

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Univ.-Professor Dr. med. J. Hillenkamp

**Objektive Visusbestimmung mittels Visuell Evozierter
Potentiale: Einfluss von Elektrodenanordnung, Oberwelle und
Reizmuster**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Elisabeth Stapor
aus Hindenburg (Polen)

Würzburg, Dezember 2014

Referent: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Th. Meigen
Ko-Referent: Prof. Dr. med. T. Klink
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 18. September 2015

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.2	Elektrophysiologie in der Ophthalmologie	2
1.3	Elektrophysiologische Untersuchungsmethoden	3
1.4	Theoretische Grundlagen des VEPs	4
1.4.1	Entstehung und Isolierung evozierter Potentiale	4
1.4.2	Analyse und Nomenklatur	6
1.4.3	Variationen des VEPs	7
1.4.4	Einflussfaktoren	12
1.5	Klinischer Einsatz des VEPs	15
1.6	Objektive Visusbestimmung mittels VEP	17
1.6.1	Definition des Visus	17
1.6.2	Visus-VEP	18
1.6.3	Spezielle Auswertungsmethoden	24
2	Methoden	28
2.1	Versuchspersonen	28
2.2	Reizmuster	28
2.2.1	Pattern-onset-Reiz	28
2.2.2	Pattern-reversal-Reiz	30
2.3	Messsystem	30
2.3.1	Monitor	30
2.3.2	Elektroden	31
2.3.3	Verstärker und Filter	33
2.3.4	Rechner und Messprogramm	33
2.4	Versuchsablauf	34
2.4.1	Standard-VEP-Messung	35
2.4.2	Hauptexperiment	35
2.5	Auswertung der Daten	37
2.5.1	Fourier-Analyse	37
2.5.2	Laplacian-Anordnung	37
2.5.3	Einbeziehen der Oberwelle	38
2.5.4	Erstellen der Tuning-Kurven	38
2.5.5	Bestimmung der Grenzfrequenz	39
2.6	Statistik	43
2.7	Auswertung einer Tuning-Kurve als Beispiel	43
2.8	Nachexperiment	44

3	Ergebnisse	48
3.1	Ergebnisse der Pattern-reversal-Messungen	48
3.1.1	Grenzortsfrequenz	48
3.1.2	Amplitude	49
3.1.3	Signal-Rausch-Verhältnis	51
3.1.4	Anzahl der signifikanten Datenpunkte	54
3.2	Ergebnisse der Pattern-onset-Messungen	56
3.2.1	Grenzortsfrequenz	56
3.2.2	Amplitude	57
3.2.3	Signal-Rausch-Verhältnis	58
3.2.4	Anzahl der signifikanten Datenpunkte	60
3.3	Vergleich der beiden Reizarten	61
3.3.1	Grenzortsfrequenz	62
3.3.2	Amplitude	64
3.4	Beeinflussung der Teilergebnisse untereinander	64
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	67
3.6	Vergleich von Grenzortsfrequenz und Visus	67
3.7	Ergebnisse des Nachexperiments	68
4	Diskussion	74
4.1	Diskussion der Elektrodenanordnungen	75
4.1.1	Elektrodenanordnung und Grenzortsfrequenz	75
4.1.2	Elektrodenanordnung und Amplitude	75
4.1.3	Elektrodenanordnung und Signal-Rausch-Verhältnis	76
4.1.4	Elektrodenanordnung und signifikante Datenpunkte	79
4.1.5	Elektrodenanordnung - Schlussfolgerungen	80
4.2	Diskussion der Oberwelle	81
4.2.1	Oberwelle und Grenzortsfrequenz	81
4.2.2	Oberwelle und Amplitude	81
4.2.3	Oberwelle und Signal-Rausch-Verhältnis	81
4.2.4	Oberwelle und signifikante Datenpunkte	82
4.2.5	Oberwelle - Schlussfolgerungen	83
4.3	Diskussion des Reizmusters	83
4.3.1	Reizmuster und Grenzortsfrequenz	83
4.3.2	Reizmuster und Amplitude	84
4.3.3	Reizmuster - Schlussfolgerungen	85
4.4	VEP und Visus	86
4.5	Schwierigkeiten und Kritik	87
4.5.1	Ungültige Messungen	87
4.5.2	Signal-Rausch-Verhältnis der Oberwellen	88
4.5.3	Wahl der Ortsfrequenzen	89
4.5.4	Bestimmung des Signifikanzniveaus	89
4.6	Ausblick	90
5	Zusammenfassung	92

Abbildungsverzeichnis	94
Tabellenverzeichnis	95
Literaturverzeichnis	96
Danksagung	
Lebenslauf	

1 Einleitung

1.1 Einführung

Das Sehen trägt einen erheblichen Teil zu unserer Wahrnehmung bei, etwa 80 Prozent der Informationen aus der Umwelt erhalten wir visuell. Die Bestimmung des Visus ist ein wichtiger Bestandteil der ophthalmologischen Untersuchung. Bei den herkömmlichen, in der Klinik verwendeten Methoden (Landolt-Ringe, Snellen-Haken, Buchstaben- oder Zahlentafeln), muss der Patient den entsprechenden Gegenstand bewusst erkennen und sich dazu äußern.

Daneben gibt es die Möglichkeit, mittels visuell evozierter Potentiale den Visus objektiv zu bestimmen. Dabei ist weniger aktive Teilnahme durch den Patienten erforderlich, er muss lediglich bestimmte Muster auf einem Bildschirm betrachten. Der Einsatz des VEPs zur Visusbestimmung (Visus-VEP) ist sinnvoll bei Personengruppen, bei denen subjektive Messmethoden nicht möglich sind oder keine verlässlichen Ergebnisse liefern, z.B. bei (Klein-)Kindern, retardierten Patienten oder bei Verdacht auf Simulation. Desweiteren wird das Visus-VEP angewendet bei unklarer Visusminderung, funktionellen Sehstörungen oder zur Verlaufskontrolle von Erkrankungen der Sehbahn.

Seit mehreren Jahrzehnten wird das VEP zur Bestimmung des Visus und der Kontrastwahrnehmung eingesetzt (Regan, 1973; Tyler *et al.*, 1979; Norcia & Tyler, 1985). Ziel dieser Arbeit ist es, einen Beitrag dazu zu leisten, die Methoden des Visus-VEPs weiter zu optimieren und in der Anwendung zu vereinfachen. Besonders für die oben genannten Personengruppen ist eine zuverlässige, einfache und rasche Durchführung der Messungen notwendig. In den Versuchen sollen folgende Fragen behandelt werden:

1. Mackay *et al.* (2003a,b) fanden heraus, dass durch eine Laplacian-Anordnung der Messelektroden das Signal-Rausch-Verhältnis und die Anzahl der signifi-

kanten Antworten erhöht werden können. In unserer Arbeit möchten wir durch einen Vergleich der herkömmliche Elektrodenanordnung mit zwei verschiedenen Laplacian-Anordnungen prüfen, ob sich der zeitliche und apparative Mehraufwand der Laplacian-Anordnung lohnt.

2. In der Fourier-Analyse des VEP-Signals treten auch bei der doppelten, dreifachen, vierfachen usw. Reizfrequenz im Spektrum noch signifikante Antworten auf, die “Oberwellen” genannt werden (Heinrich, 2009, 2010). Bei einer herkömmlichen Auswertung werden sie vernachlässigt. Daher wollen wir untersuchen, wie sich eine Auswertung bei Einbeziehen der Oberwellen auf die Ergebnisse auswirkt.
3. Beim Visus-VEP wird häufig der Musterwechselreiz (Pattern-reversal) verwendet, eine alternative Möglichkeit ist der Mustererscheinungsreiz (Pattern-onset). Es gibt wenige Arbeiten, die beide Musterarten vergleichend untersuchten (Parry *et al.*, 1999). Daher sollen die Ergebnisse von Messungen mit beiden Reizen gegenüber gestellt werden mit der Frage, ob eines der Muster besser für die klinische Anwendung geeignet ist.
4. Schließlich werden die Grenzfrequenzen, die durch die in den letzten drei Punkten genannten Mess- und Auswertungsmethoden ermittelt wurden, mit dem subjektiven Visus verglichen.

Zunächst werden aber die Grundlagen der visuell evozierten Potentiale und die in der obigen Aufzählung genannten Methoden näher dargestellt, da sie essentiell zum Verständnis dieser Arbeit sind.

1.2 Elektrophysiologie in der Ophthalmologie

Elektrophysiologische Diagnostik in der Ophthalmologie zeichnet sich dadurch aus, dass mittels nicht-invasiver, schmerzloser und unschädlicher Verfahren die Sehfunktion objektiv überprüft werden kann. In Kombination mit anderen augenärztlichen Untersuchungen (z.B. Visusbestimmung, Spaltlampenuntersuchung, Funduskopie, Gesichtsfeldprüfung) kann Elektrophysiologie oft einen entscheidenden Hinweis zur Dia-

gnosestellung liefern. Je nach klinischer Fragestellung stehen unterschiedliche Untersuchungsmethoden zur Verfügung, mit denen die einzelnen Bereiche der Sehbahn von der Netzhaut bis zum visuellen Kortex untersucht werden können. Die am häufigsten angewendeten Routineverfahren werden zunächst kurz vorgestellt und anschließend wird ausführlicher auf die visuell evozierten Potentiale (VEP) eingegangen.

1.3 Elektrophysiologische Untersuchungsmethoden

Elektroretinogramm (ERG)

Das ERG untersucht mittels einer Kornealelektrode (z.B. Haftschale, Fadenelektrode) und einer Referenzelektrode an der Schläfe die Funktion der Netzhaut. Es lassen sich je nach Reizart und Versuchsbedingungen (Ganzfeld-ERG, hell- oder dunkeladaptiertes Blitz-ERG, Pattern-ERG (PERG), multifokales ERG (mERG)) Potentiale unterschiedlicher Zellarten (Zapfen, Stäbchen, Bipolarzellen, Ganglienzellen) der Netzhaut ableiten (Holder *et al.*, 2007; Marmor *et al.*, 2009; Hood *et al.*, 2012). Somit ist es möglich, spezifische Erkrankungen der einzelnen Zellarten zu diagnostizieren, z.B. Funktionsstörungen der Stäbchen bei Retinitis pigmentosa oder Zapfendystrophie.

Elektrookulogramm (EOG)

Zur Messung des EOGs werden zwei Hautelektroden neben den Augenwinkel angebracht. Das Auge ist elektrisch betrachtet ein Dipol mit einer Potentialdifferenz zwischen vorderem und hinterem Augenpol, dem sogenannten Bestandpotential. Wenn der Patient vorgegebene horizontale Blickbewegungen durchführt, entsteht aus dem Bestandpotential eine Spannungsdifferenz zwischen den beiden Elektroden, das EOG. Das Bestandpotential ist bei Helladaptation des Auges höher als bei Dunkeladaptation. Ein verminderter Potentialanstieg im EOG bei Helladaptation tritt bei Erkrankungen des Photorezeptor-Pigmentepithel-Komplexes auf. Insbesondere findet diese Untersuchung Anwendung bei isolierten Erkrankungen des Pigmentepithels, wie M. Best (Bach & Kellner, 2000).

Visuell evozierte Potentiale (VEP)

Mittels einer Elektrode am Hinterkopf über dem primären visuellen Kortex und einer Referenzelektrode, z.B. auf der Stirn, wird beim VEP die gesamte Sehbahn und der visuelle Kortex untersucht (Odom *et al.*, 2010). Tritt an einer bestimmten Stelle der Sehbahn eine Schädigung auf, zeigt auch die Untersuchung aller nachfolgenden Strukturen pathologische Befunde. Im Falle einer Zapfendystrophie beispielsweise ist nicht nur das ERG, sondern auch das VEP verändert, obwohl die Funktion des Nervus opticus nicht eingeschränkt ist (Bach & Kellner, 2000). Das VEP kann daher nicht isoliert betrachtet werden. Ist eine VEP-Untersuchung notwendig, muss immer auch ein ERG abgeleitet werden, um zu differenzieren, an welcher Stelle der Sehbahn die Pathologie liegt.

1.4 Theoretische Grundlagen des VEPs

1.4.1 Entstehung und Isolierung evozierter Potentiale

Ein evoziertes (ereigniskorreliertes) Potential ist ein elektrisches Signal des zentralen Nervensystems, das unmittelbar nach einem Reiz (visuell, akustisch, somatosensibel) von der Kopfoberfläche abgeleitet werden kann (Milnik, 2009).

Nachdem der Reiz durch die entsprechenden Sinneszellen (Photorezeptoren der Retina, Haarzellen im Innenohr, Tastrezeptoren auf der Haut) aufgenommen wurde, wird er nach Umschaltungen (Synapsen) auf die Neurone des zugehörigen Nervs weitergeleitet (Nervus opticus, Nervus cochlearis, sensible Nerven). Schließlich wird er nach weiteren Umschaltungen im entsprechenden Areal des Gehirns (primärer visueller Cortex, primärer akustischer Cortex, Gyrus postcentralis) repräsentiert, wo der Reiz als elektrisches Potential, z.B. mittels Elektroden, abgeleitet werden kann (Milnik, 2009).

Im Vergleich zum Elektroencephalogramm (EEG), das die Massenaktivität des gesamten Gehirns widerspiegelt, ist ein evoziertes Potential relativ klein, im Falle des VEP beträgt die Amplitude etwa $10 \mu\text{V}$. Daher ist es im EEG, dessen Spannungen etwa das 10-fache betragen, nicht erkennbar. Erst durch eine Mittelungstechnik (Averaging)

kann es sichtbar gemacht und gemessen werden: Beim VEP wird z.B. 100-mal nach einem Sehreiz das EEG für eine Zeitdauer von 0,5 s abgeleitet und diese EEG-Segmente werden anschließend gemittelt. Im Gegensatz zum Hintergrund-EEG, das in jedem der Segmente aufgrund der unterschiedlichen Aktivitäten im Gehirn immer eine andere Kurvenform zeigt, sieht die VEP-Kurve des Reizes stets gleichförmig aus. Nach mehreren Mittelungen heben sich die positiven und negativen Potentiale des Hintergrund-EEG allmählich gegeneinander auf, die VEP-Kurve kristallisiert sich so heraus (Fahle & Bach (2006), siehe Abbildung 1.1).

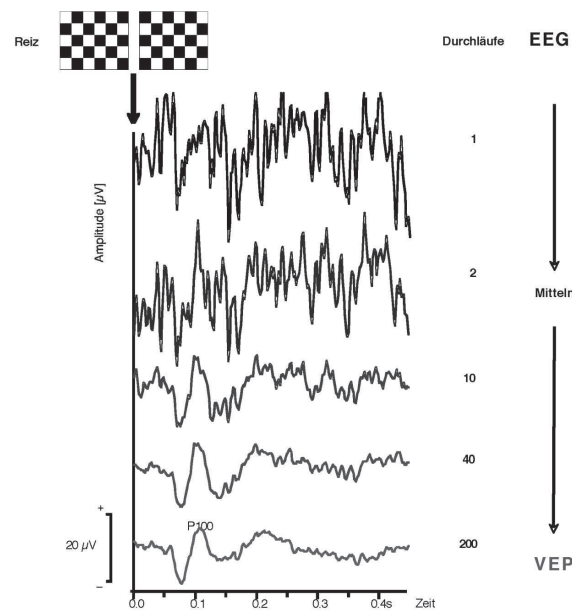


Abbildung 1.1: **Mittelungstechnik (Averaging)**. Das Hintergrund-Rauschen des EEGs zeigt in jeden Durchlauf eine unterschiedliche Kurvenform, so dass sich die positiven und negativen Anteile des EEGs allmählich gegeneinander aufheben. Die Form des VEP-Signals dagegen bleibt konstant, nach mehreren Durchläufen wird so die typische VEP-Kurve mit ihren drei Gipfeln sichtbar. (Bildquelle: Wolf, 2006)

Da jede Reizart (optisch, akustisch, somatosensibel) in einem bestimmtem Areal des Gehirns repräsentiert wird, kann der Reiz am besten durch Ableitung von der Kopfhaut über dem entsprechenden Areal sichtbar gemacht werden. Für das VEP liegt dieses über dem Okzipitallappen, wo sich die primäre Sehrinde (V1 oder Area 17 nach Broadman) befindet (Lippert, 2006).

1.4.2 Analyse und Nomenklatur

Die Nomenklatur des VEPs wird zunächst anhand der VEP-Kurve des Musterwechsel-Reizes, auch Pattern-reversal-Reiz genannt, erklärt, da das die Reizmodalität ist, die in der klinischen Routine am häufigsten verwendet wird (Kurve siehe Abbildung 1.2, Reizmuster siehe Abbildung 1.5). Auf weitere Reizmodalitäten wird später in Kapitel 1.4.3 eingegangen. Die typische Kurvenform zeigt (Odom *et al.*, 2010):

1. Einen negativen Gipfel bei ca. 75 ms (**N75**),
2. einen positiven Gipfel bei ca. 100 ms (**P100**) und
3. einen negativen Gipfel bei ca. 135 ms (**N135**) nach Reizbeginn.

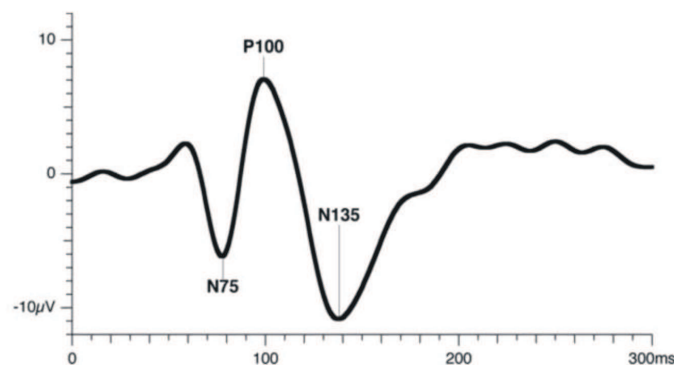


Abbildung 1.2: **VEP-Kurve eines transienten Pattern-reversal-Reizes**. Die typische Kurvenform einer Normalperson zeigt einen negativen Gipfel bei ca. 75 ms (N75), einen positiven bei ca. 100 ms (P100) und einen weiteren negativen bei ca. 135 ms (N135). (Bildquelle: Odom *et al.*, 2010)

Dabei müssen bei der Aufzeichnung die einzelnen Reize in genügend langen Abständen aufeinander folgen, damit das visuelle System wieder vollständig in den Ausgangszustand zurückkehren kann und sich die VEP-Antworten der einzelnen Reize nicht überlappen. Diese Art der niederfrequenten Reizdarbietung wird **transient** genannt. Nach dem ISCEV-Standard ist für das transiente VEP bei Stimulation mit einem Pattern-reversal-Reiz eine Reizfrequenz von 1 Hz empfohlen (Odom *et al.*, 2010). Für die Beschreibung und Auswertung des transienten VEPs werden zwei Parameter verwendet:

1. **Latenz:** Zeit von P100 in ms
2. **Amplitude:** Amplitudendifferenz zwischen P100 und N75

Alternativ kann für die Amplitude auch der Mittelwert aus den Amplitudendifferenzen zwischen P100 und N75 und zwischen N135 und P100 verwendet werden.

Die Latenz streut von Person zu Person nur gering (Gregori *et al.*, 2006), während bei der Amplitude große Schwankungen auftreten (Tobimatsu *et al.*, 1996; Tomoda *et al.*, 1991a,b). Dies ist bedingt durch Faktoren wie Dicke der Schädelkalotte und der darüber liegenden Muskelschicht (Fein & Brown, 1987), oder Form der Hirnwindungen. Daher ist in der klinischen Anwendung immer die Messung beider Augen im Vergleich sinnvoll, um Pathologien eines Auges aufzudecken. Intraindividuell verhält sich die Amplitude bei wiederholten Messungen relativ konstant und wird bei kooperativen erwachsenen Personen auch durch Faktoren wie Müdigkeit und Aufmerksamkeit nicht signifikant beeinflusst (Fagan *et al.*, 1984; Regan, 1977).

1.4.3 Variationen des VEPs

Transiente und steady-state Messung

Für **transiente** VEP-Messungen ist eine Reizfrequenz von 1 Hz empfohlen, in dieser Zeit kann das Sehsystem wieder vollständig in den Ausgangszustand zurückkehren.

Erfolgt eine schnellere Reizdarbietung, kommt es allmählich zu einer Überlagerung der Komponenten zweier aufeinander folgender Reizantworten. Diese hochfrequente Reizdarbietung wird **steady-state** genannt (Regan, 1977). Werden auf diese Weise Reize schnell hintereinander dargeboten, entsteht aufgrund der Überlagerungen eine sinusförmige Kurve (siehe Abbildung 1.3), deren Frequenz der Reizfrequenz entspricht.

Steady-state VEP-Messungen werden auf eine andere Weise als transiente Messungen ausgewertet: Mittels Fourier-Analyse werden die Messergebnisse aus dem Zeit- in ein Frequenzspektrum transformiert, die Beiträge der einzelnen Teilfrequenzen der VEP-Kurve werden so sichtbar (Bach & Meigen (1999); Meigen & Bach (1999); siehe Abbildung 1.3).

Je nach klinischer Fragestellung kommen transiente oder steady-state Messungen zum

Einsatz. Transiente Messungen bieten den Vorteil, dass die VEP-Kurve mit ihren negativen und positiven Komponenten detailliert zeitlich ausgewertet werden kann, diese Informationen gehen durch die Fourier-Analyse bei steady-state Messungen verloren. Dagegen besteht beim steady-state VEP die Möglichkeit, mit Hilfe der Fourier-Analyse das VEP-Signal vom Hintergrundrauschen des EEGs zu diskriminieren (Meigen & Bach, 1999).

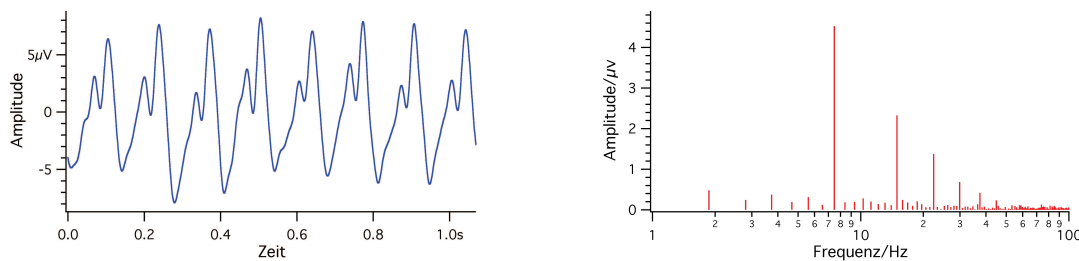


Abbildung 1.3: **VEP-Kurve und Fourier-Spektrum eines steady-state Reizes.** *Links:* VEP-Kurve eines steady-state Reizes (Pattern-reversal) mit einer Wechselfrequenz von 7,39 Hz. Man sieht auf der Zeitachse 8 gleichförmige Ausschläge im Zeitintervall von 1,0 s. *Rechts:* Im zugehörigen Fourier-Frequenzspektrum erkennt man ein hochsignifikantes Signal bei der Frequenz 7,39 Hz, diese Frequenz entspricht der Wechselfrequenz des Reizes. Weitere signifikante Signale, sogenannte “Oberwellen”, tauchen jeweils bei der doppelten, dreifachen, vierfachen, usw. Wechselfrequenz auf. Auf die Oberwellen wird in Kapitel 1.6.3 eingegangen.

Reizmuster

Die in der Praxis gebräuchlichsten Reizmuster sind das Schachbrettmuster, das Rechteckgitter und das Sinusgitter (siehe Abbildung 1.4).

Das **Schachbrettmuster** wird standardmäßig in der klinischen Routine bei transienten Messungen angewendet (Odom *et al.*, 2010). Aufgrund der scharfen Kontrastkanten führt es von allen drei Reizmustern zu den höchsten Amplituden (Röver & Bach, 1985; Tobimatsu *et al.*, 1993).

Das **Sinusgitter**, bei dem die Helligkeit von weiß nach schwarz sinusförmig ab- und wieder zunimmt, stellt einen “physiologisch reinen Reiz” dar (Previc, 1987). Da VEP-Messungen mit Sinusgittern weniger Oberwellen enthalten, sind ihre Ergebnisse einfacher zu interpretieren. Das Sinusgitter findet häufig beim Visus-VEP in der Grund-

lagenforschung Anwendung (Tyler *et al.*, 1979; Norcia & Tyler, 1985; Katsumi *et al.*, 1994; Arai *et al.*, 1997; Katsumi *et al.*, 1997; Ridder, 2004; Zhou *et al.*, 2008).

Das **Rechteckgitter** stellt einen Kompromiss zwischen dem Schachbrettmuster und dem Sinusgitter dar, da es die Vorteile dieser beiden Reizmuster vereint, die hohen Amplituden des Schachbrettmusters und eine geringere Kontamination durch Oberwellen. Die Unterschiede zwischen den Fourier-Spektren der einzelnen Reizmuster kommen dadurch zustande, dass Bilder selbst auch ein Fourier-Spektrum besitzen. Beim Sinusgitter besteht dies nur aus der Grundfrequenz. Beim Rechteckgitter sind für die Entstehung der “Kanten” zusätzlich Oberwellen notwendig, die parallel zur Grundfrequenz angeordnet sind. Dies gilt auch für das Schachbrettmuster, hier sind jedoch die Oberwellen zusätzlich in unterschiedlichen Richtungen zur Grundfrequenz orientiert, das Schachbrett ist daher das komplexeste der drei Reizmuster (Tobimatsu *et al.*, 1993).



Abbildung 1.4: **Schachbrettmuster, Rechteckgitter, Sinusgitter**. Die drei in der Praxis am häufigsten verwendeten Reizmuster

Reizmodalität

Der visuelle Cortex reagiert mehr auf dynamische als auf statische Reize, der Reiz muss daher eine Änderung, z.B. eines Musters, darstellen (Fahle & Bach, 2006). Hierfür gibt es unterschiedliche Möglichkeiten, sogenannte Reizmodalitäten.

Beim **Musterwechsel-** oder **Pattern-reversal-Reiz** invertiert das Muster, das heißt es findet ein Wechsel zwischen den hellen und dunklen Bereichen des Reizmusters statt (siehe Abbildung 1.5). Durch den Kontrastwechsel an den Kanten wird das Sehsystem angeregt. Das Generieren dieses Musters ist relativ einfach und die Form der VEP-Kurve des transienten Pattern-reversal-Reizes (siehe Abbildung 1.2) schwankt gering

von Person zu Person, daher wird der Pattern-reversal-Reiz bevorzugt in der klinischen Routine angewendet (Fahle & Bach, 2006; Odom *et al.*, 2010).

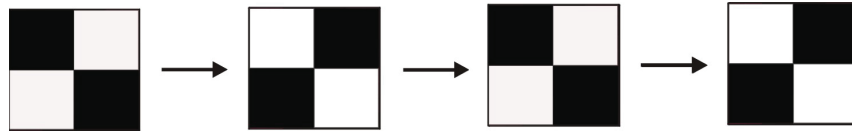


Abbildung 1.5: **Pattern-reversal-Reiz**. Die schwarzen und weißen Flächen des Karomusters invertieren.

Beim **Mustererscheinungs-** oder **Pattern-onset-Reiz** findet ein Bildwechsel zwischen einem Reizmuster (Onset-Phase) und einer grauen Fläche (Offset-Phase) mit derselben mittleren Helligkeit wie das Reizmuster statt (siehe Abbildung 1.6). Als Reizantwort gilt das VEP auf die Onset-Phase. Dabei muss sicher gestellt werden, dass die mittleren Helligkeiten der beiden Phasen exakt übereinstimmen, damit nicht ein zusätzlicher “Blitz-Reiz” zur VEP-Antwort beiträgt (Fahle & Bach, 2006). Die Offset-Phase sollte länger dauern als die Onset-Phase, damit die Onset-Antwort nicht durch die vorhergehende Offset-Antwort kontaminiert wird, empfohlen werden je 200 ms und 400 ms (Odom *et al.*, 2010). Die Kurvenform des transienten Pattern-onset-VEPs (siehe Abbildung 1.7) unterscheidet sich von der des Pattern-reversal-VEPs und ihre Gipfel tragen daher andere Bezeichnungen (Odom *et al.*, 2010):

1. **C1**: Positiver Gipfel bei etwa 75 ms,
2. **C2**: negativer Gipfel bei etwa 125 ms und
3. **C3**: positiver Gipfel bei etwa 150 ms.

Die unterschiedlichen Kurvenformen der beiden Reizmodalitäten kommen dadurch zustande, dass ihre Komponenten jeweils aus anderen Bereichen des visuellen Kortex stammen (Spekreijse *et al.*, 1973; Kulikowski & Parry, 1987). Die VEP-Kurve des Pattern-onset-Reizes besitzt eine größere interindividuelle Variabilität als die des Pattern-reversal-Reizes (Fahle & Bach, 2006; Odom *et al.*, 2010). Dies ist einer der Gründe, weshalb der Pattern-onset-Reiz seltener in der Klinik verwendet wird. Ausnahmen bilden z.B. Patienten mit Nystagmus (Saunders *et al.*, 1997; Hoffmann *et al.*,

2004) oder Patienten, die das Muster absichtlich oder unabsichtlich, defixieren oder fehlakkomodieren. Beim Pattern-onset-Reiz wird nämlich das Muster eher wieder reflektorisch fixiert wenn der Reiz erneut “erscheint” als beim Pattern-reversal-Reiz. Ein weiterer Vorteil ist, dass das Muster nicht den subjektiven Eindruck vermittelt, sich zu “bewegen”, was beim Pattern-reversal-Reiz der Fall sein kann (Fahle & Bach, 2006). Parry *et al.* (1999) fanden zudem bei Messungen mit transienten Pattern-onset-Reizen generell fast doppelt so hohe Amplituden wie bei Pattern-reversal-Messungen.

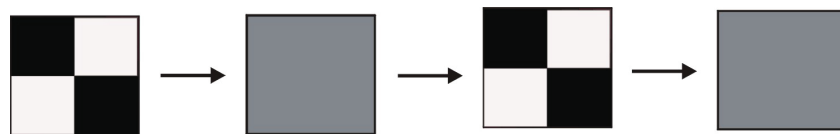


Abbildung 1.6: **Pattern-onset-Reiz**. Das Karomuster wechselt sich mit einer grauen Fläche derselben mittleren Leuchtdichte ab.

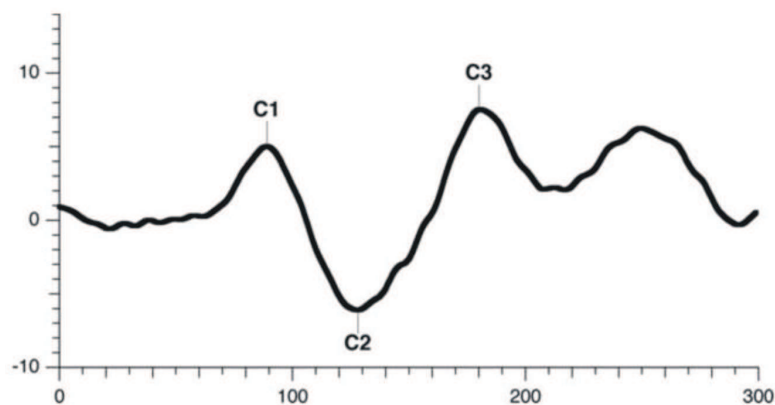


Abbildung 1.7: **VEP-Kurve eines transienten Pattern-onset-Reizes**. Die typische Kurvenform zeigt einen positiven Gipfel bei etwa 75 ms (C1), einen negativen bei 125 ms (C2) und einen weiteren positiven bei 150 ms (C3). (Bildquelle: Odom *et al.*, 2010)

Das **Blitz-** oder **Flash-VEP** findet wenig Anwendung in der Klinik, deshalb wird hier nicht näher auf die Kurvenform eingegangen. Mit dem Blitz-VEP kann festgestellt werden, ob überhaupt eine kortikale Antwort auf einen Sehreiz vorhanden ist, z.B. bei Kindern, unkooperativen Personen oder Patienten mit starken Refraktions- oder Fixationsproblemen (Fahle & Bach, 2006).

