

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. F. Grehn

**Die Trennung von lateralen Interaktionsantworten und
Helligkeitsantworten im Muster-Elektroretinogramm des
Menschen.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius – Maximilians – Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Emanuel Käser
aus Ingolstadt

Würzburg, August 2007

Referent: Priv.-Doz. Dr. Thomas Meigen

Koreferent: Prof. Dr. Andreas Warnke

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung :

Der Promovend ist Zahnarzt

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	3
2.1	Das Sehorgan	3
2.1.1	Die Zellschichten in der Retina	3
2.1.2	Photoelektrische Transduktion	5
2.1.3	Retinale Verschaltungen	6
2.1.4	Ganglienzellen, Bipolarzellen, amakrine Zellen und Horizontalzellen	7
2.2	Elektroretinogramm (ERG)	9
2.2.1	Ganzfeld-ERG: Blitz-ERG und Flimmer-ERG	9
2.2.2	multifokales ERG (mERG)	10
2.2.3	Muster-ERG (PERG)	10
2.2.4	Die Verarbeitung der Daten eines steady-state-PERGs – Die Fourier - Analyse	12
2.2.5	Ursprungsort des PERG	14
2.2.5.1	Beobachtungen des PERG und des ERG nach Schädigung des N.Optikus	15
2.2.5.2	Licht vs. Kontrast	16
2.2.6	laterales interaktions ERG (liERG)	18
2.2.7	Die Reizmuster von PERG und liERG	20

3	Fragestellung	22
4	Methodik	25
4.1	Die Reizmuster des Versuchs	25
4.2	Der Versuchsaufbau	26
4.2.1	Die Versuchspersonen	26
4.2.2	Versuchsanordnung	26
4.2.3	Die Elektroden	27
4.2.4	Anleitung und Sitzposition der Versuchspersonen	29
4.2.5	Datenaufzeichnung	29
4.3	Datenanalyse	31
4.3.1	Fourier – Analyse	31
4.3.2	Statistische Analyse der Messreihe	32
5	Ergebnisse	33
5.1	Der Effekt der Karogrößen auf die liERG- und PERG-Ableitungen	33
5.2	Der Vergleich $f_1 + f_2$ vs. $ f_1 - f_2 $	40
5.3	Standard-PERG vs. Rekonstruiertes PERG	44
6	Diskussion	47
6.1	Laterale und lokale Anteile des PERGs	48
6.2	Die Intermodulationsfrequenzen $f_1 + f_2$ und $ f_1 - f_2 $ im Vergleich	52
6.3	Die Konstruktion des PERG	53
7	Zusammenfassung	55

Einleitung

Das laterale Interaktions – Elektroretinogramm (liERG) ist ein elektrophysiologisches Untersuchungsverfahren, welches eine Modifikation des Muster-Elektroretinogramms (PERG) darstellt. Es werden Reizmuster durch einen Monitor dargeboten, um in der Netzhaut der Untersuchungsperson die Entstehung elektrischer Potentiale zu provozieren, welche auf nicht invasive Weise über Korneaelektroden abgeleitet, verstärkt und schließlich von einem Computer registriert werden. Das PERG wird in der klinischen Diagnostik eingesetzt, um retinale Erkrankungen wie Makulopathien, Glaukom und Sehnervenfunktionsstörungen zu differenzieren.

Im Gegensatz zum PERG werden beim liERG unterschiedliche Frequenzen für die Reizdarbietung verwendet. Die Retina wird gezielt nach Reizantworten untersucht, welche durch laterale Interaktion der retinalen Zellen entstehen und sich im Fourier-Spektrum der PERG-Antwort durch Komponenten bei spezifischen Interaktionsfrequenzen zeigen. So kann die Funktion der Zellen, welche für diese Art retinaler Verschaltungsmechanismen verantwortlich sind, im Speziellen untersucht werden. Obwohl der Ursprung des liERGs noch nicht exakt geklärt wurde, kommen Ganglienzellen, Bipolarzellen, Horizontalzellen und amakrine Zellen für die Entstehung der evozierten Potentiale in Frage. Diese Untersuchungsmethode ist demnach hilfreich beim Versuch, mehr Aufschluss über die durch Musterreizung hervorgerufenen retinalen Antworten zu gewinnen und möglicherweise in Zukunft retinale pathologische Prozesse genauer und zuverlässiger diagnostizieren zu können.

Ziel der vorliegenden Arbeit, welche auf der liERG - Methode basiert, ist es,

- mithilfe variierender Reizbedingungen und der durch 15 Probanden gewonnenen Daten die Standardbedingungen dieser elektrophysiologischen Untersuchungsmethode optimieren zu können, sowie
- durch physikalische und mathematische Analysen zu versuchen, die Reizantwort des PERG aus den vorher getrennten Komponenten zu

synthetisieren und dadurch die Interpretation der liERG-Antwort zu validieren.

Die konkrete Fragestellung folgt im Kapitel 3 im Anschluss an die Darstellung der für die Methodik relevanten Grundlagen des visuellen Systems, der Vorgeschichte elektrophysiologischer Untersuchungsverfahren, sowie der verwendeten analytischen Verfahren (Kapitel 2).

2 Grundlagen

2.1 Das Sehorgan

Zu den Bestandteilen des Sehorgans zählen der Augapfel und dessen Hilfseinrichtungen, wie Augenlider, Augenmuskeln und Tränenorgane. Beim Augapfel trennt man den vorderen dioptrischen oder Licht-brechenden Apparat von der sensorischen Netzhaut im hinteren Abschnitt. Somit führt der Weg des einfallenden Lichts zuerst durch die Cornea, das Kammerwasser, die Linse und den Glaskörper, bis es auf die lichtempfindlichen Photosensoren der Retina trifft.

Da für das durchgeführte Experiment vor allem die genaue Kenntnis der Retina und insbesondere deren lichtempfindlichen Teils und ihrer Schichtengliederung relevant ist, soll das Augenmerk im Folgenden auf der Beschreibung retinaler Strukturen und der innerretinalen Schichten liegen. Die aufgeführten anatomischen und physiologischen Gegebenheiten der Retina sind größtenteils der Homepage der Universität Utah entnommen (www.webvision.med.utah.edu, *Part I: Simple Anatomy of the retina*).

