niedrigen Variationskoeffizienten aus (Otto & Bach, 1997). Insgesamt lag der relative Variationskoeffizient der Latenz um ein vielfaches niedriger als der der Amplitude, d.h. die Latenz ließ sich wesentlich besser reproduzieren.

4.3.1 Variationskoeffizient der Amplitude

Der Gruppenvergleich zeigt eine große Streubreite der Ergebnisse. Der Mittelwert des relativen Variationskoeffizienten bei den Kindern ist fast doppelt so groß wie bei den Normalpersonen. Dies bestätigt sich im Median, der insgesamt etwas tiefer liegt, da er gegen Ausreißer resistent ist. Bei insgesamt 8 Patienten erreicht der relative Variationskoeffizient Werte über 50% (bei zwei Kindern auch über 80%), bei denen eine Reproduzierbarkeit in Frage gestellt werden muß. Die Werte der Erwachsenenengruppe sind etwas höher als die der Normalpersonen, liegen aber weit unter denen der Kinder (Tab. 4.10 und Abb. 4.8).

	KINDER	ERWACHSENE	NORMALPERSONEN
Mittelwert	20.9	14.4	10.7
SD	16.8	12.5	8.4
SEM	3.1	2.3	2.1
Median	15.2	9.3	7.5
Anzahl	30	30	16

Tab. 4.10: **Der relative Variationskoeffizient der Amplitude (1):** aufgeteilt nach den verschiedenen Gruppen in absoluten Zahlen.

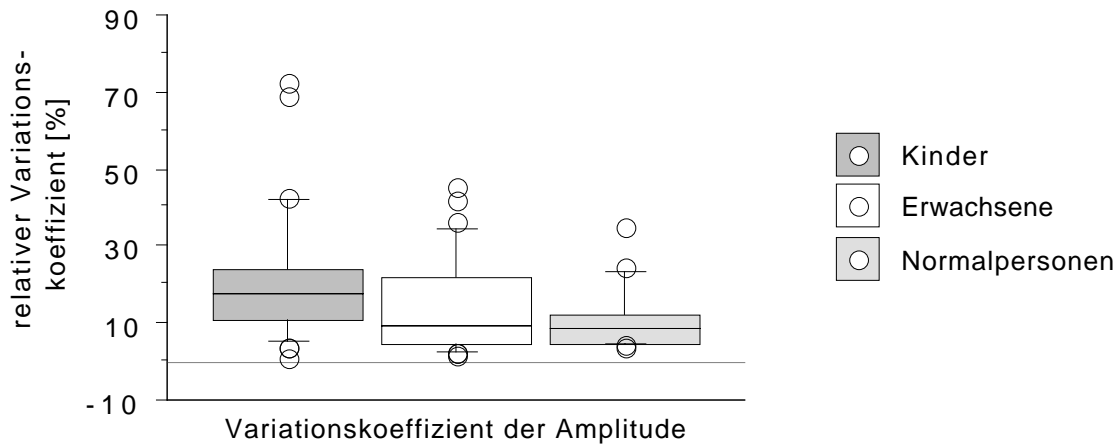


Abb. 4.8: **Der relative Variationskoeffizient der Amplitude (2):** Deutlich sichtbar ist hier der wesentlich höhere relative Variationskoeffizient bei Kindern. Bemerkenswert ist auch die größere Streubreite bei Erwachsenen im Vergleich zu den Normalpersonen.

4.3.2 Varianzanalyse zur Reproduzierbarkeit der Amplitude

Um die Parameter bestimmen zu können, die potentiell einen Einfluß auf die Reproduzierbarkeit ausüben können, führten wir eine Varianzanalyse durch. Beim Testen des relativen Variationskoeffizienten gegen die Gruppe, das Geschlecht und die Reizbedingung ergab sich eine hohe Signifikanz des Faktors „Gruppe“. Die anderen Parameter zeigten keine Verbindung zur Reproduzierbarkeit der Amplitude (Tab. 4.11).

PARAMETER	P-WERT
Gruppe	0.0002

Tab. 4.11: **Varianzanalyse zur Reproduzierbarkeit der Amplitude** Es ergab sich eine Signifikanz für die Gruppe, die anderen beiden Parameter (Reizbedingung und Geschlecht) sowie deren Interaktion waren mit $p > 0,1$ nicht signifikant.

Wenn man nun diesen Effekt mit dem Fisher-Test weiter untersucht, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Kinder und den beiden anderen Gruppen ($p < 0,01$). Die Reproduzierbarkeit der Amplitude bei den Kindern ist damit signifikant schlechter als bei den Erwachsenen und Normalpersonen. Andere Faktoren sowie deren Interaktion hatten keinen Einfluß auf die Reproduzierbarkeit der Amplitude.

4.3.3 Variationskoeffizient der Latenz

Auch hier sind die Werte der Kindergruppe und deren Streubreite annähernd doppelt so groß wie die der Normalpersonen. Bei drei Personen (zwei Kinder, eine Normalperson) war der relative Variationskoeffizient mit über 10 wesentlich höher als bei den meisten anderen Versuchspersonen, aber immer noch niedriger als bei den Amplitudenwerten. Ein deutlicher Unterschied zu dem relativen Variationskoeffizienten der Amplitude sind aber die ca. achtfach niedrigeren Werte, was bedeutet, daß die Latenz bei der Messung im Vergleich zur Amplitude wesentlich besser reproduzierbar war (Tab. 4.12 und Abb. 4.9).

	KINDER	ERWACHSENE	NORMALPERSONEN
Mittelwert	2.71	1.58	1.63
SD	2.23	1.21	1.60
SEM	0.41	0.22	0.40
Median	2.21	1.30	1.21
Anzahl	30	30	16

Tab. 4.12: **Der relative Variationskoeffizient der Latenz bei den verschiedenen Gruppen**
(1) Die Werte der Kinder sind wesentlich höher als die Werte der anderen Gruppen.
Im Vergleich zu den Amplitudenwerten sind die Latenzwerte aber um ein vielfaches niedriger.

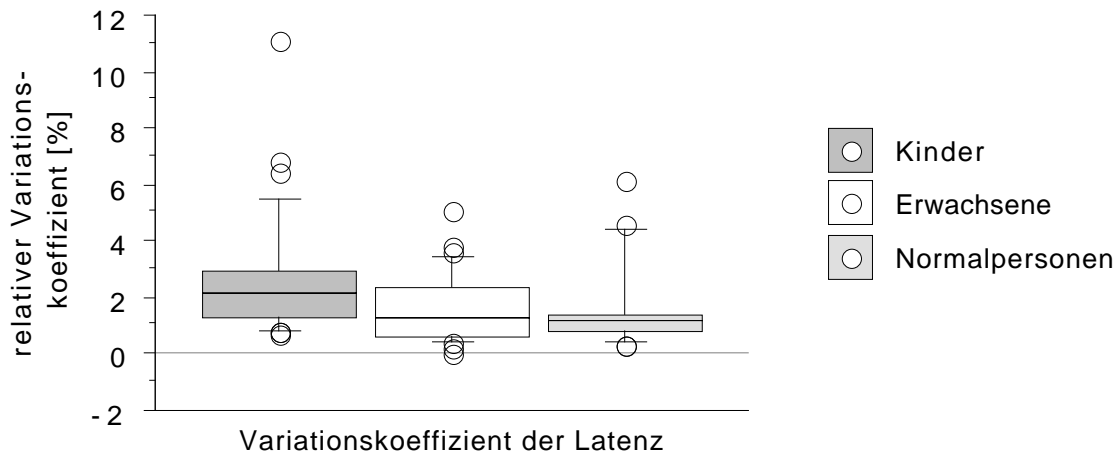


Abb. 4.9: **Der relative Variationskoeffizient der Latenz bei den verschiedenen Gruppen**
(2): Deutlich wird auch hier eine große Streubreite der Latenz vor allem bei den Kindern.
Bemerkenswert ist, daß bei allen drei Gruppen und nicht nur bei der Gruppe der Kinder einzelne Personen einen Variationskoeffizienten $\geq 5\%$ haben.

4.3.4 Varianzanalyse zur Reproduzierbarkeit der Latenz

Auch bei der Reproduzierbarkeit der Latenz ergab sich eine hohe Signifikanz bei der Betrachtung der Gruppen. Die anderen Faktoren hatten wie bei der Amplitude keinen Einfluß auf die Reproduzierbarkeit (Tab. 4.13).

PARAMETER	P-WERT
Gruppe	0.0002

Tab. 4.13: **Varianzanalyse zur Reproduzierbarkeit der Latenz** Lediglich für die Gruppen zeigte die Varianzanalyse eine Signifikanz. Die anderen Parameter waren mit $p > 0,1$ nicht signifikant.

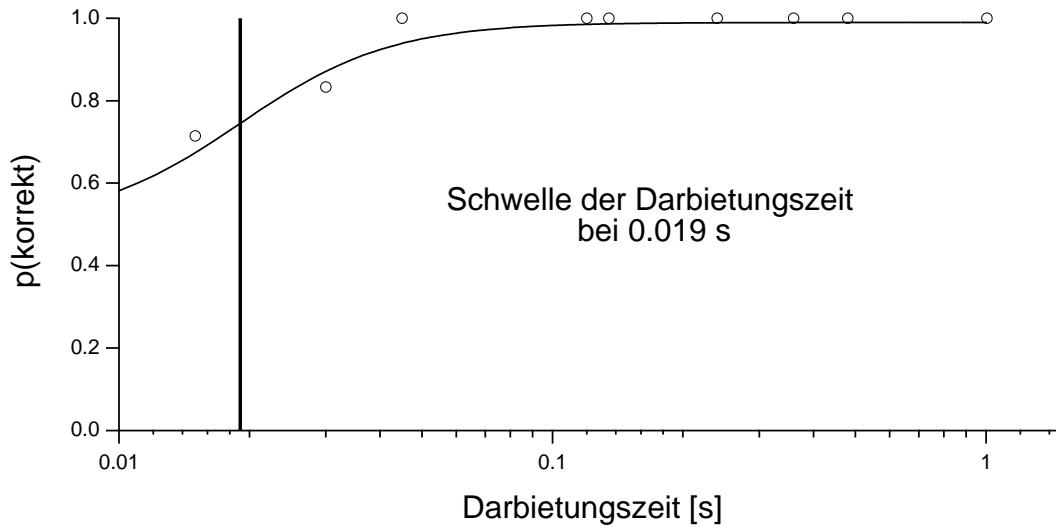
Der Fisher-Test zeigt auch hier wieder, daß sich die Gruppe der Kinder hoch signifikant von den Erwachsenen ($p = 0.0002$) und den Normalpersonen ($p = 0.0005$) unterscheidet. Aus diesen Ergebnissen läßt sich unter Beachtung der Höhe des relativen Variationskoeffizienten für die Latenz schließen, daß die Reproduzierbarkeit der Latenz bei Kindern signifikant schlechter als bei den Erwachsenen und den Normalpersonen ist. Bei einem insgesamt sehr niedrigen relativen Variationskoeffizienten sind aber auch die Latenzen der Kinder gut reproduzierbar.