Striatale und extrastriatale Komponente

Neurophysiologisch tragen zum VEP-Signal eine **striatale** und eine **extrastriatale** Komponente bei (Maier *et al.*, 1987; Beers *et al.*, 1992; Manahilov *et al.*, 1992). Dabei handelt es sich um kortikale Aktivitäten in unterschiedlichen topographischen Regionen des Gehirns. Die striatale Komponente ist maximal entlang der Mittellinie des Okzipitallappens (Beers *et al.*, 1992), die extrastriatale Komponente lateral der Mittellinie lokalisiert (Manahilov *et al.*, 1992). Eine Lateralisierung des VEP-Signals bedeutet, dass die extrastriatale Komponente des VEP-Signals im Vergleich zur striatalen groß ist (Mackay *et al.*, 2003b). Pattern-reversal-Reize produzieren weniger extrastriatale Aktivität als Pattern-onset-Reize (Maier *et al.*, 1987). Je größer das Reizmuster, desto größer ist auch die extrastriatale Komponente und umgekehrt (Beers *et al.*, 1992).

1.4.4 Einflussfaktoren

Es gibt zahlreiche Parameter, wie z.B. Zeit-, Ortsfrequenz, Helligkeit, Kontrast, die sich auf die Komponenten und die Kurvenform des VEPs auswirken. Um Vergleichbarkeit zwischen den Untersuchungen der einzelnen elektrophysiologischen Labors herzustellen, existieren Standards, die von der ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) festgelegt werden. Aufgrund weiterer, ausstattungsbedingter Parameter (Reizfeldgröße, Lage des Fixpunktes, Elektrodenart, Filter, Widerstände, Kabellängen), sollte zudem jedes elektrophysiologische Labor seine eigenen Normwerte erstellen (Milnik, 2009).

Ortsfrequenz

Je höher die Ortsfrequenz, desto feiner ist das Reizmuster, also die Breite der Streifen oder die Größe der Karos. Beim Gittermuster ergeben ein heller und ein dunkler Streifen eine Periode. Die Einheit der Ortsfrequenz lautet "cpd" (cycles per degree), es handelt sich um die Anzahl der Perioden pro Grad Sehwinkel (Maffei & Fiorentini, 1973). Beim Karomuster muss zuerst eine Umrechnung der Karogröße von Sehwinkel-Grad in cycles per degree erfolgen. Wenn man das Karomuster vor den Augen unscharf werden

lässt, erscheint es wie ein diagonales Streifenmuster (Joost, 1991). Um diese diagonale Komponente zu berücksichtigen, lautet die Formel zur Umrechnung (Kelly, 1976):

$$\text{Ortsfrequenz [cpd]} = \frac{1}{\text{Karogröße [°]} \times \sqrt{2}} \quad (1.1)$$

Grobe Muster stimulieren eher Neurone mit großen rezeptiven Feldern (peripher), feine Muster dagegen Neurone mit kleinen rezeptiven Feldern (zentral). Neurone mit mittelgroßen rezeptiven Feldern sind die sensibelsten bei der Diskrimination zwischen hell und dunkel und produzieren die höchsten VEP-Amplituden (Fahle & Bach, 2006). Die höchsten VEP-Amplituden erhält man demnach nicht bei besonders großen, sondern bei den mittelgroßen Mustern. Mit höherer Ortsfrequenz wird die VEP-Amplitude immer kleiner und die Latenz länger, bis das Signal im Hintergrundrauschen des EEGs verschwindet (Ridder, 2004).

Zeitfrequenz

Die Reizfrequenz f , mit der der Musterwechsel stattfindet, wird üblicherweise in Hz angegeben. Für f gilt:

$$f = 1/T \quad (1.2)$$

Dabei ist T die Zeit, nach der das Muster wieder in seinen ursprünglichen Zustand zurückgekehrt ist. Für den Pattern-reversal-Reiz ist das der Fall, nachdem das Muster zweimal invertiert ist und sich somit wieder im Ausgangszustand befindet. Daher existiert für den Pattern-reversal-Reiz zusätzlich noch die "Wechselrate" mit der Einheit rps (reversals per second), sie entspricht der doppelten Reizfrequenz f . Für den Pattern-onset-Reiz bedeutet die Zeit T , dass das Muster in dieser Zeit erscheint (Onset-Phase) und wieder verschwindet (Offset-Phase).

Die Zeitfrequenz, mit der ein Reiz dargeboten wird, wirkt sich auf die Amplitude aus. Beim VEP ist dieser Effekt viel ausgeprägter als bei anderen elektrophysiologischen Methoden, z.B. dem PERG (Heine & Meigen, 2004). Viele Studien belegen, dass die VEP-Amplituden am höchsten im Frequenzbereich zwischen 3 und 6 Hz sind (Heine

& Meigen, 2004; Fiorentini & Trimarchi, 1992; Regan, 1978; Moskowitz & Sokol, 1980; Adachi-Usami *et al.*, 1988) und ab 8 Hz (Heine & Meigen, 2004; Fiorentini & Trimarchi, 1992; Regan, 1978) bzw. 12 Hz (Parry *et al.*, 1999) stark abfallen. Zudem findet man bei großen Reizmustern die höchsten Amplituden bei höheren Zeitfrequenzen, während bei feinen Mustern die höchsten Amplituden eher zu den niedrigeren Zeitfrequenzen hin verschoben sind (Moskowitz & Sokol, 1980; Heine & Meigen, 2004). Aus diesen Gründen wird in der Klinik häufig die Reizfrequenz 4 Hz gewählt. Auch gibt es hier weniger Überlagerung durch die α -Wellen des EEGs, die in einem Frequenzbereich von 8-13 Hz auftauchen (Berger, 1929).

Helligkeit und Kontrast

Abnehmende Helligkeit und in geringerem Ausmaß auch abnehmender Kontrast des Reizmusters führen zu verminderten Amplituden (Tyler *et al.*, 1979) und verlängerten Latenzen (Cant *et al.*, 1978; Brigell *et al.*, 2003). Daher ist eine genaue Eichung und regelmäßige Kontrolle dieser Monitoreinstellung notwendig, da sonst falsch pathologische Befunde vorgetäuscht werden können.

Weitere Einflussfaktoren

Mit zunehmendem Lebensalter wurden oft eine Verlängerung der Latenz (Asselman *et al.*, 1975; Celesia & Daly, 1977; Shaw & Cant, 1980) und eine Abnahme der VEP-Amplitude (Shaw & Cant, 1981; Weale, 1986) beobachtet. Andere Studien dagegen fanden keine signifikante Abhängigkeit der Amplitude vom Alter (Celesia & Daly, 1977; Halliday *et al.*, 1982). Im Verlauf des Kindes- und Jugendalters verändern sich die Kurvenform des transienten VEPs und die Tuning-Kurve (Erläuterung des Begriffs "Tuning-Kurve" in Kapitel 1.6.2) mit der Ausreifung des Seh- und zentralen Nervensystems (Adachi-Usami, 2006).

Das VEP weiblicher Versuchspersonen zeigt im Durchschnitt höhere Amplituden als das männlicher Probanden (Lamarche *et al.*, 1986; Celesia *et al.*, 1987; Mitchell *et al.*, 1987), was hauptsächlich durch die dünnere Schädelkalotte bedingt ist (Fein & Brown, 1987). Auch sind die Latenzen bei Frauen kleiner als bei Männern (Fein & Brown, 1987;

Hammond *et al.*, 1987; Joost, 1991), was möglicherweise auf Faktoren wie Kopfumfang, Pupillengröße und Körpertemperatur zurückzuführen ist (Fein & Brown, 1987).

Der Grund für die individuellen Erscheinung der Kurvenform, vor allem für die Höhe der Amplitude, ist die große Variabilität der Topographie des Gehirns und damit auch des primären visuellen Cortex (Brindley, 1972).

Auch die Einnahme einiger Medikamente, z.B. Antikonvulsiva (Koehler *et al.*, 2000), β -Blocker (Diener *et al.*, 1989) oder Narkotika (Kameyama, 1994) können sich auf Amplitude und Latenz des VEPs auswirken.

1.5 Klinischer Einsatz des VEPs

Zunächst wird auf andere Einsatzgebiete der visuell evozierten Potentiale eingegangen, anschließend wird im nächsten Kapitel das Visus-VEP erläutert.

Neuritis nervi optici, Multiple Sklerose

Das VEP stellt eine wichtige Methode bei der Diagnostik der Neuritis nervi optici und der Multiplen Sklerose dar (Fuhr & Kappos, 2001; Naismith *et al.*, 2009; Ko, 2010). Dabei ist aufgrund der entzündlichen Demyelinisierung im transienten VEP die Latenz deutlich verlängert (Halliday *et al.*, 1972, 1973) und die Amplitude etwas reduziert (Diem *et al.* (2003); Atilla *et al.* (2006), Beispiel siehe Abbildung 1.8). Ist nicht der vordere Abschnitt des Sehnerven, sondern der retrobulbäre Teil betroffen, sind funduskopisch keine Veränderungen sichtbar, daher liefert das VEP bei dieser Erkrankung wichtige Hinweise.

Leitungsblock

Eine Verminderung der Amplitude und eine Verzögerung der Latenz können Hinweise auf einen Leitungsblock liefern, z.B. bei Tumor, Trauma, Ischämie, und helfen, diesen im Verlauf der Sehbahn (Nervus opticus, Chiasma, Tractus opticus) zu lokalisieren (Wildberger *et al.*, 1976; Halliday *et al.*, 1976; Hennerici *et al.*, 1977). Die Amplitude korreliert mit der Anzahl der noch funktionsfähigen Axone (Bach & Kellner, 2000).

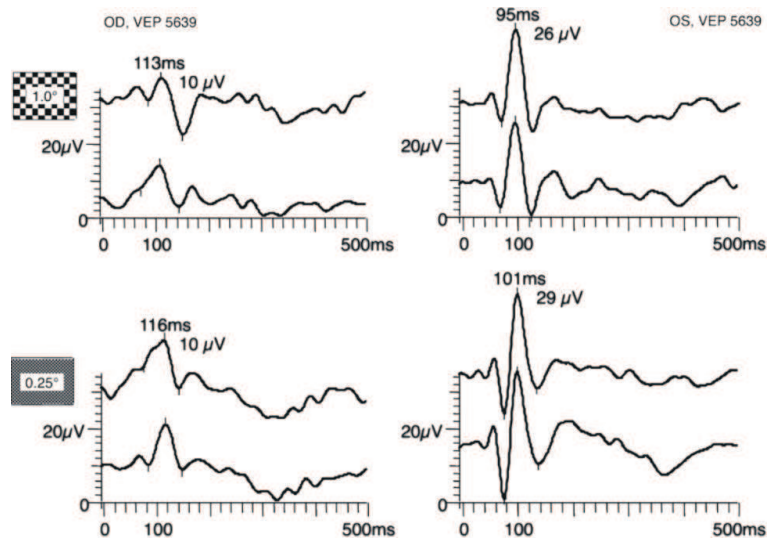


Abbildung 1.8: **VEP-Kurve bei einseitiger Neuritis nervi optici**. Die Latenz des rechten Auges (OD) ist im Vergleich zum linken Auge (OS) verlängert und die Amplitude reduziert. (Bildquelle: Bach, 1996; aktualisierte Online-Version)

Amblyopie

Ähnlich wie bei entzündlichen Geschehen ist auch bei der Amblyopie die Latenz verlängert und die Amplitude reduziert oder normwertig (Heravian *et al.*, 2008; Holopigian *et al.*, 1991). Differentialdiagnostisch tritt bei der Amblyopie die Latenzverlängerung allerdings erst bei kleineren Karogrößen ($0,5^\circ$) auf, bei größeren Reizmuster ($1-2^\circ$) ist sie noch normal (Bach & Kellner, 2000).

Albinismus

Beim Albinismus sind Augenveränderungen immer nachweisbar, unabhängig davon, ob es sich um einen okulären Albinismus handelt (OA), bei dem ausschließlich das Auge betroffen ist, oder einen okulokutanen (OCA) Albinismus mit Manifestationen an Haut und Augen (Lorenz, 1997). Okuläre Symptome bei Albinismus können sein: Hypopigmentierung von Iris und Retina, makuläre Hypoplasie, reduzierter Visus, Photophobie, Schielen, Einschränkung des Binokularsehens oder Nystagmus (Abadi & Pascal, 1989; Lorenz, 1997; Hoffmann *et al.*, 2007). Ferner tritt eine Fehlkreuzung der Sehbahnen am Chiasma opticum auf, es kreuzt ein größerer Anteil des Nervus opticus auf die andere Seite als bei augengesunden Personen (Creel *et al.*, 1974; Guillery *et al.*, 1975;

Schmitz *et al.*, 2003, 2004). Mittels eines geeigneten Versuchsaufbaus (Apkarian *et al.*, 1983; Bach, 1990; Bach & Kommerell, 1992; Lorenz, 1997) kann die Asymmetrie der Nervenfaserverprojektionen nachgewiesen werden. Dazu wird mit zwei Elektroden über jeweils einer Hemisphäre die interhemisphärische Differenz gemessen. Durch Vergleich dieser Differenzen bei monokularer Stimulation jeweils des rechten und des linken Auges kann beurteilt werden, ob eine normale oder abnorme Sehnervenkreuzung vorliegt. Wenn beispielsweise außer einer Visusminderung oder einem Nystagmus keine weiteren phänotypischen Symptome eines Albinismus auftreten, kann das VEP so bei der Diagnosestellung helfen.

Weitere Erkrankungen mit VEP-Veränderungen

VEP-Veränderungen finden sich noch bei weiteren Augenerkrankungen, die mit Visusreduktion einhergehen, z.B. Medientrübungen, Brechungsanomalien, Stauungspapille, Makuladegeneration, Glaukom, Augeninfektionen oder toxischen Augenschäden (Jörg & Hielscher, 1997). Bei Patienten mit Migräne lassen sich häufig höhere Amplituden und verlängerte Latenzen beobachten (Diener *et al.*, 1989).

1.6 Objektive Visusbestimmung mittels VEP

1.6.1 Definition des Visus

Die Sehschärfe (Visus) ist eine wesentliche Größe zur Beurteilung des Auflösungsvermögens des Auges. Der Visus V ist definiert als der Kehrwert des Abstandes zweier Punkte in Winkelminuten, die bei guten Lichtverhältnissen (photopischen Bedingungen) noch auseinander gehalten werden können (Silbernagel & Despopoulos, 2007):

$$V = \frac{1}{\alpha[\prime]} \quad (1.3)$$

Der Abstand dieser beiden Punkte in Winkelminuten wird folgendermaßen berechnet, dabei stellt a den absoluten Abstand der beiden Punkte zueinander und d ihren Abstand zum Betrachter dar:

$$\tan(\alpha[']) = \frac{a}{d} \quad (1.4)$$

Ein Visus von 1,0 bedeutet demnach, dass der Betrachter in der Lage ist, zwei Punkte zu unterscheiden, die $1'$ voneinander entfernt sind (z.B. 1,5 mm bei einem Abstand von 5 m). Kann er dagegen nur zwei Punkte im Abstand von $\alpha = 2'$ auseinander halten, beträgt sein Visus: $V = \frac{1}{2} = 0,5$.

Bei der klinischen Visusprüfung werden häufig Landolt-Ringe verwendet (siehe Abbildung 1.9). Der Patient muss hierbei die Lage der Öffnung des Ringes erkennen. Eine Lücke der Größe $1'$ entspricht der Visusstufe 1,0. Um eine Visusstufe zu erreichen müssen mindestens 60% der Landolt-Ringe dieser Stufe richtig benannt werden (Wesemann *et al.*, 2010).

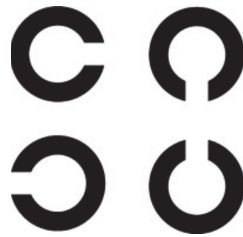


Abbildung 1.9: **Landolt-Ringe.**

1.6.2 Visus-VEP

Das VEP wird bereits seit mehreren Jahrzehnten angewendet, um den Visus objektiv zu bestimmen (Skalka, 1980; Fagan & Yolton, 1985; Simon & Rassow, 1986; Jenkins & Douthwaite, 1988; Muller & Schoneich, 1989; Ohn *et al.*, 1994). Klinisch kommt das Visus-VEP zum Einsatz bei Personengruppen, bei denen die herkömmlichen “subjektiven” Messmethoden (z.B. Landolt-Ringe, Snellen-Haken, Buchstaben- oder Zahlentafeln) nicht möglich sind oder keine verlässlichen Ergebnisse liefern. Dazu gehören (Klein-)Kinder, retardierte Personen oder Personen mit Verdacht auf Simulation, z.B. aufgrund von Rentenbegehren. Desweiteren wird das Visus-VEP angewendet bei

unklarer Visusminderung, funktionellen Sehstörungen oder zur Verlaufskontrolle von Erkrankungen der Sehbahn. Die Ergebnisse sind zudem bei Wiederholung der Messung gut reproduzierbar (Strasburger *et al.*, 1988). Nachfolgend werden die Methoden der objektiven Visus-Bestimmung mittels VEP näher erläutert.

Tuning-Kurven

Als **Grenzfrequenz** wird die höchste Ortsfrequenz bezeichnet, auf die das visuelle System noch reagiert (Tyler *et al.*, 1979). Um diese zu bestimmen, wird zunächst das VEP abgeleitet, wobei die Ortsfrequenz des entsprechenden Reizmuster von Messung zu Messung stetig zunimmt. Anschließend werden die mittels Fourier-Analyse ermittelten VEP-Amplituden auf der y-Achse gegen die Ortsfrequenzen des Reizmusters auf der x-Achse aufgetragen. Der so entstandene Graph wird als **Tuning-Kurve** bezeichnet. Zur Veranschaulichung ist in Abbildung 1.10 die Erstellung einer Tuning-Kurve dargestellt.

Joost & Bach (1990) und Joost (1991) zeigten, dass eine große interindividuelle Variabilität zwischen den Tuning-Kurven besteht, bei wiederholten Messungen aber die Tuning-Kurven einer Person hochreproduzierbar sind. Je nach Versuchsablauf und Reizparametern kann in der Tuning-Kurve ein Einbruch, eine sogenannte **Notch** vorkommen (Tyler *et al.*, 1978; Joost & Bach, 1990; Strasburger *et al.*, 1993): Die Amplitude sinkt in der Mitte der Tuning-Kurve stark ab, steigt anschließend wieder an und sinkt dann bei hohen Ortsfrequenzen endgültig ab. Eine solche Tuning-Kurve mit zwei Gipfeln (siehe Abbildung 1.11) wird **bimodal** genannt, Tuning-Kurven mit einem Gipfel **unimodal**. Parry *et al.* (1999) stellten fest, dass bei Messungen mit Pattern-reversal-Reizen häufiger eine Notch vorkommt als bei Pattern-onset-Messungen. Beim Pattern-onset-VEP findet sich meist nur eine leichte Einkerbung und erst bei höheren Zeitfrequenzen (> 16 Hz).

Regressionsgerade

Nachdem die VEP-Amplituden auf der y-Achse gegen die Ortsfrequenzen auf der x-Achse aufgetragen wurden, wird eine Ausgleichsgerade zwischen dem letzten Gipfel und

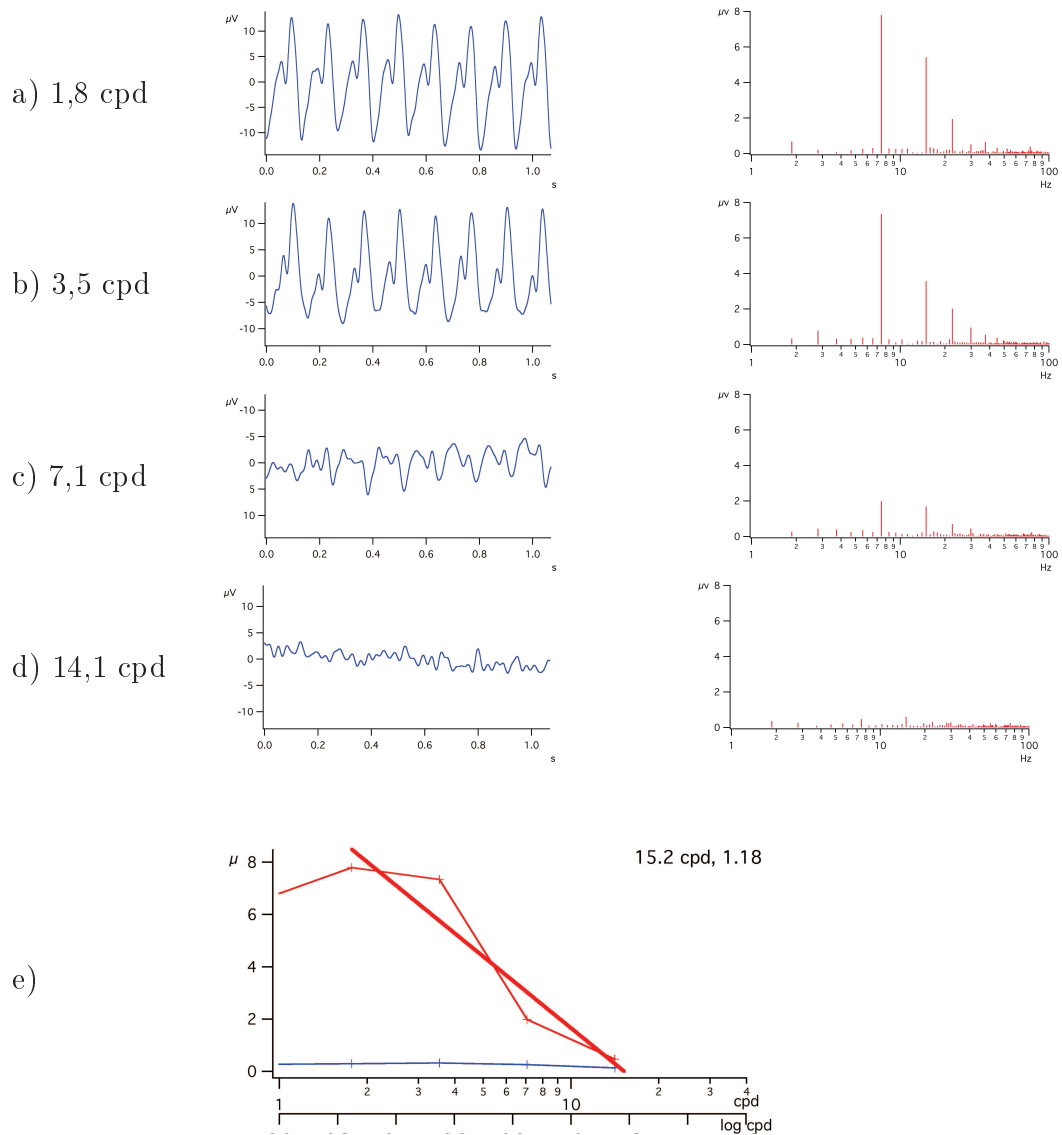


Abbildung 1.10: **Bestimmung des Visus mittels Visus-VEP**. *a-d*): Die linke Seite zeigt die VEP-Kurven der Ortsfrequenzen 1,8, 3,5, 7,1 und 14,1 cpd, die rechte Seite das dazugehörigen Fourier-Spektrum. *e*): Die Tuning-Kurve (rote dünnere Linie) erhält man durch Auftragen der VEP-Amplituden auf der y-Achse gegen die Ortsfrequenzen auf der x-Achse. Die blaue Linie stellt das Rausch-Niveau dar. Die Ausgleichsgerade (rote dickere Linie) zwischen dem Gipfel der Tuning-Kurve und dem letzten signifikanten Punkt schneidet die x-Achse bei 15.2 cpd, dieser Wert entspricht der Grenzortsfrequenz.

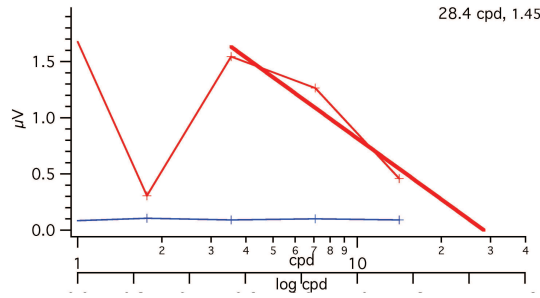


Abbildung 1.11: **Beispiel einer bimodalen Tuning-Kurve.** Bei der Ortsfrequenz 1,8 cpd kommt es zu einem Abfall der Amplitude auf nahezu 0 μV , bei der nächsten Ortsfrequenz 3,5 cpd steigt sie wieder steil auf ca. 1,5 μV an.

dem letzten noch signifikanten Punkt der Tuning-Kurve erstellt. Eine VEP-Antwort wurde in unserem Falle als signifikant angesehen, wenn die Amplitude der Reiz- bzw. Musterwechselfrequenz um den Faktor 2,82 höher war als der Mittelwert der beiden Nachbarfrequenzen im Spektrum (Meigen & Bach, 1999). Um die Grenzfrequenz zu bestimmen, orientierten wir uns bei unseren Auswertungen an dem von Bach *et al.* (1998, 2008) entwickelten “heuristischen Algorithmus”:

1. Man beginnt mit der Analyse am rechten Ende des Spektrums, d.h. bei den hohen Ortsfrequenzen.
2. Im Koordinatensystem bewegt man sich von rechts nach links, bis man auf den Punkt mit der ersten signifikanten VEP-Antwort trifft.
3. Nun geht man weiter nach links bis zum Gipfel-Punkt der Kurve, d.h. dass links von diesem Punkt die Amplitude wieder abnimmt, oder der entsprechende Punkt im Koordinatensystem bereits am weitesten links liegt.
4. Zwischen den beiden in 2. und 3. ermittelten Datenpunkten wird eine Ausgleichs- bzw. Regressionsgerade gezogen, in der auch die dazwischen liegenden Werte berücksichtigt werden.
5. Der Schnittpunkt der Ausgleichsgerade mit der x-Achse stellt die Grenzfrequenz dar.

Es muss auf das mögliche Auftreten einer Notch geachtet werden, da die Extrapolation vom falschen Gipfel aus keine korrekte Grenzfrequenz ergeben würde. Daher wird wie in 3. beschrieben der Gipfel ermittelt, der am weitesten rechts im Koordinatensystem liegt.

Die Extrapolationsmethode wurde erstmals von Campbell & Maffei (1970) verwendet, um die Kontrastwahrnehmungsschwelle zu messen. Ohn *et al.* (1994) zeigten gute Übereinstimmung der Extrapolationsmethode mit dem durch Messung mit Snellen-Haken bestimmten Visus. Zhou *et al.* (2008) zeigten eine bessere Übereinstimmung des subjektiv ermittelten Visus (Bailey Lovie chart) mit der Grenzfrequenz, wenn die Ortsfrequenzen auf der x-Achse logarithmisch aufgetragen wurden.

Neben der Extrapolationsmethode (Fagan & Yolton, 1985; Simon & Rassow, 1986; Ohn *et al.*, 1994) sind noch weitere Methoden zur Bestimmung der Grenzfrequenz beschrieben, z.B. Bestimmung der kleinsten Mustergröße, bei der noch ein signifikantes VEP-Signal abgeleitet werden kann (Skalka, 1980; Jenkins & Douthwaite, 1988) oder Bestimmung der Ortsfrequenz, die die höchste VEP-Amplitude auslöst (Muller & Schoneich, 1989).

Sweep-VEP

Eine Sonderform des Visus-VEPs ist das Sweep-VEP, es handelt sich dabei um ein steady-state VEP, bei dem die Ortsfrequenz nicht stufenweise, sondern fließend verändert wird. Die Dauer eines "Sweeps" beträgt 10-20 s, in dieser Zeit nimmt die Mustergröße kontinuierlich ab. Auch hierbei müssen die Sweeps mehrere Male wiederholt werden, damit das VEP-Signal aus dem Gesamt-EEG extrahiert werden kann. Anschließend wird eine Tuning-Kurve erstellt und die Grenzfrequenz extrapoliert. Das Sweep-VEP wurde in den 70er Jahren von Regan (1973) eingeführt und von anderen Arbeitsgruppen (Tyler *et al.*, 1979; Norcia & Tyler, 1985; Arai *et al.*, 1997; Ridder, 2004; Zhou *et al.*, 2008) weiter entwickelt und wird vor allem bei Patientengruppen mit besonders kurzer Aufmerksamkeitsspanne angewendet, z.B. bei Kleinkindern. Ein Nachteil des Sweep-VEPs ist, dass die Grenzfrequenz "unterschätzt" werden kann, da jede Reizgröße nur 1-2 s lang präsentiert wird und die Amplituden aufgrund von

Adaptationsvorgängen des Nervensystems erst nach 3-4 s maximal werden (Peachey *et al.*, 1994).

Korrelation mit dem subjektiv bestimmten Visus

In der Literatur wird ein Visus von 1,0 häufig mit einer Ortsfrequenz von 30 cpd gleichgesetzt (Banks, 1977; Mullen, 1987; Strasburger *et al.*, 1996; Arai *et al.*, 1997; Ridder, 2004). Wird in einem Diagramm die Grenzfrequenz auf der x-Achse und der subjektiv bestimmte Visus auf der y-Achse eingetragen, ergibt sich demnach folgender Zusammenhang zwischen Visus V und Grenzfrequenz GOF (Banks, 1977; Strasburger *et al.*, 1996):

$$GOF = 30 \text{ cpd} \times V \quad (1.5)$$

In neueren Studien wird häufig angezweifelt, ob eine mittels VEP bestimmte Grenzfrequenz so einfach in einen subjektiven Visus-Wert umgerechnet werden kann, und ob zudem der Faktor 30 entlang des gesamten Spektrums an Ortsfrequenzen konstant ist (Bach *et al.*, 2008). Häufig fiel bei Visusminderung der VEP-Visus höher aus als der subjektiv bestimmte (Arai *et al.*, 1997; Ridder, 2004). Es stellt sich zudem die Frage, ob ein künstlich geminderter Visus, wie er in Studien zur Grundlagenforschung verwendet wird, die Visusminderung bei einer Augenerkrankung realistisch nachstellt (Bach *et al.*, 2008). Auch unterscheiden sich einzelne Augenerkrankung in ihrem Verhalten auf das VEP: Bei Makuladegeneration kann der mittels VEP bestimmte Visus beispielsweise zu hoch eingeschätzt werden, wenn das Reizfeld groß ist und daher ein großer Bereich des peripheren Gesichtsfelds den Musterreiz wahrnimmt. Bei Amblyopie dagegen kann der VEP-Visus zu niedrig ausfallen, wenn der Patient Probleme hat zu fixieren (Strasburger *et al.*, 1996). Desweiteren muss man beachten, dass das Visus-VEP nur die Aktivität in der Region V1 des visuellen Kortex repräsentiert und nicht die in den weiterverarbeitenden Arealen (Bach *et al.*, 2008).

Bach *et al.* (2008) konnten in ihrer Studie den Zusammenhang, dass ein Visus von 1,0 einer Grenzfrequenz von 30 cpd entspricht, nicht bestätigen. Sie stellten dagegen zwischen dem mittels VEP und dem durch herkömmliche Methoden bestimmten Visus

(Freiburger Visus-Test) einen linearen Zusammenhang mit dem Faktor 17,6 fest:

$$V = \frac{GOF}{17,6 \text{ cpd}} \quad (1.6)$$

Bach *et al.* (2008) fügten zudem in ihr Diagramm die Messwerte anderer Studien mit ähnlicher Fragestellung hinzu (Katsumi *et al.*, 1997; Arai *et al.*, 1997; Ridder, 2004) und konnten auch für diese Studien den Faktor 17,6 bestätigen. Für die niedrigeren Visuswerte bestand allerdings mehr Streuung. In den genannten Studien wurden aber im Gegensatz zu Bach *et al.* (2008) jeweils Reversal- statt Onset-Reize verwendet. In der Studie von Kurtenbach *et al.* (2013) passte der mittels Freiburger Visustest bestimmte Visus von 1,0 besser zu der Ortsfrequenz 23 cpd als zu 30 cpd (Pattern-onset-Reize). Strasburger *et al.* (1996) fanden heraus, dass der mittels VEP (Pattern-onset-Reize) bestimmte Visus um den Faktor 1,7 niedriger war als der subjektiv ermittelte.

1.6.3 Spezielle Auswertungsmethoden

Zum besseren Verständnis werden nun spezielle Auswertungsmethoden für das Visus-VEP, die in unserer Studie angewendet wurden, näher erläutert.