2.1.1 Die Retina (Netzhaut)

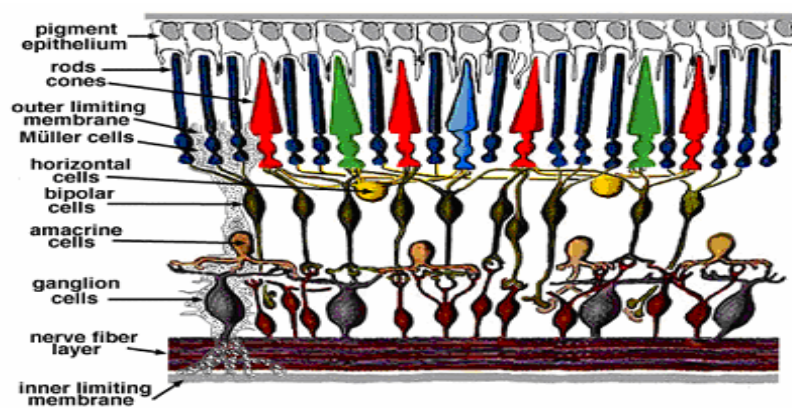


Abb.2.1: **Die Retina: Stratum pigmentosum und stratum nervosum (von oben nach unten):** Photorezeptoren: Zapfen und Stäbchen, Horizontalzellen, Bipolarzellen, Amakrine Zellen, Ganglien-zellen, Optische Nervenfasern

Die Retina entstammt entwicklungsgeschichtlich vorverlagerten Hirnanteilen, im speziellen den beiden Blättern des Augenbechers. Das äußere Blatt bildet das Stratum pigmentosum, während sich das innere zum Stratum nervosum entwickelt, welches ersterem aufgelagert ist. Zusammen ergeben beide die lichtempfindliche Pars optica retinae. In dieser Arbeit wird der Fokus vor allem auf die neuronalen Komponenten des **stratum nervosum** gerichtet.

Das **stratum nervosum**, also die neuronale Retina enthält die ersten drei Neurone der Sehbahn. Sie gliedert sich von außen nach innen in die folgenden Schichten:

An die Pigmentepithelschicht schließt sich direkt die Schicht der Stäbchen und Zapfen an. Diese Sinneszellen setzen Lichtreize in elektronische Signale um, wobei den Stäbchenzellen mit ihrer hohen Lichtempfindlichkeit die Aufgabe des Dämmerungssehens, des sog. skotopischen Sehens, obliegt, während drei verschiedene Typen von Zapfenzellen mit unterschiedlicher Farbempfindlichkeit für das Sehen bei Tageslicht, das photopische Sehen, zuständig sind. Die L-Zapfen sind am empfindlichsten für Lichtreize einer Wellenlänge von 564 nm (rot), die M-Zapfen für 533 nm (grün) und schließlich die S-Zapfen für 437 nm (blau) (Gouras, P., 1984). Die Perikarya dieser Zellen bilden das stratum nucleare externum (äußere Körnerschicht).

Die durch Stäbchen und Zapfen generierten Signale werden vom zweiten Neuron, den sog. Bipolarzellen übernommen, welche das Verbindungsglied zwischen Rezeptorzellen und Horizontalzellen auf der einen Seite, sowie den Ganglienzellen und den amakrinen Zellen auf der anderen Seite darstellen. Die Synapsen der jeweiligen Axone bzw. Dendriten sind im Schichtbild als stratum plexiforme externum und internum erkennbar. Sowohl amakrine Zellen als auch Horizontalzellen sind als Querverbindungen für die laterale Interaktion bei der retinalen Signalverarbeitung von großer Bedeutung und finden deswegen in Kapitel 2.1.4 gesondertes Augenmerk. Die Perikarya der bipolaren und der amakrinen Zellen, der Horizontalzellen, sowie der Müllerschen Stützzellen bilden zusammen das stratum plexiforme internum (innere Körnerschicht).

Das dritte Neuron im stratum ganglionicum bilden die Perikarya der Ganglienzellen des Nervus opticus. Ihre marklosen Neuriten ziehen im stratum neurofibrarum zur Papille, vereinigen sich dort zum II. Hirnnerven und verlassen die Retina via Lamina

cribrosa der Sklera in Richtung Zwischenhirn, Sitz des vierten Neurons der Sehbahn (Kolb., H. *et al.*, 1992).

Die sog. Müller-Zellen sind die Gliazellen der Retina, welche die gesamte Netzhaut von der äußeren bis zur inneren Grenzschicht durchspannen und sämtliche Lücken zwischen den Neuronen ausfüllen. Sie übernehmen Stützfunktion sowie Stoffwechselfunktionen (Newman, E.A., 1989).

Betrachtet man nun das Bauprinzip der Netzhaut, so wird deutlich, dass ein einfallender Lichtstrahl zuerst das gesamte stratum nervosum durchdringen muss, um von den Rezeptorzellen als Reiz registriert zu werden, welcher dann wiederum in entgegengesetzter Richtung fortgeleitet wird.

2.1.2 Photoelektrische Transduktion

Für die Umwandlung des einfallenden Lichtreizes in ein elektrisches Signal ist eine photochemische Reaktion in den Photosensoren zuständig, an der lichtabsorbierende Sehpigmente, eine Reihe von Enzymen und Signalmoleküle enthalten sind.

Belichtung führt im Rhodopsin, welches sich aus dem Membranprotein Opsin und dem Aldehyd 11-cis-Retinal zusammensetzt, zu einer Konformationsänderung, indem sich das 11-cis Retinal zu 11-trans-Retinal umlagert und daraus schließlich über einige Zwischenschritte Metarhodopsin II entsteht. Metarhodopsin aktiviert das G-Protein Transducin, welches eine Phosphodiesterase zu vermehrter Hydrolyse von cGMP zu GMP stimuliert (Hargrave, P.A. & McDowell, J.H., 1992). Ohne Reizeinwirkung ist das cGMP an Na⁺, Ca⁺⁺ Kanäle in der Zellmembran des Außensegments der Photorezeptoren gebunden und hält diese offen, so dass im Dunkeln permanent Na⁺ und Ca⁺⁺ in die Zelle einströmen und diese auf ca. 40 mV depolarisieren. Demzufolge führt ein Abfall des cGMP-Spiegels und Lichteinwirkung zum Verschluss der Kationen-Kanäle und letztendlich zu einer Hyperpolarisation des Photosensors von ca. -70 mV. Dieses Sensorpotential hemmt die Freisetzung von Glutamat aus dem Sensor, führt auf diese Weise in den nachgeschalteten Neuronen der Retina Potentialänderungen herbei und wird schließlich in den Ganglienzellen in eine Folge von Aktionspotentialen umkodiert, deren Frequenz mit der Intensität der Lichtreize und mit der Tiefe der Hyperpolarisation zunimmt (Yau, K.W., 1994).

Somit besitzen Stäbchen und Zapfen einen Sonderstatus in der Gruppe der Sinneszellen, da die Auslösung des Aktionspotentials nicht durch De- sondern durch Hyperpolarisation herbeigeführt wird.