4.4 Schwellenzeit

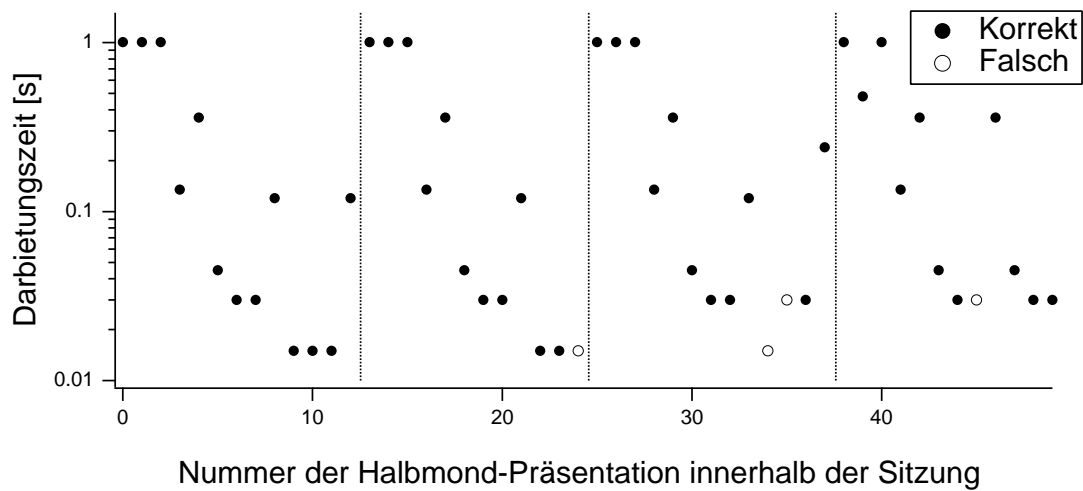
Zur Auswertung des Aufmerksamkeits-Spiels untersuchten wir die Schwellenzeit. Sie gibt die Darbietungszeit des Halbmondes an, bei der die Versuchspersonen etwa 75% der gestellten Aufgabe richtig beantworteten.

4.4.1 Einzelbetrachtung

Am Beispiel der Messung eines fünfjährigen Kindes soll deutlich gemacht werden, wie das Programm adaptiv die Darbietungszeiten wählt, um sich an die Schwellenzeit heranzutasten (Abb. 4.10). Von einer Darbietungszeit von 1000 ms bis zu einer Darbietungszeit von 45 ms hat das Kind immer richtig gedrückt. Insgesamt wurde nur vier mal falsch gedrückt, davon waren zwei Darbietungszeiten unter 30 ms und zwei unter 20 ms. Mit 19 ms war der errechnete Schwellenwert sehr niedrig. Sind bei einer Schwellenzeit unter 30 ms die Antworten noch richtig, so muß das Kind sehr gut fixiert haben, da eine Augenbewegung vom Bildschirmrand zur Bildschirmmitte erst bei einer höheren Schwellenzeit wahrscheinlich wird. Da selbst bei den kurzen Darbietungszeiten die Aufgabe fast immer richtig gelöst wurde, kann



(a) Die Anzahl richtiger Antworten aufgetragen auf die Darbietungszeit der Reize



(b) Die Darbietungszeit korrekt und falsch beantworteter Reize im Verlauf der Messung

Abb. 4.10: **Das Herantasten an die Schwelle der Darbietungszeit bei einem 5-jährigen Kind**

man auf eine sehr gute Aufmerksamkeit während der ganzen Messung schließen. Die wenigen Fehler traten in der zweiten Hälfte der Messung auf, was auf die Schwierigkeitszunahme des Spiels in dieser Hälfte zurückzuführen ist. Zusätzlich könnten Ermüdungserscheinungen eine Rolle spielen.

Durch die Möglichkeit, die Schwelle der Darbietungszeit mit einem absoluten Wert (Zeitangabe in ms) darstellen zu können, ist ein quantitatives Maß zur Kontrolle der Aufmerksamkeit gegeben.

4.4.2 Gruppenvergleich

Im Gruppenvergleich (Tab. 4.14) haben die Kinder einen höheren Schwellenwert der Darbietungszeit als die Erwachsenen oder die Normalpersonen. Für 9 Kinder im Alter von 4 bis 7 Jahren (7 Kinder unter 5 Jahren) war das Aufmerksamkeits-Spiel zu schwierig und wurde auf „Drücke eine Taste, wenn der Vollmond erscheint“ eingeschränkt. Diese Aufgabe konnte auch von diesen Kindern gelöst werden, so daß auch ohne das Messen der Schwellenzeit die Aufmerksamkeit auf den Bildschirm gelenkt war. Eine Quantifizierung der Aufmerksamkeit war dadurch jedoch nicht mehr möglich.

Die Streubreite der Ergebnisse wird durch den Mittelwert und dessen Standardfehler deutlich, welcher bei den Kindern mit $55 \text{ ms} \pm 12 \text{ ms}$ wesentlich höher war als bei den Erwachsenen und den Normalpersonen. Der Median der Schwellenzeit ist ein besseres Maß bei dieser großen Streubreite, da die Ausreißer hier nicht so stark ins Gewicht fallen. Er betrug bei den Kindern 28 ms, während er bei den Erwachsenen und den Normalpersonen 18 ms und 16 ms ergab.

	KINDER	ERWACHSENE	NORMALPERSONEN
Mittelwert	55	26	18
SD	58	25	5
SEM	12	5	1
Median	28	18	16
Minimum	14	13	13
Maximum	210	147	29
Anzahl der Augen	22	30	16

Tab. 4.14: **Die Schwellenzeit im Gruppenvergleich (1)** Es fällt auf, daß die Schwellenzeit (in ms) bei Kindern wesentlich höher ist als bei Erwachsenen und Normalpersonen.

Abb. 4.11 und Tab. 4.15 verdeutlichen die große Streubreite bei den Kindern. Sie zeigen wesentlich mehr Ausreißer (auch über 100 ms) als die Erwachsenen. Bei den Normalpersonen findet sich kein Schwellenwert über 29 ms. Deshalb kann man sagen, daß ab einem Schwellenwert von über 100 ms die Aufmerksamkeit in Frage gestellt werden muß.

4.4.3 Schwellenzeit und Reproduzierbarkeit

Eine gering signifikante Verbindung besteht zwischen der Reproduzierbarkeit der Amplitude und dem Schwellenwert (Kendall-Rang-Korrelation: $p = 0.02$). Das heißt, je niedriger der Schwellenwert liegt, desto wahrscheinlicher ist die Amplitude reproduzierbar (Abb. 4.12). Die Reproduzierbarkeit der Latenz war unabhängig vom Schwellenwert.

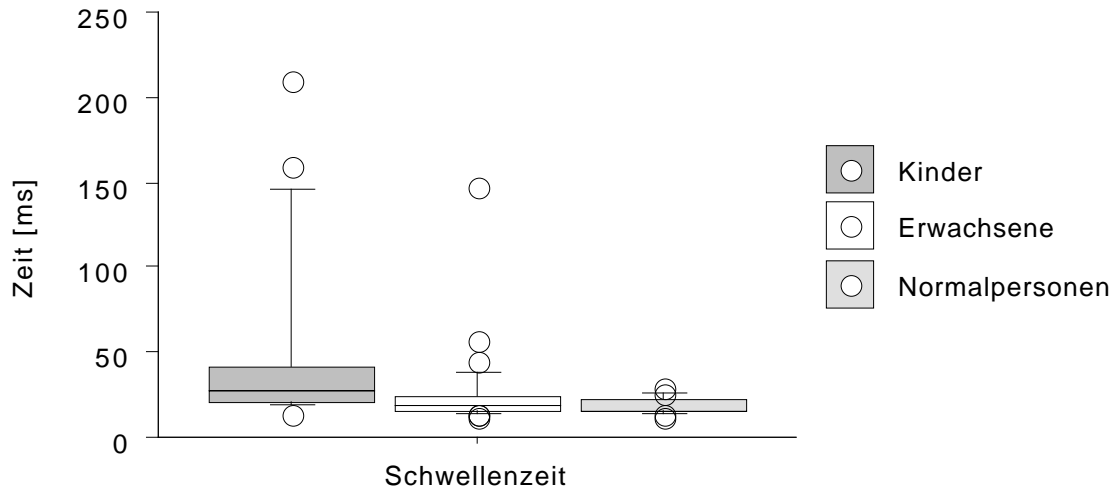


Abb. 4.11: **Die Schwellenzeit der verschiedenen Gruppen (3):** Die Kindergruppe zeigt eine etwas größere Streubreite, deren Werte aber bis auf wenige Ausreißer alle unter 50 ms liegen. Auch bei den Erwachsenen finden sich Ausreißer.

VON (\geq) (IN MS)	BIS ($<$) (IN MS)	KINDER	ERWACHSENE	NORMAL- PERSONEN	GESAMT
13	33	13	27	16	56
33	52	4	1	0	5
52	72	0	1	0	1
72	131	0	0	0	0
131	151	3	1	0	4
151	171	1	0	0	1
171	190	0	0	0	0
190	210	1	0	0	1
zusammen		22	30	16	68

Tab. 4.15: **Die Schwellenzeit im Gruppenvergleich (2)** Fünf Kinder und ein Erwachsener zeigen Schwellenwerte über 100 ms, bei den Normalpersonen blieben alle Werte unter 33 ms.

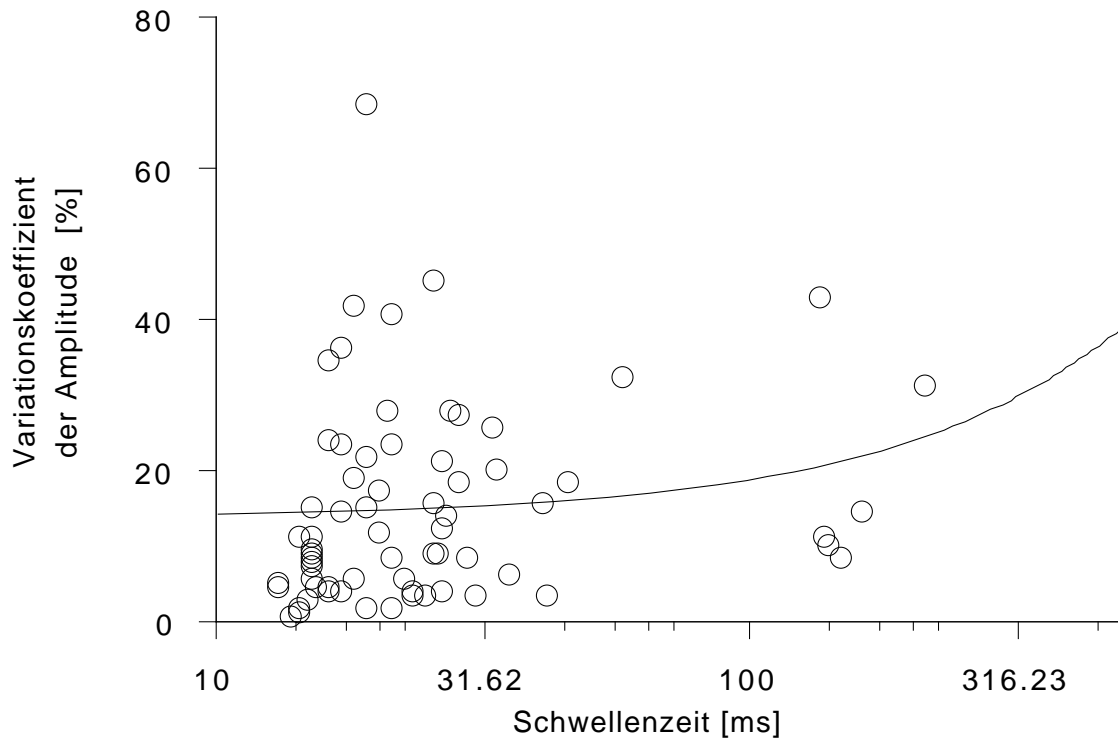


Abb. 4.12: **Der Variationskoeffizient der Amplitude in Abhängigkeit von der Schwellenzeit:** Das Mittel des Variationskoeffizienten der Amplitude bleibt bis zu einer Schwellenzeit von 75 ms bis 100 ms etwa gleich, während sie ab 100 ms stark ansteigt und die Reproduzierbarkeit damit stark abnimmt.