Laplacian-Anordnung

Bei der Laplacian-Anordnung werden neben der Elektrode am Hinterkopf (O_z) zusätzliche Elektroden angelegt, die sich rechts, links, ober- oder unterhalb von O_z befinden. Die Elektroden haben ebenso wie O_z die Stirn-Elektrode (F_z) als Referenz. Solche Anordnungen werden nachfolgend 3-, 4-, oder 5-Punkt-Laplacian-Anordnung genannt, entsprechend der Anzahl der Elektroden am Hinterkopf. Ursprünglich wurde die Laplacian-Anordnung eingesetzt, um die Topographie der VEP-Antworten zu untersuchen (Flanagan & Harding, 1986).

Mackay *et al.* (2003a,b) nutzten die Laplacian-Anordnung, um das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) zu verbessern. Sie fanden heraus, dass durch eine 3-Punkt-Laplacian-Anordnung mit Elektroden L und R , die sich jeweils 15% des halben Kopfumfanges rechts (R) bzw. links (L) von O_z befanden, das SNR signifikant verbessert wurde und die Laplacian-Anordnung signifikant mehr VEP-Signale (95%) im Vergleich zur konven-

tionellen Ableitung (83%) lieferte. Die lateralen Elektroden dienten dabei zur Detektion einer näheren Quelle für das Hintergrundrauschen als an der Elektrode F_z und damit einer genaueren Elimination dieses Rauschens. Es kommt dabei sowohl zu einer Auslöschung eines Teils des Signals als auch eines Teils des Rauschens. Wenn die Reduktion des Rauschens im Vergleich zur Reduktion des Signals überwiegt, resultiert daraus ein verbessertes SNR. Die “neue VEP-Kurve” wurde für die Laplacian-Anordnung wie folgt berechnet, dabei bezeichnen O_z , L und R die VEP-Kurven, die jeweils miteinander addiert bzw. voneinander subtrahiert werden:

$$\frac{1}{2} \times ((O_z - L) + (O_z - R)) \quad (1.7)$$

Auch Beers *et al.* (1992), Manahilov *et al.* (1992) und Unterlauff & Meigen (2008) verwendeten in ihren Studien Laplacian-Anordnungen. Dabei handelte es sich um 5-Punkt-Laplacian-Anordnungen mit zwei lateralen, einer kranialen und einer kaudalen Elektroden um die Referenz-Elektrode O_z . In den Versuchen von Beers *et al.* (1992) und Manahilov *et al.* (1992) wurden Onset-Reize verwendet, in der Vorstudien zur Arbeit von Unterlauff & Meigen (2008) ein mfVEP mit Reversal- und Blitz-Reizen. Alle drei Arbeiten konnten ein höheres SNR gegenüber der konventionellen Ableitung zeigen. In der Studie von Bach *et al.* (2008) bestand zudem bei der 3-Punkt-Laplacian-Ableitung eine geringere Streuung der Messwerte um die Gerade, die den linearen Zusammenhang zwischen VEP-Visus und subjektiv bestimmten Visus beschrieb.

Grundfrequenz und Oberwelle

Oberwellen sind VEP-Signale, die im Fourier-Spektrum bei der doppelten, dreifachen, vierfachen, usw. Reizfrequenz ($2f_0$, $3f_0$, $4f_0$) für Onset-Reize, und bei der vierfachen, sechsfachen, achtfachen usw. Reizfrequenz ($4f_0$, $6f_0$, $8f_0$) für Reversal-Reize auftreten. Ein Beispiel für Oberwellen, die im Fourier-Spektrum zu erkennen sind, zeigt Abbildung 1.3 in Kapitel 1.4.3.

Vermutlich besitzen Oberwellen keine direkte Bedeutung, sondern entstehen durch Interaktionen der Antworten der Einzelreize. Dass eine neurologische rhythmische Aktivität mit einem mehrfachen der Reizfrequenz existiert, ist eher unwahrscheinlich (Hein-

rich, 2010). Die Komposition der Oberwellen ist interindividuell unterschiedlich (Heinrich *et al.*, 2009; Heinrich, 2010), zusätzlich haben Faktoren wie die Orts- (Tobimatsu *et al.*, 1993) oder die Reizfrequenz (Heinrich, 2010) einen Einfluss auf die Oberwellen. Die Grundfrequenz - nachfolgend wird dieser Begriff für die Reizfrequenz bei Onset-Reizen bzw. für die Musterwechselfrequenz bei Reversal-Reizen verwendet - stellt den Hauptanteil des VEP-Signals dar, aber auch die Oberwellen sind nicht zu vernachlässigen (Tobimatsu *et al.*, 1993; Davila *et al.*, 1998; Heinrich, 2009, 2010). Die Höhe der VEP-Amplituden nimmt in der Regel von Oberwelle zu Oberwelle ab (May *et al.*, 1979). In der Studie von Parry *et al.* (1999) waren die Oberwellen ab einer Grundfrequenz von 12 Hz vernachlässigbar gering. In Einzelfällen kann es auch vorkommen, dass die Oberwelle eine höhere Amplitude aufweist als die Grundfrequenz (Heinrich & Bach, 2001). Das liegt vermutlich an Auslöschungs- und Additionsphänomenen der Einzelreizantworten untereinander, wie in Abbildung 1.12 dargestellt. Ein niedriges oder abwesendes VEP-Signal muss also kein Zeichen für fehlende neurologische Aktivität sein. Da ein Teil der VEP-Aktivität vernachlässigt werden würde, wenn nur die Grundfrequenz analysiert werden würde, empfiehlt Heinrich (2010) die erste Oberwelle bei der Auswertung zu berücksichtigen.

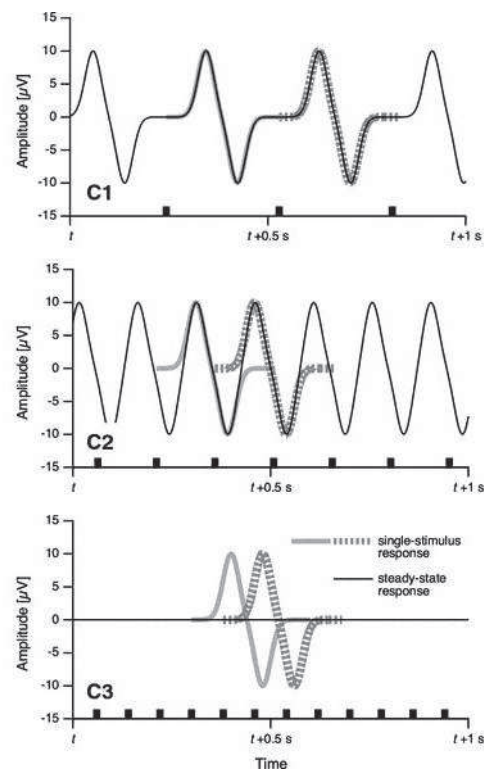


Abbildung 1.12: **Überlappungs- und Auslöschungsphänomene**. Die graue durchgehende und gestrichelte Linie stellen Einzelreiz-Antworten dar. In C1 sind die beiden Antworten gut voneinander abgrenzbar. In C2 entsteht durch Überlagerung der beiden Signale eine neue Kurve. In C3 überlappen sich die positiven und negativen Anteile der Reizantworten, woraus eine vollständige Auslöschung des Signals resultiert. (Bildquelle: Heinrich, 2010)

2 Methoden

2.1 Versuchspersonen

Am Hauptexperiment nahmen insgesamt 20 Versuchspersonen im Alter zwischen 22 und 57 Jahren teil, darunter 11 Frauen und 9 Männer. Außer Refraktionsanomalien waren bei ihnen keine weiteren Augenerkrankungen bekannt. Die Fehlsichtigkeiten wurden durch Brille oder Kontaktlinsen ausgeglichen (bei 10 der Probanden, Korrektur zwischen -6,00 und +2,00 dpt), so dass der anschließend mittels Landoltringen gemessene Visus bei allen Versuchspersonen mindestens 1,0 betrug. Die Pupillenweite wurde medikamentös nicht beeinflusst. Keiner der Probanden litt an Epilepsie oder einer chronischen Erkrankung, die Auswirkungen auf das VEP haben kann. Die Teilnehmer wurden über Zweck und Ablauf der Studie aufgeklärt und konnten sie jederzeit ohne Angabe von Gründen unter- oder abbrechen.

2.2 Reizmuster

Es kamen zwei unterschiedliche Reizarten zum Einsatz, der Pattern-reversal- und der Pattern-onset-Reiz.

2.2.1 Pattern-onset-Reiz

Den visuellen Reiz stellte ein horizontales Sinusgitter dar, das im steady-state Modus präsentiert wurde. Die Reizfrequenz f_0 betrug 7,39 Hz, das Muster befand sich also nach 135 ms wieder in seinem Ausgangszustand, davon wurden 60 ms das Sinusgitter (Onset-Phase) und 75 ms eine graue Fläche mit derselben mittleren Leuchtdichte wie das Gitter (Offset-Phase) gezeigt. Der Reiz ist in Abbildung 2.1 dargestellt. Wenn keine

Artefakte auftraten (z.B. durch Lidschläge, Augenbewegungen, Muskelanspannungen) wurde nach 6,5 s Präsentation die nächste Größe gezeigt, ansonsten wurde die Störung durch das Messprogramm erkannt und ein Teil der Präsentation wiederholt. Die Gitterbreite nahm stufenweise ab, es wurden insgesamt 12 Ortsfrequenzen durchlaufen: 1, 1,33, 1,67, 2, 2,67, 3,33, 4, 5, 6,67, 8, 10 und 20 cpd (siehe Tabelle 2.1). In der Mitte des Reizfeldes befand sich ein schwarzes Fixationskreuz in einem weißen Quadrat der Seitenlänge $0,4^\circ$ Schwinkel.

Die mittlere Leuchtdichte des Sinusgitters sowie der grauen Fläche betrug $45,5 \text{ cd/m}^2$, mit Ausnahme der Gittergrößen 10 und 20 cpd, hier wurde $45,1 \text{ cd/m}^2$ gewählt. Die Gründe dafür waren folgende: Mit abnehmender Breite der Streifen des Sinusgitters nimmt die mittlere Helligkeit des Reizfeldes aufgrund der Monitoreigenschaften zu. Bei besonders hohen Ortsfrequenzen, wie z.B. 10 und 20 cpd, kann der Effekt so ausgeprägt sein, dass beim Wechsel zwischen Onset- und Offset-Phase optisch ein "Flimmern" wahrgenommen wird, da die mittleren Helligkeiten der beiden Phasen nicht mehr übereinstimmen. Wenn solche Helligkeitsartefakte bereits subjektiv mit dem Auge wahrnehmbar sind, besteht die Gefahr, dass eine VEP-Antwort nur aufgrund der Helligkeitsunterschiede der Onset- und Offset-Phase entsteht (Blitz-VEP) und eine Antwort aufgrund des Sinusgitter-Reizes vortäuscht (Fahle & Bach, 2006; Brigell *et al.*, 2003), vor allem bei kleinen Reizmustern, die alleine keine Potentiale ausgelöst hätten, und weil die Frequenz des "Flimmerns" genau der Reizfrequenz entspricht. Besonders bei Pattern-onset-Präsentationen können solche Helligkeitsartefakte ein Problem darstellen. Daher wurde vor Beginn der Studie für jede Gittergröße überprüft, ob subjektiv ein "Flimmern" wahrgenommen werden konnte. Wenn das der Fall war, wurden die Werte für die minimale, mittlere und maximale Helligkeit im Reizprogramm der jeweiligen Ortsfrequenz so angepasst, bis die Artefakte nicht mehr auftraten. Der errechnete Michelson-Kontrast K_m betrug 100%, außer für die Gittergröße 10 cpd, bei der für den Kontrast aufgrund der genannten Anpassungen der Helligkeiten 99% gewählt wurde.

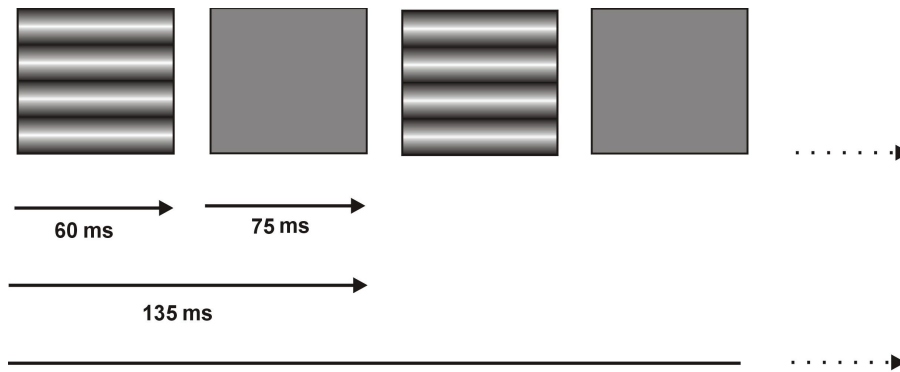


Abbildung 2.1: **Pattern-onset-Reiz in der Hauptstudie**. 60 ms wurde ein Sinusgitter gezeigt (Onset-Phase), 75 ms eine graue Fläche mit derselben mittleren Leuchtdichte wie das Gitter (Offset-Phase). Nach 135 ms befand sich das Muster wieder in seinem Ausgangszustand, was einer Reizfrequenz f_0 von 7,39 Hz entsprach.

2.2.2 Pattern-reversal-Reiz

Der Pattern-reversal-Reiz wurde mit einer Frequenz f_0 von 3,69 Hz gezeigt, nach 271 ms kehrte das Muster wieder in seinen Ausgangszustand zurück. Die Musterwechselfrequenz $2f_0$ der Pattern-reversal-Präsentation, also die Frequenz mit der die hellen und dunklen Bereiche des Musters invertierten, betrug demnach 7,39 Hz, was der Reizfrequenz des Pattern-onset-Reizes entsprach. Wie beim Pattern-onset wurden der Reihe nach folgende Ortsfrequenzen verwendet: 1, 1,33, 1,67, 2, 2,67, 3,33, 4, 5, 6,67, 8, 10 und 20 cpd. (siehe Tabelle 2.1). Die mittlere Leuchtdichte betrug $45,5 \text{ cd/m}^2$. Für die Gittergrößen 10 und 20 cpd wurde entsprechend dem Pattern-onset-Reiz $45,1 \text{ cd/m}^2$ gewählt, um Vergleichbarkeit zwischen den beiden Reizarten herzustellen. Der Michelson-Kontrast K_m lag demnach auch wie beim Pattern-onset-Reiz bei 100%, für die Gittergröße 10 cpd bei 99%.

2.3 Messsystem

2.3.1 Monitor

Die Muster wurden auf einem CRT-Monitor (Belinea) der Größe $32 \text{ cm} \times 24 \text{ cm}$ (h \times v), mit einer Auflösung von $640 \times 480 \text{ px}$ und einer Bildschirmfrequenz von

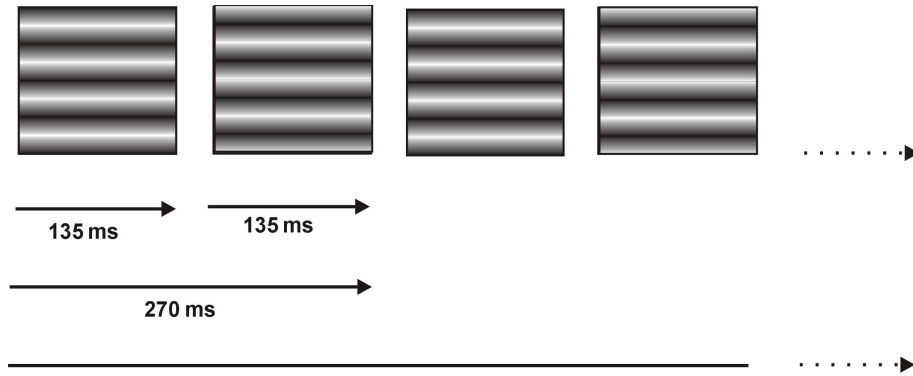


Abbildung 2.2: **Pattern-reversal-Reiz in der Hauptstudie.** Die Reizfrequenz f_0 des Pattern-reversal-Reizes betrug 3,69 Hz, nach 271 ms befand sich das Muster demnach wieder in seinem Ausgangszustand. Die Musterwechselfrequenz $2f_0$ war 7,39 Hz, es dauerte 135 ms bis ein Musterwechsel stattfand, also die hellen und dunklen Bereiche des Musters invertierten. Die Musterwechselfrequenz des Pattern-reversal-Reizes entsprach damit der Reizfrequenz des Pattern-onset-Reizes.

66,5 Hz dargeboten. Bei einem Auge-Monitor-Abstand von 115 cm entsprach die Größe des Reizmusters $16,0^\circ \times 12,0^\circ$ des zentralen Gesichtsfeldes. Der dunkelste Wert des Monitors betrug $0,1 \text{ cd/m}^2$, der mittlere $45,7 \text{ cd/m}^2$ und der hellste $91,6 \text{ cd/m}^2$. Die Helligkeiten wurden vor jedem Versuch mittels eines Photometers (Mavo-Monitor, Gossen) überprüft und wichen nie um mehr als 1,1% von den oben genannten Werten ab.

2.3.2 Elektroden

Um einen niedrigen Elektrodenwiderstand zu erreichen, wurden die entsprechen Hautstellen gereinigt (NuprepTM) und anschließend vier mit EEG-Leitpaste (Ten20TM) präparierte Silbernapf-Elektroden (Nicolet, Durchmesser 10mm) am Hinterkopf der Probanden angebracht. Um ein Lösen der Elektroden zu verhindern, wurden sie nach Anbringen mit einer elastischen Fixierbinde am Kopf befestigt.

Die Elektrode O_z wurde in Anlehnung an das 10-20-System (Jasper, 1958) in einem Abstand von 10% der Verbindungsstrecke zwischen Nasion und Inion oberhalb des Inions positioniert. Die Elektroden L , R und O befanden sich jeweils 15% des halben Kopfumfanges links (L), rechts (R) bzw. kranial (O) von O_z . Hierbei orientierten wir uns an

Nr.	Ortsfrequenz [cpd]	Periodenlänge [°]
1	1	1
2	1,33	0,75
3	1,67	0,6
4	2	0,5
5	2,67	0,375
6	3,33	0,30
7	4	0,25
8	5	0,2
9	6,67	0,15
10	8	0,125
11	10	0,1
12	20	0,05

Tabelle 2.1: **Ortsfrequenzen in der Hauptstudie.** Die 12 in der Hauptstudie verwendeten Ortsfrequenzen in cpd mit Umrechnung in Periodenlänge [°].

Studien von Mackay *et al.* (2003a,b), die zu dem Ergebnis kamen, dass eine Laplacian-Anordnung, bei der zusätzliche Messelektroden 15% beidseits lateral von O_z angebracht sind, aufgrund des verbesserten Signal-Rausch-Verhältnisses signifikant mehr Signale detektiert als die konventionelle Ableitung. In einem Vorversuch vor Beginn der Hauptstudie, an dem 8 Probanden teilnahmen, konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Zusätzlich erzielten wir bei 62,5% der gemittelten VEP-Antworten mit der Laplacian-Ableitung ein höheres Signal-Rausch-Verhältnis, bei den beiden höchsten verwendeten Ortsfrequenzen (7,1 und 14,1 cpd), waren es sogar 75%. Daher entschieden wir uns auch dafür, diese Elektrodenanordnung zu verwenden.

Die Potentiale von O_z , L , R und O wurden über vier bipolare Kanäle abgeleitet, wobei eine Elektrode FP_z auf der Stirnmitte die Referenz zu jedem der vier Kanäle darstellte. Als Erdung diente eine Klippelektrode am Ohrläppchen. Die Anordnung ist in Abbildung 2.3 dargestellt. An einem Kontrollmonitor wurden die EEG-Eingangssignale überprüft und, falls Störsignale vorhanden waren, wurden diese durch erneutes Positionieren der Elektroden korrigiert.

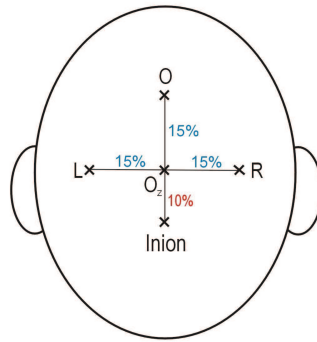


Abbildung 2.3: **Elektrodenanordnung in der Hauptstudie.** Die Elektrode O_z wurde entsprechend dem 10-20-System (Jasper, 1958) 10% des Nasion-Inion-Abstandes oberhalb des Inions positioniert. Die Elektroden L , R und O befanden sich jeweils 15% des halben Kopfumfanges links, rechts und kranial von O_z .

2.3.3 Verstärker und Filter

Die abgeleiteten Potentiale wurden an einen Verstärker (RA-200, Mayo) weitergeleitet, wo sie bei einer Empfindlichkeit von $20 \mu\text{V}/\text{V}$ um den Faktor 50000 amplifiziert wurden. Ein Bandpassfilter isolierte Frequenzen zwischen 1-100 Hz.

2.3.4 Rechner und Messprogramm

Die Mess- und Auswertungsprogramme sowie die Programme zur Reizdarbietung, Rohdatenspeicherung, Einstellung und Kontrolle des Verstärkers wurden von PD Dr. rer. nat. Dipl.-phys. Thomas Meigen, dem Leiter des Elektrophysiologischen Labors, entwickelt und kontrolliert. Das Generieren der Reizmuster erfolgte durch einen Computer (Power Macintosh 7500/100), der gleichzeitig die abgeleiteten Messwerte mittels einer AD-Wandler-Karte (PCI 1200, National Instruments NiDAQ) digitalisierte und speicherte. Die Artefaktschwelle wurde bei $\pm 90 \mu\text{V}$ angesetzt und Messwerte, die diese Spannung überschritten (z.B. Störungen durch Lidschläge oder Muskelkontraktionen) wurden durch das Messprogramm als Artefakte gewertet und nicht in der Auswertung berücksichtigt, dieser Teil der Reizpräsentation wurde automatisch wiederholt. Das Digitalisieren erfolgte mit einer Auflösung von 12 bit und einem Abtastintervall von 1,5 ms. Die gemittelten Werte und Rohdaten erschienen während des Versuchsdurch-

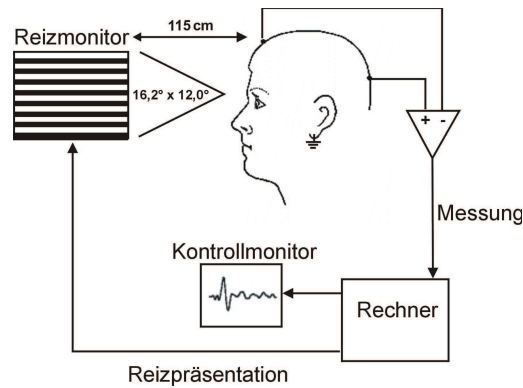


Abbildung 2.4: **Versuchsanordnung in der Hauptstudie.** Schematische Darstellung mit Präsentationsbildschirm, Rechner, Kontrollmonitor und Versuchsperson. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist nur eine der vier Messelektroden mit dem zugehörigen Kanal dargestellt. (Bildquelle: Bach & Kellner (2000) mit Änderungen)

laufes auf einem separaten Kontrollmonitor. Der Versuchsaufbau ist zusammenfassend in Abbildung 2.4 dargestellt.

2.4 Versuchsaufbau

Die Messungen des Hauptexperiments wurden im Zeitraum vom 21.06.2011 bis 29.09.2011 durchgeführt. Es wurde jeweils nur das linke Auge gemessen, während das rechte Auge mit einer Augenklappe abgedeckt war. Vor den VEP-Messungen wurde bei allen Versuchsteilnehmern links-monokular ein Sehtest mittels Landolt-Ringen durchgeführt. Der Abstand zwischen Auge und Sehtafeln betrug 115 cm, was dem Abstand zwischen Auge und Monitor während den VEP-Messungen entsprach. Wenn nötig wurde eine Refraktionskorrektur vorgenommen, womit ein Visus von mindestens 1,0 bei allen Probanden erreicht werden konnte. Die Versuchspersonen wurden instruiert, das Kreuz in der Mitte des Reizfeldes zu fixieren und die Gesichts- und Nackenmuskulatur entspannt zu halten. Um dies zu erleichtern, wurde der Kopf in eine Stirn-Kinn-Stütze abgelegt, die ebenso wie der Tisch höhenverstellbar war. Da ein Defokussieren des Reizes das Visus-VEP beeinträchtigt, wurden die Probanden darüber aufgeklärt, dies nicht absichtlich zu tun und dafür zu blinzeln, falls das Bild unscharf werden sollte.

2.4.1 Standard-VEP-Messung

Zusätzlich zu der Onset- und Reversal-Messung wurde ein Standard-VEP gemäß ISCEV-Standard (Odom *et al.*, 2010) durchgeführt. Dies diente dazu, mögliche Pathologien aufzudecken, da Probanden mit pathologischem Standard-VEP von der Studie hätten ausgeschlossen werden müssen, was aber in keinem Fall auftrat. Beim Standard-VEP handelte es sich um eine transiente Pattern-reversal-Messung mit einer Reizfrequenz von 1,9 Hz und einer Periodendauer von 530 ms. Es wurde ein schwarz-weißes Schachbrettmuster mit zwei unterschiedlichen Karogrößen, $0,8^\circ$ und $0,2^\circ$, verwendet. Die Standard-VEP-Messung dauerte etwa 5 Minuten.

2.4.2 Hauptexperiment

Die Einzelmessungen des Hauptexperiments wurden in folgender Reihenfolge durchgeführt:

1. Pattern-onset
2. Pattern-reversal
3. Pattern-reversal
4. Pattern-onset
5. Pattern-reversal
6. Pattern-onset
7. Pattern-onset
8. Pattern-reversal

Dieses Schema wurde gewählt, um Adaptationseffekte zu vermeiden, die Aufmerksamkeit besser aufrecht zu erhalten und mögliche Ermüdungseffekte gleichmäßig zu verteilen.

Eine Einzelmessung war wie folgt aufgebaut und ist zum besseren Verständnis in Abbildung 2.5 dargestellt: Das Invertieren des Pattern-reversal-Reizes bzw. das Erscheinen und Verschwinden des Sinusgitters im Falle des Pattern-onset-Reizes (nachfolgend zur Vereinfachung “eine Reizpräsentation” genannt) wurde jeweils 4-mal wiederholt, diese Sequenz wurde als ein “Durchlauf” bezeichnet. Es wurden 6 solcher Durchläufe gezeigt,

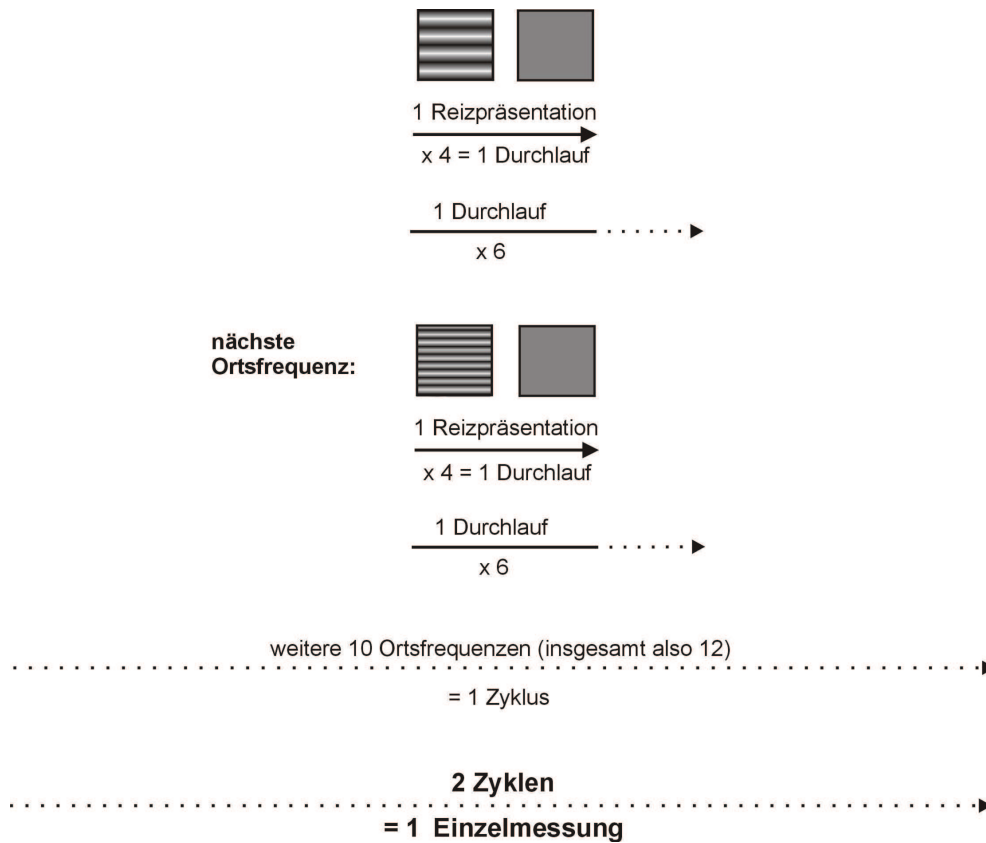


Abbildung 2.5: **Aufbau einer Einzelmessung in der Hauptstudie.**

wobei das VEP des ersten Durchlaufs nicht aufgezeichnet wurde, sondern dieser dazu diente, dass Auge und Sehbahn sich an den neuen Reiz anpassten. Danach wurde die nächste Reizgröße präsentiert, von der wiederum 6 Durchläufe gezeigt wurden, usw. Wenn alle 12 Ortsfrequenzen auf diese Weise durchlaufen worden waren, ergab sich ein “Zyklus”. Zwei Zyklen bezeichneten wir schließlich als eine “Einzelmessung”. Eine Einzelmessung dauerte 2,6 Minuten, wenn keine Artefakte (z.B. Lidschläge, Augenbewegungen) auftraten. Zwischen den Einzelmessungen wurden kurze Erholungsphasen eingelegt. Alle Einzelmessungen ergaben für jede Ortsfrequenz jeweils 160 Reizpräsentationen, deren VEP-Kurven gemittelt wurden. Mit Aufklärung, Anlegen der Elektroden, Messungen und Pausen dauerte der Versuch etwa 90 Minuten.

2.5 Auswertung der Daten

2.5.1 Fourier-Analyse

Die aufgezeichneten Messdaten wurden in das Auswertungsprogramm Igor Pro[®] (Version 5.04B, Wave Metrics, Inc.) importiert, mit dem sie weiter analysiert wurden. Zunächst durchliefen sie eine Fourier-Analyse, wodurch das Frequenzspektrum der Antworten sichtbar wurde, auf diese Weise konnte die wahre Amplitude der VEP-Antwort bestimmt werden. Für den Pattern-onset-Reiz liegt diese Amplitude bei der Reizfrequenz f_0 , für den Pattern-reversal-Reiz bei der Musterwechselfrequenz $2f_0$, in beiden Fällen entspricht dies 7,39 Hz. Eine VEP-Antwort wurde als signifikant ($p < 0,05$) angesehen, wenn wie in Kapitel 1.6.2 beschrieben, die Amplitude der Reiz- bzw. Musterwechselfrequenz um den Faktor 2,82 höher war als der Mittelwert der beiden Nachbarfrequenzen im Spektrum (Meigen & Bach, 1999). Nachfolgend wird der Begriff "Reizfrequenz" aus Gründen der Vereinfachung verwendet, wenn die Reizfrequenz des Pattern-onset-Reizes bzw. die Musterwechselfrequenz des Pattern-reversal-Reizes gemeint ist.

2.5.2 Laplacian-Anordnung

Zusätzlich zu den Ergebnissen der konventionellen Elektrodenanordnung $O_z - FP_z$ wurden eine 3-Punkt- und eine 4-Punkt-Laplacian-Anordnung verwendet. Die Ergebnisse dieser beiden Anordnungen erhielt man, wenn die VEP-Signale der einzelnen Kanäle folgendermaßen berechnet wurden:

$$\begin{aligned} \text{3-Punkt-Laplacian: } & \frac{1}{2} \times (O_z - L) + (O_z - R) \\ \text{4-Punkt-Laplacian: } & \frac{1}{3} \times (O_z - L) + (O_z - R) + (O_z - O) \end{aligned} \tag{2.1}$$

Dabei bezeichnen O_z , L , R und O in diesem Falle die VEP-Kurven, die jeweils miteinander addiert bzw. voneinander subtrahiert wurden. Mit Hilfe von Igor Pro[®] wurde ein Auswertungsprogramm geschrieben, das nach Importieren der Daten diese Berechnungen durchführte. An den zwei neuen, auf diese Weise entstandenen Datensätzen,

konnten wiederum Fourier-Analysen durchgeführt und die Amplituden bei der Reizfrequenz sowie die Signifikanz der VEP-Antworten bestimmt werden.