2.1.3 Retinale Verschaltungen

Betrachtet man den bereits skizzierten Weg des elektrischen Signals entlang der retinalen Neuronenkette genauer, so kann man einen „direkten“ Signalfluss für das photopische und einen „lateralen“ Signalfluss für das skotopische Sehen unterscheiden. Die Zapfen werden über depolarisierende ON- oder hyperpolarisierende OFF-Bipolarzellen „direkt“ mit den Ganglienzellen verbunden. Dabei gibt es zwei Möglichkeiten: In der Fovea centralis, dem Ort des schärfsten Sehens findet eine 1:1-Verschaltung eines Zapfenrezeptors auf eine Ganglienzelle statt, um eine hohe Auflösung zu erreichen. Dagegen konvergiert außerhalb der Fovea jeweils eine ganze Gruppe von Zapfen über eine Zapfenbipolare zu einer Ganglienzelle (Hopkins, J.M. & Boycott, B.B., 1995).

Für die Stäbchenzellen gilt prinzipiell, dass das elektrische Signal von vielen Sensoren an eine Stäbchenbipolare weitergeleitet wird und dann unter Zwischenschaltung amakriner Zellen zu einer Ganglienzelle gelangt.

Also können sowohl Zapfen als auch Stäbchen konvergierend auf eine Ganglienzelle projizieren. Als rezeptive Felder bezeichnet man die Bereiche auf der Retina, deren Belichtung zu einer Antwort in einer bestimmten Ganglienzelle führt. Ein rezeptives Feld ist überwiegend konzentrisch angeordnet und in ein Zentrum und eine ringförmige Peripherie organisiert. Man unterscheidet ON-Zentrum-Felder und OFF-Zentrum-Felder. Belichtung des Zentrums erhöht in ON-Zentrum-Ganglienzellen die Aktionspotential-Frequenz, während eine Verdunklung die Frequenz erniedrigt. Beleuchtet man die Peripherie jenes Feldes, erfolgt eine Hemmung der Aktionspotential-Weiterleitung. OFF-Zentrum-Felder reagieren auf umgekehrte Weise. Die Hemmungs- und Erregungsprozesse in Zentrum und Peripherie werden durch die Ganglienzellen summiert (Werblin, F., 1991).

Verantwortlich für die funktionelle Organisation der rezeptiven Felder sind v.a. die Horizontalzellen. Von ihnen wird die Meldung der Sensoren der RF-Peripherie

invertiert und auf die Sensoren des Zentrums übertragen. Es resultiert eine Kontrastierung der Reize (Ammermüller & Kolb, 1995).

2.1.4 Ganglienzellen, Bipolarzellen, amakrine Zellen und Horizontalzellen

Die Ganglienzellen:

Bezüglich der Morphologie und der physiologischen Eigenschaften kann man drei Arten retinaler Ganglienzellen unterscheiden.

Die **M-Zellen** bzw. magnozellulären Ganglienzellen stellen 10 % der Ganglienzellen und zeichnen sich durch ihren großen Dendritenbaum aus. Dieser korreliert mit einem großen rezeptiven Feld mit schlechter Ortsauflösung. Sie reagieren besonders empfindlich auf Kontrastreize, während ihre Farbempfindlichkeit sehr gering ist. Ihr Axon ist ab der Papilla nervi optici stark myelinisiert und damit schnell leitend. Es zieht zu den zwei ventral gelegenen Schichten des corpus geniculatum laterale. Auf Belichtung reagieren diese Zellen mit einer kurzen, phasischen Antwort.

Die **P-Zellen** bzw. parvozellulären Ganglienzellen besitzen einen kleinen Dendritenbaum und machen 80 % der Ganglienzellen aus. Sie sind mit einem kleinen rezeptivem Feld assoziiert, besitzen hohe Farbempfindlichkeit und sind auf diese Weise Ausgangsort für räumliches Auflösungsvermögen und Farbanalyse.

Ihr Axon ist ab der Papilla nervi optici schwach myelinisiert und deswegen langsamer leitend. Es zieht zu den vier dorsal gelegenen Schichten des corpus geniculatum laterale. Konstante Lichteinwirkung ruft bei diesem Zelltyp eine anhaltende, tonische Antwort hervor.

Die restlichen 10 % bilden die **C-Zellen** bzw. die koniozellulären Ganglienzellen. Sie zeichnen sich durch einen kleinen Zellkörper, aber einen großen Dendritenbaum aus und können keinem der beiden anderen Zellarten zugeordnet werden. Ihr besonders dünnes Axon zieht bevorzugt in visuelle Reflexzentren (Area praetectalis, Colliculus superior) und in den Hypothalamus (Tractus retino-hypothalamicus) und so dienen die C-Zellen der Steuerung der Pupillenweite, sowie der reflektorischen Sakkaden (Shapley, R. and Perry, V.H. ,1986).

Die Bipolarzellen:

Man unterscheidet in der Retina elf verschiedenartige Typen von Bipolarzellen, wobei zehn mit den Zapfen in Verbindung stehen, während nur eine für die Weiterleitung der Stäbchenpotentiale zur Verfügung steht (Boycott and Wassle, 1991; Kolb *et al.*, 1992). Da jedoch die Retinaareale außerhalb der Fovea zum Großteil von Stäbchen besiedelt werden, dominiert eben jene Bipolare die äußere plexiforme Schicht. Sieben der Zapfenbipolarezellen sammeln nach dem Prinzip des rezeptiven Feldes die Information einer größeren Anzahl von Zapfen, dagegen sind die restlichen drei jeweils mit lediglich einem Zapfen verbunden.

Die amakrinen Zellen:

Die amakrinen Zellen sind Interneurone und bilden synaptische Verknüpfungen zwischen den Bipolarzellen und den Ganglienzellen. Es existieren mehr als 40 verschiedene Subtypen, wobei eine eindeutige Funktion bisher nur den Stäbchen – Amakrinzellen, den sog. AII-Zellen, zugeordnet werden kann, welche Stäbchenbipolare und Ganglienzellen miteinander verbinden (Famiglietti and Kolb, 1975).

Die Horizontalzellen:

Diese Zellen sind ebenfalls Interneurone und verbinden Photorezeptoren und Bipolarzellen. Man unterscheidet drei Typen von Horizontalzellen (Kolb *et al.*, 1994): Die HI-Zellen kontaktieren hauptsächlich Zapfen, welche auf mittlere und große Wellenlänge reagieren, sowie Stäbchen. Gleichsam leiten die Horizontalzellen Potentiale von L- und M- Zapfen weiter, vereinen dabei aber mit ihren vergleichsweise längeren Dendriten die neuronale Information größerer Retinaareale. Die HII-Zellen dagegen stehen größtenteils mit S-Zapfen in Verbindung.