Kapitel 5

Diskussion

5.1 Grundlagen der Studie

Ausgangspunkt der Untersuchung war die Beobachtung, daß die Aufmerksamkeit und Mitarbeit von Kindern bei elektrophysiologischen Messungen nicht immer gewährleistet ist. Für eine hohe Aussagekraft der Meßergebnisse sind Aufmerksamkeit und Mitarbeit jedoch unbedingt erforderlich. In unserem elektrophysiologischen Labor wird bei Kindern vor allem das VEP zur Diagnostik eingesetzt. Es ist im Verhältnis zu anderen elektrophysiologischen Untersuchungen einfacher abzuleiten, da lediglich Elektroden am Kopf befestigt werden müssen. Diese werden auch während der Messung wesentlich besser toleriert als z.B. die auf der Hornhaut der Augen plazierten Elektroden beim ERG.

Für uns stellte sich daher die Frage nach der Verläßlichkeit von VEP-Messungen bei Kindern. Wichtig war uns dabei die Ableitung visuell evozierter Potentiale unter klinischen Routinebedingungen. Wir führten deshalb eine Vergleichsstudie zwischen Kindern und Erwachsenen für transient abgeleitete VEPs durch.

Ein Schwerpunkt der Studie lag auf der Reproduzierbarkeit von Amplitude und Latenz. Dabei stellte sich heraus, daß die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei Kindern schlechter als bei Erwachsenen ist.

Einen weiteren Schwerpunkt der Studie legten wir auf die Verbesserung der Aufmerksamkeit während der Messung. Wir versuchten dazu die Untersuchungsbedingungen kindgerechter zu gestalten. Dazu zeigten wir den Kindern während der Meßvorbereitungen zur Ablenkung und Einstimmung auf die Messung eine Bilder-geschichte und führten während der Messung eine Fixationskontrolle in Form eines Aufmerksamkeits-Spiels ein. Über dieses Spiel ist es möglich, einen sog. Schwellenwert zu bestimmen, der ein quantitatives Maß der Aufmerksamkeit während der Messung darstellt. Dieser Schwellenwert korrelierte mit der Reproduzierbarkeit der Messungen.

Ein Vergleich von Messungen mit und ohne Fixationskontrolle wäre sinnvoll gewesen, um eine Verbesserung der Aufmerksamkeit durch dieses Spiel nachweisen zu können. Dies war aber wegen der unzumutbar langen Meßdauer für die Kinder nicht möglich.

5.2 Amplitude und Latenz

In der Literatur werden einige Untersuchungen für unterschiedliche Karogrößen beschrieben, doch die meisten Autoren untersuchten diese mit Steady-state-Potentialen wie z.B. Strasburger *et al.* (1996). Grund dafür ist die kürzere Ableitungszeit, die eine schnellere Ergebnisfindung ermöglicht und vor allem in der Grundlagenforschung und im experimentellen Bereich eingesetzt wird. Für den klinischen Einsatz eignet sich die transiente Ableitung besser, da man hier den genauen Verlauf einer einzelnen VEP-Kurve beurteilen kann und keinen überlagerten Kurvenverlauf mehrerer Antworten wie beim Steady-state-Potential erhält. Die Karogrößenabhängigkeit bei transienten Ableitungen wurde weniger häufig untersucht. Ein direkter Vergleich unserer Ergebnisse ist daher nur mit wenigen Autoren möglich, wobei unterschiedliche Untersuchungsbedingungen berücksichtigt werden müssen.

5.2.1 Amplitude

Die Meßergebnisse der Amplitude entsprachen mit einem über alle Daten gemittelten Wert von $8,74 \mu V \pm 4,98 \mu V$ (Mittelwert \pm SD) durchaus der Größenordnung der in der Literatur beschriebenen Werte. Ein absoluter Vergleich ist jedoch nicht sinnvoll, da sich die Normwerte der einzelnen Laboratorien zu sehr unterscheiden (Seite 21). Die statistische Auswertung ergab eine Abhängigkeit der Amplitude sowohl von der Karogröße als auch vom Geschlecht.

Die Amplitude in Abhängigkeit vom Geschlecht

Die Mittelwerte der Amplituden sind bei Frauen im Vergleich zu den Männern um etwa $2 \mu V$ signifikant höher ($p = 0,0173$). Das entspricht den Ergebnissen anderer Autoren wie z.B. Halliday (1993), Emmerson-Hannover *et al.* (1994) und Knierim *et al.* (1985), die auch eine solche Abhängigkeit der Amplitude vom Geschlecht beschrieben haben (Seite 19). Das Normkollektiv umfaßte bei fast allen Autoren mehr als 100 Normalpersonen. Guthkelch *et al.* (1987) erklärte die höheren Amplituden bei Frauen mit einem kleineren Kopfumfang und einer geringeren Knochendicke der Schädelkalotte im Vergleich zu Männern. Die Potentiale sind dann an der Kopfoberfläche noch nicht so stark abgeschwächt. Andere Autoren wie Diener & Zimmermann (1985) konnten eine Abhängigkeit der Amplitude vom Geschlecht nicht finden, obwohl deren Normkollektiv mit über 200 Normalpersonen sehr groß war. Eine Erklärung für die Unterschiedlichkeit dieser Ergebnisse konnte bisher noch nicht gefunden werden.

Die Amplitude in Abhängigkeit von der Karogröße

Das Ergebnis der signifikant größeren Amplitude bei einer Karogröße von $1,6^\circ$ im Vergleich zur Karogröße von $0,4^\circ$ steht auf den ersten Blick im Widerspruch zu den allgemein gefundenen Ergebnissen, die eine höhere Amplitude bei der kleineren Karogröße fanden (Asselman *et al.*, 1975; Yiannikas & Walsh, 1983; Chiappa, 1997; Harter & White, 1968; Wenzel, 1984).

Diese Abhängigkeit der Amplitude zeigte sich jedoch nur bei der Gruppe der Kinder, nicht aber bei den Erwachsenen oder Normalpersonen.

Die Werte von Chiappa (1997) und Török *et al.* (1992) (Seite 14) sprechen dafür, daß unterhalb 30' kleinere Karogrößen größere P100-Amplituden produzieren. Dieses Verhalten kann so lange beobachtet werden wie die Karos noch scharf gesehen werden und sie nicht kleiner als die Sehschärfe des Auges sind. Bei Karogrößen über 30' stiegen die Amplitudenwerte bei Chiappa wieder an, während sie bei Török *et al.* etwas abfielen. Die Werte von Kurita-Tashima *et al.* (1991) entsprechen in ihrem Verlauf etwa denen von Chiappa (1997), wobei sie sich sowohl beim Umkehrpunkt der U-Kurve (22,5' im Vergleich zu 35' bei Chiappa) als auch in der absoluten Amplitudenhöhe (Unterschied von etwa 3 μV) unterscheiden. Ristanovic & Hajdukovic (1981) fanden bei einem Gesichtsfeld von 22,6° Breite (das eigene betrug 18°), daß die P100 Amplitude bei kleineren Karogrößen bis zu Werten zwischen 70' und 100' stetig steigt und bei größeren Karos wieder abfällt.

Bei allen Autoren entstanden die dargestellten Kurvenverläufe jedoch nur aus Werten von wenigen Karogrößen, so daß über die genauen Maxima und Minima keine klare Aussage getroffen werden kann.

Unser Ergebnis für die Amplituden bei Erwachsenen und Normalpersonen ist am besten mit dem von Chiappa (1997) vergleichbar, bei dem die Amplituden für die von uns verwendeten Karogrößen auch keinen signifikanten Unterschied zeigten.

Eine Erklärung für die signifikant größeren Amplituden der Karogröße 1,6° im Vergleich zur Karogröße 0,4° bei Kindern könnte die Abnahme des Kontrastes bei schlechter Fixation sein. Bei verminderter Aufmerksamkeit und einer damit verbundenen schlechteren Fixation sinkt der Kontrast der kleinen Karos wesentlich stärker als der bei großen Karos. Dies hat eine verminderte Amplitude zur Folge. Bestätigt wird diese Vermutung durch die Korrelation der Reproduzierbarkeit der Amplitude mit der Schwellenzeit als Maß für die Aufmerksamkeit (Seite 62).

Ein weiterer Aspekt wird in der Arbeit von Meredith & Celesia (1982) deutlich. Sie erklärten die Variation der Amplitude mit der Karogröße durch die Größenzunahme der rezeptiven Felder zur Netzhautperipherie hin. Kleine Karogrößen sind danach optimal, um die Fovea zu stimulieren. Größere Karogrößen können die Peripherie besser stimulieren als kleine. Demnach könnte zum einen die Amplitudenzunahme bei Peripheriereizung der Retina mit großen Karos und zum anderen die Amplitudenminderung bei kleinen Karos im Bereich der Fovea durch eine verminderte Aufmerksamkeit die Ursache für die signifikant höheren Amplituden bei einer Karogröße von $1,6^\circ$ sein.

Sutija *et al.* (1990) beobachteten bei einer Karogröße von $0,23^\circ$ und $0,46^\circ$, daß die Amplituden bei Kindern (10 und 11 Jahre) mit $14,1 \mu V$ signifikant größer als die von Erwachsenen (20 bis 30 Jahre) mit $8,6 \mu V$ sind. Die Messungen wurden bei ihnen mit motivierten Versuchspersonen durchgeführt, wodurch eine gute Aufmerksamkeit gewährleistet war. Die von uns gemessenen Amplituden der Kindern zeigten bei $0,4^\circ$ mit $7,30 \mu V$ keinen signifikanten Unterschied zu denen von Erwachsenen ($8,3 \mu V$), was mit einer durch eine verminderte Aufmerksamkeit verringerten Amplitude erklärt werden könnte.

5.2.2 Latenz

Die Latenz zeigte bei unseren Messungen eine statistisch signifikante Abhängigkeit von der Karogröße. Mit $p = 0,085$ knapp nicht signifikant war eine Abhängigkeit der Latenz vom Geschlecht. Da in der Literatur aber von solch einer Abhängigkeit berichtet wird, betrachteten wir hier dennoch die Ergebnisse.