2.5.3 Einbeziehen der Oberwelle

Wie bereits in Kapitel 1.6.3 beschrieben, muss sich bei steady-state Messungen die VEP-Antwort nicht auf die Grundfrequenz beschränken, sondern auch die Oberwellen können signifikante Antworten zum VEP-Signal beitragen. Nach Heinrich (2009) ist die Summe der Amplituden A von Grundfrequenz und erster Oberwellen eine empfohlene Methode, um den Einfluss der Oberwellen adäquat in der Auswertung zu berücksichtigen. Für den Pattern-onset- und den Pattern-reversal-Reiz lauten die Berechnungen der “neuen” Amplitude unter Berücksichtigung der Oberwelle demnach folgendermaßen:

$$\begin{aligned} \text{Pattern-onset: } & A_{f_0} + A_{2f_0} \\ \text{Pattern-reversal: } & A_{2f_0} + A_{4f_0} \end{aligned} \tag{2.2}$$

Die Signifikanz der VEP-Antworten bestimmten wir folgendermaßen: Der Mittelwert der Nachbarfrequenzen der Reizfrequenz und der Mittelwert der Nachbarfrequenzen der Oberwelle wurden addiert. Ihre Summe musste um den Faktor 2,82 größer sein als die Summe der beiden Amplituden um ein Signifikanzniveau von 5% zu erreichen.

$$\text{Pattern-onset: } \frac{A_{f_0}}{\frac{1}{2} \times (A_{f_0-1} + A_{f_0+1})} + \frac{A_{2f_0}}{\frac{1}{2} \times (A_{2f_0-1} + A_{2f_0+1})} > 2,82 \tag{2.3}$$

$$\text{Pattern-reversal: } \frac{A_{2f_0}}{\frac{1}{2} \times (A_{2f_0-1} + A_{2f_0+1})} + \frac{A_{4f_0}}{\frac{1}{2} \times (A_{4f_0-1} + A_{4f_0+1})} > 2,82$$

2.5.4 Erstellen der Tuning-Kurven

Anschließend wurden die Amplituden der VEP-Antworten in einem Koordinatensystem auf der y-Achse gegenüber den entsprechenden Ortsfrequenzen auf der x-Achse aufgetragen. Auch das Rauschniveau wurde ermittelt, es wurde jeweils aus dem Mit-

Nr.	Reizart	Ableitung	Oberwelle
1	Pattern-onset	O_z	f_0
2	Pattern-onset	O_z	$f_0 + 2f_0$
3	Pattern-onset	3-Punkt-Laplacian	f_0
4	Pattern-onset	3-Punkt-Laplacian	$f_0 + 2f_0$
5	Pattern-onset	4-Punkt-Laplacian	f_0
6	Pattern-onset	4-Punkt-Laplacian	$f_0 + 2f_0$
7	Pattern-reversal	O_z	$2f_0$
8	Pattern-reversal	O_z	$2f_0 + 4f_0$
9	Pattern-reversal	3-Punkt-Laplacian	$2f_0$
10	Pattern-reversal	3-Punkt-Laplacian	$2f_0 + 4f_0$
11	Pattern-reversal	4-Punkt-Laplacian	$2f_0$
12	Pattern-reversal	4-Punkt-Laplacian	$2f_0 + 4f_0$

Tabelle 2.2: **Erstellte Tuning-Kurven pro Versuchsperson.** Für jede Versuchsperson wurden 12 Tuning-Kurven erstellt, die Reizart, Ableitung und Oberwelle berücksichtigten.

telwert der beiden Nachbarfrequenzen im Fourier-Spektrum berechnet. Die auf diese Weise entstehenden Kurven werden als Tuning-Kurven bezeichnet, ein Beispiel für eine solche Kurve aus dem Hauptexperiment ist in Abbildung 2.6 dargestellt. Die Erstellung der Tuning-Kurven ist ausführlicher in Kapitel 1.6.2 beschrieben.

Für jeden Probanden wurden insgesamt 12 Tuning-Kurven erstellt: Für jedes der beiden Reizarten Pattern-onset und Pattern-reversal, sowie für die drei Ableitungen $FP_z - O_z$, 3-Punkt- und 4-Punkt-Laplacian. Zusätzlich wurden zu jeder dieser sechs Kurven jeweils eine zusätzliche Tuning-Kurve erstellt, bei der zu der Amplitude die Amplitude der nächsthöheren Oberwelle addiert wurde. Insgesamt ergaben sich demnach pro Versuchsperson 12 Tuning-Kurven, die in Tabelle 2.2 zusammengefasst sind.

2.5.5 Bestimmung der Grenzortsfrequenz

Als Grenzortsfrequenz wird die höchste Ortsfrequenz bezeichnet, auf die das visuelle System noch reagiert (Tyler *et al.*, 1979). Man kann sie mit Hilfe der Tuning-Kurve be-

stimmen, indem man eine Regressionsgerade durch die signifikanten Datenpunkte der Tuning-Kurve legt (siehe Abbildung 2.6). Die Methode ist auch ausführlich in Kapitel 1.6.2 beschrieben. In unserer Auswertung orientierten wir uns bei der Bestimmung der Grenzfrequenz an dem von Bach *et al.* (1998, 2008) entwickelten ‐heuristischen Algorithmus‐:

1. Man beginnt mit der Analyse am rechten Ende des Spektrums, d.h. bei den hohen Ortsfrequenzen.
2. Im Koordinatensystem bewegt man sich von rechts nach links, bis man auf den Punkt mit der ersten signifikanten VEP-Antwort trifft.
3. Man geht weiter nach links bis zum Gipfel-Punkt der Kurve, d.h. dass links von diesem Punkt die Amplitude wieder abnimmt, oder der entsprechende Punkt im Koordinatensystem bereits am weitesten links liegt.
4. Zwischen den beiden in 2. und 3. ermittelten Datenpunkten wird eine Regressionsgerade gezogen, in der auch die dazwischen liegenden Werte berücksichtigt werden.
5. Der Schnittpunkt der Ausgleichsgerade mit der x-Achse stellt die Grenzfrequenz dar.

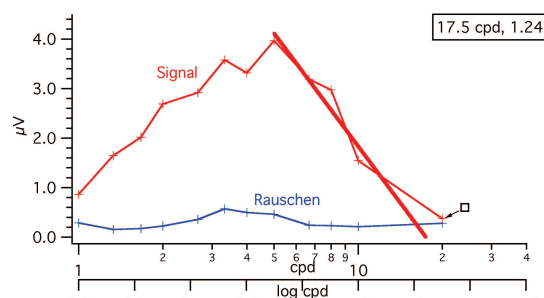
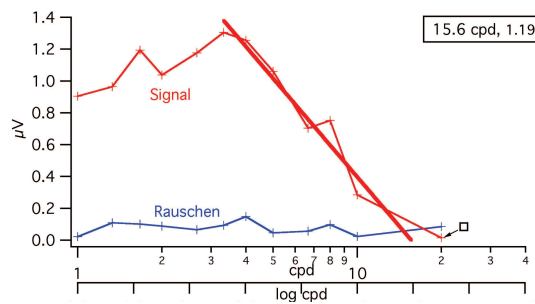


Abbildung 2.6: **Beispiel einer Tuning-Kurve, Versuchsperson 17.** Die Tuning-Kurve erhält man durch Auftragen der VEP-Amplitude (rote Linie) gegen die Ortsfrequenz. Die blaue Linie stellt das Rausch-Niveau dar. Der letzte Punkt ist nicht mehr signifikant (Pfeil) und wird in der Ausgleichsgeraden daher nicht berücksichtigt. Die Extrapolationsgerade schneidet die Abszisse bei 17.5 cpd.

In drei Situationen machten wir bei diesen Regeln Ausnahmen, da es ansonsten zu einem Über- oder Unterschätzen der Grenzfrequenz gekommen wäre:

1. Es kam in einigen Fällen vor, dass sich alle Datenpunkte auf einer Ausgleichsgerade befanden mit Ausnahme eines Punktes, der leicht über dieser Geraden lag. Ein Beispiel dafür zeigt Abbildung 2.7. Streng genommen müsste nach dem heuristischen Algorithmus dieser Punkt als Gipfelpunkt betrachtet werden, da links von diesem Punkt die Amplitude wieder abnahm. Da bei einer Extrapolation von diesem Punkt aus die Regressionsgerade nur durch zwei Punkte führen und die Grenzfrequenz damit unrealistisch niedrig ausfallen würde, entschieden wir uns dafür, in solchen Fällen die Punkte als Ausreißer zu behandeln und vom nächsten höheren Gipfel aus zu extrapolieren.



verschiedene Kriterien zur Erstellung der Regressionsgerade verglichen, stimmt diese Methode auch am besten mit dem subjektiv bestimmten Visus überein.

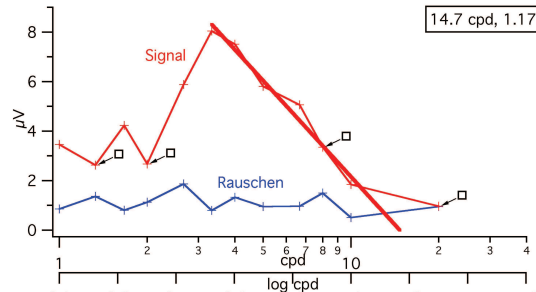


Abbildung 2.8: **Beispiel einer Tuning-Kurve, Versuchsperson 5.** Der 10. Datenpunkt ist nicht signifikant im Gegensatz zum 9. und 11. Wir entscheiden uns dafür nach Empfehlungen von Yadav *et al.* (2009) dennoch den 10. Wert in die Regressionsgerade einzubeziehen. Zudem ist das Rausch-Niveau auf Höhe dieses Punktes relativ hoch, was möglicherweise ein Grund dafür ist, dass er nicht signifikant ist.

3. Wenn mehrere Datenpunkte hintereinander eine ähnlich hohe Amplitude besaßen, also wie auf einem Plateau lagen, wurde der letzte Punkt dieses Plateaus als Gipfelpunkt gewählt, Abbildung 2.9 zeigt ein Beispiel dafür. Anderenfalls würde die Grenzfrequenz überschätzt werden.

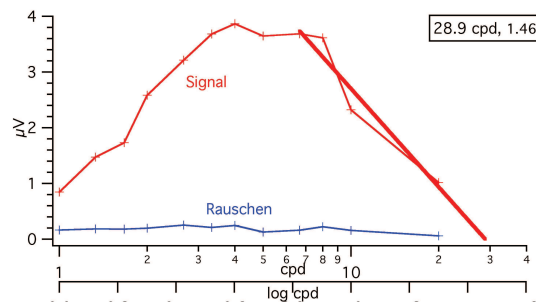


Abbildung 2.9: **Beispiel einer Tuning-Kurve, Versuchsperson 12.** Die Datenpunkte 7 bis 10 haben eine ähnlich hohe Amplitude und liegen auf einer Art Plateau. Würde man von Punkt 7, dem Punkt, der am höchsten liegt aus extrapolieren, ergäbe sich eine unrealistisch hohe Grenzfrequenz. Daher wurde in Fällen wie diesem vom letzten Punkt des Plateaus, hier dem 9. Wert, aus extrapoliert.

2.6 Statistik

Die erstellten Tuning-Kurven wurden weiter mit Hilfe des Statistik-Programms StatView© (SAS Institute) ausgewertet. Neben der deskriptiven Statistik (Mittelwert, Maximum, Minimum, Standardabweichung, Standardfehler) wurde eine Varianzanalyse durchgeführt um den Einfluss der Elektrodenableitung und der Oberwelle zu untersuchen auf

1. die Grenzfrequenz,
2. die Amplitude,
3. das Signal-Rausch-Verhältnisses,
4. die Anzahl der signifikanten Datenpunkte.

Die Vergleiche wurden jeweils unabhängig für den Pattern-onset- und den Pattern-reversal-Reiz durchgeführt. Wie in Kapitel 2.8 später beschrieben wird, konnten die Onset-Messungen bei 12 der 20 Versuchspersonen nicht ausgewertet werden. Daher konnte nicht, wie ursprünglich geplant, der Einfluss der Reizart auf die Tuning-Kurven untersucht werden, da die Anzahl der brauchbaren Onset-Messungen zu gering war um einen Vergleich durchzuführen.

Wenn die Varianzanalyse einen p -Wert $< 0,05$ lieferte, das Ergebnis also statistisch signifikant war, wurde in diesen Fällen ein Post-hoc-Test (Bonferroni/Dunn) durchgeführt, der genauer zeigte, zwischen welchen Situationen (Elektrodenableitung, Oberwelle) der Unterschied bestand. Eine Ausnahme bildete die Anzahl der signifikanten Datenpunkte, bei der bei signifikantem Unterschied in der Varianzanalyse ein Fisher-Test anstelle eines Post-hoc-Tests durchgeführt wurde.

2.7 Auswertung einer Tuning-Kurve als Beispiel

Zur Veranschaulichung wird die Auswertung zunächst beispielhaft an einer Tuning-Kurve erklärt (Abbildung 2.10).

1. **Grenzfrequenz:** Die mittels Regressionsgerade bestimmte Grenzfrequenz der Tuning-Kurve beträgt 15.6 cpd.

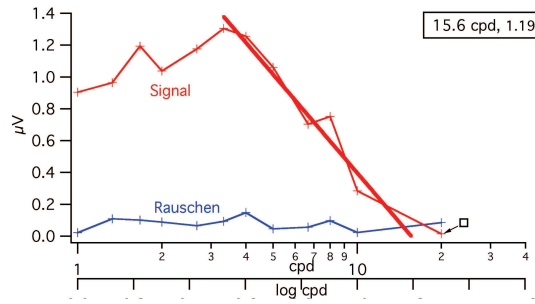


Abbildung 2.10: **Auswertung einer Tuning-Kurve, Versuchsperson 10.** Grenzfrequenz: 15,6 cpd. Amplitude des Gipfelpunktes: 1,31 μV . Signal-Rausch-Verhältnis des Gipfelpunktes: 14,1. Signifikante Datenpunkte: 11.

2. **Amplitude:** Als Referenz für die Amplitude gilt der Gipfelpunkt der Tuning-Kurve, also der Punkt, vom dem aus die Extrapolation durchgeführt wird. In diesem Beispiel ist der Gipfel der 6. Datenpunkt der Tuningkurve bei der Ortsfrequenz 3,33 cpd, seine Amplitude beträgt 1,31 μV .
3. **Signal-Rausch-Verhältnisses:** Referenzpunkt ist wieder der Gipfelpunkt der Regressionsgerade, also der 6. Datenpunkt auf der Kurve, sein Signal-Rausch-Verhältnis beträgt 14,1.
4. **Anzahl der signifikanten Datenpunkte:** In diesem Beispiel enthält die Tuning-Kurve 11 signifikante Datenpunkt, da das SNR des letzten Kurvenpunktes kleiner als 2,82 ist.

2.8 Nachexperiment

Wie bereits erwähnt, konnten bei 12 der 20 Versuchspersonen die Onset-Messungen nicht ausgewertet werden. Bei diesen Probanden war es in den Tuning-Kurven ab der Ortsfrequenz 10 oder 20 cpd wieder zu einem Anstieg der VEP-Amplitude gekommen, so dass durch Extrapolation kein Schnittpunkt gefunden werden konnte. Ein Beispiel für einen solchen Fall zeigt Abbildung 2.11.

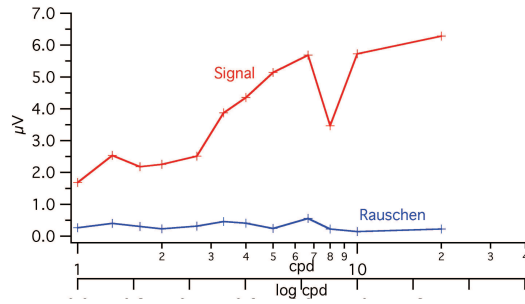


Abbildung 2.11: **Beispiel einer Tuning-Kurve, Versuchsperson 16.** Bei den letzten beiden Ortsfrequenzen kommt es zu einem erneuten Anstieg der VEP-Amplitude anstatt wie erwartet zu einem Abfall. Durch Extrapolation können kein Schnittpunkt mit der x-Achse gefunden und keine Grenzfrequenz bestimmt werden kann.

Für diese Fälle sind zwei Erklärungen denkbar:

1. Trotz der Bemühungen, die wir vor Beginn der Studie betrieben, um Helligkeitsartefakte zu vermeiden (Kapitel 2.2.1) und obwohl wir regelmäßig die Eichung des Monitors kontrollierten, war es dennoch zu Artefakten gekommen. Der erneute Anstieg der Amplitude bei den kleinsten beiden Gittergrößen kann als Blitz-VEP-Antwort interpretiert werden.
2. Der erneute Anstieg kann physiologisch sein und einen Gipfel darstellen, hinter dem die Amplituden wieder abfallen würde, wenn wir VEP-Messungen bei noch höheren Ortsfrequenzen durchgeführt hätten. Aufgrund der begrenzten Auflösung des verwendeten Monitors stellte 20 cpd als kleinste Gittergröße den besten Kompromiss zwischen Mustergröße, Abstand zum Bildschirm und Reizfeldgröße dar. In diesem Fall könnte der erneute Wiederanstieg auf einen besonders hohen Visus bei diesen Versuchspersonen hindeuten.

Um einen möglichen Hinweis auf die Ursachen des erneuten Amplitudenanstieges gegen Ende des Ortsfrequenzspektrums zu erhalten, wurde ein Nachexperiment durchgeführt.

Versuchspersonen

Am Nachexperiment nahmen 4 der 12 Versuchspersonen teil, bei denen es zu dem Amplitudenanstieg gekommen war.

Reizmuster

Die Messungen wurden mit dem bereits im Hauptexperiment verwendeten Pattern-onset-Reiz durchgeführt, da nur bei diesem Reiz die Artefakte auftraten. Wir beschränkten uns aus Gründen der Zeitersparnis auf die Ortsfrequenzen 1,67, 4, 5, 6,67, 8, 10 und 20 cpd, da der Amplitudenanstieg ausschließlich bei den beiden höchsten Ortsfrequenzen aufgetreten war und somit nur VEP-Messungen in diesem Bereich von Interesse waren.

Versuchsablauf

Es wurde dieselbe technische Ausstattung wie im Hauptexperiment verwendet. Bei der Elektrodenmontage wurde allerdings keine Laplacian-Anordnung verwendet, sondern nur die Elektroden O_z , FP_z und die Erdung angebracht. Bereits die Elektrodenableitung $O_z - FP_z$ hatte die Artefakte gezeigt, daher war diese Ableitung für die Zwecke des Nachexperimentes ausreichend. Wie beim Hauptexperiment wurde vor Beginn des Versuchs die Eichung des Monitors überprüft, die Werte wichen nie mehr als 0,7% von den festgelegten Helligkeitsstufen ab. Der Versuch war in drei Teile gegliedert:

1. Es wurden VEP-Messungen nach dem Prinzip des Hauptexperiment durchgeführt.
2. Der Visus der Probanden wurde künstlich durch eine vorgesetzte Linse von + 2,00 dpt verschlechtert. Dadurch waren für die Versuchspersonen die Gitter mit den höchsten Ortsfrequenzen nicht mehr zu erkennen. Falls die Ursache für den Amplitudenanstieg eine Blitz-VEP-Antwort aufgrund eines "Flimmern" des Monitors war, sollte trotz der künstlichen Visusminderung bei den höchsten Ortsfrequenzen eine signifikante VEP-Antwort zu erkennen sein, anderenfalls sollte keine Antwort auftreten. Vor Beginn der VEP-Messung wurde nochmals bei vorgehaltener Linse der Visus der Probanden mittels Landolt-Ringen bestimmt.
3. Der Abstand zwischen Auge und Monitor wurde auf 280 cm vergrößert. Dadurch verkleinerte sich das Reizfeld auf $6,5^\circ \times 4,9^\circ$. Auch die Ortsfrequenzen entsprachen aufgrund des vergrößerten Abstandes nicht mehr den bisher verwendeten,

sondern betragen nun 4,1, 9,7, 12,2, 16,2, 19,5, 24,3 und 48,7 cpd. Handelte es sich bei dem Amplitudenanstieg um Helligkeitsartefakte, würde auch bei den hohen Ortsfrequenzen noch eine signifikante VEP-Antwort auftreten, anderenfalls nicht, da das Muster bei diesem Abstand aufgrund der geringen Gitterbreite nicht mehr zu erkennen ist. Zusätzlich kann mit den "neuen" Ortsfrequenzen eine erneute Extrapolation der Tuning-Kurve erfolgen, um festzustellen, ob der Visus der Versuchspersonen, die am Nachexperiment teilnahmen, tatsächlich besonders hoch war, wie eine unserer möglichen Erklärungen.

In jedem Teilversuch wurden nach dem in Abbildung 2.5 gezeigten Aufbau vier Einzelmessungen durchgeführt. Wenn keine Artefakte auftraten, dauerte eine Einzelmessung 1,5 Minuten, die Präsentationen eines Teilversuchs somit minimal 6 Minuten, das Nachexperiment insgesamt mit Vorbereitung, Messungen und Pausen etwa 45 Minuten.

Auswertung des Nachexperiments

Die Daten des Nachexperiments wurden ebenso wie das Hauptexperiment ausgewertet: Es wurden Fourier-Analysen durchgeführt, Tuning-Kurven erstellt und wenn möglich, die Grenzfrequenz durch Extrapolation bestimmt.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Auswertung dargestellt. Es wurde verglichen, welchen Einfluss einerseits die drei Ableitungen O_z , 3-Punkt- und 4-Punkt-Laplacian, sowie andererseits die konventionelle Auswertung der Grundfrequenz und eine Auswertung mit Oberwelle auf die Grenzfrequenz, die Amplitude, das Signal-Rausch-Verhältnis und die Anzahl der signifikanten Datenpunkte der Tuning-Kurve hatten. Diese Vergleiche wurden separat für beide Reizarten durchgeführt. Für den Pattern-onset-Reiz wurden nur die "gültigen" Messungen verwendet. Anschließend wurde untersucht, wie sich die Reizart auf die Grenzfrequenz und die Amplitude auswirkt. Hierbei wurden für den Pattern-reversal-Reiz nur die Messungen der Versuchspersonen berücksichtigt, die auch beim Pattern-onset-Reiz auswertbare Tuning-Kurven lieferten. Gegen Ende des Kapitels werden diese Ergebnisse zusammenfassend in Tabelle 3.22 dargestellt. Dann werden die Grenzfrequenzen der einzelnen Bedingungen den subjektiv ermittelten Visus-Werten gegenüber gestellt. Schließlich wird noch auf die Ergebnisse des Nachexperiments eingegangen.

3.1 Ergebnisse der Pattern-reversal-Messungen

3.1.1 Grenzfrequenz

Um den Einfluss der Ableitung und der Oberwelle auf die Grenzfrequenz zu ermitteln, wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Diese ergab, dass mit $p > 0,05$ keine der Bedingungen die resultierende Grenzfrequenz signifikant beeinflusste. Auch gab es keine signifikante Interaktion zwischen Ableitung und Oberwelle. Die Ergebnisse der Varianzanalyse sind in Tabelle 3.1 dargestellt.

Die Mittelwerte der Grenzfrequenzen bewegten sich zwischen 17,7 und 19,3 cpd

Bedingung	Ableitung	Oberwelle	Ableitung * Oberwelle
p-Wert	0,8149	0,4796	0,6593

Tabelle 3.1: **Grenzortsfrequenzen des Pattern-reversal-Reizes, Varianzanalyse.** Weder die Ableitung, die Oberwelle noch deren Interaktion wirkte sich signifikant auf die Grenzortsfrequenz aus.

(Tabelle 3.2 und Abbildung 3.1). Es lässt sich erkennen, dass die Grenzortsfrequenzen jeweils geringfügig höher lagen, wenn die Oberwelle hinzugenommen wurde, allerdings sind diese Ergebnisse statistisch nicht signifikant. Die Standardfehler sind für die beiden Laplacian-Anordnungen etwas niedriger als für O_z , für 3-Punkt-Laplacian nochmals niedriger als für 4-Punkt-Laplacian.

	Mittelwert	SD	SEM	Min	Max
O_z , ohne Oberwelle	17,7	7,73	1,73	10,68	36,43
O_z , mit Oberwelle	19,3	7,62	1,70	8,00	32,97
3-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	18,3	5,23	1,17	10,73	28,81
3-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	18,4	6,06	1,36	10,54	34,34
4-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	17,7	5,96	1,33	10,32	31,15
4-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	18,0	6,71	1,50	10,65	38,21

Tabelle 3.2: **Grenzortsfrequenzen [cpd] des Pattern-reversal-Reizes, deskriptive Statistik.** SD = Standardabweichung, SEM = Standardfehler

3.1.2 Amplitude

Wie bei den Grenzortsfrequenzen wurde eine Varianzanalyse (siehe Tabelle 3.3) durchgeführt, um den Einfluss der Ableitung und der Oberwelle auf die Amplitude der Tuning-Kurven zu ermitteln. Um die Amplituden der einzelnen Bedingungen vergleichen zu können, wurde ein Referenzpunkt auf der jeweiligen Tuning-Kurve festgelegt, dessen Amplitude mit den anderen verglichen wurde. Wir entschieden uns dabei bei jeder Tuning-Kurve für den Punkt, vom dem aus auch die Extrapolation durchgeführt

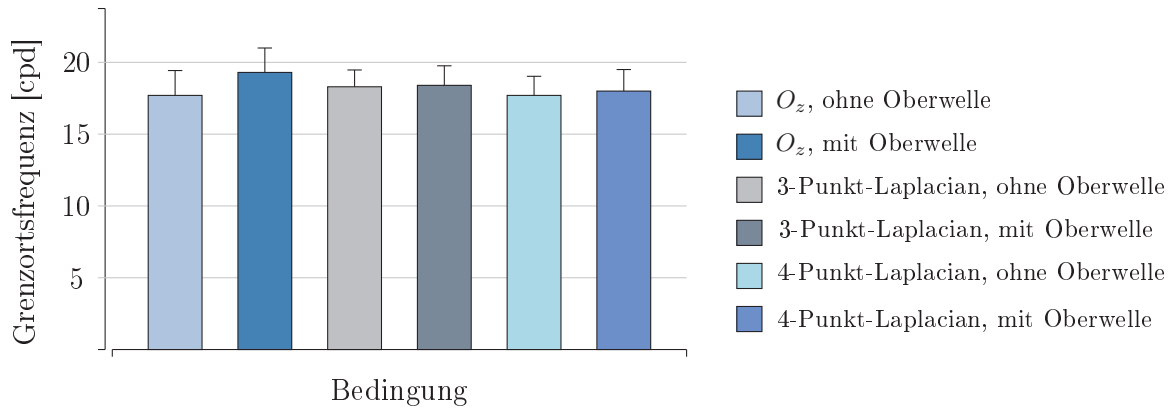


Abbildung 3.1: **Grenzfrequenzen [cpd] des Pattern-reversal-Reizes, Säulendiagramm.** Die Grenzfrequenzen waren für jede der Elektrodenanordnungen jeweils geringfügig höher, wenn die Oberwelle hinzugenommen wurde, allerdings war diese Beobachtung nicht statistisch signifikant. Die niedrigsten Standardabweichungen lieferte 3-Punkt-Laplacian, die höchsten O_z .

wurde (siehe Kapitel 2.7). Sowohl die Ableitung als auch die Oberwelle zeigten mit $p < 0,001$ einen hochsignifikanten Einfluss auf die Amplitude. Die Interaktion der beiden Bedingungen untereinander war nicht signifikant.

Bedingung	Ableitung	Oberwelle	Ableitung * Oberwelle
p-Wert	< 0,0001 ***	< 0,0001 ***	0,5448

Tabelle 3.3: **Amplituden des Pattern-reversal-Reizes, Varianzanalyse.** Sowohl die Ableitung als auch die Oberwelle hatten hochsignifikanten Einfluss auf die Amplitude. Die beiden Bedingungen interagierten nicht.

	p-Wert
O_z , 3-Punkt-Laplacian	< 0,0001 ***
O_z , 4-Punkt-Laplacian	< 0,0001 ***
4-Punkt-Laplacian, 3-Punkt-Laplacian	0,1320

Tabelle 3.4: **Amplituden des Pattern-reversal-Reizes, Post-hoc-Test (Bonferroni/Dunn).** O_z und 3-Punkt-Laplacian, sowie O_z und 4-Punkt-Laplacian unterschieden sich signifikant voneinander, zwischen 3-Punkt- und 4-Punkt-Laplacian bestand kein signifikanter Unterschied.

	Mittelwert	SD	SEM	Min	Max
O_z , ohne Oberwelle	4,03	1,52	0,34	1,87	7,45
O_z , mit Oberwelle	6,20	2,05	0,49	2,68	9,87
3-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	1,91	0,94	0,21	0,55	3,71
3-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	3,39	1,35	0,30	1,71	5,61
4-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	2,39	1,07	0,24	1,12	4,44
4-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	4,05	1,43	0,32	2,00	6,74

Tabelle 3.5: **Amplituden [μV] des Pattern-reversal-Reizes, deskriptive Statistik**

Um näher zu bestimmen, zwischen welchen der Ableitungen genau signifikante Unterschiede bestanden, wurde ein Post-hoc-Test (Bonferroni/Dunn, siehe Tabelle 3.4) durchgeführt. Die Unterschiede zwischen O_z und 3-Punkt-Laplacian, sowie O_z und 4-Punkt-Laplacian waren jeweils hochsignifikant, 3-Punkt- und 4-Punkt-Laplacian unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

In Tabelle 3.5 und Abbildung 3.2 ist zu erkennen, dass die Amplituden jeweils höher waren, wenn die Oberwelle einbezogen wurde. Die höchsten Werte lieferte jeweils die Ableitung O_z , danach 4-Punkt- und 3-Punkt-Laplacian. Der Standardfehler war am niedrigsten für 3-Punkt-, danach für 4-Punkt-Laplacian und am höchsten für O_z .

3.1.3 Signal-Rausch-Verhältnis

Wie beim Vergleich der Amplituden in Kapitel 3.1.2 wurde auch beim Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) als Referenzpunkt der Punkt der Tuningkurve gewählt, von dem aus extrapoliert wurde. Es bestand, wie in Tabelle 3.6 zu erkennen, ein signifikanter Zusammenhang zwischen SNR und der Ableitung, nicht allerdings zwischen SNR und der Oberwelle. Auch die Interaktion zwischen Ableitung und Oberwelle hatte keinen Einfluss auf das SNR. Um die Ableitungen zu ermitteln, zwischen denen signifikante Unterschiede bestanden, wurde ein Post-hoc-Test (Bonferroni/Dunn, siehe Tabelle 3.7) durchgeführt. Lediglich 3-Punkt- und 4-Punkt-Laplacian unterschieden sich knapp voneinander, zwischen den anderen Bedingungen gab es keine signifikanten Unterschiede.

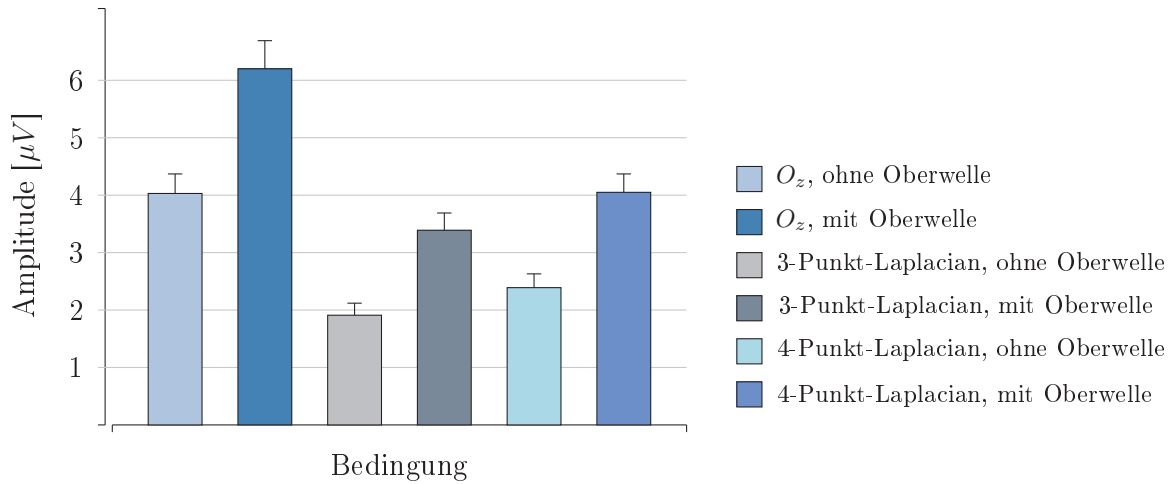


Abbildung 3.2: **Amplituden [µV] des Pattern-reversal-Reizes, Säulendiagramm.** Für jede der drei Ableitungen war mit Oberwelle die Amplitude höher. Die höchsten Werte lieferte jeweils O_z , die niedrigsten 3-Punkt-Laplacian. Der Standardfehler war am niedrigsten für 3-Punkt-Laplacian und am höchsten für O_z .