2.2 Elektretinogramm (ERG)

Möchte man die Summenantwort eben beschriebener retinaler Komponenten messen, so bedient man sich der Ableitung eines Elektretinogramms (ERG). Um dabei die Zellkomponenten gezielt im Einzelnen untersuchen zu können, verwendet man eine Auswahl verschiedener Lichtreize und Analysen. Abgeleitet wird über eine Korneaelektrode. Im Folgenden wird auf das Ganzfeld-ERG (Blitz-ERG und Flimmer-ERG), das multifokale ERG (mERG), das Pattern-ERG (PERG) und vor allem auf das laterale Interaktions – ERG (liERG) genauer eingegangen.

2.2.1 Ganzfeld-ERG: Blitz-ERG und Flimmer-ERG

Beim Ganzfeld-ERG unterscheidet man zwischen dem dunkeladaptierten (skotopischen) und helladaptierten (photopischen) Blitz-ERG, sowie dem photopischen Flimmer-ERG (Marmor *et al.*, 2004).

Der Ableitung des **dunkeladaptierten Blitz - ERGs** geht eine halbstündige Dunkeladaptation des Auges voraus. Dann werden Ganzfeldblitze mit steigender Intensität dargeboten. Als Reizantwort erhält man eine negative a-Welle und eine positive b-Welle. Bei niedriger Blitzintensität wird nur die positive b-Welle registriert, die wahrscheinlich von den Stäbchenbipolarzellen generiert wird (Tian & Slaughter, 1995). Diese überdeckt die schwache a-Welle, welche jedoch bei hohen Blitzintensitäten zunehmend früher auftritt und dann ebenso sichtbar wird (Hood & Birch, 1997). Die a-Welle wird in den Außensegmenten der Stäbchen generiert. Somit ist diese Ableitung hilfreich bei der Prüfung der Stäbchenfunktion und auch klinisch von Bedeutung bei der Diagnostik der Retinitis pigmentosa, einer Krankheit, die eine Schädigung der Stäbchen verursacht, im ERG erkennbar als reduzierte a- und b-Welle. Wird die Blitzintensität höher, registriert die Elektrode zusätzlich Zapfenantworten. Eine isolierte Registrierung der Zapfen kann durch eine Helladaptation des Auges für eine Dauer von 10 Minuten herbeigeführt werden. Durch leuchtendes Hintergrundlicht werden die Stäbchen abgesättigt und dadurch bei der Generierung der Blitzantwort „ausgeschaltet“.

Auch das **Flimmer-ERG** evoziert eine reine Zapfen-Antwort. Statt eines Einzelblitzes erfolgen viele Blitze hintereinander mit einer Frequenz von 30 Hz, welcher die langsameren Stäbchen nicht mehr folgen können.

Sowohl das photopische ERG als auch das Flimmer-ERG sind wichtig für die Untersuchung der Zapfenfunktion und werden somit z.B. bei der Erkennung von Zapfendystrophien eingesetzt.

2.2.2 Multifokales ERG (mERG)

Die multifokale Messtechnik wurde erstmals von Sutter für visuelle Anwendungen eingesetzt (Sutter & Tran, 1992). Bei dieser Ableitungsform wird ein Reizfeld mit 61 oder 103 Sechsecken dargeboten, in denen ein ständiger Schwarz-Weiß-Wechsel stattfindet. Während die mittlere Helligkeit bei der Simultanreizung konstant bleibt, folgt dieser Wechsel der sog. m-Sequenz, die für jedes einzelne Sechseck gültig ist, jedoch jeweils zeitversetzt dargeboten wird. Zur Antwort auf diese multifokale Blitzreizung können Photorezeptorzellen, die Bipolarzellen sowie retinale Ganglienzellen beitragen, weshalb über die Kornea-Elektrode eine Summenantwort der Zellen des stimulierten Retinaareals registriert wird. Jedoch kann anhand der m-Sequenz im Nachhinein zurückgerechnet werden, welchen Anteil jedes Sechseck für sich an der Gesamtantwort hatte, wodurch eine topographische Kartierung der Netzhaut möglich ist und man letztendlich für jedes Sechseck eine eigene Messkurve erhält (Hood, 2000). Mit Hilfe des mERG lässt sich folglich im Gegensatz zum Ganzfeld-ERG gezielt die Makula untersuchen und somit können auch regionale Makulaerkrankungen wie Makuladystrophien diagnostiziert werden.

2.2.3 Muster-ERG (PERG)

Das PERG stellt ein Messverfahren dar, bei dem der Musterreiz konstante Leuchtdichte besitzt. Es werden beispielsweise Schachbrettmuster dargeboten, deren helle und dunkle Karos simultan wechseln. Mittlerweile gilt das PERG als Standardverfahren, um selektiv Macula und innere Retina physiologisch zu testen (Bach *et al.*, 2000, Holder *et al.*, 2007). Auf seinen genauen Ursprung wird in Kap. 2.2.5 ausführlich eingegangen.

Die Ableitung des PERG ist technisch insofern anspruchsvoller, als man nur sehr schwache Signale im Bereich von $0,5 - 8 \mu\text{V}$ erhält (Bach *et al.*, 2000, Holder *et al.*, 2007). Dies erfordert eine äußerst sorgfältige Nachbearbeitung der Messdaten, welche im Kapitel 2.2.4 beschrieben wird. Man unterscheidet zwischen transientser Reizung bei sehr niedrigen Frequenzen im Bereich von 3 Hz und Steady-state Reizung ab ca. 5 Hz. Ein charakteristisches transientes PERG besitzt ein negatives (N) Potentialminimum bei ca. 35 ms („N35“), einen positiven Gipfel bei 50 ms („P50“) sowie ein weiteres Tal bei 95 ms („N95“) (siehe Abb. 2.2). Beim Übergang zur Steady-state – Reizung bekommt das PERG sinusoidale Züge (siehe Abb. 2.3). Die größte Amplitude wird bei einer Karogröße von ca. $0,8^\circ$ erzeugt (Bach, Holder, 1996).