Die Latenz in Abhängigkeit von dem Geschlecht

Die von uns gefundenen um 3 ms kürzeren P100-Latenzen bei Frauen gegenüber den Männern stimmen mit den Ergebnissen mehrerer Autoren überein (Seite 19). Warum Diener & Zimmermann (1985) mit einer Anzahl von über 200 Versuchspersonen und Cohn *et al.* (1985) mit einer Anzahl von über 80 Versuchspersonen eine

Geschlechtsabhängigkeit in ihrem Normkollektiv nicht finden konnten, bleibt unklar, da sich Versuchsaufbau und Patienten nicht wesentlich von den Versuchsbedingungen anderer Autoren unterschieden. Es wäre interessant gewesen herauszufinden, ob bei einer größeren Anzahl an Versuchspersonen unser knapp nicht signifikantes Ergebnis signifikant geworden wäre.

Die Latenz in Abhängigkeit von der Karogröße

Die Latenzwerte bei einer Karogröße von $1,6^\circ$ ($96'$) waren bei unseren Messungen mit $103,3$ ms signifikant um etwa 3 ms kürzer als bei einer Karogröße von $0,4^\circ$ ($24'$).

Bei Chiappa (1997) und Kurita-Tashima *et al.* (1991) zeigen die Kurvenverläufe einen Abfall der Latenzwerte bis zu einer Karogröße von etwa $30'$ bis $40'$, worauf mit steigender Karogröße wieder ein leichter Anstieg der Latenz folgt. Bei Ristanovic & Hajdukovic (1981) fallen die Latenzwerte mit steigender Karogröße, bei Török *et al.* (1992) bleiben sie ab etwa $30'$ auf derselben Ebene. Die insgesamt wesentlich kürzeren Latenzwerte bei Török *et al.* im Vergleich zu den anderen Latenzkurven könnten mit der sehr niedrigen Anzahl von 3 Versuchspersonen zu erklären sein, die zufällig alle sehr niedrige Latenzwerte haben.

Damit sind unsere Werte zwar nicht absolut mit den Ergebnissen der anderen Autoren vergleichbar, in den relativen Verlauf der Latenzkurven lassen sich unsere Werte aber durchaus einordnen: bei Török *et al.* und Ristanovic & Hajdukovic haben die Latenzverlaufskurven bei $24'$ einen höheren Wert als bei $96'$, was unserem Ergebnis entspricht. Aber auch ein U-förmiger Kurvenverlauf wie bei Chiappa und Kurita-Tashima *et al.*, bei dem der Latenzwert von $24'$ höher ist als der bei $96'$, ist möglich.

5.3 Reproduzierbarkeit

Ein weiteres Ziel der Untersuchung war, die Reproduzierbarkeit der VEP-Messungen zu ermitteln. Als Maß für die Reproduzierbarkeit wählten wir den relativen Variationskoeffizienten, wobei sich eine hohe Reproduzierbarkeit in einem niedrigen Variationskoeffizienten ausdrückt (Seite 55).

Die Reproduzierbarkeit war bei unserer Untersuchung für die einzelnen Gruppen stark unterschiedlich, wobei der relative Variationskoeffizient der Amplitude fast zehnmal größer als der relative Variationskoeffizient der Latenz war. Deutlich wird dies auch an der mittleren Abweichung der Meßwerte (Seite 42). Sie ist doppelt so groß wie der Variationskoeffizient. Bei Erwachsenen liegt die mittlere Abweichung für eine Karogröße von $1,6^\circ$ bei 28,8% (Seite 56). Bei einem Mittelwert der Amplitude von $8,52 \mu\text{V}$ (Seite 51) liegt damit die mittlere Abweichung bei $2,45 \mu\text{V}$. Für die Latenz bei einer Karogröße von $1,6^\circ$ mit einem Variationskoeffizienten von 1,58 % (Seite 58) und einem Mittelwert von 103,2 ms (Seite 53) liegt die mittlere Abweichung bei 3,27 ms.

Auch Meienberg *et al.* (1979), Diener & Scheibler (1980) und Hammond *et al.* (1987) kamen zu dem Ergebnis, daß die Latenz unter identischen Reiz- und Registrierbedingungen teilweise sogar über längere Perioden oder in Langzeitstudien stabil bleibt, die Form des VEPs und die Amplitude jedoch größeren Schwankungen unterworfen ist.

Otto & Bach (1997) empfehlen, für den klinischen Einsatz die Reproduzierbarkeit relativ zu den pathologischen Veränderungen einzuschätzen, d.h. bei einer guten Reproduzierbarkeit Veränderungen im VEP eher pathologisch zu werten, als bei einer schlechten Reproduzierbarkeit. Hacke (1985) zeigt in seiner Untersuchung jedoch, daß unterschiedliche Vorinformationen für den Versuchsleiter die Latenzberechnung und die Interpretation des Befundes beeinflussen können.

Damit wird deutlich, daß die Reproduzierbarkeit auch stark vom Auswerter und dem Versuchsleiter abhängig ist. Eine objektive Auswertung der Ergebnisse ist damit nur bis zu einem gewissen Grad möglich.

Auch bei unseren Messungen wurden sowohl die Reproduzierbarkeit als auch andere Vorinformationen wie z.B. das Alter des Kindes und die subjektive Beurteilung der Aufmerksamkeit durch den Versuchsleiter für die Auswertung der Messungen verwendet.

5.3.1 Relativer Variationskoeffizient und Varianzanalyse zur Reproduzierbarkeit der Amplitude

Der relative Variationskoeffizient der Amplitude ist mit durchschnittlich $20,9\% \pm 16,8\%$ bei Kindern wesentlich höher als bei den Erwachsenen und den Normalpersonen. Dabei finden sich häufiger als bei den anderen Gruppen auch Ausreißer mit einem Variationskoeffizienten von über 50%, die als nicht reproduzierbar gewertet werden müssen. Die Ursache dafür läßt sich aber nicht immer zweifelsfrei klären. In einigen Fällen mag eine verminderte Aufmerksamkeit (angezeigt durch eine erhöhte Schwellenzeit) die Ursache sein (Seite 59).

Shors *et al.* (1986) untersuchten unter optimalen Bedingungen die Amplitudenvariabilität des P-VEPs bei Erwachsenen und führten dabei 10 Durchläufe von jeweils 100 Stimuli durch. Gereizt wurde monokular mit einer Mustergröße von $75' \times 45'$. Die Variabilität der einzelnen Messungen war mit einem relativen Variationskoeffizienten von 20% sehr hoch. Sie stellten fest, daß P-VEP-Ergebnisse, die auf einem einmaligen Durchlauf von 100 Stimuli beruhen, mit Vorsicht interpretiert werden sollten, da ein Unterschied in der Amplitude der normalen Amplitudenvariabilität zugerechnet werden kann und kein Hinweis auf Abnormalität sein muß. Sie empfehlen deshalb ein Minimum von 3 Messungen mit jeweils 100 Stimuli und ein Optimum von 5 Messungen. Die mittlere Amplitude lag bei $10,06 \mu\text{V}$ mit einer Standardabweichung von $1,84 \mu\text{V}$ (intrapersonell) oder $3,75 \mu\text{V}$ (interpersonell).

Auch Fagan *et al.* (1984) untersuchten die Reproduzierbarkeit von VEPs, allerdings keine transient evozierten Potentiale wie bei unseren Messungen, sondern Steady-state-VEPs und sprechen von einer Variabilität um 20%.

Otto & Bach (1997) untersuchten die Reproduzierbarkeit des Muster-ERGs und verglichen sie mit der des gleichzeitig abgeleiteten transienten Muster-VEPs. Der Variationskoeffizient des VEPs betrug dabei $14 \pm 3\%$ (doppelt soviel wie das ERG und 2 % höher als das mitgemessene Steady-state-VEP), was einem relativen Variationskoeffizienten von etwa 9,9% entspricht.

Der Median des relativen Variationskoeffizienten unserer Erwachsenengruppe kann mit 9,3% diesen Wert bestätigen. Insgesamt liegen unsere Werte des relativen Variationskoeffizienten und damit auch die Reproduzierbarkeit der Amplitude auf einem ähnlichen Niveau wie die der anderen Autoren. Somit können unsere Werte des relativen Variationskoeffizienten bei der Einschätzung der Reproduzierbarkeit von Meßergebnissen eine starke Orientierungshilfe sein. Die um fast doppelt so hohen Ergebnisse bei Kindern machen deutlich, daß eine hohe Reproduzierbarkeit bei Kindern wesentlich schwieriger zu erreichen ist als bei Erwachsenen.

5.3.2 Relativer Variationskoeffizient und Varianzanalyse zur Reproduzierbarkeit der Latenz

Die Latenz ließ sich mit einem durchschnittlichen relativen Variationskoeffizienten von 2,04% um fast das Zehnfache besser reproduzieren als die Amplitude. Die Gruppe der Kinder hatte mit einem relativen Variationskoeffizienten von 2,71% einen fast doppelt so hohen Wert wie die Erwachsenen (1,58%) oder die Normalpersonen (1,63%). Auch hier zeigt die Standardabweichung eine große Streubreite an, insgesamt bewegt sich der relative Variationskoeffizient aber in einem Bereich, bei dem im Vergleich zur Amplitude eine hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse vorliegt.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Meienberg *et al.* (1979). Sie leiteten

bei 78 Normalpersonen transiente P-VEPs über 17 Minuten ab und mittelten jeweils 64 Reize. Dabei ließ sich nur die größere positive Welle und ihre Latenz konstant reproduzieren und war nicht durch Ermüdung und Unaufmerksamkeit beeinflussbar. Meienberg *et al.* (1979) sowie auch mehrere andere Autoren (z.B. Oken *et al.*, 1987) wiesen auf eine Variabilität der Latenzen zwischen Messungen an verschiedenen Tagen hin und schlossen daraus, daß ein Variationskoeffizient von bis zu 6% zwischen beiden Augen oder zwischen verschiedenen Untersuchungsterminen nicht gleich als pathologisch betrachtet werden darf. Der mittlere Variationskoeffizient aller o.g. Autoren für die Latenzen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen wurden, betrug unter 2%. Unsere Ergebnisse haben mit einer Meßvariation von 2,04% vergleichbare Werte und liegen in jedem Fall in dem von ihnen empfohlenen Normbereich.

5.4 Patienten

Die Untersuchung von Kindern ohne Schielsymptomatik wäre wünschenswert gewesen, doch leider hatten wir nicht die Möglichkeit, Kinder ohne Schielsymptomatik in diesem Umfang messen zu können. Der Entschluß, ausschließlich Schielpatienten unserer Sehschule zu untersuchen, die zur Operation und Vor- oder Nachuntersuchung in der Klinik waren, hatte den Vorteil, genügend Kinder messen zu können. Außerdem konnte die Messung unter klinischen Routinebedingungen durchgeführt werden. Um einen Vergleich zu Meßergebnissen von erwachsenen Patienten zu haben, untersuchten wir zusätzlich erwachsene Schielpatienten. Eine Gruppe von 16 Normalpersonen diente zum Vergleich mit den erwachsenen Patienten.