Bedingung	Ableitung	Oberwelle	Ableitung * Oberwelle
p-Wert	0,0311 *	0,2346	0,0655

Tabelle 3.6: **SNR des Pattern-reversal-Reizes, Varianzanalyse.** Die Ableitung hatte signifikanten Einfluss auf das SNR, nicht allerdings die Oberwelle. Ableitung und Oberwelle interagierten nicht signifikant untereinander.

	p-Wert
O_z , 3-Punkt-Laplacian	0,0700
O_z , 4-Punkt-Laplacian	0,4707
4-Punkt-Laplacian, 3-Punkt-Laplacian	0,0120 *

Tabelle 3.7: **SNR des Pattern-reversal-Reizes, Post-hoc-Test (Bonferroni/Dunn).** Nur der Unterschied zwischen 3-Punkt- und 4-Punkt-Laplacian war knapp signifikant.

Tabelle 3.8 und Abbildung 3.3 zeigen, dass sich für O_z und 3-Punkt-Laplacian jeweils das SNR verbesserte, wenn die Oberwelle hinzugenommen wurde, nur für 4-Punkt-Laplacian war das nicht der Fall. Diese Beobachtungen sind allerdings statistisch nicht

	Mittelwert	SD	SEM	Min	Max
O_z , ohne Oberwelle	14,1	11,4	2,54	4,86	52,7
O_z , mit Oberwelle	18,9	9,51	2,13	7,01	53,5
3-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	11,0	5,57	1,25	4,71	28,8
3-Punkt-Laplacian mit Oberwelle	15,0	7,07	1,58	4,75	34,4
4-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	19,6	10,0	2,24	5,27	41,3
4-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	16,3	5,58	1,25	9,48	32,2

Tabelle 3.8: SNR des Pattern-reversal-Reizes, deskriptive Statistik

signifikant. Ohne Oberwelle lieferte 4-Punkt-Laplacian das beste SNR, dann O_z und 3-Punkt-Laplacian. Bei Hinzuziehen der Oberwelle war die Reihenfolge O_z , 4-Punkt- und 3-Punkt-Laplacian. Das beste SNR insgesamt erhielt man für die Bedingung “4-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle”.

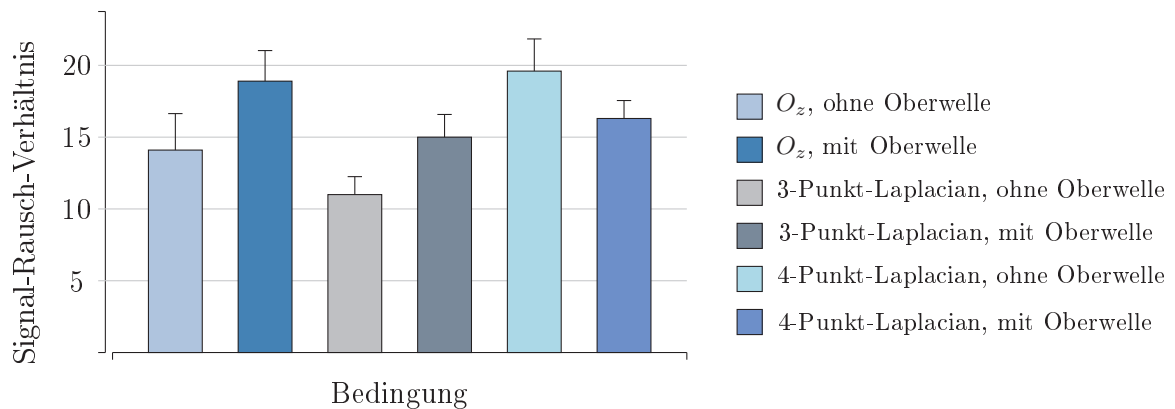


Abbildung 3.3: SNR des Pattern-reversal-Reizes, Säulendiagramm. Für O_z und 3-Punkt-Laplacian verbesserte sich mit Oberwelle das SNR, allerdings nicht statistisch signifikant. Das höchste SNR insgesamt lieferte die Bedingung: “4-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle”.

3.1.4 Anzahl der signifikanten Datenpunkte

Für jede der sechs Bedingungen wurden die signifikanten Datenpunkte der jeweiligen Tuning-Kurve, nachfolgend zur Vereinfachung “ n ” genannt, gezählt und untersucht, ob die Ableitung oder die Oberwelle einen Einfluss auf n hatte. Die Varianzanalyse (siehe Tabelle 3.9) ergab, dass zwischen n und der Ableitung ein sehr signifikanter Zusammenhang bestand, nicht jedoch zwischen n und der Oberwelle. Auch interagierten die Ableitung und die Oberwelle nicht signifikant miteinander.

Bedingung	Ableitung	Oberwelle	Ableitung * Oberwelle
p-Wert	0,0012 ***	0,1914	0,4063

Tabelle 3.9: **Signifikante Datenpunkte des Pattern-reversal-Reizes, Varianzanalyse.** Zwischen der Anzahl der signifikanten Datenpunkte n und der Ableitung bestand ein sehr signifikanter Zusammenhang, nicht dagegen zwischen n und der Oberwelle und der Verknüpfung der beiden Bedingungen.

Um zu ermitteln zwischen welchen der Ableitungen genau Unterschiede für n bestanden, wurde ein Fisher-Test (siehe Tabelle 3.10) durchgeführt. Dieser ergab einen signifikanteren Unterschied zwischen O_z und 3-Punkt-Laplacian als zwischen O_z und 4-Punkt-Laplacian. 3-Punkt- und 4-Punkt-Laplacian unterschieden sich nicht signifikant voneinander. In Abbildung 3.4 ist zu erkennen, dass n jeweils am höchsten in der Ableitung 3-Punkt-Laplacian war, danach in 4-Punkt-Laplacian und O_z . Dies galt jeweils mit und ohne Einbeziehen der Oberwelle.

Die Laplacian-Ableitungen können nicht nur, wie erwünscht, zu einer Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses und damit zu mehr signifikanten Datenpunkte führen, sondern auch zum umgekehrten Effekt. Bei den Pattern-reversal-Messungen kam es bei Versuchsperson 5 und Versuchsperson 9 vor, dass bei 3-Punkt-Laplacian gegenüber 4-Punkt-Laplacian und O_z (die Messungen betrafen jeweils nur den Versuchsaufbau mit Oberwelle) der vorletzte Punkt der Regressionsgerade “nicht signifikant wurde”. Dies kann der Fall sein, wenn durch die Laplacian-Ableitung mehr Signal als Rauschen reduziert wird und dadurch das Signal-Rausch-Verhältnis unter den Wert 2,82 sinkt,

	p-Wert
O_z , 3-Punkt-Laplacian	0,0005 ***
O_z , 4-Punkt-Laplacian	0,0049 **
4-Punkt-Laplacian, 3-Punkt-Laplacian	0,4927

Tabelle 3.10: **Signifikante Datenpunkte des Pattern-reversal-Reizes, Fisher-Test.** O_z und 3-Punkt-Laplacian sowie O_z und 4-Punkt-Laplacian unterschieden sich signifikant voneinander. Zwischen 3-Punkt- und 4-Punkt-Laplacian bestand kein signifikanter Unterschied.

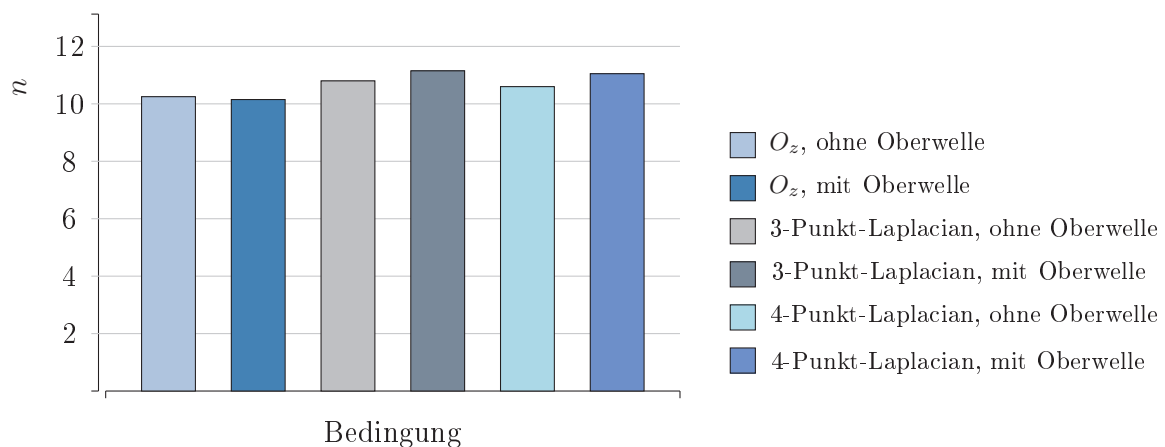


Abbildung 3.4: **Signifikante Ereignisse des Pattern-reversal-Reizes, Säulendiagramm.** Den höchsten Wert für n lieferte jeweils für beide Bedingungen der Oberwelle 3-Punkt-Laplacian, danach 4-Punkt-Laplacian und O_z .

der in unserer Studie als Wert für ein signifikantes VEP-Signal galt. Die Tuning-Kurve von Versuchsperson 9 ist in Abbildung 3.10 in Kapitel 3.4 dargestellt. Bei Versuchsperson 7 wurde sowohl bei 3-Punkt- als auch bei 4-Punkt-Laplacian im Versuchsaufbau ohne Oberwelle der vorletzte Punkt der Regressionsgerade nicht signifikant. Im Versuchsaufbau mit Oberwelle wurde bei der Versuchsperson dieser Punkt lediglich in 4-Punkt-Laplacian nicht signifikant. Zusammenfassend kam es bei 56 Messungen insgesamt vier Mal vor, dass durch die Laplacian-Ableitung ein Punkt “nicht signifikant” wurde.

3.2 Ergebnisse der Pattern-onset-Messungen

Beim der Auswertung der Pattern-onset-Messungen wurden nur die Messungen der 8 Versuchspersonen berücksichtigt, bei denen es nicht zu einem erneuten Anstieg der Amplituden bei den hohen Ortsfrequenzen gekommen war.

3.2.1 Grenzortsfrequenz

Es wurde eine Varianzanalyse (siehe Tabelle 3.11) durchgeführt, um den Einfluss der Ableitung und der Oberwelle auf die Grenzortsfrequenz zu bestimmen. Weder die Ableitung, die Oberwelle noch die Interaktion dieser beiden Bedingungen standen in signifikantem Zusammenhang mit der Grenzortsfrequenz.

Bedingung	Ableitung	Oberwelle	Ableitung * Oberwelle
p-Wert	0,3346	0,2877	0,3491

Tabelle 3.11: **Grenzortsfrequenzen des Pattern-onset-Reizes, Varianzanalyse.** Weder die Ableitung, die Oberwelle noch deren Interaktion standen in signifikantem Zusammenhang mit der Grenzortsfrequenz.

In Tabelle 3.12 und Abbildung 3.5 ist zu erkennen, dass alle Grenzortsfrequenzen einen ähnlichen Wert aufwiesen (zwischen 26,1 und 28,4 cpd), mit Ausnahme der Bedingung “ O_z , ohne Oberwelle”, bei der mit 18,1 cpd die Grenzortsfrequenz deutlich niedriger lag, aber nicht statistisch signifikant. Auch bei der Betrachtung der Standard-Fehler bildet diese Bedingung eine Ausnahme: Für alle anderen Bedingungen ist, wie auch beim Pattern-reversal-Reiz beobachtet, der Standard-Fehler am kleinsten für 3-Punkt-Laplacian, gefolgt von 4-Punkt-Laplacian und O_z . Bei 3-Punkt- und 4-Punkt-Laplacian verringerte sich der Standardfehler bei Hinzuziehen der Oberwelle, bei O_z nicht.

	Mittelwert	SD	SEM	Min	Max
O_z , ohne Oberwelle	18,1	10,6	3,74	6,67	35,4
O_z , mit Oberwelle	27,1	12,5	4,42	8,00	43,1
3-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	26,6	8,37	2,96	10,0	34,9
3-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	28,4	4,38	1,55	22,4	34,1
4-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	27,4	13,2	4,99	10,0	48,5
4-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	26,1	9,03	3,19	10,0	36,3

Tabelle 3.12: **Grenzortsfrequenzen [cpd] des Pattern-onset-Reizes, deskriptive Statistik**

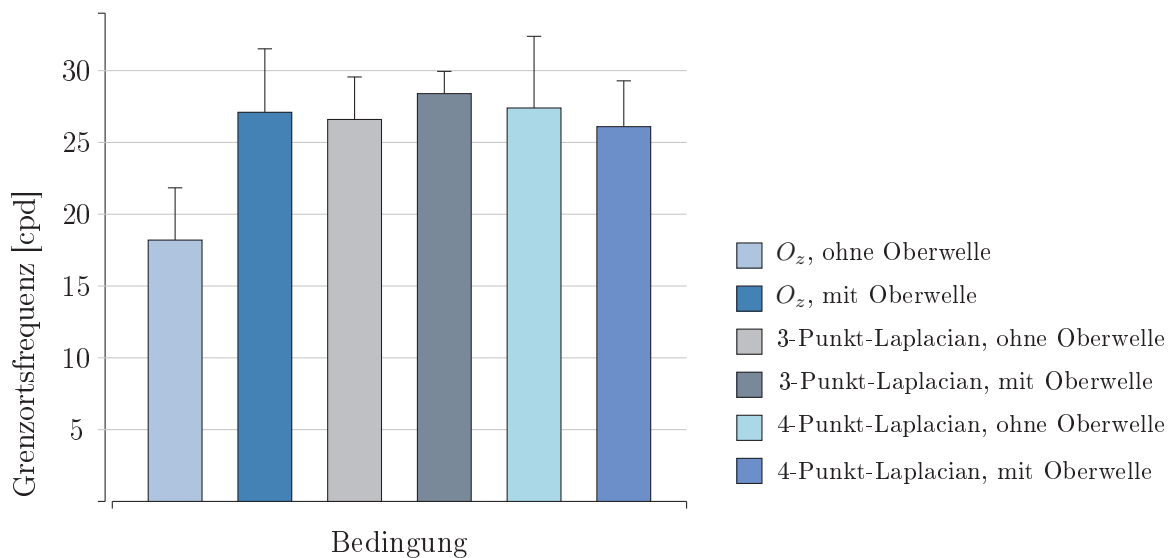


Abbildung 3.5: **Grenzortsfrequenzen [cpd] des Pattern-onset-Reizes, Säulendiagramm.** “ O_z , ohne Oberwelle” lieferte bei den Grenzortsfrequenzen einen deutlich niedrigeren Wert als die anderen Bedingungen.

3.2.2 Amplitude

Sowohl die Ableitung als auch die Oberwelle beeinflussten die Amplitude signifikant, wobei der Einfluss der Oberwelle größer war. Die Ableitung und die Oberwelle interagierten nicht signifikant untereinander (siehe Tabelle 3.13).

Der daraufhin durchgeführte Post-hoc-Test zeigte allerdings einen knapp nicht signifi-

Bedingung	Ableitung	Oberwelle	Ableitung * Oberwelle
p-Wert	0,0439 *	0,0383 *	0,6518

Tabelle 3.13: **Amplituden des Pattern-onset-Reizes, Varianzanalyse**. Die Oberwelle hatte einen größeren Einfluss auf die Amplitude als die Ableitung. Ableitung und Oberwelle interagierten nicht signifikant.

kanten Unterschied zwischen O_z und 3-Punkt-Laplacian (siehe Tabelle 3.14). Die unterschiedlichen Ergebnisse der Varianzanalyse und des Post-hoc-Tests sind vermutlich auf die geringe Anzahl der Messungen beim Pattern-onset-Reiz zurückzuführen, sowie auf die Korrektur des Signifikanzniveaus nach der Bonferroni-Methode.

	p-Wert
O_z , 3-Punkt-Laplacian	0,0180
O_z , 4-Punkt-Laplacian.	0,0990
4-Punkt-Laplacian, 3-Punkt-Laplacian	0,4679

Tabelle 3.14: **Amplituden des Pattern-onset-Reizes, Post-hoc-Test (Bonferroni/Dunn)**. Der Unterschied zwischen O_z und 3-Punkt-Laplacian ist knapp nicht signifikant, da aufgrund der Bonferroni-Korrektur erst $p < 0,0167$ ein signifikantes Ergebnis anzeigt. Auch zwischen den anderen Bedingungen bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Die deskriptive Statistik (siehe Tabelle 3.15) sowie das dazugehörige Säulendiagramm (siehe Abbildung 3.6) zeigen die höchsten Amplituden bei O_z , gefolgt von 4-Punkt- und 3-Punkt-Laplacian. Bei Hinzunehmen der Oberwelle vergrößerte sich zudem erwartungsgemäß bei allen Ableitungen die Amplitude.

3.2.3 Signal-Rausch-Verhältnis

Die Varianzanalyse (siehe Tabelle 3.16) ergab, dass sich die Oberwelle signifikant auf das SNR auswirkte, nicht jedoch die Ableitung. Auch die Interaktion zwischen Ableitung und Oberwelle war nicht signifikant. Der Wert des SNR bezog sich auf den Gipfelpunkt der Tuning-Kurve, von dem aus auch extrapoliert wurde.

	Mittelwert	SD	SEM	Min	Max
O_z , ohne Oberwelle	2,88	1,58	0,56	1,15	5,17
O_z , mit Oberwelle	4,45	2,33	0,82	2,34	8,87
3-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	1,92	0,81	0,29	0,59	2,86
3-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	2,63	1,40	0,50	0,92	5,12
4-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	2,35	1,02	0,39	0,70	3,41
4-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	3,00	1,66	0,59	0,96	5,87

Tabelle 3.15: **Amplituden [μV] des Pattern-onset-Reizes, deskriptive Statistik.**

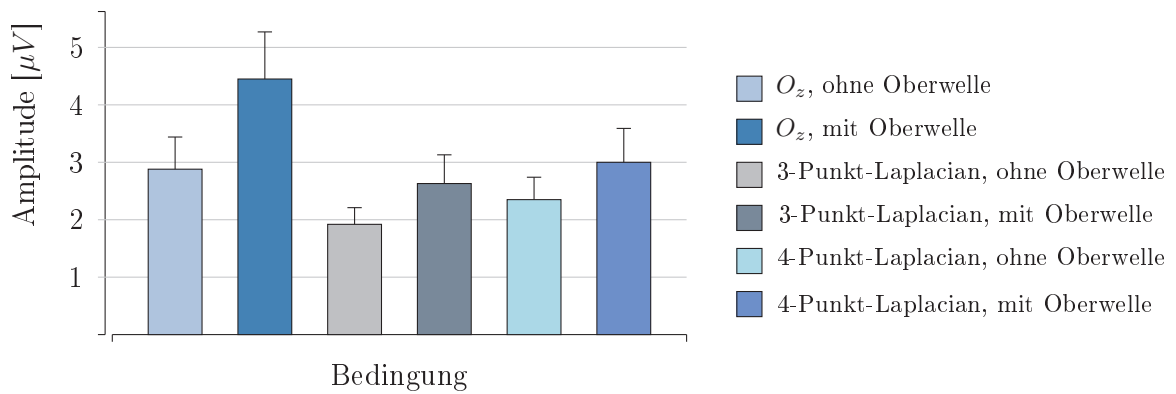


Abbildung 3.6: **Amplituden [μV] des Pattern-onset-Reizes, Säulendiagramm.** Die höchsten Amplituden zeigte O_z , dann 4-Punkt- und 3-Punkt-Laplacian. Die Amplituden vergrößerten sich bei allen Ableitungen bei Einbeziehen der Oberwelle.

Bedingung	Ableitung	Oberwelle	Ableitung * Oberwelle
p-Wert	0,1203	0,0358 *	0,7614

Tabelle 3.16: **SNR des Pattern-onset-Reizes, Varianzanalyse.** Die Oberwelle wirkte sich signifikant auf das SNR aus. Die Ableitung sowie die Interaktion aus beiden Bedingungen hatten keinen signifikanten Einfluss.

Bei Betrachtung der deskriptiven Statistik (siehe Tabelle 3.17) und des Säulendiagramms (siehe Abbildung 3.7) fällt auf, dass das SNR jeweils höher lag, wenn die

Oberwelle nicht einbezogen wurde. Auch lieferte das beste SNR für beide Bedingungen der Oberwelle jeweils 3-Punkt-Laplacian, dann 4-Punkt-Laplacian und O_z , diese Beobachtung war allerdings statistisch nicht signifikant.

	Mittelwert	SD	SEM	Min	Max
O_z , ohne Oberwelle	17,6	16,0	5,64	3,15	52,7
O_z , mit Oberwelle	10,5	4,46	1,58	3,77	17,6
3-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	22,1	6,60	2,33	10,6	32,6
3-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	19,2	6,69	2,37	9,35	28,0
4-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	20,7	8,67	3,28	4,84	33,6
4-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	13,9	5,57	1,97	3,29	21,4

Tabelle 3.17: SNR des Pattern-onset-Reizes, deskriptive Statistik.

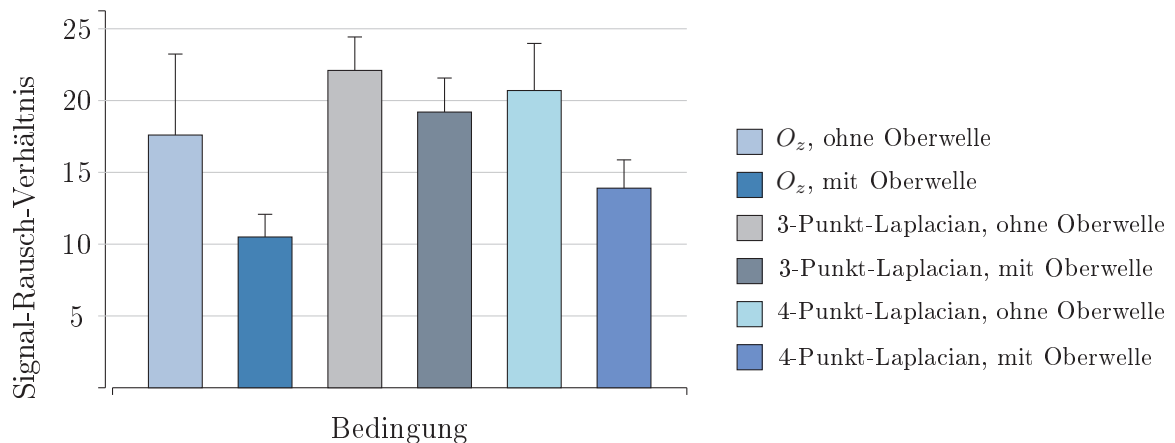


Abbildung 3.7: SNR des Pattern-onset-Reizes, Säulendiagramm. Das SNR war jeweils höher, wenn die Oberwelle nicht einbezogen wurde. Es war jeweils am höchsten für 3-Punkt-Laplacian, dann für 4-Punkt-Laplacian und O_z , allerdings war diese Beobachtung nicht statistisch signifikant.

3.2.4 Anzahl der signifikanten Datenpunkte

Es bestand ein sehr signifikanter Einfluss der Ableitung auf die Anzahl der signifikanten Datenpunkte n der Tuning-Kurve, jedoch kein Einfluss der Oberwelle auf n . Die

beiden Bedingungen beeinflussten sich nicht signifikant (siehe Tabelle 3.18). Der daraufhin durchgeführte Fisher-Test (siehe Tabelle 3.19) ergab einen signifikanten Unterschied zwischen O_z und 3-Punkt-Laplacian sowie zwischen O_z und 4-Punkt-Laplacian, der allerdings weniger signifikant war. 3-Punkt- und 4-Punkt-Laplacian unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

Bedingung	Ableitung	Oberwelle	Ableitung * Oberwelle
p-Wert	0,0117 *	0,1846	0,8797

Tabelle 3.18: **Signifikante Datenpunkte des Pattern-onset-Reizes, Varianzanalyse.** Es bestand ein sehr signifikanter Einfluss der Ableitung, jedoch kein Einfluss der Oberwelle auf n . Die beiden Bedingungen interagierten nicht signifikant untereinander.

	p-Wert
O_z , 3-Punkt-Laplacian	0,0060 **
O_z , 4-Punkt-Laplacian	0,0150 *
4-Punkt-Laplacian, 3-Punkt-Laplacian	0,7591

Tabelle 3.19: **Signifikante Datenpunkte des Pattern-onset-Reizes, Fisher-Test.** Es bestand ein signifikanterer Unterschied zwischen O_z und 3-Punkt-Laplacian als zwischen O_z und 4-Punkt-Laplacian, jedoch kein Unterschied zwischen 3-Punkt- und 4-Punkt-Laplacian.

Im Abbildung 3.8 ist erkennbar, dass sich bei Hinzunehmen der Oberwelle n geringgradig vergrößerte, allerdings nicht statistisch signifikant. Die besten Werte für n erhielt man für 4-Punkt-Laplacian, dann für 3-Punkt-Laplacian und O_z , dies galt für beide Bedingungen der Oberwelle.

3.3 Vergleich der beiden Reizarten

Auch wurde der Einfluss der Reizart auf die Grenzfrequenz und die Amplitude untersucht. Dabei wurden Varianzanalysen für die Pattern-reversal- und Pattern-onset-

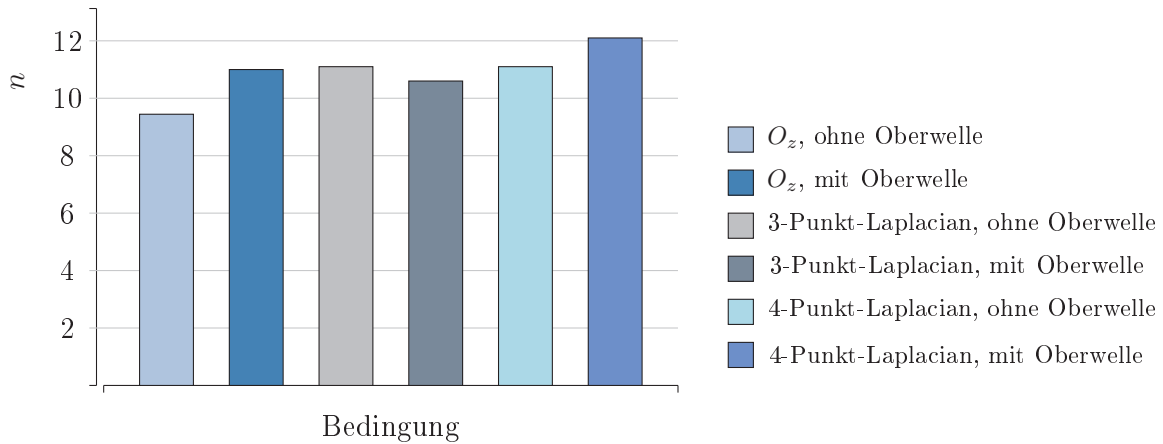


Abbildung 3.8: **Anzahl der signifikanten Ereignisse des Pattern-onset-Reizes, Säulendiagramm.** Mit Einbeziehen der Oberwelle vergrößerte sich n geringfügig, allerdings nicht statistisch signifikant. Die besten Werte für n erhielt man für 4-Punkt-Laplacian, dann für 3-Punkt-Laplacian und O_z .

Messungen zusammen durchgeführt. In die Auswertungen wurden nur die Daten der 8 Versuchspersonen einbezogen, bei denen die Tuning-Kurven beider Reizarten auswertbar waren. Auf das Signal-Rausch-Verhältnis und die signifikanten Datenpunkte wird nicht eingegangen, da die Aussagekraft wegen der geringen Anzahl der gültigen Messungen ohnehin begrenzt ist.

3.3.1 Grenzortsfrequenz

Für die drei Bedingungen Reiz, Ableitung und Oberwelle wurde eine Varianzanalyse (siehe Tabelle 3.20) durchgeführt. Es ergab sich ein hochsignifikanter Einfluss der Reizart auf die Grenzortsfrequenz. Die anderen Bedingungen und deren Interaktionen lieferten kein signifikantes Ergebnis.

Das Säulendiagramm in Abbildung 3.9 verdeutlicht dieses Ergebnis: Die Grenzortsfrequenzen der Pattern-onset-Messungen lagen deutlich höher als die der Pattern-reversal-Messungen. Eine Ausnahme bildete, wie schon in Kapitel 3.2.1 beschrieben, die Bedingung "Pattern-onset, O_z , ohne Oberwelle": Hier lag die Grenzortsfrequenz deutlich niedriger als bei den anderen Bedingungen des Pattern-onset-Reizes und nur geringfügig höher als bei den Pattern-reversal-Messungen.

	p-Wert
Reiz	< 0,0001 ***
Ableitung	0,1196
Oberwelle	0,2116
Reiz * Ableitung	0,8221
Reiz * Oberwelle	0,5490
Ableitung * Oberwelle	0,3269
Reiz * Ableitung * Oberwelle	0,5583

Tabelle 3.20: **Grenzortsfrequenzen aller drei Bedingungen, Varianzanalyse.** Der Einfluss der Reizart war hochsignifikant. Für alle anderen Bedingungen und deren Interaktionen bestanden keine signifikanten Zusammenhänge.

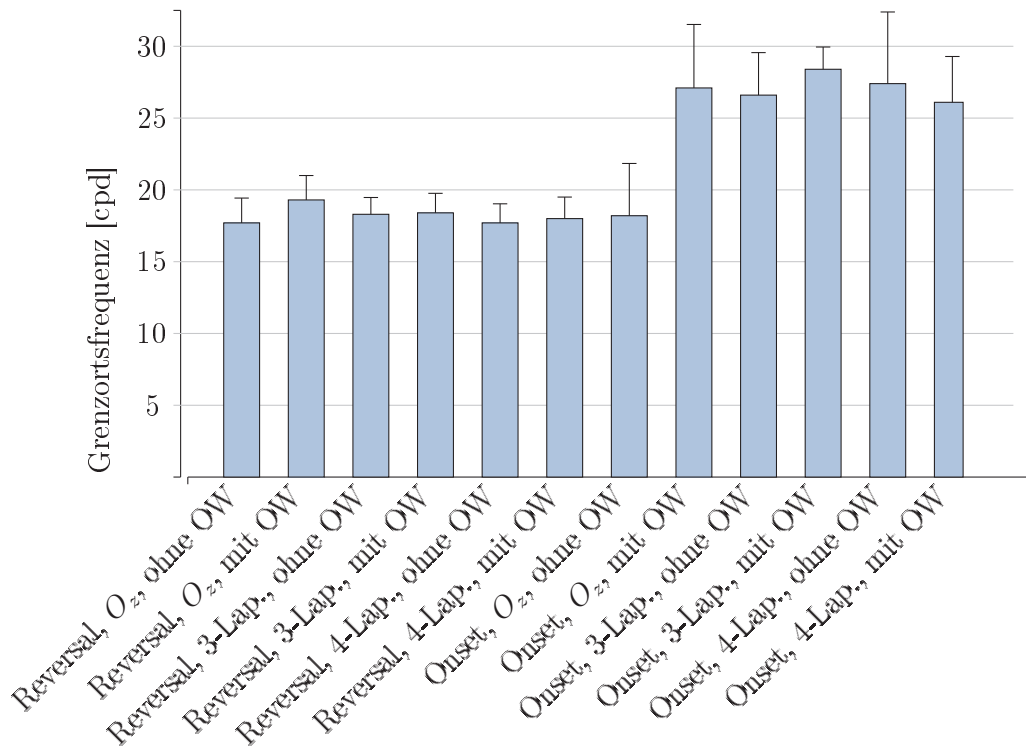


Abbildung 3.9: **Grenzortsfrequenzen [cpd] beider Reizarten, Säulendiagramm.** Die Grenzortsfrequenzen des Pattern-onset-Reizes lagen deutlich höher als die des Pattern-reversal-Reizes. Eine Ausnahme bildete die Bedingung “Pattern-onset, O_z , ohne Oberwelle”: Hier war die Grenzortsfrequenz deutlich niedriger als bei den anderen Bedingungen des Pattern-onset-Reizes und nur geringfügig höher als bei den Pattern-reversal-Messungen. OW = Oberwelle, 3-/4-Lap. = 3-/4-Punkt-Laplacian

3.3.2 Amplitude

Die Varianzanalyse (siehe Tabelle 3.21) zeigte, dass die Reizart in keinem signifikanten Zusammenhang zur Amplitude stand. Dagegen wirkten sich aber, wie schon in den Kapiteln 3.1.2 und 3.2.2 beschrieben, die Ableitung und die Oberwelle signifikant auf die Amplitude aus. Signifikante Interaktionen zwischen den einzelnen Bedingungen gab es nicht.

	p-Wert
Reiz	0,3066
Ableitung	< 0,0001 ***
Oberwelle	0,0001 ***
Reiz * Ableitung	0,2146
Reiz * Oberwelle	0,4263
Ableitung * Oberwelle	0,4599
Reiz * Ableitung * Oberwelle	0,9694

Tabelle 3.21: **Amplituden aller drei Bedingungen, Varianzanalyse.** Die Reizart hatte im Gegensatz zur Ableitung und zur Oberwelle keinen signifikanten Einfluss auf die Amplitude. Auch gab es keine signifikanten Interaktionen zwischen den einzelnen Bedingungen.