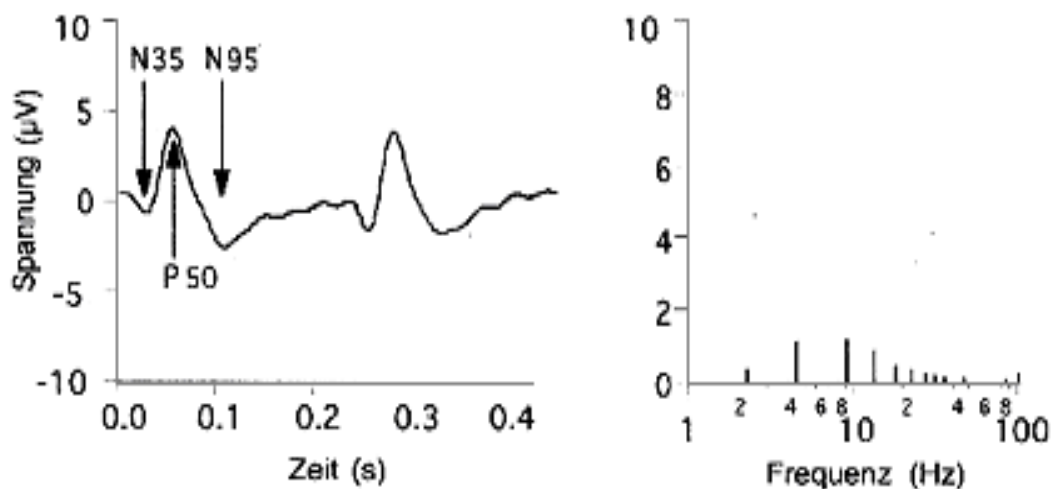


Abb. 2.2: **Kurvenverlauf (links) und Frequenzspektrum (rechts) der Fourieranalyse eines PERGs bei transientser Reizung.** Die charakteristischen Merkmale des transienten PERGs sind durch die Pfeile gekennzeichnet: Das negative Potentialminimum („N35“) bei ca. 35 ms, der positive Gipfel („P50“) bei 50 ms, sowie ein weiteres Tal („N95“) bei 95 ms.

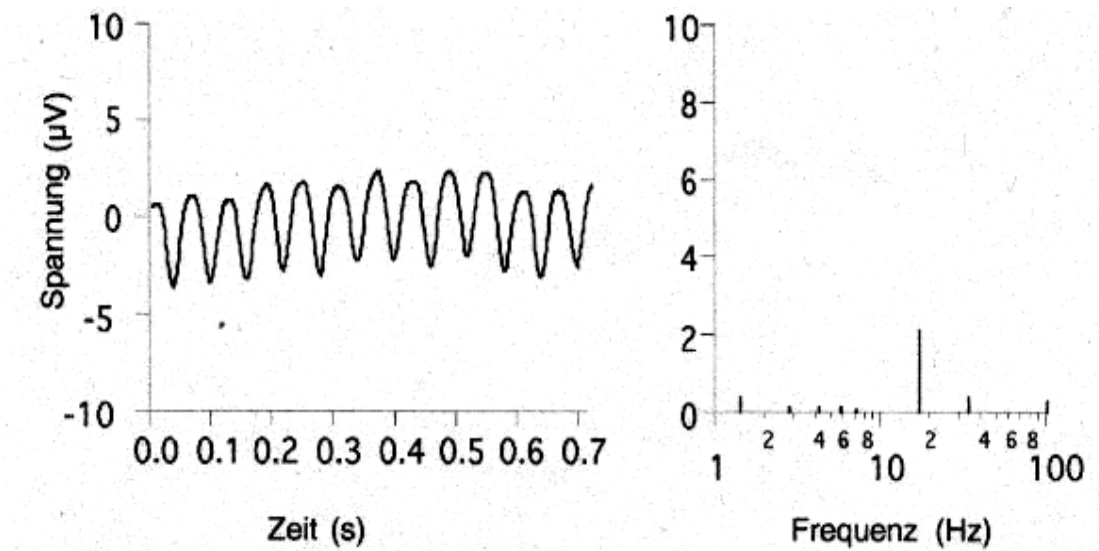


Abb. 2.3: **Kurvenverlauf (links) und Frequenzspektrum (rechts) der Fourieranalyse eines PERGs bei steady state – Reizung.** Das PERG bekommt sinusoidale Züge. Die Fourierkomponente bei der entsprechenden Frequenz im Spektrum (rechts) gibt Auskunft über die Amplitude der vorliegenden Sinusschwingung und damit über die Antwortstärke.

2.2.4 Die Bearbeitung der Daten eines steady-state PERGs – Die Fourier - Analyse

Die durch steady-state Reizung evozierten Potentiale sind periodische Signale, wobei zahlreiche Wiederholungen bzw. Analyse-Intervalle der Reizantwort mit definierter Dauer auf einen periodischen Stimulus aufgenommen werden. Die in der Reizantwort vorliegenden unregelmäßig verlaufenden Wellen des ERGs können als Summe mehrerer Sinusschwingungen mit exakter Amplitude und Phase betrachtet werden (Bach & Meigen, 1999).

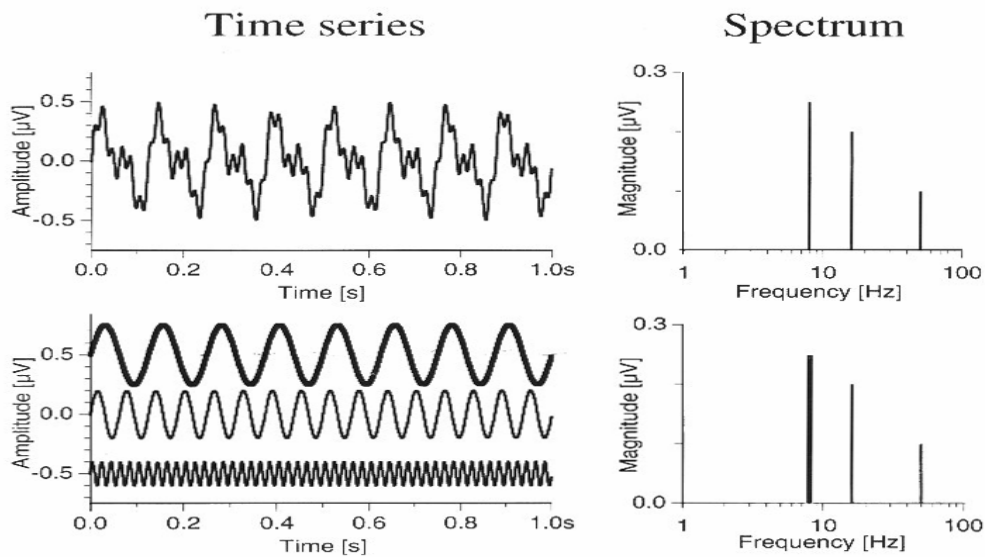


Abb. 2.4: **Fourier-Analyse (Bach & Meigen, 1999)**. Eine komplexe Wellenform (oben links) und ihr zugehöriges Fourier-Spektrum (rechts). Jeder Frequenz der beteiligten Sinusschwingungen (unten links) entspricht eine Fourier-Komponente.