5.4.1 Strabismus concomitans

Hinsichtlich aller untersuchten Faktoren zwischen der Gruppe der erwachsenen Patienten und der Gruppe der Normalpersonen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, wodurch unsere Annahme, daß die Ergebnisse monokular gemessener Schielpatienten mit den Ergebnissen monokular gemessenen Normalpersonen vergleichbar sind, bestätigt wurde. Zu diesem Ergebnis kamen auch Shea *et al.* (1987)

und Bagolini *et al.* (1988), die zeigten, daß der Unterschied einer monokularen Reizung von Schielpatienten zu einer Messung von Normalpersonen nicht signifikant ist.

Das binokulare Sehen bei Schielpatienten ist nach Day *et al.* (1988) und Norcia (1996) in der Regel aber so beeinträchtigt, daß die Amplituden bei binokularer Reizung wesentlich geringer sind als bei Normalpersonen und sich den Werten bei monokularer Reizung annähern. Daher ist eine binokulare Ableitung bei Schielpatienten zur Gewinnung von Normaldaten nicht sinnvoll.

Bei Normalpersonen ist die Amplitude bei monokular abgeleitetem VEP signifikant niedriger und die Latenz signifikant höher als bei binokularer Reizung (Knierim *et al.*, 1985; Adachi-Usami & Lehmann, 1983; Amigo *et al.*, 1978; Bagolini *et al.*, 1988; Di Summa *et al.*, 1997).

5.4.2 Weitere Auswahlkriterien

Ein wichtiger Punkt bei den Auswahlkriterien war die zu erwartende Mitarbeit der Patienten, die von den Orthoptistinnen der Sehschule der Universitäts-Augenklinik Würzburg beurteilt wurde. Kinder, die schon bei den vorherigen Untersuchungen eine schlechte Mitarbeit zeigten und bei denen eine normale VEP-Messung unmöglich erschien, nahmen nicht an der Untersuchung teil. Insgesamt wurden deshalb ca. 20 bis 30% der Kinder und ca. 5 bis 10% der Erwachsenen nicht untersucht.

Allein diese Vorauswahl macht deutlich, daß eine routinemäßige VEP-Ableitung, die einen gewissen Grad an Aufmerksamkeit voraussetzt, trotz kindgerechter Gestaltung nicht bei jedem Kind möglich ist. Limitierende Faktoren sind dabei hauptsächlich das Alter und die damit verbundene körperliche und geistige Entwicklung der Kinder. Natürlich wäre eine Messung aller Kinder ohne vorherige Beurteilung der Mitarbeit für eine Untersuchung zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit wünschenswert gewesen. Wir verzichteten jedoch darauf wegen der zusätzlichen großen Belastung der Kinder. Unsere Beobachtung, daß auch Kinder mit guter Mitarbeit eine schlechtere Reproduzierbarkeit als Erwachsene zeigen, spricht dafür, daß

die Reproduzierbarkeit bei einer Messung aller Kinder ohne vorherige Beurteilung der Mitarbeit wesentlich schlechter als bei Erwachsenen ausgefallen wäre.

5.5 Kindgerechte Gestaltung

Zur kindgerechten Gestaltung bei dieser Untersuchung trug zum einen die Bildergeschichte während des Elektrodenanlegens bei, zum anderen das Aufmerksamkeits-Spiel während der Messung. Durch die Bildergeschichte war es möglich, die Kinder so abzulenken, daß alle das Anlegen der Elektroden tolerierten und viele überhaupt nicht beachteten. Die Aufmerksamkeit wurde dadurch schon vor der Messung auf den Reizmonitor gelenkt und die Kinder konnten sich durch das Weiterklicken der Bilder mit dem dazu benötigten Drucktaster vertraut machen. Der Drucktaster war auch bei dem Aufmerksamkeits-Spiel für das Angeben der Seite (links oder rechts der Bildschirmmitte), auf der der Mond erschien, notwendig.

5.6 Aufmerksamkeits-Spiel und Schwellenzeit

In der Vergangenheit wurden schon mehrere Versuche unternommen, bei Kindern die Aufmerksamkeit auf den Bildschirm zu lenken, um eine bessere Fixation zu erreichen. So wurde von Regan (1977) während der ganzen VEP-Messung dem Schachbrett ein Zeichentrickfilm überlagert, der bei Kindern die Aufmerksamkeit auf den Bildschirm lenken soll, wobei die Amplitude kaum beeinträchtigt war. Auch Shors *et al.* (1987) kamen bei Muster-VEP-Messungen zu diesem Ergebnis. Sie zeigten, daß der Einsatz von solch einem Zeichentrickfilm ab dem Alter von drei Jahren sinnvoll ist. Er verringerte die Meßzeit und bedingte eine bessere Kooperation wodurch bessere Ergebnisse erzielt werden konnten.

Nach Rothenberger (1987) wurden dadurch aber keine wesentlichen Vorteile erreicht, weil die Fixation dennoch fluktuiert und dadurch eine Mischung von Helligkeits-, Kontrast-, und kognitiv- (durch den Filminhalt) beeinflussten Reizantworten entsteht. Skuse *et al.* (1989) prüften bei Erwachsenen, ob mit einer Reaktionsauf-

gabe die Fixation verbessert und damit auch eine geringere Variabilität der Latenz erreicht werden kann. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß die Reaktionsaufgabe zwar keinen Einfluß auf die Variabilität der Latenz hat, aber dennoch einen guten Parameter zur Beurteilung der Fixation darstellt.

Unser Versuch, mit dem Aufmerksamkeits-Spiel die Meßbedingungen zu verbessern, stellt nun eine Kombination der verschiedenen Ansatzmöglichkeiten dar, bei der sowohl die Bedenken von Rothenberger als auch die Ideen von Regan, Shors *et al.* und Skuse *et al.* berücksichtigt wurden. Wir übernahmen von Regan die Idee, den Bildschirm mit einem Reiz zu überlagern, um die Aufmerksamkeit zu verbessern. Da dieser Reiz für die Messung in jedem Fall ein zusätzlicher Störfaktor ist, versuchten wir, diesen möglichst klein zu halten, indem der Reiz nicht während der gesamten Messung, sondern nur während der kurzen Zeit von der Präsentation des Mondes bis zur Entscheidungsfindung des Patienten dem Schachbrett überlagert wurde. Zusätzlich wurden die Potentiale, die während der Überlagerung abgeleitet wurden, nicht in die Mittelung übernommen, was dem Einwand von Rothenberger Rechnung trägt. Daraus resultierte eine um die Dauer des Aufmerksamkeits-Spiels verlängerte Meßzeit.

Das Spiel wurde jedoch durchweg positiv aufgenommen, vor allem auch von den Kindern, für die es im allgemeinen ein Anreiz war, möglichst ohne Fehler zu bleiben. Weiterhin spricht für den positiven Einfluß des Aufmerksamkeits-Spiels, daß die Messungen mit Ausnahme eines vierjährigen Kindes bei allen Patienten bis zum Ende durchgeführt werden konnten. Die Anzahl der Artefakte bei der Kinder-Gruppe steigt prozentual gesehen während des zweiten Teiles der Messung, was durch eine Abnahme der Aufmerksamkeit erklärt werden könnte. Dieser Anstieg ist jedoch gering und die Reproduzierbarkeit ist bei den meisten Messungen akzeptabel, so daß die Verlängerung der Meßzeit um die Dauer des Aufmerksamkeits-Spiels durchaus gerechtfertigt erscheint.

Desweiteren entspricht das Aufmerksamkeits-Spiel nicht einer Reaktionsaufgabe wie bei Skuse *et al.* (1989), da es nicht darum geht, so schnell wie möglich son-

dern richtig zu antworten. Aufbau und Ablauf sind der einer Reaktionsaufgabe aber ähnlich und fordern die Aufmerksamkeit auf den Bildschirm. Sie stellen demnach auch bei uns einen guten Parameter zur Beurteilung der Fixation dar.

Um die Aufmerksamkeit während der Messung quantitativ bestimmen zu können, bestimmten wir die Schwelle der Darbietungszeit. Durch die auswertbaren richtigen Antworten und das Messen der Darbietungszeit konnte die Mitarbeit in einem objektiven Maß dargestellt werden. Dadurch war es uns möglich, bei entsprechend niedrigen oder sehr hohen Schwellenzeiten die Aufmerksamkeit des Patienten zu bewerten, wie z.B. bei einem fünfjährigen Jungen (Seite 60). Diese niedrigen Schwellenwerte im Bereich von wenigen Millisekunden können nur bei ständiger Fixation auf den Bildschirm erreicht werden. Eine feste Grenze zwischen guter und schlechter Aufmerksamkeit existiert nicht. Die Schwellenwerte können aber mit denen anderer Patienten verglichen werden, womit man eine qualitative Aussage über die Aufmerksamkeit treffen kann.

Um Messungen mit und ohne Aufmerksamkeits-Spiel vergleichen zu können, wäre eine zweite Messung der Patienten ohne das Aufmerksamkeits-Spiel notwendig gewesen. Da durch den klinischen Routinebetrieb vor allem die Kinder schon vor der Messung sehr beansprucht waren, hielten wir eine Vergleichsmessung ohne das Aufmerksamkeits-Spiel im Anschluß nicht für angebracht. Ein zusätzlicher Vorteil des Messens ohne Vergleichsmessung ist die Möglichkeit der Beibehaltung einheitlicher Versuchsbedingungen. Daher entschieden wir uns, die Messung lediglich mit dem Aufmerksamkeits-Spiel durchzuführen. Der Nachweis der Verbesserung der Aufmerksamkeit kann deshalb nicht erbracht werden. Wegen der meist sehr guten Mitarbeit der Kinder und den entsprechenden Ergebnissen sind wir aber der Meinung, daß das Aufmerksamkeits-Spiel die Versuchspersonen motiviert und die Fixation während der Messung verbessert.

5.6.1 Die Schwellenzeit im Gruppenvergleich

9 von 23 Kindern im Alter von 4 - 6 Jahren konnten die Aufgabe des Aufmerksamkeits-Spiels nicht lösen. Ursache dafür waren Schwierigkeiten in der schnellen Seitenunterscheidung, die in diesem Altersbereich noch Probleme bereiten kann. Eine Bestimmung der Schwellenzeit und somit eine qualitative Aussage über die Aufmerksamkeit konnte bei diesen Kindern nicht gemacht werden. Da die Kinder aber trotzdem den Drucktaster betätigten und die Aufmerksamkeit auf dem Bildschirm lag, war eine subjektive Beurteilung der Aufmerksamkeit durch den Versuchsleiter dennoch möglich. Die Aufmerksamkeit kann nach Chiappa (1997) alleine schon dadurch, daß die Versuchsperson weiß, daß sie durch den Versuchsleiter beobachtet wird, verbessert werden. Nach unseren Erfahrungen ist das auch bei Kindern der Fall.

Vergleicht man die Schwellenwerte der Kinder mit denen der Erwachsenen, so stellt man fest, daß die Schwellenwerte der Kinder signifikant höher als die der Erwachsenen sind. Der absolute Wert des Medians von 28 ms liegt aber immer noch in einem Bereich, bei dem es unmöglich ist, Augenbewegungen vom Bildschirmrand zur Bildschirmmitte zu machen. Daraus folgt, daß auch bei Kindern die Schwellenzeit als Maß für die Aufmerksamkeit verwendet werden kann. Die deutlich höheren Mittelwerte bei Kindern können Ausdruck einer verminderten Aufmerksamkeit sein, sind aber auch stark durch die 5 Ausreißer über 100 ms beeinflusst. Die große Streubreite bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen zeigt die große Variabilität der Aufmerksamkeit bei Kindern und macht die Notwendigkeit einer Kontrolle der Aufmerksamkeit besonders deutlich. Bei Kindern ab 6 Jahren ist darum die Beurteilung der Aufmerksamkeit ein geeignetes Mittel, um die Qualität der Mitarbeit einzuschätzen. Im Einzelfall kann es sogar bei jüngeren Kindern zwischen 4 und 6 Jahren eingesetzt werden.