3.4 Beeinflussung der Teilergebnisse untereinander

Durch eine Verbesserung des SNRs durch die Laplacian-Anordnung können VEP-Signale, die in der konventionellen Anordnung nicht signifikant sind, "signifikant werden". Dadurch können nun neue signifikante Datenpunkte der Tuning-Kurve auf die Regressionsgerade aufgenommen werden, was ihren Verlauf ändern kann, insbesondere wenn es sich bei diesem Datenpunkt um einen Endpunkt der Regressionsgerade handelt. Wenn die Regressionsgerade dadurch flacher verläuft, resultiert eine höhere Grenzfrequenz. Wird ein Punkt durch eine Laplacian-Anordnung hingegen "nicht signifikant", kann die Regressionsgerade steiler verlaufen und die Grenzfrequenz niedriger werden. Beide Fälle sind in Abbildung 3.10 dargestellt. Aber auch die um-

gekehrten Fälle sind denkbar: Die Regressionsgerade kann durch einen zusätzlichen Punkt steiler verlaufen und eine niedrigere Grenzfrequenz ergeben. Ebenso kann sie durch einen Punkt weniger flacher verlaufen und die Grenzfrequenz dadurch höher werden.

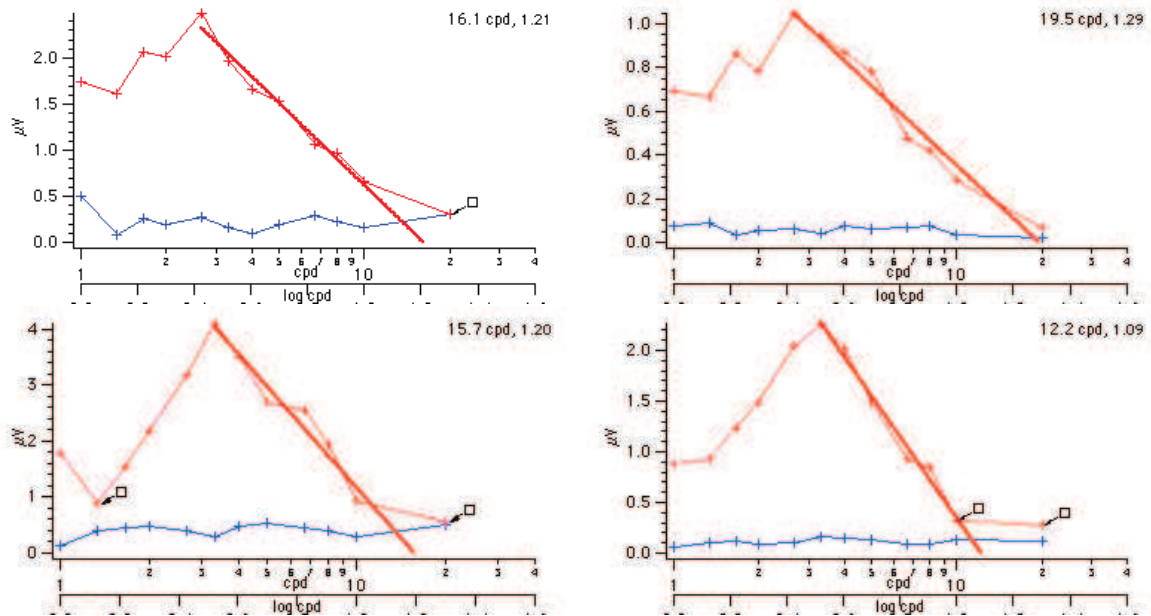


Abbildung 3.10: **Regressionsgerade und Steigung.** Die beiden oberen Abbildungen zeigen die Tuningkurve der Versuchsperson 13, die unteren die der Versuchsperson 9. Links wurde jeweils eine konventionelle, rechts eine 3-Punkt-Laplacian-Ableitung verwendet. Bei Versuchsperson 13 wird durch Laplacian der letzte Datenpunkt signifikant, wodurch die Regressionsgerade flacher verläuft und eine höhere Grenzfrequenz resultiert. Bei Versuchsperson 9 dagegen wird durch die Laplacian-Ableitung ein Punkt nicht signifikant, die Gerade verläuft steiler und die Grenzfrequenz wird niedriger.

Wie auch schon in Kapitel 3.1.4 erwähnt, kam es insgesamt vier Mal in 56 Messungen vor, dass durch die Laplacian-Anordnung ein vorher signifikanter Punkt nicht signifikant wurde, somit ist dies keine Ausnahme. In zwei dieser Fälle resultierte daraus eine niedrigere Grenzfrequenz, in den anderen beiden Fällen war die Grenzfrequenz dadurch sogar höher. Das verdeutlicht, dass ein zusätzlicher Punkt auf der Regressionsgeraden nicht unbedingt eine höhere Grenzfrequenz bedeuten muss.

		GOF	Amplitude	SNR	n
Ableitung	Reversal	\emptyset	$O_z/3\text{-Lap.}, O_z/4\text{-Lap.}$	4-Lap./3-Lap.	$O_z/3\text{-Lap.}, O_z/4\text{-Lap.}$
	Onset	\emptyset	$O_z > 4\text{-Lap.} > 3\text{-Lap.}$	4-Lap. > 3-Lap.	3-Lap. > 4-Lap. > O_z
Oberwelle	Reversal	\emptyset	\emptyset nach Post-hoc-Test	\emptyset	$O_z/3\text{-Lap.}, O_z/4\text{-Lap.}$
	Onset	\emptyset	$O_z > 4\text{-Lap.} > 3\text{-Lap.}$	\emptyset	4-Lap. > 3-Lap. > O_z
Reiz	Reversal	\emptyset	mit > ohne Oberwelle	\emptyset	\emptyset
	Onset	\emptyset	mit > ohne Oberwelle	ohne > mit Oberwelle	\emptyset
		Onset > Reversal	\emptyset	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt

Tabelle 3.22: **Zusammenfassung der Ergebnisse.** Die Tabelle zeigt eine Kurzzusammenfassung der Ergebnisse. Bei einem signifikanten Unterschied ist jeweils in der ersten Zeile beschrieben, zwischen welchen Ableitungen die statistische Signifikanz bestand, in der zweiten Zeile die Reihenfolge, z.B. die Reihenfolge der Höhe der Amplituden. Für den Pattern-Onset-Reiz bestand nach Durchführung des Post-hoc-Tests kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Amplituden der Ableitungen. \emptyset bedeutet keine statistische Signifikanz. 3-/4-Lap. = 3-/4-Punkt-Laplacian

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Tabelle 3.22 zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse des Hauptexperiments. Bei den Pattern-reversal-Messungen werden die VEP-Messungen aller 20 Versuchspersonen betrachtet, bei den Pattern-Onset-Messungen sowie bei der Reizart nur die Ergebnisse der 8 Probanden, bei denen die Messungen keine Artefakte geliefert hatten.

3.6 Vergleich von Grenzortsfrequenz und Visus

Wie bereits in Kapitel 1.6.2 beschrieben, wird in der Literatur der Visus 1,0 häufig mit 30 cpd gleichgesetzt (Banks, 1977; Mullen, 1987; Strasburger *et al.*, 1996; Thompson *et al.*, 1996; Arai *et al.*, 1997; Ridder, 2004).

Tabelle 3.23 zeigt zusammenfassend die Mittelwerte der Grenzortsfrequenzen aller Bedingungen, sowie den Mittelwert des in cpd umgerechneten Landolt-Visus der 20 Versuchspersonen. Man sieht, dass die Werte der Grenzortsfrequenzen deutlich niedriger liegen als der Landolt-Visus.

Bach *et al.* (2008) fanden in ihrer Arbeit heraus, dass der Visus 1,0 eher der Grenzortsfrequenz 17,6 cpd entspricht als 30 cpd (siehe Formel 1.6 in Kapitel 1.6.2). Um die objektiven Visuswerte, die wir mit den unterschiedlichen Bedingungen erhielten, mit denen anderer Studien (Bach *et al.*, 2008; Strasburger *et al.*, 1996) vergleichen zu können (siehe Diskussion), berechneten auch wir, welcher Grenzortsfrequenz der Visus 1,0 in unserer Studie am ehesten entspricht. Wie Bach *et al.* (2008) bestimmten wir für unsere Grenzortsfrequenzen ebenfalls einen Umrechnungsfaktor x_1 , die Formel hierfür lautet:

$$Visus_{subjektiv} = \frac{GOF}{x_1} \Leftrightarrow x_1 = \frac{GOF}{Visus_{subjektiv}} \quad (3.1)$$

Als $Visus_{subjektiv}$ wurde der Durchschnittswert des subjektiven Visus aller Versuchspersonen, der 1,4 betrug, verwendet, als GOF die mittels VEP bestimmte durchschnittliche Grenzortsfrequenz. Da bei den Pattern-onset-Messungen nur die Messwerte von 8

Versuchspersonen in die Auswertung einbezogen wurden, wurde der durchschnittliche subjektive Visus hierbei auch nur aus der Gruppe dieser 8 Versuchspersonen berechnet und betrug 1,3. In Tabelle 3.24 sind die durchschnittlichen Grenzfrequenzen für jede der 12 Bedingungen, die im Hauptexperiment untersucht wurden, mit ihrem jeweiligen Umrechnungsfaktor x_1 dargestellt. x_1 bewegte sich im Bereich zwischen 12,6 und 21,8.

In der Studie von Strasburger *et al.* (1996) lag der mittels VEP (Pattern-onset-Reiz) bestimmte Visus um den Faktor 1,7 niedriger als der subjektive. Um unsere objektiven Visuswerte mit ihren Ergebnissen vergleichen zu können, berechneten wir analog zu dieser Studie einen weiteren Umrechnungsfaktor x_2 :

$$x_2 = Visus_{subjektiv} \times \frac{30}{GOF} \quad (3.2)$$

In Tabelle 3.25 sind wiederum zu jeder der Bedingungen die Grenzfrequenz und der berechnete Faktor x_2 angegeben. x_2 lag im Bereich zwischen 1,37 und 2,38. Bei den Pattern-reversal-Messungen sind die Mittelwerte des objektiv bestimmten Visus um mehr als den Faktor 2 niedriger als der Landolt-Visus, bei den Pattern-onset-Messungen, mit Ausnahme der Bedingung "Onset, O_z , ohne Oberwelle", nur um etwa den Faktor 1,5.

3.7 Ergebnisse des Nachexperiments

Nun wird auf die Ergebnisse des Nachexperiments (siehe Kapitel 2.8) eingegangen, dieses bestand aus drei Teilen: Im ersten Teil wurde die Onset-Messung in einer verkürzten Version wiederholt. Dabei sollte geprüft werden, ob der beobachtete erneute Anstieg der VEP-Amplituden, zu dem es bei den hohen Ortsfrequenzen gekommen war, reproduzierbar war. Im zweiten Teil wurde mittels einer Linse von +2,00 dpt der Visus künstlich verschlechtert. Im dritten Teil wurde der Abstand zwischen Auge und Monitor auf 2,80 m vergrößert. Zweck der letzten beiden Teilversuchen war es, zwischen einer gewöhnlichen Visus-VEP- und einer Blitz-VEP-Antwort zu differenzieren.

Bedingung	Grenzortsfrequenz [cpd]
Reversal, O_z , ohne Oberwelle	17,7
Reversal, O_z , mit Oberwelle	19,3
Reversal, 3-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	18,3
Reversal, 3-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	18,4
Reversal, 4-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	17,7
Reversal, 4-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	18,0
Onset, O_z , ohne Oberwelle	18,1
Onset, O_z , mit Oberwelle	27,1
Onset, 3-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	26,6
Onset, 3-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	28,4
Onset, 4-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	27,4
Onset, 4-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	26,1
Landolt-Visus	42,2 (1,4 _{decimal})

Tabelle 3.23: **Vergleich der Grenzortsfrequenzen mit dem Landolt-Visus**. Der durchschnittliche Landolt-Visus wurde in cpd umgerechnet.

Reizart	Grenzortsfrequenz	Faktor x_1
Reversal, O_z , ohne Oberwelle	17,7	12,6
Reversal, O_z , mit Oberwelle	19,3	13,8
Reversal, 3-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	18,3	13,1
Reversal, 3-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	18,4	13,1
Reversal, 4-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	17,7	12,6
Reversal, 4-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	18,0	12,9
Onset, O_z , ohne Oberwelle	18,1	13,9
Onset, O_z , mit Oberwelle	27,1	20,8
Onset, 3-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	26,6	20,5
Onset, 3-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	28,4	21,8
Onset, 4-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	27,4	21,1
Onset, Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	26,1	20,0
Landolt-Visus	42,2 ($1,4_{decimal}$)	

Tabelle 3.24: **Grenzortsfrequenzen und Umrechnungsfaktor** x_1 . Für jede der 12 Bedingungen wurde analog zur Studie von Bach *et al.* (2008) ein Faktor x_1 für die Umrechnung des subjektiv bestimmten Visus [decimal] in die Grenzortsfrequenz [cpd] ermittelt.

Reizart	Grenzortsfrequenz	Faktor x_2
Reversal, O_z , ohne Oberwelle	17,7	2,38
Reversal, O_z , mit Oberwelle	19,3	2,19
Reversal, 3-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	18,3	2,31
Reversal, 3-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	18,4	2,29
Reversal, 4-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	17,7	2,38
Reversal, 4-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	18,0	2,34
Onset, O_z , ohne Oberwelle	18,1	2,15
Onset, O_z , mit Oberwelle	27,1	1,44
Onset, 3-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	26,6	1,49
Onset, 3-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	28,4	1,37
Onset, 4-Punkt-Laplacian, ohne Oberwelle	27,4	1,42
Onset, 4-Punkt-Laplacian, mit Oberwelle	26,1	1,49
Landolt-Visus	42,2 ($1,4_{decimal}$)	

Tabelle 3.25: **Grenzortsfrequenzen und Umrechnungsfaktor x_2** . Für jede der 12 Bedingungen wurde analog zur Studie von Strasburger *et al.* (1996) ein Faktor x_2 für die Umrechnung des subjektiv bestimmten Visus [cpd] und der Grenzortsfrequenz [cpd] bestimmt.

Nachexperiment 1 - Reproduzierbarkeit

Bei drei Versuchspersonen war es erneut zu einem Anstieg der VEP-Amplituden bei den hohen Ortsfrequenzen gekommen. Somit konnte bei ihnen keine Extrapolation der Tuning-Kurve durchgeführt werden bzw. die ermittelten Grenzfrequenzen lieferten unrealistisch hohe Werte (siehe Tabelle 3.26). Nur bei Versuchsperson 1 zeigten die Messungen eine Grenzfrequenz, die mit dem Landolt-Visus vereinbar war. Der Amplituden-Anstieg, der im Hauptexperiment aufgetreten war, war demnach bei drei der vier Versuchspersonen reproduzierbar.

Nachexperiment 2 - Künstliche Visusminderung

Im zweiten Teil des Nachexperimentes erhielten wir bei allen Versuchspersonen Tuning-Kurven, die extrapoliert werden konnten, allerdings wiesen sie auch hier bei der Hälfte der Probanden unrealistisch hohe Werte auf (siehe Tabelle 3.27). Im Vergleich zum Landolt-Visus unter der künstlicher Visusminderung schienen die Grenzfrequenzen der Versuchspersonen 3 und 4 unverhältnismäßig zu hoch zu sein.

Nachexperiment 3 - Vergrößerung des Abstands

Die ermittelten Grenzfrequenzen sind in Tabelle 3.28 dargestellt. Da bei gleichem Reizmuster der vergrößerte Abstand zwischen Auge und Monitor zu größeren Ortsfrequenzen führt, wurden die Ortsfrequenzen für die Auswertung neu berechnet. Die Tuning-Kurven konnten bei allen Versuchspersonen extrapoliert werden, allerdings waren auch hier die Grenzfrequenzen verglichen mit dem subjektiv bestimmten Visus bei 3 der 4 Probanden unverhältnismäßig hoch.

		VP 1	VP 2	VP 3	VP 4
Grenzortsfrequenz [cpd]	ohne Oberwelle	25,0	119,1	-	-
	mit Oberwelle	28,5	72,1	373,8	85,6
Landolt-Visus		1,59	1,26	1,59	1,59

Tabelle 3.26: **Nachexperiment 1, Grenzortsfrequenzen**. Bei 3 der 4 Versuchspersonen (VP) konnte erneut keine Extrapolation der Tuning-Kurven durchgeführt werden bzw. die Grenzortsfrequenzen waren unrealistisch hoch verglichen mit dem subjektiven Visus.

		VP 1	VP 2	VP 3	VP 4
Grenzortsfrequenz [cpd]	ohne Oberwelle	10	10	75,6	34,5
	mit Oberwelle	10	10	23,8	10
Landolt-Visus		0,40	0,63	0,31	0,25

Tabelle 3.27: **Nachexperiment 2, Grenzortsfrequenzen**. Bei den Versuchspersonen 3 und 4 lieferte die Extrapolation unrealistisch hohe Werte verglichen mit dem Landolt-Visus.

		VP 1	VP 2	VP 3	VP 4
Grenzortsfrequenz [cpd]	ohne Oberwelle	19,5	39,5	88,5	48,5
	mit Oberwelle	19,5	45,0	49,3	52,4
Landolt-Visus		1,59	1,26	1,59	1,59

Tabelle 3.28: **Nachexperiment 3, Grenzortsfrequenzen**. Bei den Versuchspersonen 2-4 waren die Grenzortsfrequenzen unverhältnismäßig hoch verglichen mit dem Landolt-Visus.

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Methoden der objektiven Visusbestimmung mittels VEP zu optimieren und zu vereinfachen.

Analog zu den Arbeiten von Mackay *et al.* (2003a,b) wurde die herkömmliche Elektrodenanordnung, die aus einer Mess-, einer Referenz- und einer Erdungs-Elektrode besteht, zwei anderen Elektrodenanordnungen, einer 3-Punkt- und einer 4-Punkt-Laplacian-Anordnung, gegenüber gestellt. In den meisten anderen Studien wurde die konventionelle Elektrodenanordnung nur mit einer einzigen Laplacian-Anordnung verglichen. Eine Teilaufgabe dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob durch eine der Laplacian-Anordnungen bessere Messergebnisse erzielt werden und sich der zusätzliche Aufwand durch das Anbringen weiterer Messelektroden lohnt.

Der Anteil der Oberwellen am VEP-Signal ist nicht zu vernachlässigen (Tobimatsu *et al.*, 1993; Davila *et al.*, 1998; Heinrich, 2009, 2010). Als weitere Fragestellung wurde untersucht, wie sich vergleichend eine Auswertung ohne und mit Einbeziehen der Oberwelle auswirkt.

Als dritter Punkt wurden die Ergebnisse der Messungen des in der klinischen Routine häufig verwendeten Pattern-reversal-Reizes mit denen des Pattern-onset-Reizes verglichen. Eine ähnliche Studie wurde bereits von Parry *et al.* (1999) durchgeführt. Wir wollten prüfen, ob eines der Reizmuster für die klinische Anwendung geeigneter ist.

Diese drei Fragestellungen bezogen sich jeweils auf die Grenzfrequenz, die Amplitude, das Signal-Rausch-Verhältnis und die Anzahl der signifikanten VEP-Signale.

Schließlich wurden die durch das VEP ermittelten objektiven Visuswerte mit dem subjektiv bestimmten Visus verglichen, um zu prüfen, bei welchem Versuchsaufbau die beste Korrelation besteht.

4.1 Diskussion der Elektrodenanordnungen

4.1.1 Elektrodenanordnung und Grenzfrequenz

Unsere Auswertung der Grenzfrequenzen ergab für keines der beiden Reizmuster einen signifikanten Einfluss der Elektrodenanordnung.

In der Arbeit von Kurtenbach *et al.* (2013) verbesserte bei Pattern-onset-Reizen die 3-Punkt-Laplacian den VEP-Visus gegenüber der konventionellen Ableitung nur gering. In der Literatur existieren insgesamt kaum Studien, die den Einfluss der Elektrodenanordnung auf die Grenzfrequenz untersuchten, meist wurde nur ihr Einfluss auf das Signal-Rausch-Verhältnis und die Anzahl der signifikanten Messungen bestimmt. Diese beiden Punkte werden in unserer Arbeit in den Kapiteln 4.1.3 und 4.1.4 diskutiert.

In Kapitel 3.4 wurde näher erläutert, wie die Änderung eines nicht signifikanten zu einem signifikanten Datenpunktes, oder auch umgekehrt, den Verlauf der Tuning-Kurve beeinflussen und dadurch die Grenzfrequenz verändern kann. Letzten Endes waren im Hauptexperiment beide Fälle nicht in dem Ausmaß vorhanden, dass dadurch eine signifikante Änderung der Grenzfrequenz resultierte.

4.1.2 Elektrodenanordnung und Amplitude

Für die Versuche mit dem Pattern-reversal-Reiz lieferte O_z signifikant höhere Amplituden als 3-Punkt-Laplacian und 4-Punkt-Laplacian. Insgesamt zeigte O_z die höchsten Amplituden, danach 4-Punkt-Laplacian und dann 3-Punkt-Laplacian (vgl. Abbildung 3.2 in Kapitel 3.2).

Für den Pattern-onset-Reiz ergab die Varianzanalyse zunächst ebenfalls einen signifikanten Einfluss der Ableitung, bei Durchführung des Post-hoc-Tests zeigte sich jedoch keine Signifikanz. Vermutlich ist diese Diskrepanz auf die Bonferroni-Korrektur und die geringe Anzahl der auswertbaren Messungen zurückzuführen.

Die Ergebnisse der Pattern-reversal-Messungen entsprechen durchaus den Erwartungen. Durch die Laplacian-Analyse wird neben dem Rauschen auch ein Teil des VEP-Signals subtrahiert, daraus resultiert konsequenterweise eine niedrigere Amplitude. Dass die Amplituden der 4-Punkt-Laplacian-Ableitung höher sind als die der 3-Punkt-

Laplacian-Ableitung, allerdings ohne signifikanten Unterschied zwischen 3-Punkt- und 4-Punkt-Laplacian, lässt sich dadurch erklären, dass bei 3-Punkt-Laplacian mehr extrastriatales Signal reduziert wird als bei 4-Punkt-Laplacian. Wie im Grundlagenteil in Kapitel 1.4.3 erläutert, ist die extrastriatale Komponente beidseits lateral der Mittellinie des Okzipitallappens lokalisiert. Im Vergleich zu 4-Punkt-Laplacian fällt, entsprechend der Formel zur Berechnung des Signals (siehe Formel 4.1), bei 3-Punkt-Laplacian das extrastriatale VEP-Signal mehr ins Gewicht: Die Signale der Elektroden L und R , die lateral, also extrastriatal liegen, haben einen höheren Anteil am Gesamtsignal, da bei 4-Punkt-Laplacian noch das Signal der Elektrode O zum Gesamtsignal beiträgt, welches nicht extrastriatal liegt.

$$\begin{aligned}
 \text{3-Punkt-Laplacian: } & \frac{1}{2} \times ((O_z - L) + (O_z - R)) \\
 \text{4-Punkt-Laplacian: } & \frac{1}{3} \times ((O_z - L) + (O_z - R) + (O_z - O))
 \end{aligned} \tag{4.1}$$

Die Reduktion der VEP-Amplitude durch die Laplacian-Anordnung kann in manchen Fällen einen Nachteil darstellen, da es dadurch möglich ist, dass ein VEP-Signal, das bei der konventionellen Ableitung signifikant war, zu einem nicht signifikanten Signal wird. Im Ergebnisteil ist erwähnt (siehe Kapitel 3.1.4), dass dieser Fall insgesamt vier Male vorkam. In wenigen Fällen bei Probanden mit eher niedrigen VEP-Amplituden muss daher bedacht werden, dass sich eine Laplacian-Anordnung durch eine weitere Verminderung der Amplitudenhöhe nachteilig auswirken kann.

4.1.3 Elektrodenanordnung und Signal-Rausch-Verhältnis

Die Ergebnisse zeigen für den Pattern-reversal-Reiz einen signifikanten Unterschied des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) zwischen der 3-Punkt- und 4-Punkt-Laplacian-Ableitung, jedoch nicht zwischen O_z und 3-Punkt-Laplacian oder zwischen O_z und 4-Punkt-Laplacian. 4-Punkt-Laplacian lieferte das höchste SNR aller drei Anordnungen, dann O_z und 3-Punkt-Laplacian. Die Anordnung mit den vier Elektroden stellte

sich also insgesamt als am vorteilhaftesten heraus. Beim Pattern-onset-Reiz dagegen konnte überhaupt kein signifikanter Einfluss der Elektrodenanordnung auf das SNR festgestellt werden.

Weitere Studien, in denen der Einfluss einer Laplacian-Anordnung auf das SNR untersucht wurde, sind die Arbeiten von Beers *et al.* (1992) und Manahilov *et al.* (1992). Beide Arbeitsgruppen verwendeten jeweils eine 5-Punkt-Laplacian-Ableitung, es wurden Onset-Reize gezeigt, allerdings mit einer niedrigeren Zeitfrequenz als in unserer Studie. In beiden Arbeiten lieferte die Laplacian-Ableitung ein höheres SNR gegenüber der konventionellen Ableitung.

Da in unserer Studie bei der Auswertung des Signal-Rausch-Verhältnisses mehrere, teilweise unerwartete Ergebnisse vorliegen, werden sie der Reihe nach diskutiert. Zunächst werden die Ergebnisse der Pattern-reversal-Messungen näher erörtert, dann die der Pattern-onset-Messungen, schließlich wird auf die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen beiden Reizmustern eingegangen.

Beim Pattern-reversal-Reiz lieferte 4-Punkt-Laplacian ein signifikant höheres SNR als 3-Punkt-Laplacian, 3-Punkt-Laplacian interessanterweise sogar das niedrigste SNR aller drei Anordnungen. In Kapitel 4.1.2 ist erwähnt, dass 4-Punkt-Laplacian höhere Amplituden als 3-Punkt-Laplacian zeigte, als Ursache wird vermutet, dass es bei 3-Punkt-Laplacian zu mehr Löschung von extrastriatales VEP-Signal kommt. Neben dem Rauschen, dessen Eliminierung erwünscht ist, wird durch die Laplacian-Anordnungen auch ein Teil des Signals gelöscht, was letzten Endes zu keiner Optimierung, sondern sogar zu einer Reduktion des SNRs führen kann. Das kann eine Ursache dafür sein, weshalb die 4-Punkt-Laplacian-Anordnung, bei der die Löschung des extrastriatalen VEP-Signals geringer ausgeprägt ist als bei der 3-Punkt-Laplacian-Anordnung, ein besseres SNR lieferte.

Als nächstes wird überlegt, weshalb beim Pattern-reversal-Reiz nur der Unterschied zwischen 3-Punkt- und 4-Punkt-Laplacian, nicht jedoch die Unterschiede zwischen O_z und 3-Punkt-Laplacian, sowie zwischen O_z und 4-Punkt-Laplacian, signifikant waren. Dies kann statistische Ursachen haben. Zum besseren Verständnis verweisen wir an dieser Stelle auf Abbildung 3.3 in Kapitel 3.1.3 des Ergebnisteiles. Die Signal-Rausch-

Verhältnisse der einzelnen Ableitungen unterschieden sich stark voneinander, je nachdem ob die Oberwelle einbezogen wurde oder nicht. Ohne Oberwelle liefert 4-Punkt-Laplacian das höchste SNR, danach O_z und dann 3-Punkt-Laplacian. Mit Oberwelle war für O_z das SNR am höchsten, dann für 4-Punkt-Laplacian und 3-Punkt-Laplacian. Da allerdings in die Varianzanalyse sowohl die Werte für eine Auswertung ohne als auch mit Oberwelle einfließen, kann dies dafür verantwortlich sein, dass in der Gesamtauswertung keine signifikanten Unterschiede zwischen O_z und 3-Punkt-Laplacian, sowie zwischen O_z und 4-Punkt-Laplacian resultierten. Dabei bleibt jedoch unklar, weshalb für eine Auswertung mit Oberwelle das SNR der Ableitung O_z am höchsten war, für die Auswertung ohne Oberwelle jedoch der Ableitung 4-Punkt-Laplacian.

Obwohl die Ergebnisse für den Pattern-onset-Reiz nicht statistisch signifikant sind, wird kurz auf sie eingegangen: Hier lieferte die 3-Punkt-Laplacian-Ableitung jeweils das höchste SNR, danach 4-Punkt-Laplacian und O_z . Im Gegensatz zu den Pattern-reversal-Messungen spielte es hier keine Rolle, ob die Oberwelle einbezogen wurde oder nicht (vgl. Abbildung 3.7 in Kapitel 3.2.3). Logisch erscheint dieser Zusammenhang allerdings nicht, auch hier wäre ein höheres SNR bei 4-Punkt-Laplacian zu erwarten gewesen, vor allem weil Pattern-onset-Reize mehr extrastriatale Aktivität als Pattern-onset-Reize produzieren (Maier *et al.*, 1987). Es ist denkbar, dass das Ergebnis mit der geringen Fallzahl von acht Versuchspersonen bei den Pattern-onset-Messungen zusammenhängt.

Schließlich wird auf die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den beiden Reizmustern eingegangen. Beim Pattern-onset-Reiz konnte im Gegensatz zum Pattern-reversal-Reiz kein signifikanter Einfluss der Elektrodenanordnung auf das SNR festgestellt werden. Bei Pattern-onset-Reizen ist die extrastriatale Komponente des VEP-Signals im Vergleich zur striatalen groß (Mackay *et al.*, 2003b). Durch die Laplacian-Ableitung ist es daher möglich, dass dadurch ein größerer Anteil des Signals als des Hintergrundrauschens gelöscht wird, was zu keiner Verbesserung des SNRs führt. Eine andere Ursache kann sein, dass bei den Pattern-onset-Messungen die Daten von zu wenigen Versuchspersonen auswertbar waren, was dazu führte, dass die Ergebnisse dieser Messungen statistisch nicht signifikant waren.

4.1.4 Elektrodenanordnung und signifikante Datenpunkte

Für beide Reizarten bestanden signifikante Unterschiede zwischen 3-Punkt-Laplacian und O_z , sowie zwischen 4-Punkt-Laplacian und O_z , nicht jedoch zwischen 3-Punkt- und 4-Punkt-Laplacian.

Beim Pattern-reversal-Reiz lieferte 3-Punkt-Laplacian die meisten signifikanten Datenpunkte, danach 4-Punkt-Laplacian, dann O_z (vgl. Abbildung 3.4 in Kapitel 3.1.4).

Beim Pattern-onset-Reiz waren für 4-Punkt-Laplacian die meisten Datenpunkte signifikant, danach für 3-Punkt-Laplacian und O_z (vgl. Abbildung 3.8 in Kapitel 3.2.4).