In Abbildung 2.4 wird deutlich, wie durch sogenannte Fourier-Analyse eine komplexe Wellenform (oberes Bild) in ihr Fourier-Spektrum (rechts) entschlüsselt werden kann, wobei jeder Frequenz der beteiligten Sinusschwingungen (unteres Bild) eine Fourier-Komponente entspricht. Für jede Frequenz f gibt es eine Fourier-Komponente als komplexe Zahl z . Für diese existieren zwei verschiedene Darstellungen: Zum einen errechnet sie sich nach der Formel $z = re^{i\phi}$, wobei die Amplitude r die Höhe der Antwort und die Phase ϕ den Zeitraum bis zum Gipfel der Antwort relativ zum Reiz repräsentiert, zum anderen durch $z = x + iy$, wobei die realen bzw. imaginären Zahlen x bzw. y die Cosinus- bzw. Sinus-Komponenten der Antwort darstellen. Während Amplitude und Phase für die eigentliche Interpretation der Reizantwort geeignet sind, macht die zweite Darstellung deutlich, dass Fourier-Komponenten auch als Vektoren einer X - Y -Ebene betrachtet werden können. Der Abstand eines Messpunktes mit den Koordinaten X, Y vom Nullpunkt ergibt seine Amplitude. Durch Wiederholungsmessungen entstehen bei jeder Reizantwort viele Fourier-Komponenten, wobei die jeweiligen Messpunkte als Gesamtbild betrachtet eine Wolke in der X - Y -Ebene ergeben. So ergibt sich ein Polardiagramm für rechtes und linkes Auge.

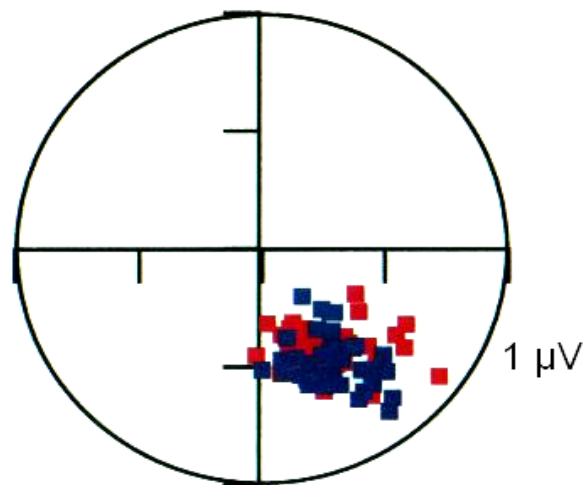


Abb. 2.5: **Polardiagramm für rechtes und linkes Auge (rote bzw. blaue Punktwolke)**. Jede Reizantwort enthält durch Wiederholungsmessungen viele Fourier-Komponenten. Als Vektoren einer X-Y- Ebene ergeben die jeweiligen Messpunkte als Gesamtbild betrachtet eine Punktwolke.

Der Mittelwert der Fourierschen Einzelwerte ergibt die resultierende Fourier-Komponente einer Frequenz, gleichsam dem Zentrum der Punktwolke. Deren Streuung beschreibt die Verlässlichkeit und Qualität der Messung, da eine große Punktwolke auf enorme Abweichung der Einzelmesspunkte schließen ließe, wodurch die Relevanz des Mittelwertes sänke. Anhand der T^2_{circ} -Statistik lassen sich p-Werte ($p < 0,05$) für die einzelnen Fourier-Komponenten berechnen (Victor & Mast, 1991), wodurch die Signifikanz der Messungen beurteilbar ist.

2.2.5 Der Ursprungsort des PERG

ERG und PERG sind Produkte retinaler Nervenzellen, die auf reine Licht- oder Musterreize unterschiedlich reagieren. Angesichts der Wichtigkeit einer zell-spezifischen Festlegung der Quelle eines pathologischen Vorgangs in der Retina stellte sich die Frage, in welchem Umfang die einzelnen Zelltypen anteilmäßig zur jeweiligen Reizantwort beitrugen, weshalb eine hohe Anzahl von Studien resultierte, die klären sollten, wie sich das PERG zusammensetzt.

2.2.5.1 Beobachtungen des PERG und des ERG nach Schädigung des N. Optikus

Maffei und Fiorentini (1981) sowie Holländer *et al.* (1984) waren unter den Vorreitern der Idee, ERG und PERG auf Veränderungen infolge von Neuronotmesis des N. Optikus zu untersuchen. Ohne die Blutzufuhr des Auges zu unterbrechen, durchtrennten sie bei Katzen den Sehnerv und registrierten ERGs nach Reizung durch Ganzfeld-Blitze sowie nach Musterfeldreizung. Das Resultat war eine Abnahme bzw. sogar Auslöschung der PERGs, während das ERG unverändert blieb. Dabei ging das Ausmaß der reduzierten PERGs einher mit der Anzahl degenerierter retinaler Ganglionzellen. Darauf basierte ihre Annahme, dass der Ursprung des PERGs in der inneren Retina liegen müsse.

Ähnlich durchgeführte Untersuchungen bei Affen (Maffei *et al.*, 1985) unterstrichen diese Ergebnisse und schlugen gleichzeitig die Brücke zum visuellen System der Primaten.

Damit bestärkte ihr Experiment eine vorausgegangene klinische Beobachtung von Groneberg und Teping (1980), die bei der Untersuchung eines Patienten mit einseitiger Sehnervläsion infolge einer Kopfverletzung entsprechende Resultate für ERG und PERG erzielten.

Auch spätere klinische Studien registrierten Veränderungen des PERGs infolge einer traumatischen Schädigung des N. Opticus (Fiorentini *et al.*, 1981, Arden *et al.*, 1982, Dawson *et al.*, 1982, Harrison *et al.*, 1987, Neshor & Trick, 1991, Bach, Gerling & Geiger, 1992) sowie bei Glaukompatienten (Bobak *et al.*, 1983, Wanger & Person, 1983, Pabst *et al.* 1985, Bach *et al.* 1989). Dabei fanden Bach *et al.* (1992) sowie Harrison *et al.* (1987) heraus, dass bei Ganglienzellatrophie das PERG sowohl bei kleinen als auch bei großen Karos stark abnimmt.

All dies schien eindeutig darauf abzuzielen, dass PERG-Entstehung und Aktivität der Ganglionzellen in enger Relation stehen.

Ein direkter Beweis blieb jedoch zunächst aus, zumal es in der Natur der Sache begründet liegt, dass bei menschlichen Patienten der Grad der Sehnervschädigung enorme Unregelmäßigkeiten aufweist und infolgedessen bei diesen klinischen Studien auch Widersprüchlichkeiten auftraten. Obendrein führten beispielsweise

Sehnervtransektionen bei Tauben zu einem gegensätzlichen Ergebnis (Porciatti *et al.*, 1985, Blondeau *et al.* 1987), da der Gipfel der PERGs (P50) erhalten blieb.