5.6.2 Schwellenzeit und Reproduzierbarkeit

Unsere Ergebnisse zeigten eine gering signifikante Korrelation der Schwellenzeit als Maß für die Aufmerksamkeit mit der Reproduzierbarkeit der Amplitude, wobei sich bei einer Zunahme der Schwellenzeit eine Abnahme der Reproduzierbarkeit der Amplitude fand. Die Schwellenzeit übt nur einen kleinen Einfluß auf die Reproduzierbarkeit aus, da sich auch bei niedrigen Schwellenzeiten Versuchspersonen mit einer schlechten Reproduzierbarkeit der Amplitude fanden und die Korrelation nur gering signifikant war. Die Reproduzierbarkeit der Latenz war nicht mit der Schwellenzeit korreliert.

Zahlreiche Autoren betonen die Abhängigkeit des VEPs von der Aufmerksamkeit. Lowitzsch (1993) und Altenmüller *et al.* (1996) konstatierten, daß ein Nachlassen der Aufmerksamkeit zu schlechterer Fixation und eventuell zur Defokussierung führen kann, wodurch Amplitudenminderungen entstehen können. Unser Ergebnis unterstützt diese Beobachtungen, da eine Amplitudenminderung einen Einfluß auf die Reproduzierbarkeit der Amplitude ausübt. Eine schlechtere Reproduzierbarkeit kann durch eine verminderte Amplitude in einer der Messungen verursacht sein.

Kapitel 6

Zusammenfassung

Das Messen visuell evozierter Potentiale (VEP) stellt eine objektive und nichtinvasive Methode zur Prüfung des visuellen Systems dar. Das VEP ist eine Summe aus Einzelantworten kortikaler Aktivität, die durch repetitive visuelle Reize hervorgerufen und transkranial von der Kopfhaut abgeleitet werden. Zur Messung von visuell evozierten Potentialen ist eine gute Aufmerksamkeit während der Messung notwendig, die jedoch vor allem bei Kindern nicht immer gewährleistet ist.

Unser Ziel war es, unter standardisierten Meßbedingungen im klinischen Routinebetrieb eine kindgerechte Meßmethode zu entwickeln, die eine Verbesserung der Aufmerksamkeit ermöglicht. Gleichzeitig sollte die Kontrolle der Aufmerksamkeit verbessert werden. Zusätzlich prüften wir die Meßergebnisse auf ihre Reproduzierbarkeit und untersuchten, ob das VEP bei Kindern unter klinischen Routinebedingungen in unserem Labor eingesetzt werden kann.

Wir entwarfen dazu eine Bildergeschichte, die zur Ablenkung während der Meßvorbereitungen dient und die Kinder auf die Meßbedingungen einstimmt. Zusätzlich entwickelten wir ein sog. Aufmerksamkeits-Spiel, das eine gute Fixation auf den Bildschirm erfordert. Die Schwierigkeit der dabei zu lösenden Aufgaben wurde adaptiv angepaßt. Die bei der Aufgabe berechenbare Schwellenzeit war ein Maß zur Beurteilung der Aufmerksamkeit.

Die an der Untersuchung teilnehmenden Schielpatienten unserer Sehschule wurden in eine Kindergruppe und eine Erwachsenenengruppe eingeteilt. Eine Gruppe von Normalpersonen diente als Vergleichsgruppe zu den erwachsenen Patienten. Abgeleitet wurde ein bipolares VEP nach dem Standard der ISCEV.

Wir stellten folgendes fest:

- Die Auswertung der absoluten Werte von Amplitude und Latenz entsprachen den in der Literatur beschriebenen Werten.
- Bei der monokularen Ableitung des Muster-VEPs entsprechen die Meßergebnisse der Schielpatienten denen der Normalpersonen.
- Zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse werteten wir den relativen Variationskoeffizienten aus, der bei guter Reproduzierbarkeit kleine Werte annimmt und bei schlechter Reproduzierbarkeit steigt.
 - Der relative Variationskoeffizient für die Latenz lag fast um das Zehnfache niedriger als der relative Variationskoeffizient der Amplitude.
 - Bei Kindern war der relative Variationskoeffizient doppelt so groß wie bei Normalpersonen. Die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse war demnach nur halb so gut. Der Variationskoeffizient der Erwachsenen lag etwas höher als bei den Normalpersonen.
- Das Aufmerksamkeits-Spiel konnte von fast allen Kindern ab 6 Jahren gelöst werden. Die kindgerechte Gestaltung der standardisierten Versuchsbedingungen mit der Bildergeschichte und dem Aufmerksamkeits-Spiel ermöglicht deshalb den Einsatz der Muster-VEP-Messung im klinischen Routinebetrieb für Kinder ab 6 Jahren. In Einzelfällen können auch jüngere Kinder gemessen werden.

- Die Schwellenzeit war bei Kindern im Mittel wesentlich höher als bei Erwachsenen und Normalpersonen, d.h. die Aufmerksamkeit war bei ihnen wesentlich schlechter. Die Reproduzierbarkeit der Amplitude nahm mit zunehmender Schwellenzeit ab, die Reproduzierbarkeit der Latenz war unabhängig von der Schwellenzeit.

Aus diesen Ergebnissen läßt sich zusammenfassend sagen, daß standardisierte VEP-Messungen unter klinischen Routinebedingungen durch die kindgerechte Gestaltung der Untersuchungsbedingungen auch bei Kindern ab 6 Jahren durchzuführen sind. Die Beurteilung der Aufmerksamkeit konnte durch das Aufmerksamkeits-,Spiel‘ verbessert werden. Dennoch bleibt die Ableitung z.B. vom Muster-VEP vor allem bei Kindern unter 4 Jahren weiter problematisch. Das Spiel könnte aber durch eine Abänderung der Aufgabe in „Drücke eine Taste, wenn ein Reiz erscheint“ eventuell auch von diesen Kindern gelöst werden und deren Aufmerksamkeit verbessern.

Da der Einsatz des Muster-VEPs in der klinischen Routinediagnostik zur funktionellen Untersuchung der Sehbahn eine bedeutende Rolle spielt, ist die Verbesserung der Aufmerksamkeit und der Aussagekraft der Messungen bei Kindern von großer Wichtigkeit. Damit VEP-Messungen bei klinischen Fragestellungen wie z.B. einer Amblyopie oder zur Sehschärfenbestimmung auch bei Kindern unter 6 Jahren routinemäßig eingesetzt werden können, sollte eine weitere Entwicklung der kindgerechten Gestaltung und Diagnostik angestrebt werden.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Erklärung der Nomenklatur an einem Beispiel:	10
2.2	Amplituden- und Latenzwerte für unterschiedliche Karogrößen:	14
2.3	Elektrodenposition von lateral:	18
2.4	Elektrodenposition von frontal:	18
2.5	Elektrodenposition von oben:	18
2.6	Die Sehbahn:	28
3.1	Gruppeneinteilung der Versuchspersonen	32
3.2	Altersverteilung bei Kindern:	33
3.3	Altersverteilung bei Erwachsenen:	33
3.4	Altersverteilung bei Normalpersonen:	33
3.5	Blockschaltprogramm für VEP-Messungen:	35
3.6	Ablauf des Aufmerksamkeits-,Spiels‘	38
4.1	VEP-Beispiel 1:	45
4.2	VEP-Beispiel 2:	46
4.3	VEP-Beispiel 3:	48
4.4	Die Amplitude in Abhängigkeit vom Geschlecht (2):	50
4.5	Amplitudenvergleich der Gruppen bei verschiedenen Karogrößen: . . .	52
4.6	Vergleich der Latenzwerte bei unterschiedlicher Karogröße (2):	53
4.7	Die Latenz aufgeteilt nach dem Geschlecht (2):	54
4.8	Der relative Variationskoeffizient der Amplitude (2):	56
4.9	Der relative Variationskoeffizient der Latenz bei den verschiedenen Gruppen (2):	58

4.10 Das Herantasten an die Schwelle der Darbietungszeit bei einem 5-jährigen Kind	60
4.11 Die Schwellenzeit der verschiedenen Gruppen (3):	63
4.12 Der Variationskoeffizient der Amplitude in Abhängigkeit von der Schwellenzeit:	64

Tabellenverzeichnis

3.1	Gruppenverteilung der Schielpatienten	30
3.2	Geschlechtsverteilung der Schielpatienten	30
3.3	Geschlechtsverteilung der einzelnen Gruppen	34
4.1	VEP-Beispiel 1	44
4.2	VEP-Beispiel 2	46
4.3	VEP-Beispiel 3	47
4.4	Varianzanalyse der Amplitude	49
4.5	Die Amplitude in Abhängigkeit vom Geschlecht (1):	50
4.6	Amplitude in Abhängigkeit von Gruppe und Karogröße	51
4.7	Die Varianzanalyse der Latenz	52
4.8	Vergleich der Latenzwerte bei unterschiedlicher Karogröße (1):	53
4.9	Die Latenz aufgeteilt nach dem Geschlecht (1)	54
4.10	Der relative Variationskoeffizient der Amplitude (1):	56
4.11	Varianzanalyse zur Reproduzierbarkeit der Amplitude	57
4.12	Der relative Variationskoeffizient der Latenz bei den verschiedenen Gruppen (1)	58
4.13	Varianzanalyse zur Reproduzierbarkeit der Latenz	59
4.14	Die Schwellenzeit im Gruppenvergleich (1)	62
4.15	Die Schwellenzeit im Gruppenvergleich (2)	63

Literaturverzeichnis

- Abramov, I., Gordon, J., Hendrickson, A., Hainline, L., Dobson, V. & LaBoissiere, E. (1982). The retina of the newborn human infant. *Science*, **217**, 265–267.
- Adachi-Usami, E. & Lehmann, D. (1983). Monocular and binocular evoked average potential field topography: upper and lower hemiretinal stimuli. *Exp. Brain. Res.*, **50**, 341–346.
- Adrian, E. & Matthews, B. (1934). The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man. *Brain*, **57**, 355–385.
- Allison, T. (1987). Developmental and aging changes in human evoked potentials. In C. Barber, ed., *Evoked Potentials*, chapter 6, 72–90. Butterworths, Boston.
- Allison, T., Wood, C. & Goff, W. (1983). Brain stem auditory, pattern-reversal visual, and short latency somatosensory evoked potentials: latencies in relation to age, sex, and brain and body size. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **55**, 619–636.
- Altenmüller, E., Ruether, K. & Dichgans, J. (1996). Visuell evozierte Potentiale (VEP) und Elektretinogramm (ERG). In M. Stöhr, J. Dichgans, U. Buettner, C. Hess & E. Altenmüller, eds., *Evozierte Potentiale*, chapter 3, 289–409. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- Amigo, G., Fiorentini, A., Pirchio, M. & Spinelli, D. (1978). Binocular vision tested with visual evoked potentials in children and infants. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **17**, 910–915.