Bei den Pattern-onset-Messungen ergab somit 4-Punkt-Laplacian die meisten signifikanten Messungen, bei den Pattern-reversal-Messungen 3-Punkt-Laplacian. Das entspricht unseren Erwartungen, da Pattern-onset-Reize mehr extrastriatales VEP-Signal erzeugen und daher die 4-Punkt-Laplacian-Ableitung hierbei vorteilhafter ist, und umgekehrt die 3-Punkt-Laplacian-Ableitung bei den Pattern-onset-Reizen.

Mackay *et al.* (2003b) untersuchten den Einfluss einer Laplacian-Ableitung auf die Häufigkeit des detektierten (signifikanten) VEP-Signals und seine Detektionsgeschwindigkeit bei Kindern. Die Versuchsbedingungen waren ähnlich zu denen unserer Studie (7,78 rps, 3-Punkt-Laplacian mit lateralen Elektroden im Abstand von 15% von O_z). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Laplacian-Anordnung signifikant mehr VEP-Signale (95%) im Vergleich zur konventionellen Ableitung (83%) detektierte. Das Ergebnis ist ähnlich zu den Resultaten unserer Studie, die ebenfalls einen Vorteil der Laplacian-Anordnung gegenüber zur konventionellen Ableitung in Bezug auf die Anzahl der signifikanten VEP-Signale zeigten. Zu dem Einfluss der Elektrodenanordnung auf die Anzahl der signifikanten VEP-Signale existieren ansonsten wenige Studien, meist wurde der Einfluss der Elektrodenanordnung auf das SNR, anstatt auf die Anzahl der signifikanten VEP-Signale untersucht.

Die Anzahl der signifikanten Datenpunkte steht in Zusammenhang mit dem Signal-Rausch-Verhältnis, da ein Datenpunkt erst ab einem bestimmten SNR als signifikant gilt, in unserer Studie war das für ein $\text{SNR} \geq 2,82$ definiert (Meigen & Bach, 1999). Es spielt hierbei nur eine Rolle, ob durch die Elektrodenableitung ein bisher nicht signifikanter Punkt "signifikant wird". In welchem Ausmaß das SNR durch die Ableitung

verbessert wird, ist nicht relevant, solange es den Wert 2,82 überschreitet. Für die klinische Anwendung stellt die Anzahl der signifikanten Datenpunkte daher den nützlicheren Parameter als das SNR dar, da nur die Signifikanz eines Punktes darüber entscheidet, ob er auf die Regressionsgerade aufgenommen wird und damit ihren Kurvenverlauf bestimmt. Trotz des Zusammenhangs zwischen SNR und Anzahl der signifikanten Signale fielen in unserer Studie die Ergebnisse unterschiedlich aus. Das bestätigt, dass es nicht auf das absolute SNR ankommt, sondern darauf, dass ein Datenpunkte einen bestimmten Schwellenwert, in unserem Falle 2,82, überschreitet.

4.1.5 Elektrodenanordnung - Schlussfolgerungen

Ein Teilaspekt dieser Arbeit war es zu untersuchen, welche der drei verwendeten Elektrodenableitungen für die klinische Anwendung empfehlenswert ist. Aussagekräftige Parameter hierzu sind das Signal-Rausch-Verhältnis und die Anzahl der signifikanten Ereignisse. Zusammenfassend lieferte für den Pattern-reversal-Reiz die 4-Punkt-Laplacian-Anordnung das beste SNR, da diese Ableitung möglicherweise den besten Kompromiss zwischen Reduktion des Hintergrundrauschens und Reduktion des (extrastriatalen) VEP-Signals darstellt. Aufgrund von mangelnder Fallzahl wegen vieler ungültiger Messungen kann für den Pattern-onset-Reiz keine verlässliche Aussage gemacht werden. Gegenüber der konventionellen O_z -Ableitung zeigte eine Laplacian-Ableitung einen klaren Vorteil in Bezug auf die Anzahl der signifikanten Messungen. Je nach Reizmuster stellte sich eine andere der beiden Laplacian-Anordnungen als vorteilhafter heraus, beim Pattern-reversal-Reiz war dies die 3-Punkt-, bei Pattern-onset-Reiz die 4-Punkt-Laplacian-Ableitung. In unserer Studie und in Arbeiten von Mackay *et al.* (2003a,b) galten diese Vorteile durch die Laplacian-Anordnung insbesondere für die hohen Ortsfrequenzen. Vor allem bei den hohen Ortsfrequenzen ist es wichtig, das Rauschniveau zu senken und damit das SNR und die signifikanten Ereignisse zu erhöhen, da die Visusbestimmung umso genauer ist, je näher die letzten Punkte der Tuning-Kurve am Normalvisus liegen. Trotz des Mehraufwandes sollte die Laplacian-Anordnung daher in Erwägung gezogen werden, insbesondere wenn bei einem Probanden zu erwarten ist, dass die Messung viel Rauschen enthält (z.B. bei Kindern). Bei Individuen mit be-

sonders niedrigen VEP-Amplituden kann sich die Laplacian-Anordnung in wenigen Fällen aufgrund der Verminderung der Amplitudenhöhe als nachteilhaft erweisen.

4.2 Diskussion der Oberwelle

4.2.1 Oberwelle und Grenzortsfrequenz

Der Einfluss der Oberwelle auf die Grenzortsfrequenz war für beide Reizmuster nicht signifikant. Die Grenzortsfrequenz hängt mit der Anzahl der signifikanten Datenpunkte zusammen. Wenn mehr Punkte der Regressionsgerade durch eine Änderung der Versuchsbedingungen signifikant werden, kann diese einen flacheren oder steileren Verlauf erhalten, was sich auf die resultierende Grenzortsfrequenz auswirkt (siehe Kapitel 3.4). Da aber bereits kein signifikanter Einfluss der Oberwelle auf die Anzahl der signifikanten Datenpunkte bestand (Kapitel 4.2.4), ist es nachvollziehbar, dass auch die Grenzortsfrequenz durch die Oberwelle nicht signifikant beeinflusst wurde.

4.2.2 Oberwelle und Amplitude

Die Ergebnisse zeigten für beide Reizarten signifikant höhere Amplituden bei einer Auswertung mit Oberwelle gegenüber einer Auswertung ohne Oberwelle.

Bei einer Auswertung mit Oberwelle werden im Fourier-Spektrum die Amplitude der Grundfrequenz und die Amplitude der Oberwelle addiert (siehe Formel 2.2 in Kapitel 2.5.3), daher ist ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Amplituden zu erwarten gewesen.

4.2.3 Oberwelle und Signal-Rausch-Verhältnis

Für die Pattern-reversal-Messungen hatte die Oberwelle keinen signifikanten Einfluss auf das Signal-Rausch-Verhältnis. Für den Pattern-onset-Reiz war das SNR ohne Einbeziehen der Oberwelle signifikant höher.

Bei den Pattern-reversal-Messungen kann das Ergebnis wiederum statistische Ursachen haben, der Zusammenhang wurde bereits in Kapitel 4.1.3 erläutert, zur Veranschau-

lichung sei nochmals auf Abbildung 3.3 in Kapitel 3.1.3 verwiesen: Eine Auswertung mit Oberwelle hatte auf die einzelnen Elektrodenanordnungen jeweils einen anderen Einfluss, bei O_z und 3-Punkt-Laplacian wurde das SNR dadurch höher, bei 4-Punkt-Laplacian niedriger. Daraus kann resultieren, dass das Ergebnis in der Gesamtauswertung unter Berücksichtigung aller drei Ableitungen schließlich nicht signifikant ist.

Für den Pattern-onset-Reiz fällt das SNR bei einer Auswertung mit Oberwelle deutlich niedriger aus, was für die klinische Anwendung ein Nachteil ist. Dass trotz höherer Amplitude ein niedrigeres SNR resultieren kann, ist vermutlich mathematisch bedingt und liegt an der von uns angewendeten Berechnungsmethode. Das SNR für die Auswertung mit Oberwelle wurde entsprechend der Formel 2.3 in Kapitel 2.5.3 berechnet. Die Höhe der Signal-Amplitude nimmt in der Regel von Oberwelle zu Oberwelle kontinuierlich ab (May *et al.*, 1979), die Höhe des Rauschens in geringerem Umfang entlang des Fourier-Spektrums. Das Rauschen wirkt sich also in größerem Maße als das VEP-Signal auf das SNR aus, was dazu führen kann, dass bei Einbeziehung der Oberwelle das SNR insgesamt sinkt. Die angewendete Berechnungsmethode ist daher ein möglicher Kritikpunkt, das Für und Wider wird näher in Kapitel 4.5.2 diskutiert.

Dieser Punkt zeigt, dass für eine Verbesserung der klinischen Anwendung nicht alleine die Höhe der Amplitude entscheidend ist. Trotz höhere Amplituden bei der Auswertung mit Oberwelle, ergab sich kein besseres SNR im Falle des Pattern-reversal-Reizes, beim Pattern-onset-Reiz war es sogar niedriger.

4.2.4 Oberwelle und signifikante Datenpunkte

Weder für den Pattern-reversal- noch für den Pattern-onset-Reiz wirkte sich die Oberwelle auf die Anzahl der signifikanten Ereignisse aus. Die Anzahl der signifikanten VEP-Signale steht in Zusammenhang mit dem Signal-Rausch-Verhältnis (siehe Kapitel 4.1.4). Für den Pattern-reversal-Reiz hatte die Oberwelle bereits keinen signifikanten Einfluss auf das SNR, für den Pattern-onset-Reiz nur einen geringen. Daher ist es nachvollziehbar, dass auch der Einfluss der Oberwelle auf die Anzahl der signifikanten Datenpunkte nicht ausgeprägt war.

4.2.5 Oberwelle - Schlussfolgerungen

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob eine Auswertung der Daten mit Einbeziehen der Oberwelle die Ergebnisse beeinflusst und im klinischen Alltag Vorteile bietet. In Bezug auf das SNR lieferte eine Auswertung mit Oberwelle für den Pattern-onset-Reiz sogar ein niedrigeres SNR, für den Pattern-reversal-Reiz bestand kein signifikanter Unterschied. Auch auf die Anzahl der signifikanten Datenpunkte und die Grenzfrequenz wirkte sich die Oberwelle nicht signifikant aus. Wie erwartet lieferte aber eine Auswertung unter Berücksichtigung der Oberwelle signifikant höhere Amplituden. Insgesamt ist also eine Auswertung mit Oberwelle eher sogar nachteilig bezüglich des wichtigen Parameters Signal-Rausch-Verhältnis. Bei Personen mit niedrigen VEP-Amplituden kann diese Art der Auswertung allerdings vorteilhaft sein, besonders wenn die zweite Oberwelle noch ein hohes Signal besitzt.

In der Literatur wird das Sinusgitter oft als "reines" Reizmuster bezeichnet, das wenig Kontamination durch Oberwellen enthält (Previc, 1987; Joost, 1991). Unsere Studie zeigte jedoch, dass trotz der Verwendung eines Sinusgitter-Reizes, der Einfluss der Oberwelle auf mehrere Parameter signifikant war.

4.3 Diskussion des Reizmusters

4.3.1 Reizmuster und Grenzfrequenz

Die Auswertung ergab einen signifikanten Einfluss des Reizmusters auf die Grenzfrequenz. Die Grenzfrequenzen der Pattern-reversal-Messungen lagen durchschnittlich im Bereich zwischen 15 und 20 cpd, die der Pattern-onset-Messungen deutlich höher, im Bereich zwischen 25 und 30 cpd (siehe Abbildung 3.9 in Kapitel 3.2.1). Eine Ausnahme bildete die Messung "Pattern-onset-Reiz, O_z -Ableitung, ohne Oberwelle". Die durchschnittliche Grenzfrequenz lag hier, ähnlich wie bei den Pattern-reversal-Messungen, im Bereich zwischen 15 und 20 cpd.

Bisher gibt es nicht viele Studien, in denen die Effekte der beiden Reizmuster untersucht wurden. Parry *et al.* (1999) verglichen Tuning-Kurven verschiedener Zeitfre-

quenzen, sowohl für Pattern-reversal- und Pattern-onset-Reize, allerdings gingen sie dabei nicht auf die Grenzfrequenzen ein. Strasburger *et al.* (1996) erhielten für Pattern-onset-VEPs Grenzfrequenzen im Bereich von 30 cpd, für Pattern-reversal-VEPs lagen sie deutlich niedriger. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit dem unserer Studie, mit Ausnahme der Bedingung "Pattern-onset, O_z , ohne Oberwelle". Weshalb diese Bedingung sich so stark von den anderen unterscheidet, ist unklar. Möglicherweise verzerren statistische Faktoren, die mit der geringen Anzahl der auswertbaren Pattern-onset-Messungen zusammen hängen, das Ergebnis.

4.3.2 Reizmuster und Amplitude

Die Auswertung zeigte in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss des Reizmusters auf die Amplitude.

In der Studie von Parry *et al.* (1999) waren die Amplituden der Pattern-onset-Messungen fast doppelt so hoch wie die der Pattern-reversal-Messungen. Beim Pattern-onset-Reiz trat zwar auch eine Abnahme der Amplitude in der Tuning-Kurve (Notch) im Bereich der mittleren Ortsfrequenzen (2-4 cpd) auf, diese war allerdings geringer ausgeprägt als bei den Pattern-reversal-Messungen und nicht über alle Zeitfrequenzen hinweg konstant. Zusätzlich stellten Parry *et al.* (1999) ein höheres SNR bei Pattern-onset-Reizen fest, ein Faktor, den wir nicht untersucht haben, da wir uns aufgrund der wenigen gültigen Messungen beim Pattern-onset-Reiz auf die Auswertung von Grenzfrequenz und Amplitude beschränkten. Auch in der Studie von Strasburger *et al.* (1996) waren die Amplituden bei den Pattern-onset-Messungen höher. Zudem fehlte in dieser Studie bei den Tuning-Kurven der Pattern-onset-Messungen ein Notch im Gegensatz zu den Pattern-reversal-Messungen, allerdings wurde anders als in der Studie von Parry *et al.* (1999) nur eine einzige Zeitfrequenz verwendet.

Unsere Ergebnisse, die keinen signifikanten Einfluss des Reizmusters auf die Amplitude zeigten, widersprechen den beiden genannten Studien. Eine mögliche Ursache dafür kann die geringe Anzahl der gültigen Messungen sein. Andererseits untersuchten wir im Hauptexperiment nur das Verhalten der Amplitude bei einer einzigen Zeitfrequenz, Parry *et al.* (1999) dagegen ein größeres Spektrum an Zeitfrequenzen. Auch um eine

sichere Aussage darüber zu treffen zu können, wie sich die Reizmuster auf die Tuning-Kurven und den Notch auswirkten, lieferte unsere Studie nicht genügend auswertbare Messungen für den Pattern-onset-Reiz, weshalb hier nicht näher darauf eingegangen wird.

4.3.3 Reizmuster - Schlussfolgerungen

In der Literatur sind viele Vorteile des Pattern-onset-Reizes beschrieben: Die Tuning-Kurven besitzen eine geringe interindividuelle Variabilität, vor allem bei hohen Zeitfrequenzen (Strasburger *et al.*, 1996). Sie sind weniger komplex, insbesondere im Hinblick auf den Notch (Parry *et al.*, 1999), was die Auswertung erleichtert. Ein weiterer Vorteil sind die in einigen Studien (Strasburger *et al.*, 1996; Parry *et al.*, 1999) beschriebenen höheren Amplituden. Bei Augenerkrankungen, bei denen Fixationsprobleme auftreten, beispielsweise Amblyopie oder Nystagmus, bei Kindern und Simulanten, sind Pattern-onset-Reize vorteilhafter, da das Muster beim "Erscheinen" automatisch wieder fixiert wird.

Wenn, wie wir vermuten, den ungewöhnlichen Kurvenverläufen in unserer Studie Helligkeitsschwankungen des Monitors zugrunde liegen, ist das ein wichtiges Argument gegen das Pattern-onset-Muster. Bei mehr als der Hälfte der Versuchspersonen konnten die Messergebnisse nicht verwendet werden. Daher stellt sich die Frage, ob der Pattern-onset-Reiz für die klinische Anwendung geeignet ist oder der Pattern-reversal-Reiz, der in der Diagnostik häufiger verwendet wird (McBain *et al.*, 2007), weiterhin vorgezogen werden sollte. Zudem ist unter den Bedingungen im klinischen Alltag keine so häufige und genaue Prüfung der Monitoreichung möglich wie während unserer Studie. Ungültige Messungen müssten wiederholt werden, was mit hohem Zeitaufwand verbunden ist. Auch können die Pattern-onset-Messungen, wenn nicht erkannt wird, dass Artefakte vorliegen, zu falschen Schlussfolgerungen führen. Eine VEP-Antwort könnte als falsch-positiv interpretiert werden, obwohl der Visus des Patienten zu gering ist.

4.4 VEP und Visus

Bach *et al.* (2008) konnten den häufig in der Literatur beschriebenen Zusammenhang, dass der Visus 1,0 einer Grenzfrequenz von 30 cpd entspräche, nicht bestätigen. Sie stellten dagegen zwischen dem VEP-Visus und dem mittels Freiburger Visustest subjektiv bestimmten Visus einen linearen Zusammenhang mit dem Faktor 17,6 fest (Vergleiche Formel 1.6 in Kapitel 1.6.2). Bei einer 3-Punkt-Laplacian-Ableitung zeigten ihre Messwerte zudem eine niedrigere Streuung um diesen Faktor. Bach *et al.* (2008) fügten in ihr Diagramm die Messwerte anderer Studien hinzu (Katsumi *et al.* (1997); Arai *et al.* (1997); Ridder (2004); diese Arbeitsgruppen verwendeten jeweils Reversal-Reize) und konnten auch für die genannten Studien den Faktor 17,6 bestätigen. Allerdings bestand für die niedrigeren Visuswerte mehr Streuung.

In der Studie von Kurtenbach *et al.* (2013) passte die mittels Freiburger Visustest bestimmte Sehschärfe von 1,0 besser zu der Ortsfrequenz 23 cpd als zu 30 cpd (steady-state, Pattern-onset-Reiz, konventionelle Ableitung). Strasburger *et al.* (1996) fanden heraus, dass der VEP-Visus (Pattern-onset-Reiz) um den Faktor 1,7 niedriger war als der subjektive.

Da in unserer Studie nur gesunde Probanden untersucht wurden, ist die Bestimmung einer linearen Gleichung zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem subjektiven und dem VEP-Visus, wie in den genannten Arbeiten, nicht möglich. Um die objektiven Visuswerte, die wir mit den unterschiedlichen Auswertungsmethoden erhielten, mit denen der Studien von Bach *et al.* (2008) und Strasburger *et al.* (1996) vergleichen zu können, wurden in Kapitel 3.6 des Ergebnisteils die Umrechnungsfaktoren x_1 (für den Vergleich mit der Studie von Bach *et al.*, 2008) und x_2 (für den Vergleich mit Strasburger *et al.*, 1996) bestimmt.

Im Tabelle 3.24 in Kapitel 3.6 sind die Grenzfrequenzen für jede der 12 Bedingungen, die im Hauptexperiment untersucht wurden, mit ihrem jeweiligen Umrechnungsfaktor x_1 dargestellt. Je nach Reizmuster, Ableitung und Oberwelle bewegte sich x_1 im Bereich zwischen 12,6 und 21,8. Diese Werte sind durchaus mit dem von Bach *et al.* (2008) ermittelten Faktor 17,6 vergleichbar, der sich ziemlich genau in der Mitte dieses Bereichs befindet. Die Grenzfrequenzen unserer Pattern-onset-Messungen kamen

eher dem Faktor 17,6 näher, auch Bach *et al.* (2008) hatten Onset-Reize mit ähnlicher Frequenz wie in unserer Studie verwendet.

In Tabelle 3.25 in Kapitel 3.6 ist zu jeder der Bedingungen die Grenzfrequenz und der berechnete Faktor x_2 angegeben. x_2 befand sich im Intervall zwischen 1,37 und 2,38. Der von Strasburger *et al.* (1996) ermittelte Faktor 1,7 lag wiederum in diesem Bereich, wobei auch hier die mittels Pattern-onset-VEP ermittelten Werte diesem Faktor näher kamen, was nicht ungewöhnlich ist, da auch Strasburger *et al.* (1996) Onset-Reize verwendeten.

4.5 Schwierigkeiten und Kritik

4.5.1 Ungültige Messungen

Ein Schwachpunkt der Studie ist die Tatsache, dass für den Pattern-onset-Reiz nur die Messwerte von 8 Versuchspersonen auswertbar waren, da bei den übrigen Tuning-Kurven keine Regressionsgerade bestimmt werden konnte. Für den Pattern-reversal-Reiz waren die Messungen aller 20 Versuchspersonen auswertbar. Das schränkt die statistische Aussagekraft der Ergebnisse der Pattern-onset-Messungen sowie die Vergleichbarkeit der Ergebnisse beider Reizmuster ein.

Um besser verstehen zu können, weshalb bei den Pattern-onset-Messungen diese Probleme auftraten, trotz der Bemühungen, die wir trafen um Helligkeitsartefakte zu vermeiden (siehe Kapitel 2.2.1), wurde ein Nachexperiment durchgeführt. Die Methoden und die Ergebnisse des Nachexperiments sind in den Kapiteln 2.8 und 3.7 ausführlich beschrieben. Es wurden drei Telexperimente durchgeführt: Der erste Teil stellte eine verkürzte Form des Hauptexperimentes dar, dabei sollte geprüft werden, ob der beobachtete erneute Anstieg der Amplituden bei den hohen Ortsfrequenzen reproduzierbar war. Im zweiten Telexperiment wurde der Visus künstlich reduziert, im dritten der Abstand zum Monitor erhöht, woraus größere Ortsfrequenzen resultierten. Mit dem Versuchsaufbau des Nachexperiments sollten zwei mögliche Thesen geprüft werden:

1. Die Amplituden waren erneut so hoch, weil es aufgrund von Helligkeitsschwan-

kungen des Monitors zu Artefakten gekommen war, die einer Blitz-VEP-Antwort entsprechen.

2. Der Wiederanstieg der Amplitude nach einem vorherigen Abfall ist physiologisch und ein Hinweis für einen überdurchschnittlich hohen Visus der betreffenden Versuchsperson.

Im ersten Teil des Nachexperiments wurde getestet, ob die Artefakte reproduzierbar sind. Da sie bei 3 von den 4 Probanden erneut auftraten, kann dies ein Hinweis darauf sein, dass es sich wie in These 1 um Helligkeitsartefakte handelt. Interessant wäre noch gewesen, Versuchspersonen in das Nachexperiment aufzunehmen, bei denen in der Hauptstudie keine Artefakte aufgetreten waren und zu testen, ob sie nun auftreten. Damit könnten sich weitere Hinweise ergeben, ob die Ursache tatsächlich Helligkeitsschwankungen des Monitors sind.

Im zweiten und dritten Teilexperiment lieferte das VEP bei über der Hälfte der Messungen wiederum so hohe Amplituden, dass keine Regressionsgeraden bestimmt werden konnten oder die ermittelten Grenzfrequenzen unrealistisch hoch waren im Verhältnis zu den subjektiv bestimmten Visuswerten. Daher lässt sich These 2 nicht bestätigen, da auch bei künstlicher Visusminderung und größeren Ortsfrequenzen die Grenzfrequenzen unverhältnismäßig hoch waren.

Außer diesen beiden ist noch eine dritte These möglich, und zwar, dass die Probanden, bei denen die Artefakte aufgetreten waren, eine besonders niedrige Wahrnehmungsschwelle für Helligkeitsunterschiede besitzen.

4.5.2 Signal-Rausch-Verhältnis der Oberwellen

In Kapitel 4.2.3 wurde bereits angesprochen, dass die von uns verwendete Berechnungsmethode für das Signal-Rausch-Verhältnis (siehe Formel 2.3 in Kapitel 2.5.3) bei der Auswertung mit Oberwelle ein möglicher Kritikpunkt ist. Allerdings existieren für die Berücksichtigung von Oberwellen in der Literatur keine festen Vorgaben oder Empfehlungen (Heinrich, 2010). In der Regel nimmt die Höhe der Signal-Amplitude von Oberwelle zu Oberwelle kontinuierlich ab (May *et al.*, 1979), das Rauschen in geringe-

rem Umfang entlang des Fourier-Spektrums. Das Rauschen wirkt sich also in größerem Maße als das VEP-Signal auf das SNR aus, das auf diese Weise bestimmte SNR wird also ungenau, vermutlich zu niedrig, bestimmt. Eine Berechnungsmethode, bei der das Rauschniveau der Oberwellen weniger ins Gewicht fällt, wäre möglicherweise genauer. Andererseits kann es auch vorkommen, dass die Oberwelle eine höhere Amplitude aufweist als die Grundfrequenz (Heinrich & Bach, 2001). Das liegt daran, dass die Komposition der Oberwellen interindividuell sehr unterschiedlich ist (Heinrich, 2009, 2010), und noch weitere Faktoren, wie beispielsweise die Ortsfrequenz, für die Höhe der Grundfrequenz und der Oberwellen eine Rolle spielen (Tobimatsu *et al.*, 1993), und es damit zu Auslöschungs- oder Additionsphänomenen kommen kann (siehe Kapitel 1.6.3). Diese Argumente sprechen wiederum für unsere Berechnungsmethode, insbesondere aufgrund des Mangels an festen Vorgaben in der Literatur zu diesem Thema.

4.5.3 Wahl der Ortsfrequenzen

Die höchste Ortsfrequenz, bei der die Reizmuster gezeigt wurden, war 20 cpd, die zweithöchste 10 cpd. Wenn wenige Mustergrößen verwendet werden oder wenn die höchsten Ortsfrequenzen weit unter dem Normalvisus liegen, kann die Visusbestimmung ungenau sein. Wenn möglich, sollten die gewählten Ortsfrequenzen die Grenzfrequenz einklammern (Ridder, 2004). Allerdings ist es, in den bisher genannten sowie auch in unserer Studie, aus technischen Gründen aufgrund der begrenzten Auflösung des Monitors schwierig gewesen, höhere Ortsfrequenzen der Reizmuster zu generieren. Außerdem kann argumentiert werden, dass Messwerte, die sich zu nahe an der Grenzfrequenz befinden, durch zu viel Rauschen kontaminiert sind (Strasburger *et al.*, 1996).

4.5.4 Bestimmung des Signifikanzniveaus

Ein weiterer Diskussionspunkt ist die Methode, mit der das Signifikanzniveau eines Punktes bestimmt wird. Dazu werden in der Literatur unterschiedliche Möglichkeiten beschrieben: Strasburger *et al.* (1996) nahmen separat ein Rausch-Signal auf, während die Probanden eine Wand fixierten. Katsumi *et al.* (1997) und Arai *et al.* (1997)

bestimmten ein Konfidenzintervall von 95% der Amplitude, wobei dieses Intervall 0 nicht mit einschließen durfte. Ridder (2004) verglich Grenzfrequenzen für zwei unterschiedliche Fälle, erstens wenn ein 95%-Konfidenzintervall verwendet wurde, und zweitens wenn das SNR größer als 2 war. Der somit ermittelte objektive Visus unterschied sich bei diesen beiden Methoden nicht signifikant. Yadav *et al.* (2009) verglichen fünf verschiedene Methoden, eine Regressionsgerade zu bestimmen und ihre Auswirkungen auf den objektiven Visus. Dabei wurden auch unterschiedliche Signifikanzniveaus verwendet. Die beste Korrelation mit dem subjektiven Visus lieferten die beiden Methoden, bei denen ein Punkt ab einem $\text{SNR} \geq 1$ als signifikant galt. Dieses Kriterium lieferte zugleich mehr gültige Messungen und eine bessere Wiederholbarkeit der Messergebnisse. Im Vergleich zu dem von Yadav *et al.* (2009) oder Ridder (2004) verwendeten Signifikanzniveau ($\text{SNR} \geq 1$ bzw. $\text{SNR} \geq 2$) waren unsere Kriterien strenger, wodurch sich die Diskrepanz zwischen objektivem und subjektivem Visus erklären könnte. Bei Bach *et al.* (2008) galt wie in unserer Studie ein Punkt ab einem $\text{SNR} \geq 2,82$ als signifikant, auch die Grenzfrequenzen waren hier mit denen unserer Studie vergleichbar.

4.6 Ausblick

An unserer Studie nahmen ausschließlich gesunde Versuchspersonen mit Normalvisus, bzw. Normalvisus unter Korrektur, teil. Es stellt sich daher die Frage, ob sich alle Ergebnisse dieser und anderer Studien, bei denen VEPs an gesunden Versuchspersonen untersucht wurden, auf Patienten übertragen lassen.

Die Auswirkungen von Laplacian-Anordnung, Oberwelle und Reizmuster können sich je nach Visus und Augenerkrankung unterscheiden. Je kleiner z.B. das Reizmuster, desto vernachlässigbarer wird auch die extrastriatale Komponente (Beers *et al.*, 1992). Der Vorteil der Laplacian-Ableitung besteht bei kleinen Reizmustern in einem verbesserten Signal-Rausch-Verhältnis. Bei Patienten, bei denen aufgrund des geringeren Visus größere Reizmuster verwendet werden, könnte sich eine Laplacian-Anordnung anders auswirken, da mehr extrastriatales Signal und damit VEP-Signal eliminiert wird.

Unterschiedliche Ergebnisse können sich auch in Bezug auf den objektiven Visus ergeben. Beispielsweise bei Erkrankungen der Makula wird, wenn das Reizfeld groß ist, viel VEP-Signal durch den peripheren Bereich der Netzhaut aufgenommen (Strasburger *et al.*, 1996), obwohl der Visus niedrig sein kann. Ohn *et al.* (1994) zeigten, dass unter pathologischen Bedingungen die mittels Visus-VEP bestimmte Sehschärfe bei einem Drittel aller gemessenen Augen um mehr als 2 Oktaven vom subjektiv bestimmten Visus abwich. Bach *et al.* (2008) führten ihre Messungen auch an Probanden mit künstlich reduziertem Visus und an Patienten mit Augenerkrankungen durch. Der Faktor 17,6 konnte auch für diese Personengruppen bestätigt werden, zudem zeigte sich bei einer Laplacian-Anordnung eine geringere Streuung um diesen Faktor. Für sehr niedrige Visuswerte (bei konventioneller subjektiver Visusbestimmung $< 0,1$) bestand mehr Streuung und der Visus wurde durch die objektiven Messungen “überschätzt”. Für weiterführende Studien ergeben sich somit zwei Schwerpunkte: Patienten mit besonders niedrigen Visuswerten und Patienten mit unterschiedlichen Augenerkrankungen. Analog zu unserer Studie kann untersucht werden, wie sich bei den beiden Patientenkollektiven Parameter wie Elektrodenanordnung, Reizmuster oder Oberwelle auf die Tuning-Kurve und die Grenzfrequenz auswirken.

5 Zusammenfassung

Das Visus-VEP wird angewendet bei Patienten mit eingeschränkter Kooperation (Kinder, retardierte Personen), unklarer Visusminderung, funktionellen Sehstörungen, Verdacht auf Simulation sowie zur Verlaufskontrolle von Erkrankungen der Sehbahn. Ziel dieser Arbeit war es, die bisherigen Methoden zu optimieren.

An 20 augengesunden Probanden wurden monokular Messungen mit Sinusgitter-Reizen bei 12 Ortsfrequenzen zwischen 1 und 20 cpd durchgeführt. Die Präsentation erfolgte jeweils im Pattern-reversal- und Pattern-onset-Modus. Die VEP-Signale wurden über eine auf der Position O_z liegende Elektrode sowie über zusätzlich zwei laterale (L , R) und eine kraniale Elektrode (O) abgeleitet. Durch ein mittels Igor Pro© geschriebenes Programm wurden zur Auswertung für jede Versuchsperson insgesamt 12 Graphen erstellt, in denen die Fourier-Amplitude als Funktion der Ortsfrequenzen aufgetragen wurde, sog. Tuning-Kurven: Für beide Reizmuster wurde neben der O_z -Ableitung eine 3-Punkt- (VEP-Signale von O_z , L , R) und eine 4-Punkt-Laplacian-Ableitung (VEP-Signale von O_z , L , R , O) durchgeführt. Zusätzlich erfolgte jeweils eine alleinige Auswertung der Fourier-Amplitude der Reizfrequenz sowie eine Auswertung unter Einbeziehen der ersten Oberwelle der Reizfrequenz im Fourier-Spektrum.