Holder (1987, 1997, 2001) schließlich berichtete jedoch in äußerst umfassenden Studien an Patienten mit N. Opticus-Schädigung Beobachtungen von Veränderungen des PERG. Bei seiner bisher letzten Studie zog er den Schluß, die N95 Komponente des PERGs hätte bei transienter Reizung die Ganglienzellen zur Quelle, während die P50-Komponente als Produkt der Zellen sowohl der inneren als auch der äußeren Retina zu betrachten sei.

Der direkte Beweis der Aktivität der beiden Retinaanteile beim PERG gelang durch CSD („current source – density“) – Analyse bei Katzen und Primaten (Sieving & Steinberg, 1987; Baker *et al.*, 1988).

2.2.5.2 Licht vs. Kontrast

Auch andere Denkansätze fanden sich bei der Lösung des Problems: Wäre das ERG als lineare retinale Zellantwort zu betrachten, resultierte beim PERG daraus eine Auslöschung der Reizantworten durch den gegenpoligen Verlauf benachbarter Karos des Schachbrettmusters bei gleich großer Frequenz. Da das ERG jedoch auch nichtlineare Komponenten enthält (Baker & Hess, 1984, Porciatti, 1987, Burns *et al.* 1992, Brannan *et al.* 1992), welche sich bei Musterreizung durch gleiche Polarität addieren, ergeben sich für das PERG Anteile, die als Antwort auf den Lichtreiz entstehen. Dazu addieren sich die Beiträge, die durch zelluläre Kontrastantwort über retinale Interaktionsmechanismen entstehen, welche wahrscheinlich in der Unterteilung der Retina in receptive Felder und der Informationsverarbeitung über Ganglienzellen, amakrine Zellen, Bipolarzellen sowie Horizontalzellen begründet liegen (Nelson *et al.* 1978; Kolb *et al.* 1981; Nelson & Kolb, 1983, 85; Stone & Schutte, 1991; Kolb & Nelson, 1993; Bloomfield, 1992).

Die These der Überlagerung dieser beiden nicht-linearen Komponenten des PERG, die sowohl eine retinale Licht- als auch eine Kontrastantwort implizierten (Sutter & Vaegan, 1990), mündete in zahlreichen Kontroversen, die über die Jahre geführt wurden.

Spekreijse et al. verglichen bereits 1973 VEPs und PERGs von Patienten miteinander, wobei als Reizparameter die reine Umkehr, das Erscheinen und das Verschwinden der Schachbrettmuster (1973a), sowie verschiedene Raumfrequenzen (1973b) von Bedeutung waren. Sie beobachteten, dass eine Verbindung der retinalen Reizantwort mit dem Anstieg der Leuchtdichte bestand. Obendrein erwies sich das PERG im Gegensatz zum VEP als unabhängig von Änderungen der Raumfrequenz. Auf dem Fundament dieser Ergebnisse wurde lange Zeit der Licht- und eben nicht der Kontrastreiz als entscheidender Faktor für die PERG-Antwort verantwortlich gemacht (Riemslog *et al.*, 1985).

Der Trugschluss dieser Experimente lag wahrscheinlich darin verborgen, dass zu kleine Raumfrequenzen verwendet wurden und dass die Anzahl der Mittelungen sowie das Niveau der Artefaktschwelle insuffizient waren, um die Kontrastkomponente des PERG herauszufiltern, wie bereits die Studien von Arden *et al.* (1982), bzw. Arden & Vaegan (1983) zeigten: Sie leiteten nämlich Schachbrettmusterreize unterschiedlicher Karogröße sowohl als PERG, als auch zugleich als Blitz-ERG ab, indem sie über den Hintergrund des Reizmonitors Blitzreize integrierten. Es resultierten Unterschiede zwischen PERG und Blitz-ERG bezüglich Amplitude und Latenz, wobei bei kleineren Karogrößen, also größeren Raumfrequenzen, das PERG deutlich größer ausfiel, während sich beide Ableitungen bei Reizen mit größeren Karos langsam anglichen.

Letztendlich gelang die Widerlegung der Hypothese von Spekreijse *et al.*, indem forciert eine Abhängigkeit der PERG-Antwort von der Raumfrequenz überprüft wurde, wobei die Überlegung zugrunde lag, dass mehr Hell-Dunkel-Kontraste pro Reizfläche, erzielt durch höhere Raumfrequenzen, auch stärkere Kontrastantworten hervorriefe.

Die Reizantwort wäre dann unabhängig von der Raumfrequenz, falls die Antwort ausschließlich durch den Lichtreiz hervorgerufen würde (Drasdo *et al.*, Thompson & Drasdo, 1987). Eben das Gegenteil ergaben die folgenden Studien.

Bereits 1984 stellten Hess & Baker fest, dass ein Anstieg der Raumfrequenz mit einer resultierenden höheren Amplitude im PERG einherging. Auch die Studien von Fiorentini *et al.*, 1981, Korth, 1981, Berninger & Schuurmans, 1985, Porciatti, 1987, Bach & Holder, 1996, ergaben, dass PERG-Amplitude und Raumfrequenz in Funktion

standen. Sie erarbeiteten, dass das Maximum der PERG-Amplitude im Bereich der Raumfrequenzen zwischen 0,25 und 1,23 cpd liege. Thompson & Drasdo postulierten, dass eine „retinal illumination response or RIR“ (Drasdo *et al.*, 1987) bei Schachbrettmustern mit geringen Raumfrequenzen allein durch Änderung der Leuchtdichte entstände. Bei größeren Raumfrequenzen dagegen entstände zusätzlich eine Kontrast-Komponente, die „pattern specific response or PSR“ (Drasdo *et al.*, 1987), welche durch Subtraktion der RIR vom Gesamt-PERG errechnet werden könne. Der Amplituden-Gipfel der Kontrast-Komponente des PERG wurde zwischen 1 und 6 cpd erlangt. Die Existenz der alleinigen „retinal illumination response“ für kleine Raumfrequenzen konnte nur indirekt bewiesen werden (Drasdo *et al.*, Thompson & Drasdo, 1987), wurde jedoch von van den Berg *et al.* (1988) als allgemein gültig erklärt. Sutter & Vaegan (1990) gelang es, die Komponente, welche durch die laterale Interaktion entsteht, durch eine Kernel-Analyse zu isolieren. Ihr Maximum erreichte die Komponente in dieser Studie bei einer Karogröße von $0,5^\circ$.

Den Versuch, Aufschluss über die exakte Zusammensetzung des PERG aus den einzelnen beschriebenen Komponenten zu gewinnen, wird die vorliegende Arbeit liefern.