- Anastasi, M., Lodato, G. & Cillino, S. (1987). VECs and optic disc damage in diabetes. *Doc. Ophthalmol.*, **66**, 331–336.
- Armington, J. (1974). *The electroretinogram*. Academic Press, New York.
- Asselman, P., Chadwick, W. & Marsden, C. (1975). Visual evoked responses in the diagnosis and management of patients suspected of multiple sclerosis. *Brain*, **98**, 261–282.
- Bach, M., Hawlina, M., Holder, G., Marmor, M., Meigen, T., Miyake, V. & Miyake, Y. (2000). Standard for basic pattern electroretinography. *Doc. Ophthalmol.*, **99**, in press.
- Bach, M., Waltenspiel, S., Bühler, B. & Röver, J. (1985). Sehbahndiagnostik mit simultaner Registrierung der retinalen und kortikalen Musterpotentiale. *Fortschr. Ophthalmol.*, **82**, 398–401.
- Bagolini, B., Porciatti, V. & Falsini, B. (1988). Binocular interaction and steady-state visual evoked potentials. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, **226**, 401–406.
- Barnet, A., Friedmann, S., Weiss, I., Ohlrich, E., Shanks, B. & Lodge, A. (1980). VEP development in infancy and early childhood. A longitudinal study. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **49**, 476–489.
- Bartl, G., van Lith, G. & van Marle, G. (1978). Cortical potentials evoked by a TV pattern reversal stimulus with varying check size and stimulus field. *Br. J. Ophthalmol.*, **62**, 216–219.
- Birch, E. & Stager, D. (1985). Monocular acuity and stereopsis in infantile esotropia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **26**, 1624–1630.
- Bland, J. & Altman, D. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, **1**, 307–310.

- Bobak, P., Bodis-Wollner, I. & Guillory, S. (1987). The effect of blur and contrast on VEP latency: comparison between check and sinusoidal and grating patterns. *Encephalograph. Clin. Neurophys.*, **68**, 247–255.
- Brigell, M., Bach, M., Barber, C., Kawasaki, K. & Kooijman, A. (1998). Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. *Doc. Ophthalmol.*, **95**, 1–14.
- Bumgartner, J. & Epstein, C. (1982). Voluntary alteration of visual evoked potentials. *Ann. Neurol.*, **12**, 475–478.
- Camacho, L., Wenzel, W. & Aschoff, J. (1981). Clinical applications of visual evoked potentials for detection of chiasmal and postchiasmal lesions (authors translation). *Arch. Psychiatr. Nervenkr.*, **230**, 243–256.
- Caton, R. (1875). The electric currents of the brain. *Br. Med. J.*, **II**, 278.
- Caton, R. (1877). Researches on electrical phenomena of cerebral grey matter. *Tr. Int. Med. Congr. Sect.*, **VIII**, 246–249.
- Celesia, G., Kaufman, D. & Cone, S. (1987). Effect of age and sex on pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **68**, 161–171.
- Chiappa, K. (1997). Pattern- shift visual evoked potentials: methodology. In K. Chiappa, ed., *Evoked potentials in clinical medicine*, chapter 2, 31–146. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.
- Ciganek, M. (1958). Potentiels corticaux chez l’homme, évoqués par les stimuli photiques. *Rev. Neurol.*, **99**, 194–196.
- Cohn, N., Dustman, R. & Shearer, D. (1985). The effect of age, sex and interstimulus interval on augmenting and reducing of occipital VEPs. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **62**, 177–183.
- Collins, D., Carroll, W., Black, J. & Walsh, M. (1979). Effect of refractive error on the visual evoked response. *Br. Med. J.*, **1**, 231–232.

- Creutzfeldt, O. & Kuhnt, U. (1973). Electrophysiology and topographical distribution of visual evoked potentials in animals. In R. Jung, ed., *Central processing of visual information*, chapter 27, 595–637. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- Curcio, C. & Allen, K. (1990). Topography of ganglion cells in human retina. *J. Comp. Neurol.*, **300**, 5–25.
- Dawson, G. (1954). A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **6**, 65–84.
- Day, S., Orel-Bixler, D. & Norcia, A. (1988). Abnormal acuity development in infantile esotropia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **29**, 327–329.
- Di Summa, A., Polo, A., Tinazzi, M., Zanette, G., Bertolasi, L., Bongiovanni, L. & Fiaschi, A. (1997). Binocular interaction in normal vision studied by pattern-reversal visual evoked potential (pr-veps). *Ital. J. Neurol. Sci.*, **18**, 81–86.
- Diener, H. & Scheibler, H. (1980). Follow-up studies of visual potentials in multiple sclerosis evoked by checkerboard and foveal stimulation. *Encephalograph. Clin. Neurophys.*, **49**, 490–496.
- Diener, H. & Zimmermann, C. (1985). Visuell evozierte Potentiale: methodologische Probleme - Variation der Reizparameter. *EEG-EMG Z. Elektroenzephalogr. Verwandte Geb.*, **16**, 155–157.
- Ederer, F. (1973). Shall we count numbers of eyes or numbers of subjects. *Arch. Ophthalmol.*, **89**, 1–2.
- Emmerson-Hannover, R., Shearer, D., Creel, D. & Dustman, R. (1994). Pattern reversal evoked potentials: gender differences and age-related changes in amplitude and latency. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **92**, 93–101.
- Ermolaev, R. & Kleinman, D. (1983). The effect of background illumination on pattern onset visual evoked potentials. *Encephalograph. Clin. Neurophys.*, **55**, 546–556.

- Fagan, J., Allen, R. & Yolton, R. (1984). Factors contributing to amplitude variability of steady-state visual evoked response. *Am. J. Optom. Physiol. Optics*, **61**, 453–464.
- Fechner, G. (1860). *Elemente der Psychophysik*. Breitzkopf und Härtel, Leipzig.
- Fulton, A., Hartmann, E. & Hansen, R. (1989). Electrophysiologic testing techniques for children. *Doc. Ophthalmol.*, **71**, 341–354.
- Guthkelch, A., Bursick, D. & Scwabassi, R. (1987). The relationship of the latency of the visual P100 to gender and head size. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **68**, 219–222.
- Hacke, W. (1985). Visuell evozierte Potentiale unter testtheoretischen Aspekten. *EEG-EMG Z. Elektroenzephalogr. Verwandte Geb.*, **16**, 158–161.
- Halliday, A. (1993). *Evoked potentials in clinical testing*. Churchill, London.
- Halliday, A. & McDonald, W. (1981). Visual evoked potentials. In E. Stalberg & R. Young, eds., *Neurology I: Clinical neurophysiology*, 228–258. Butterworths, London.
- Hammond, S., MacCallum, S., Yiannikas, C., Walsh, J. & McLeod, J. (1987). Variability on serial testing of pattern reversal visual evoked potential latencies from full-field, half-field and foveal stimulation in control subjects. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **66**, 401–408.
- Harden, A., Picton-Robinson, N., Bradshaw, K. & Pampiglione, G. (1980). Ten years' experience of ERG/VEP/EEG studies on visual disorders in pediatrics. In C. Barber, ed., *Evoked potentials: proceedings of an International Evoked Potentials Symposium*, 55–74. MTP-press, Lancaster.
- Harding, G., Odom, J., Spileers, W. & Spekreijse, H. (1996). Standard for visual evoked potentials. *Vision Res.*, **36**, 3567–3572.
- Harter, M. & White, C. (1968). Effects of contour sharpness and check-size on visually evoked cortical potentials. *Vision Res.*, **8**, 701–711.

- Hawkes, C. & Stow, B. (1981). Pupil size and the pattern evoked visual response. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*, **44**, 90–91.
- Hietaharju, A., Yli-Kerttula, U., Hakkinen, V. & Frey, H. (1990). Nervous system manifestations in Sjogren's Syndrome. *Acta. Neurol. Scand.*, **81**, 144–152.
- Holmgren, F. (1865-1866). En method att objectivera effectenaf ljusintyck pa retina. *Upsala Lakareforenings Forhandlingar*, **1**, 177–191.
- Hood, D., Greenstein, V., Frishman, L., Holopigian, K., Viswanathan, S., Seiple, W., Ahmed, J. & Robson, J. (1999). Identifying inner retinal contributions to the human multifocal ERG. *Vision Res.*, **39**, 2285–2291.
- Hood, D., Greenstein, V., Holopigian, K., Bauer, R., Firoz, B., Liebmann, J., Odel, J. & Rich, R. (2000). An attempt to detect glaucomatous damage to the inner retina with the multifocal ERG. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **41**, 1570–1579.
- Hrbeck, A., Iversen, K. & Olsson, T. (1982). Evaluation of cerebral function in newborn infants with fetal growth retardation. In J. Courjon, F. Manguiere & M. Revol, eds., *Clinical applications of evoked potentials in neurology*, 89–95. Raven Press, New York.
- Ikeda, H. (1980). Visual acuity, its development and amblyopia. *J. R. Soc. Med.*, **73**, 546–555.
- Jabbari, B., Maitland, C., Morris, L., Morales, J. & Gunderson, C. (1985). The value of visual evoked potential as a screening test in neurofibromatosis. *Arch. Neurol.*, **42**, 1072–1074.
- Jandeck, C., Kellner, U., Kraus, H. & Foerster, M. (1997). Elektrophysiologische Untersuchungen entsprechend den ISCEV-Standards bei Kindern unter 10 Jahren. *Ophthalmologe*, **94**, 796–800.
- Jeffreys, D. & Axford, J. (1972). Source locations of pattern-specific components of human visual evoked potentials. *Exp. Brain. Res.*, **16**, 1–40.

- Kjaer, M. (1980). Visual evoked potentials in normal subjects and patients with multiple sclerosis. *Acta neurol. scandinav.*, **62**, 1–13.
- Knierim, A., Emser, W. & Schirmrigk, K. (1985). Latenzunterschiede der visuell evozierten Potentiale bei binokularer und monokularer Schachbrettstimulation sowie Alters- und Geschlechtsabhängigkeit. *EEG-EMG Z. Elektroenzephalogr. Verwandte Geb.*, **16**, 212–214.
- Kurita-Tashima, S., Tobimatsu, S., Nakayama-Hiromatsu, M. & Kato, M. (1991). Effect of check size on the pattern reversal visual evoked potential. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **80**, 161–166.
- La Marche, J., Dobson, W., Cohn, N. & Dustman, R. (1986). Amplitudes of visually evoked potentials to patterned stimuli: age and sex comparisons. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **65**, 81–85.
- Leipert, K. & Gottlob, I. (1987). Muster-Elektroretinogramm: Einfluß von Pupillenweite und Akkomodation. *Fortschr. Ophthalmol.*, **84**, 104–108.
- Levi, M. & Harwerth, S. (1978). A sensory mechanism for amblyopia: electrophysiological studies. *Am. J. Optom. Physiol. Optics*, **55**, 163–171.
- Lowitzsch, K. (1993). Visuell evozierte Potentiale (VEP). In K. Lowitzsch, ed., *Evozierte Potentiale bei Erwachsenen und Kindern*, chapter 2, 16–123. Thieme-Verlag, Stuttgart.
- Lowitzsch, K., Kempkes, K. & Rochel, M. (1982). VEP to pattern reversal and flash stimulation in children. In A. Rothenberger, ed., *Event related potentials in children*, 161–166. Elsevier Biomedical Press, Amsterdam.
- Magoon, E. & Robb, R. (1981). Development of myelin in human optic nerve and tract. A light and electron microscop study. *Arch. Ophthalmol.*, **99**, 655–659.
- Maier, J., Dagnelie, G., Spekreijse, H. & van Dijk, B. (1987). Principal components analysis for source localization of VEPs in man. *Vision Res.*, **27**, 165–177.