Der Einfluss dieser Methoden auf die Grenzfrequenz, die Amplitude, das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) und die Anzahl der signifikanten Antworten wurde untersucht. Die Elektrodenanordnung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Grenzfrequenz. Beim Pattern-reversal-Reiz waren durch die Laplacian-Ableitungen die Amplituden signifikant niedriger, beim Pattern-onset-Reiz bestand diesbezüglich kein Unterschied. Für den Pattern-reversal-Reiz erbrachte 4-Punkt-Laplacian das beste SNR, für den Pattern-onset-Reiz gab es hierbei keine signifikanten Unterschiede. Bei der Zahl der signifikanten Datenpunkte erwiesen sich beide Laplacian-Anordnungen bei

beiden Reizmustern als vorteilhaft. Auch Mackay *et al.* (2003a,b) erreichten durch eine 3-Punkt-Laplacian-Anordnung ein verbessertes SNR und mehr signifikante Ereignisse. Trotz des Mehraufwandes empfehlen wir aufgrund dieses Ergebnisses in der Klinik die Verwendung einer Laplacian-Ableitung. Wegen einer Verminderung der Amplitudehöhe kann jedoch die Laplacian-Ableitung in wenigen Fällen bei Personen mit sehr niedrigen VEP-Amplituden von Nachteil sein.

Eine Auswertung mit Oberwelle lieferte keine signifikanten Unterschiede für die Grenzfrequenzen. Die Amplituden lagen hierbei signifikant höher. Für den Pattern-onset-Reiz wurde das SNR sogar niedriger, für den Pattern-reversal-Reiz änderte es sich nicht. Bezüglich der Anzahl der signifikanten Datenpunkte bestand kein Einfluss der Oberwelle. Wegen der letzten beiden Punkten bewerten wir eine Auswertung mit erster Oberwelle nicht als vorteilhaft in der klinischen Routine. Bei einzelnen Patienten mit besonders niedrigen Amplituden im VEP kann diese Auswertungsmethode jedoch eine Möglichkeit sein.

Für den Pattern-onset-Reiz lagen die Grenzfrequenzen signifikant höher, ihr Spektrum war vergleichbar mit denen der Studien von Strasburger *et al.* (1996) und Bach *et al.* (2008). Im Hinblick auf die Amplitude bestand zwischen den beiden Reizmustern entgegen Strasburger *et al.* (1996) und Parry *et al.* (1999) in unserer Studie kein signifikanter Unterschied.

Bei 12 Versuchspersonen konnten beim Pattern-onset-Reiz aus den Messdaten keine Tuning-Kurven erstellt werden, da es bei den niedrigen Ortsfrequenzen wieder zu einem Anstieg der VEP-Amplitude gekommen war. In einem Nachexperiment erscheinen Helligkeitsartefakte des Monitors als wahrscheinlichste Ursache, für die der Pattern-onset-Reiz anfällig ist (Fahle & Bach, 2006). Wegen eines zusätzlichen Zeitaufwandes durch nicht auswertbare Messungen oder sogar verfälschter objektiver Visus-Werte durch falsch hohe VEP-Amplituden beim Pattern-onset-Reiz, empfehlen wir für die Praxis den Einsatz von Pattern-reversal-Mustern.

In weiterführende Studien sollte der Einfluss der in unserer Arbeit untersuchten Parameter (Reizart, Oberwelle, Ableitung) bei unterschiedlichen Augenerkrankungen sowie bei Personen mit besonders niedrigem Visus erforscht werden.

Abbildungsverzeichnis

1.1	Mittelungstechnik (Averaging)	5
1.2	VEP-Kurve eines transienten Pattern-reversal-Reizes	6
1.3	VEP-Kurve und Fourier-Spektrum eines steady-state Reizes	8
1.4	Schachbrettmuster, Rechteckgitter, Sinusgitter	9
1.5	Pattern-reversal-Reiz	10
1.6	Pattern-onset-Reiz	11
1.7	VEP-Kurve eines transienten Pattern-onset-Reizes	11
1.8	VEP-Kurve bei einseitiger Neuritis nervi optici	16
1.9	Landolt-Ringe	18
1.10	Bestimmung des Visus mittels Visus-VEP	20
1.11	Beispiel einer bimodalen Tuning-Kurve	21
1.12	Überlappungs- und Auslöschungsphänomene	27
2.1	Pattern-onset-Reiz in der Hauptstudie	30
2.2	Pattern-reversal-Reiz in der Hauptstudie	31
2.3	Elektrodenanordnung in der Hauptstudie	33
2.4	Versuchsordnung in der Hauptstudie	34
2.5	Aufbau einer Einzelmessung in der Hauptstudie	36
2.6	Beispiel einer Tuning-Kurve, Versuchsperson 17	40
2.7	Beispiel einer Tuning-Kurve, Versuchsperson 10	41
2.8	Beispiel einer Tuning-Kurve, Versuchsperson 5	42
2.9	Beispiel einer Tuning-Kurve, Versuchsperson 12	42
2.10	Auswertung einer Tuning-Kurve, Versuchsperson 10	44
2.11	Beispiel einer Tuning-Kurve, Versuchsperson 16	45
3.1	Grenzfrequenzen des Pattern-reversal-Reizes, Säulendiagramm	50
3.2	Amplituden des Pattern-reversal-Reizes, Säulendiagramm	52
3.3	SNR des Pattern-reversal-Reizes, Säulendiagramm	53
3.4	Signifikante Ereignisse des Pattern-reversal-Reizes, Säulendiagramm	55
3.5	Grenzfrequenzen des Pattern-onset-Reizes, Säulendiagramm	57
3.6	Amplituden des Pattern-onset-Reizes, Säulendiagramm	59
3.7	SNR des Pattern-onset-Reizes, Säulendiagramm	60
3.8	Signifikante Ereignisse des Pattern-onset-Reizes, Säulendiagramm	62
3.9	Grenzfrequenzen beider Reizarten, Säulendiagramm	63
3.10	Regressionsgerade und Steigung	65

Tabellenverzeichnis

2.1	Ortsfrequenzen in der Hauptstudie	32
2.2	Erstellte Tuning-Kurven pro Versuchsperson	39
3.1	Grenzfrequenzen des Pattern-reversal-Reizes, Varianzanalyse	49
3.2	Grenzfrequenzen des Pattern-reversal-Reizes, deskriptive Statistik	49
3.3	Amplituden des Pattern-reversal-Reizes, Varianzanalyse	50
3.4	Amplituden des Pattern-reversal-Reizes, Post-hoc-Test	50
3.5	Amplituden des Pattern-reversal-Reizes, deskriptive Statistik	51
3.6	SNR des Pattern-reversal-Reizes, Varianzanalyse	52
3.7	SNR des Pattern-reversal-Reizes, Post-hoc-Test	52
3.8	SNR des Pattern-reversal-Reizes, deskriptive Statistik	53
3.9	Signifikante Datenpunkte des Pattern-reversal-Reizes, Varianzanalyse	54
3.10	Signifikante Datenpunkte des Pattern-reversal-Reizes, Fisher-Test	55
3.11	Grenzfrequenzen des Pattern-onset-Reizes, Varianzanalyse	56
3.12	Grenzfrequenzen des Pattern-onset-Reizes, deskriptive Statistik	57
3.13	Amplituden des Pattern-onset-Reizes, Varianzanalyse	58
3.14	Amplituden des Pattern-onset-Reizes, Post-hoc-Test	58
3.15	Amplituden des Pattern-onset-Reizes, deskriptive Statistik	59
3.16	SNR des Pattern-onset-Reizes, Varianzanalyse	59
3.17	SNR des Pattern-onset-Reizes, deskriptive Statistik	60
3.18	Signifikante Datenpunkte des Pattern-onset-Reizes, Varianzanalyse	61
3.19	Signifikante Datenpunkte des Pattern-onset-Reizes, Fisher-Test	61
3.20	Grenzfrequenzen aller drei Bedingungen, Varianzanalyse	63
3.21	Amplituden aller drei Bedingungen, Varianzanalyse	64
3.22	Zusammenfassung der Ergebnisse	66
3.23	Vergleich der Grenzfrequenzen mit dem Landolt-Visus	69
3.24	Grenzfrequenzen und Umrechnungsfaktor x_1	70
3.25	Grenzfrequenzen und Umrechnungsfaktor x_2	71
3.26	Nachexperiment 1, Grenzfrequenzen	73
3.27	Nachexperiment 2, Grenzfrequenzen	73
3.28	Nachexperiment 3, Grenzfrequenzen	73

Literaturverzeichnis

- Abadi, R. & Pascal, E. (1989). The recognition and management of albinism. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 9, 3–15.
- Adachi-Usami, E. (2006). Aging and Pattern Visual Evoked Cortical Potential. In J. Heckenlively & G. Arden, eds., *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*, chapter 24, 361–367. MIT Press, Cambridge, Massachusetts [u.a.], second edition.
- Adachi-Usami, E., Hosoda, L. & Toyonaga, N. (1988). Effects of aging on the temporal frequency characteristics determined by pattern visually evoked cortical potentials. *Documenta Ophthalmologica*, 69, 139–144.
- Apkarian, P., Reits, D., Spekreijse, H. & Van Dorp, D. (1983). A decisive electrophysiological test for human albinism. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55, 513–531.
- Arai, M., Katsumi, O., Paranhos, F. R., Lopes De Faria, J. M. & Hirose, T. (1997). Comparison of Snellen acuity and objective assessment using the spatial frequency sweep PVER. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 235, 442–447.
- Asselman, P., Chadwick, D. W. & Marsden, C. D. (1975). Visual evoked-responses in diagnosis and management of patients suspected of multiple-sclerosis. *Brain*, 98, 261–282.
- Atilla, H., Tekeli, O., Örnek, K., Batioglu, F., Elhan, A. H. & Eryilmaz, T. (2006). Pattern electroretinography and visual evoked potentials in optic nerve diseases. *Journal of Clinical Neuroscience*, 13, 55–59.
- Bach, M. (1990). Die Sehbahnfehlprojektion bei Albinismus - eine neue Anwendung evozierter Potentiale in der Ophthalmologie. *Orthoptik Pleoptik*, 15, 7–14.
- Bach, M. & Kellner, U. (2000). Elektrophysiologische Diagnostik in der Ophthalmologie. *Ophthalmologe*, 97, 898–920.
- Bach, M. & Kommerell, G. (1992). Albino-type misrouting of the optic-nerve fibers not found in dissociated vertical deviation. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 230, 158–161.
- Bach, M., Maurer, J. & M.E., W. (2008). Visual evoked potential-based acuity assessment in normal vision, artificially degraded vision, and in patients. *Br J Ophthalmol*, 92, 396–403.

- Bach, M. & Meigen, T. (1999). Do's and don'ts in Fourier analysis of steady-state potentials. *Doc Ophthalmol*, *99*, 69–82.
- Bach, M., Rupp, V. & Meigen, T. (1998). Yet another VEP-based visual acuity test. *Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO Suppl.)*, *39*, 184.
- Banks, M. S. (1977). Visual acuity development in human infants: a re-evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *16*, 191–193.
- Beers, A. P. A., Riemslag, F. C. C. & Spekreijse, H. (1992). Visual Evoked-Potential Estimation of Visual Activity with a Laplacian Derivation. *Documenta Ophthalmologica*, *79*, 383–389.
- Berger, H. (1929). Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. *Arch Psych Nervenkrankheit*, 527–570.
- Brigell, M., Bach, M., Barber, C., Moskowitz, A., Robson, J. & Isev (2003). Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. *Documenta Ophthalmologica*, *107*, 185–193.
- Brindley, G. S. (1972). Variability of human striate cortex. *Journal of Physiology-London*, *225*, 1–3.
- Campbell, F. W. & Maffei, L. (1970). Electrophysiological evidence for existence of orientation and size detectors in human visual system. *Journal of Physiology-London*, *207*, 635–642.
- Cant, B. R., Hume, A. L. & Shaw, N. A. (1978). Effects of luminance on pattern visual evoked-potential in multiple-sclerosis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *45*, 496–504.
- Celesia, G. G. & Daly, R. F. (1977). Effects of aging on visual evoked-responses. *Archives of Neurology*, *34*, 403–407.
- Celesia, G. G., Kaufman, D. & Cone, S. (1987). Effects of Age and Sex on Pattern Electroretinograms and Visual Evoked-Potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *68*, 161–171.
- Creel, D., Witkop, C. J. & King, R. A. (1974). Asymmetric visually evoked-potentials in human albinos - evidence for visual system anomalies. *Investigative Ophthalmology*, *13*, 430–440.
- Davila, C., Srebro, R. & Ghaleb, I. (1998). Optimal detection of visual evoked potentials. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *45*, 800–803.
- Diem, R., Tschirne, A. & Bahr, M. (2003). Decreased amplitudes in multiple sclerosis patients with normal visual acuity: a VEP study. *Journal of Clinical Neuroscience*, *10*, 67–70.

- Diener, H. C., Scholz, E., Dichgans, J., Gerber, W. D., Jack, A., Bille, A. & Niederberger, U. (1989). Central effects of drugs used in migraine prophylaxis evaluated by visual evoked-potentials. *Annals of Neurology*, *25*, 125–130.
- Fagan, J. E., Allen, R. G. & Yolton, R. L. (1984). Factors contributing to amplitude variability of the steady-state visual evoked-potential. *American Journal of Optometry and Physiological Optics*, *61*, 453–464.
- Fagan, J. E. & Yolton, R. L. (1985). Theoretical Reliability of Visual Evoked Response-Based Acuity Determinations. *American Journal of Optometry and Physiological Optics*, *62*, 95–99.
- Fahle, M. & Bach, M. (2006). *Origin of the Visual Evoked Potentials*, chapter 15, 207–234. MIT Press, second edition.
- Fein, G. & Brown, F. F. (1987). Gender differences in pattern reversal evoked potentials in normal elderly. *Psychophysiology*, *24*, 683–690.
- Fiorentini, A. & Trimarchi, C. (1992). Development of Temporal Properties of Pattern Electroretinogram and Visual Evoked-Potentials in Infants. *Vision Res*, *32*, 1609–1621.
- Flanagan, J. G. & Harding, G. F. A. (1986). Source derivation of the visually evoked-potential. *Documenta Ophthalmologica*, *62*, 97–105.
- Fuhr, P. & Kappos, L. (2001). Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiology*, *112*, 2185–2189.
- Gregori, B., Pro, S., Bombelli, F., La Riccia, M. & Accornero, N. (2006). Vep latency: Sex and head size. *Clinical Neurophysiology*, *117*, 1154–1157.
- Guillery, R. W., Okoro, A. N. & Witkop Jr, C. J. (1975). Abnormal visual pathways in the brain of a human albino. *Brain Research*, *96*, 373–377.
- Halliday, A. M., Barrett, G., Carroll, W. M. & Kriss, A. (1982). Problems in defining the normal limits of the visual evoked potential. *Advances in neurology*, *32*, 1–9.
- Halliday, A. M., Halliday, E., Kriss, A., McDonald, W. I. & Mushin, J. (1976). Pattern-evoked potential in compression of anterior visual pathways. *Brain*, *99*, 357–374.
- Halliday, A. M., McDonald, W. I. & Mushin, J. (1973). Visual evoked-response in diagnosis of multiple-sclerosis. *British Medical Journal*, *4*, 661–664.
- Halliday, A. M., Mushin, J. & McDonald, W. I. (1972). Delayed visual evoked-response in optic neuritis. *Lancet*, *1*, 982–985.
- Hammond, S. R., Maccallum, S., Yiannikas, C., Walsh, J. C. & McLeod, J. G. (1987). Variability on serial testing of pattern reversal visual evoked-potential latencies from full-field, half-field and foveal stimulation in control subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *66*, 401–408. Times Cited: 25.

- Heine, M. & Meigen, T. (2004). The dependency of simultaneously recorded retinal and cortical potentials on temporal frequency. *Doc Ophthalmol*, *108*, 1–8.
- Heinrich, S. P. (2009). Permutation-based significance tests for multiharmonic steady-state evoked potentials. *IEEE Trans Biomed Eng*, *56*, 534–7.
- Heinrich, S. P. (2010). Some thoughts on the interpretation of steady-state evoked potentials. *Documenta Ophthalmologica*, *120*, 205–214.
- Heinrich, S. P. & Bach, M. (2001). Adaptation dynamics in pattern-reversal visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol*, *102*, 141–56.
- Heinrich, S. P., Mell, D. & Bach, M. (2009). Frequency-domain analysis of fast oddball responses to visual stimuli: A feasibility study. *International Journal of Psychophysiology*, *73*, 287–293.
- Hennerici, M., Wenzel, D. & Freund, H. J. (1977). Comparison of small-size rectangle and checkerboard stimulation for evaluation of delayed visual evoked-responses in patients suspected of multiple-sclerosis. *Brain*, *100*, 119–136.
- Heravian, J., Ostadi-Moghaddam, H., Yekta, A. A., Hasanabadi, H. & Mahjoob, M. (2008). Pattern visual evoked potential in response to monocular and binocular stimulation in normal and amblyope subjects. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, *10*, 69–74.
- Hoffmann, M., Schmidtborn, L. & Morland, A. (2007). Abnormale Repräsentationen im visuellen Kortex von Albinismus-Patienten. *Der Ophthalmologe*, *104*, 666–673.
- Hoffmann, M. B., Seufert, P. S. & Bach, M. (2004). Simulated nystagmus suppresses pattern-reversal but not pattern-onset visual evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*, *115*, 2659–2665.
- Holder, G. E., Brigell, M. G., Hawlina, M., Meigen, T., Vaegan & Bach, M. (2007). ISCEV standard for clinical pattern electroretinography - 2007 update. *Documenta Ophthalmologica*, *114*, 111–116.
- Holopigian, K., Seiple, W. & Kupersmith, M. (1991). VEP threshold and suprathreshold deficits in amblyopia. *Clinical Vision Sciences*, *6*, 109–117.
- Hood, D. C., Bach, M., Brigell, M., Keating, D., Kondo, M., Lyons, J. S., Marmor, M. F., McCulloch, D. L., Palmowski-Wolfe, A. M. & Int Soc Clinical, E. (2012). ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Documenta Ophthalmologica*, *124*, 1–13.
- Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *10*, 371–375.
- Jenkins, T. C. A. & Douthwaite, W. A. (1988). An Objective Ver Assessment of Visual-Acuity Compared with Subjective Measures. *American Journal of Optometry and Physiological Optics*, *65*, 957–961.

- Joost, W. (1991). *Untersuchungen zur Variabilität visuell evozierter Potentiale*. Ph.D. thesis. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät für Biologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.
- Joost, W. & Bach, M. (1990). Variability of the steady-state visually evoked potential: interindividual variance and intraindividual reproducibility of spatial frequency tuning. *Doc Ophthalmol*, *75*, 59–66.
- Jörg, J. & Hielscher, H. (1997). *Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis*. Springer Verlag. 4. Auflage.
- Kameyama, Y. (1994). Effect of isoflurane and sevoflurane on evoked potentials and EEG. *Masui. The Japanese journal of anesthesiology*, *43*, 657–64.
- Katsumi, O., Denno, S., Arai, M., De Lopes Faria, J. & Hirose, T. (1997). Comparison of preferential looking acuity and pattern reversal visual evoked response acuity in pediatric patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, *235*, 684–90.
- Katsumi, O., Mehta, M. C., Larsonpark, E. W., Skladzien, C. J. & Hirose, T. (1994). Pattern-Reversal Visual-Evoked Response and Snellen Visual-Acuity. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, *232*, 272–278.
- Kelly, D. H. (1976). Pattern detection and 2-dimesional fourier-transform - flickering checkerboards and chromatic mechanisms. *Vision Res*, *16*, 277–287.
- Ko, K. F. (2010). The role of evoked potential and MR imaging in assessing multiple sclerosis: a comparative study. *Singapore Medical Journal*, *51*, 716–720.
- Koehler, J., Thomke, F., Tettenborn, B., Vogt, T. & Hopf, H. C. (2000). Changes in VEP and electroretinogram under anticonvulsive therapy. *Aktuelle Neurologie*, *27*, 484–489.
- Kulikowski, J. J. & Parry, N. R. A. (1987). Human occipital potentials-evoked by achromatic or chromatic checkerboards and gratings. *Journal of Physiology-London*, *388*, P45–P45.
- Kurtenbach, A., Langrova, H., Messias, A., Zrenner, E. & Jagle, H. (2013). A comparison of the performance of three visual evoked potential-based methods to estimate visual acuity. *Documenta Ophthalmologica*, *126*, 45–56.
- Lamarche, J. A., Dobson, W. R., Cohn, N. B. & Dustman, R. E. (1986). Amplitudes of Visually Evoked-Potentials to Patterned Stimuli - Age and Sex Comparisons. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *65*, 81–85.
- Lippert, H. (2006). *Lehrbuch Anatomie*. Elsevier Urban und Fischer, München, 7th edition.
- Lorenz, B. (1997). Albinismus Aktuelle klinische und molekulargenetische Aspekte einer wichtigen Differentialdiagnose des kongentialen Nystagmus. *Der Ophthalmologe*, *94*, 534–544.

- Mackay, A. M., Bradnam, M. S. & Hamilton, R. (2003a). Rapid detection of threshold VEPs. *Clin Neurophysiol*, *114*, 1009–20.
- Mackay, A. M., Hamilton, R. & Bradnam, M. S. (2003b). Faster and more sensitive VEP recording in children. *Doc Ophthalmol*, *107*, 251–9.
- Maffei, L. & Fiorentini, A. (1973). Visual-cortex as a spatial frequency analyzer. *Vision Res*, *13*, 1255–1267.
- Maier, J., Dagnelie, G., Spekreijse, H. & Vandijk, B. W. (1987). Principal components-analysis for source localization of VEPs in man. *Vision Res*, *27*, 165–177.
- Manahilov, V., Riemslog, F. C. C. & Spekreijse, H. (1992). The Laplacian Analysis of the Pattern Onset Response in Man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *82*, 220–224.
- Marmor, M. F., Fulton, A. B., Holder, G. E., Miyake, Y., Brigell, M. & Bach, M. (2009). ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update). *Documenta Ophthalmologica*, *118*, 69–77.
- May, J. G., Cullen, J. K., Moskowitz, A. & Siegfried, J. B. (1979). Effects of Meridional Variation on Steady-State Visual Evoked-Potentials. *Vision Res*, *19*, 1395–1401.
- McBain, V. A., Robson, A. G., Hogg, C. R. & Holder, G. E. (2007). Assessment of patients with suspected non-organic visual loss using pattern appearance visual evoked potentials. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, *245*, 502–510.
- Meigen, T. & Bach, M. (1999). On the statistical significance of electrophysiological steady-state responses. *Doc Ophthalmol*, *98*, 207–32.
- Milnik, V. (2009). *Elektrophysiologie in der Praxis*. Elsevier GmbH, first edition.
- Mitchell, K. W., Howe, J. W. & Spencer, S. R. (1987). Visual Evoked-Potentials in the Older Population - Age and Gender Effects. *Clinical Physics and Physiological Measurement*, *8*, 317–324.
- Moskowitz, A. & Sokol, S. (1980). Spatial and Temporal Interaction of Pattern-Evoked Cortical Potentials in Human Infants. *Vision Res*, *20*, 699–707.
- Mullen, K. T. (1987). Spatial Influences on Color Opponent Contributions to Pattern Detection. *Vision Res*, *27*, 829–839.
- Muller, W. & Schoneich, H. (1989). Relations between visual-acuity, refraction and the pattern reversal visual-evoked cortical potential in aphakia. *Ophthalmologica*, *198*, 89–94.
- Naismith, R. T., Tutlam, N. T., Xu, J., Shepherd, J. B., Klawiter, E. C., Song, S. K. & Cross, A. H. (2009). Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology*, *73*, 46–52.

- Norcia, A. M. & Tyler, C. W. (1985). Spatial-Frequency Sweep Vep - Visual-Acuity during the 1st Year of Life. *Vision Res*, *25*, 1399–1408.
- Odom, J. V., Bach, M., Brigell, M., Holder, G. E., McCulloch, D. L., Tormene, A. P. & Vaegan (2010). ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Documenta Ophthalmologica*, *120*, 111–119.
- Ohn, Y. H., Katsumi, O., Matsui, Y., Tetsuka, H. & Hirose, T. (1994). Snellen visual-acuity versus pattern-reversal visual-evoked response acuity in clinical-applications. *Ophthalmic Research*, *26*, 240–252.
- Parry, N. R., Murray, I. J. & Hadjizenonos, C. (1999). Spatio-temporal tuning of VEPs: effect of mode of stimulation. *Vision Res*, *39*, 3491–7.
- Peachey, N. S., Demarco, P. J., Ubilluz, R. & Yee, W. (1994). Short-term changes in the response characteristics of the human visual-evoked potential. *Vision Res*, *34*, 2823–2831.
- Previc, F. H. (1987). Origins and Implications of Frequency-Doubling in the Visual Evoked-Potential. *American Journal of Optometry and Physiological Optics*, *64*, 664–673.
- Regan, D. (1973). Rapid objective refraction using evoked brain potentials. *Investigative Ophthalmology*, *12*, 669–679.
- Regan, D. (1977). Steady-state evoked-potentials. *Journal of the Optical Society of America*, *67*, 1475–1489.
- Regan, D. (1978). Assessment of Visual-Acuity by Evoked-Potential Recording - Ambiguity Caused by Temporal Dependence of Spatial-Frequency Selectivity. *Vision Res*, *18*, 439–443.
- Ridder, W.H., r. (2004). Methods of visual acuity determination with the spatial frequency sweep visual evoked potential. *Doc Ophthalmol*, *109*, 239–247.
- Röver, J. & Bach, M. (1985). Visual evoked potentials to various check patterns. *Doc Ophthalmol*, *59*, 143–7.
- Saunders, K. J., Brown, G. & McCulloch, D. L. (1997). Pattern-onset visual evoked potentials: More useful than reversal for patients with nystagmus. *Documenta Ophthalmologica*, *94*, 265–274.
- Schmitz, B., Kasmann-Kellner, B., Schafer, T., Krick, C. M., Gron, G., Backens, M. & Reith, W. (2004). Monocular visual activation patterns in albinism as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, *23*, 40–52.
- Schmitz, B., Schaefer, T., Krick, C. M., Reith, W. R., Backens, M. & Kasmann-Kellner, B. (2003). Configuration of the optic chiasm in humans with albinism as revealed by magnetic resonance imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *44*, 16–21.

- Shaw, N. A. & Cant, B. R. (1980). Age-dependent changes in the latency of the pattern visual evoked-potential. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *48*, 237–241.
- Shaw, N. A. & Cant, B. R. (1981). Age-dependent changes in the amplitude of the pattern visual evoked-potential. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *51*, 671–673.
- Silbernagel, S. & Despopoulos, A. (2007). *Taschenatlas Physiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 7th edition.
- Simon, F. & Rassow, B. (1986). Retinal visual-acuity with pattern VEP normal subjects and reproducibility. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, *224*, 160–164.
- Skalka, H. W. (1980). Comparison of Snellen acuity, VER acuity, and Arden grating scores in macular and optic nerve diseases. *Br J Ophthalmol*, *64*, 24–9.
- Spekreijse, H., Van der Tweel, L. & Zuidema, T. (1973). Contrast evoked-responses in man. *Vision Res*, *13*, 1577–1601.
- Strasburger, H., Murray, I. J. & Remky, A. (1993). Sustained and transient mechanisms in the steady-state visual-evoked potential - onset presentation compared to pattern-reversal. *Clinical Vision Sciences*, *8*, 211–234.
- Strasburger, H., Remky, A., Murray, I. J., Hadjizenonos, C. & Rentschler, I. (1996). Objective measurement of contrast sensitivity and visual acuity with the steady-state visual evoked potential. *Ger J Ophthalmol*, *5*, 42–52.
- Strasburger, H., Scheidler, W. & Rentschler, I. (1988). Amplitude and Phase Characteristics of the Steady-State Visual Evoked-Potential. *Applied Optics*, *27*, 1069–1088.
- Thompson, D., Moller, H., Russell-Eggitt, I. & Kriss, A. (1996). Visual acuity in unilateral cataract. *British Journal of Ophthalmology*, *80*, 794–798.
- Tobimatsu, S., Kurita-Tashima, S., Nakayama-Hiromatsu, M. & Kato, M. (1993). Effect of spatial frequency on transient and steady-state VEPs: stimulation with checkerboard, square-wave grating and sinusoidal grating patterns. *Journal of the Neurological Sciences*, *118*, 17–24.
- Tobimatsu, S., Tomoda, H. & Kato, M. (1996). Normal variability of the amplitude and phase of steady-state VEPs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *100*, 171–6.
- Tomoda, H., Celesia, G. G., Brigell, M. G. & Toleikis, S. (1991a). The effects of age on steady-state pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol*, *77*, 201–11.
- Tomoda, H., Celesia, G. G. & Toleikis, S. C. (1991b). Effect of spatial frequency on simultaneous recorded steady-state pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *80*, 81–8.

- Tyler, C. W., Apkarian, P., Levi, D. M. & Nakayama, K. (1979). Rapid assessment of visual function: an electronic sweep technique for the pattern visual evoked potential. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *18*, 703–713.
- Tyler, C. W., Apkarian, P. & Nakayama, K. (1978). Multiple spatial-frequency tuning of electrical responses from human visual-cortex. *Experimental Brain Research*, *33*, 535–550.
- Unterlauff, J. D. & Meigen, T. (2008). Early latency in pattern-reversal and flash mfVEP. *Ophthalmologe*, *105*, 1135–1141.
- Weale, R. A. (1986). Aging and vision. *Vision Res*, *26*, 1507–12.
- Wesemann, W., Schiefer, U. & Bach, M. (2010). New DIN norms for determination of visual acuity. *Ophthalmologe*, *107*, 821–826.
- Wildberger, H. G. H., Vanlith, G. H. M., Wijngaarde, R. & Mak, G. T. M. (1976). Visually evoked cortical potentials in evaluation of homonymous and bitemporal visual-field defects. *British Journal of Ophthalmology*, *60*, 273–278.
- Yadav, N., Almoqbel, F., Head, L., Irving, L. & Leat, S. (2009). Threshold determination in sweep VEP and the effects of criterion. *Doc Ophthalmol*, *119*, 109–121.
- Zhou, P., Zhao, M. W., Li, X. X., Hu, X. F., Wu, X., Niu, L. J., Yu, W. Z. & Xu, X. L. (2008). A new method of extrapolating the sweep pattern visual evoked potential acuity. *Doc Ophthalmol*, *117*, 85–91.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während meiner Promotionsarbeit fachlich und menschlich unterstützt haben.

In erster Linie danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Thomas Meigen für die Überlassung des Themas und die außerordentliche Betreuung während jeder Phase dieser Arbeit. Er stand mir jederzeit mit Ideen, Geduld, Ruhe und konstruktiver Kritik zur Seite.

Herrn Prof. Dr. med. Thomas Klink danke ich sehr für die Bereitschaft zur Übernahme des Zweitgutachtens.

Besonderer Dank gilt Frau Anneliese Friedrich für ihre Unterstützung während der gesamten Arbeit.

Auch möchte ich mich bei allen Mitdoktoranden, Bachelor- und Masterstudenten bedanken für die gegenseitige Hilfe und die freundliche Atmosphäre. Darunter besonders Philipp Müller, durch den ich erst in dieses Labor gelangte.

Einen großen Dank spreche ich allen Versuchspersonen aus, die ihre Zeit und Sehkraft für die Messungen zu Verfügung gestellt haben und ohne die die Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Großer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mich während dieser Arbeit und des gesamten Studiums unterstützt haben.

LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE ANGABEN

Name Elisabeth Stapor
Geburtsdatum/ -ort 08.01.1987 in Hindenburg (Polen)

SCHUL- UND HOCHSCHULAUSBILDUNG

09/1997 - 06/2006 Mozart- und Schönborngymnasium Würzburg
06/2006 Allgemeine Hochschulreife
10/2006 - 06/2013 Studium der Humanmedizin, Julius-Maximilians-Universität Würzburg
08/2008 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
06/2013 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

PRAKTISCHES JAHR

02 - 06/2012 Missionsärztliche Klinik Würzburg, Innere Medizin
06 - 10/2012 Universitätsklinikum Würzburg, Dermatologie
10 - 12/2012 Kantonsspital Schaffhausen (Schweiz), Chirurgie

BERUFSTÄTIGKEIT

seit 09/2013 Assistenzärztin am Klinikum Ansbach, Medizinische Klinik I, Innere Medizin

Würzburg, 02.12.2014

Elisabeth Stapor