- Marmor, M. & Zrenner, E. (1993). Standard for clinical electro-oculography. *Doc. Ophthalmol.*, **85**, 115–124.
- Marmor, M. & Zrenner, E. (1995). Standard for clinical electroretinography (1994 update). *Doc. Ophthalmol.*, **89**, 199–210.
- Meienberg, O., Kutak, L., Smolenski, C. & Ludin, H. (1979). Pattern reversal evoked cortical responses in normals. *J. Neurol.*, **222**, 81–93.
- Meredith, J. & Celesia, G. (1982). Pattern reversal visual evoked potentials and retinal eccentricity. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **53**, 243–253.
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J. & van Huijzen, C. (1980). *Das Zentralnervensystem des Menschen*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio.
- Norcia, A. (1996). Abnormal motion processing and binocularity: infantile esotropia as a model system for effects of early interruptions of binokularity. *Eye*, **10**, 259–265.
- Norcia, A. & Tyler, C. (1985). Spatial frequency sweep VEP: visual acuity during the first year of life. *Vision Res.*, **25**, 1399–1408.
- Oken, B., Chiappa, K. & Gill, E. (1987). Normal temporal variability of the P100. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **68**, 153–156.
- Ossenblok, P. & Spekreijse, H. (1991). The extrastriate generators of the EP to checkerboard onset. A source localization approach. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **80**, 181–193.
- Otto, T. & Bach, M. (1997). Reproduzierbarkeit des Musterelektroretinogramms. *Ophthalmologe*, **94**, 217–221.
- Palmowski, A., Sutter, E., Bearnse, M. & Fung, W. (1999). Multifokales Elektroretinogramm (MF-ERG) in der Diagnostik von Makulaveränderungen. *Ophthalmologe*, **96**, 166–173.

- Pastrnakova, I. & Peregrin, J. (1977). The intensity-dependent changes of the visual evoked responses in man to patterned and blank stimulation. *Pflügers-Arch.*, **370**, 195–199.
- Penne, A., Sargentini, A. & Macellari, V. (1982). Clinical applications of EOG, ERG and VEP in pediatric ophthalmology. In G. Chiarenza & D. Papakostopoulos, eds., *Clinical application of cerebral evoked potentials in pediatric medicine*, 61–113. International conference on clinical application of cerebral evoked potentials in pediatric neurology, Excerpta Medica, Amsterdam.
- Petersen, J., Tondrow, H. & Oppel, E. (1984). Reliability of objective determination of VEP vision in diseases of the anterior eye segment, retina and optic nerve. *Fortschr. Ophthalmol.*, **81**, 476–479.
- Regan, D. (1977). Rapid methods for refracting the eye and for assessing visual acuity in amblyopia, using steady-state visual evoked potentials. In J. E. Desmedt, ed., *Visual evoked potentials in man: new developments*, chapter 24, 418–427. Clarendon Press, Oxford.
- Regan, D. (1989). *Human brain electrophysiology - evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine*. Elsevier, New York, Amsterdam, London.
- Regan, D. & Richards, W. (1973). Brightness contrast and evoked potentials. *J. Opt. Soc. Am.*, **63**, 606–611.
- Ristanovic, D. & Hajdukovic, R. (1981). Effects of spatially structured stimulus fields on pattern reversal visual evoked potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **51**, 599–610.
- Rothenberger, A. (1987). *EEG und evozierte Potentiale im Kindes- und Jugendalter*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio.
- Röver, J. & Berndt, K. (1977). Die Änderung der Amplitude des visuell evozierten Potentials bei unterschiedlichen Rechteckreizen. *Albrecht Von Gräfes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.*, **202**, 187–195.

- Röver, J., Schäuble, G. & Fuchs, G. (1980). Non-visual influence on clinically applied vep. In C. Barber, ed., *Evoked potentials: proceedings of an International Evoked Potentials Symposium*, 183–189. MTP-press, Lancaster.
- Sachs, L. (1993). *Statistische Methoden*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 7th edition.
- Shea, S., Aslin, R. & McCulloch, D. (1987). Binocular VEP summation in infants and adults with abnormal binocular histories. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **28**, 356–365.
- Shors, T., Ary, J., Eriksen, J. & Wright, K. (1986). P100 amplitude variability of the pattern visual evoked potential. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **65**, 316–319.
- Shors, T., Eriksen, K. & Wright, K. (1987). Superimposition of a cartoon program as an aid in recording pattern visual evoked potentials in children. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*, **24**, 224–227.
- Sireteanu, R., Rentschler, I., Kelerer, R. & Boergen, K. (1984). Entwicklung der peripheren Sehschärfe beim Säugling. *Fortschr. Ophthalmol.*, **81**, 483–486.
- Skuse, N., Burke, D. & Colebatch, J. (1989). Maintenance of visual fixation using a reaction-time task. *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.*, **12**, 155–159.
- Sokol, S. & Bloom, B. (1973). Visually evoked cortical responses of amblyopes to a spatially alternating stimulus. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **12**, 936–939.
- Sokol, S., Moskowitz, A., McCormack, G. & Augliere, R. (1988). Infant grating acuity is temporally tuned. *Vision Res.*, **28**, 1357–1366.
- Spekreijse, H. & Apkarian, P. (1986). The use of a system analysis approach to electrodiagnostic (ERG and VEP) assessment. *Vision Res.*, **26**, 195–219.
- Srebro, R. (1984). Visually evoked potentials in eccentrically and centrally fixing amblyopes. *Br. J. Ophthalmol.*, **68**, 468–471.

- Stevens, J., Berman, J., Schmeisser, E. & Baker, R. (1994). Dichoptic luminance beat visual evoked potentials in the assessment of binocularity in children. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*, **31**, 368–373.
- Stockard, J., Hughes, J. & Sharbrough, F. (1979). Visual evoked potentials to electronic pattern reversal: latency variations with gender, age and technical factors. *Am. J. EEG Technol.*, **19**, 171–204.
- Strasburger, H., Remky, A., Murray, I., Hadjizenonos, C. & Rentschler, I. (1996). Objective measurement of contrast sensitivity and visual acuity with the steady state visual evoked potential. *German J. Ophthalmol.*, **5**, 42–52.
- Sutija, V., Ficarra, A., Paley, R., Zhang, H., Solan, H. & Wurst, S. (1990). Age and binocular advantage: A VEP assessment [published erratum appears in *optom-vis-sci*.1990 apr;67[4]:290]. *Optom. Vis. Sci.*, **67**, 111–116.
- Taylor, M. & McCulloch, D. (1992). Visual evoked potentials in infants and children. *J. Clin. Neurophysiol.*, **9**, 357–372.
- Taylor, M., Menzies, R., MacMillan, L. & Whyte, H. (1987). VEPs in normal full-term and premature neonates: longitudinal versus cross-sectional data. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **68**, 20–27.
- Török, B., Meyer, M. & Wildberger, H. (1992). The influence of pattern size on amplitude, latency and wave form of retinal and cortical potentials elicited by checkerboard pattern reversal and stimulus onset-offset. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **84**, 13–19.
- Treutwein, B. (1995). Adaptive psychophysical procedures. *Vision Res.*, **35**, 2503–2522.
- Uren, S., Stewart, P. & Crosby, P. (1979). Subject cooperation and the visual evoked response. *Invest. Ophthalmol. Visual. Sci.*, **18**, 648–652.
- Watts, M., Good, P. & O’Neill, E. (1989). The flash stimulated VEP in the diagnosis of glaucoma. *Eye*, **3**, 732–737.

- Wenzel, D. (1984). *Visuell evozierte Potentiale durch Musterreizung beim Kind. Klinische Anwendung bei Läsionen der afferenten Sehbahn*. Enke, Stuttgart.
- Yekta, A., Pickwell, L. & Jenkins, T. (1989). Binocular vision, age and symptoms. *Ophthalmic Physiol. Opt.*, **9**, 115–120.
- Yiannikas, C. & Walsh, J. (1983). The variation of the pattern shift visual evoked response with the size of the stimulus field. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **55**, 427–435.
- York, D., Pulliam, M., Rosenfeld, J. & Watts, C. (1981). Relationship between visual evoked potentials and intracranial pressure. *J. Neurosurg.*, **55**, 909–916.
- Zrenner, E., Bach, M., Dannheim, F., Foerster, M., Kellner, U., Kolling, G., Krastel, H., Rasso, B., Schiefer, U. & Weber, J. (1997). Empfehlungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. *Ophthalmologe*, **94**, 836–862.

Danksagung

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. Thomas Meigen, der für die Betreuung der Arbeit viel Zeit investierte und mir immer Geduld und gute Ideen bei Fragen und Problemen entgegenbrachte. Es hat Spaß gemacht, bei ihm in einer persönlichen und motivierenden Atmosphäre zu arbeiten.

Herrn Prof. Dr. med. W.D. Schäfer danke ich für die Überlassung des Themas.

Für die Übernahme des Korreferates möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. H.-M. Straßburg bedanken.

Den Orthoptistinnen der Sehschule der Universitäts-Augenklinik und insbesondere Frau Heike Kupfernagel danke ich für die gute Zusammenarbeit und Organisation bei der Patientenauswahl.

Frau Körner danke ich für alle Hilfe beim Koordinieren und Durchführen der Messungen.

Für das Mittragen und die Unterstützung in jeder Hinsicht während dieser Arbeit möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Frau Barbara bedanken.

Ganz besonderen Dank möchte ich schließlich allen Versuchspersonen aussprechen, die sich für die Messungen zur Verfügung gestellt haben.

Lebenslauf

Name, Vorname: Mock, Tobias
Geburtsdatum: 18.06.1973 in Heilbronn
Familienstand: verheiratet

Schulbildung:

09/1979 - 07/1983 Grundschole in Löwenstein
09/1983 - 05/1992 Justinus-Kerner-Gymnasium in Weinsberg

Zivildienst:

08/1992 - 10/1993 Rettungsdienst Deutsches Rotes Kreuz Schwäbisch Hall
06/1993 zusätzlich freiwilliger Abschluß der Ausbildung zum Rettungssanitäter

Praxiserfahrung:

11/1993 - 03/1994 Rettungssanitäter Malteser Hilfsdienst Würzburg

Hochschulbildung:

04/1994 - 11/2000 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Examina:

03/1996 Ärztliche Vorprüfung
03/1997 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09/1999 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/2000 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Berufspraxis:

seit 12/2000 Tätigkeit als Arzt im Praktikum; Chirurgische Abteilung der Missionsärztlichen Klinik

Würzburg, den 26.02.2001