2.2.6 Das laterale Interaktions-ERG (liERG)

Das liERG stellt eine elektrophysiologische Methode dar, welche neu entwickelt wurde, um den Anteil lateraler retinaler Interaktion am Elektroretinogramm isoliert zu betrachten und damit die verantwortlichen Zellen zu untersuchen. Bereits Shapley & Viktor (1978), Regan & Regan (1988), Baitch & Levi (1988), Bobak & Derlacki (1990), Brannan *et al.* (1992), Chang *et al.* (1993) befassten sich in ihren Arbeiten mit nicht-linearen Komponenten des Flimmer- bzw. Muster-ERG und der Anwendung zweier verschiedener Stimulationsfrequenzen.

Meigen *et al.* (2005) publizierten eine Methode, bei der als Reizmuster Sinusgitter verwendet wurden, deren benachbarte Felder mit zwei verschiedenen Frequenzen f_1 und f_2 moduliert wurden. Stimulation mit diesen Reizen riefen retinale Antworten für f_1 , f_2 , $2f_1$ und $2f_2$, sowie für die Intermodulationsfrequenzen $f_1 + f_2$ bzw. $|f_1 - f_2|$ hervor, welche durch Fourier-Analyse voneinander getrennt wurden (Bach & Meigen, 1999).

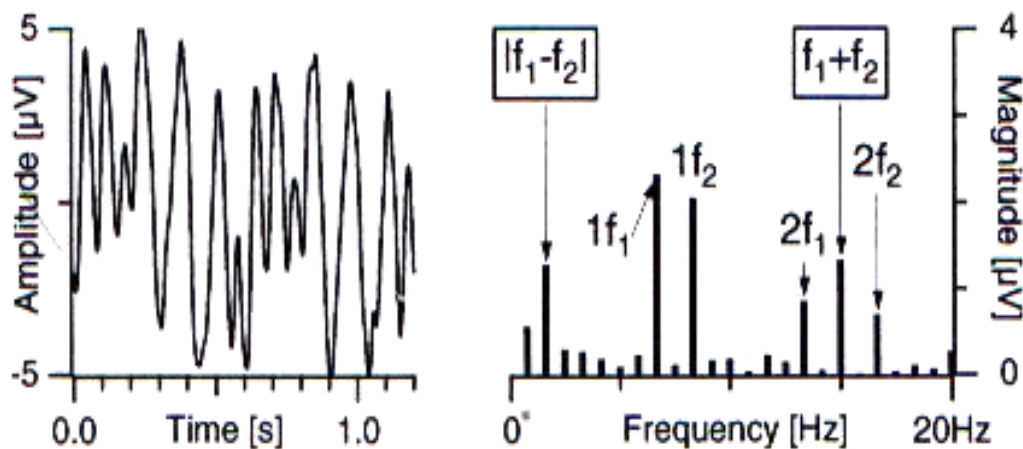


Abb. 2.6: Die Fourier-Komponenten des liERG. Zu sehen ist die Wellenform (links) und das zugehörige Fourier-Spektrum (rechts) der Reizantwort. Die beteiligten Fourier-Komponenten sind gekennzeichnet: f_1 , f_2 , $2f_1$, $2f_2$, $f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$.

Dabei entstanden $f_1 + f_2$ bzw. $|f_1 - f_2|$ durch nicht-lineare laterale Interaktionsmechanismen (Sutter & Vaegan, 1990), welche durch Nervenzellen der inneren Retina generiert wurden, die die Reizinformation benachbarter Felder kombinieren konnten, während f_1 , f_2 bzw. $2f_1$ und $2f_2$, die lineare bzw. nichtlineare Lichtantwort repräsentierten. Als problematisch erwies sich bei den von Meigen *et al.* (2005) durchgeführten Experimenten, dass sich für $|f_1 - f_2| = 1,7$ Hz eine zu geringe Intermodulationsantwort ergab, welche schwer von Rauschen unterschieden werden konnte.

Der exakte neuronale Ursprung des liERG ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird angenommen, dass neben den retinalen Ganglionzellen Bipolarzellen, Horizontalzellen und die amakrinen Zellen zur Reizantwort beitragen (Nelson *et al.* 1978; Kolb *et al.* 1981; Nelson & Kolb, 1983, 1985; Stone & Schutte, 1991; Kolb & Nelson, 1993; Bloomfield, 1992).

Diese neue Technik machte es jedoch zum ersten Mal möglich, die Komponenten lateraler Interaktion von den lokalen Ein- und Aus- Komponenten des Blitz-ERGs in derselben Ableitung zu trennen.

Wie aus der Beispielsequenz (siehe Abb. 2.8) ersichtlich ist, wechselt Karo 1 insgesamt dreimal von weiß auf schwarz und Karo 2 insgesamt zweimal. Beträgt die Darbietungszeit eines Bildes beispielsweise 15 ms, ergibt sich daraus bei 12 Bildern eine Gesamtzeit von 180 ms. In diesem Zeitraum finden für Karo 1 folglich 3 Perioden statt, für Karo 2 dagegen 2 Perioden. Es resultieren zwei unterschiedliche Periodendauern von 60 bzw. 90 ms, welche schließlich gemäß der Formel $f = 1/T$ in zwei unterschiedlichen Frequenzen $f_1 = 16,66$ Hz und $f_2 = 11,11$ Hz münden. Da sich bei diesem Beispiel einerseits für Karo 1 auf der einen, sowie für Karo 2 auf der anderen Seite unterschiedliche Frequenzen ergeben, ließe mit diesem Reizmuster ein **liERG** ableiten (siehe Abb. 2.8). Im Fourier-Spektrum des liERG liegen neben den linearen Helligkeitsantworten bei f_1 und f_2 Fourier-Komponenten für die nicht-linearen Helligkeitsantworten bei $2f_1$ und $2f_2$ sowie laterale Komponenten für $f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$ vor (siehe Abb. 2.6).

Bei der Ableitung eines **PERG** werden für Karo 1 und 2 gleiche Frequenzen f_1 und f_2 verwendet (siehe Abb. 2.9).



Abb. 2.9: **Beispielreiz für ein PERG**. Die Frequenzen f_1 und f_2 für Karo 1 und 2 sind gleich. Bild 3A und Bild 3B (links) wechseln in der Sequenz periodisch (rechts).

Durch die vorliegende Frequenzgleichheit löschen sich die linearen Lichtantworten durch simultan antagonistischen Kurvenverlauf gegenseitig aus. Da sich auch $|f_1 - f_2|$ als laterale Interaktionskomponente eliminiert, verbleiben im Fourier-Spektrum des PERG lediglich die laterale Interaktionskomponenten $f_1 + f_2$ sowie die nicht-linearen Helligkeitsantworten $2f_1$ bzw. $2f_2$ (siehe Abb. 2.2, 2.3).

3 Fragestellung

Dieser Doktorarbeit lag die Überlegung zugrunde, dass das Muster-ERG ein Koprodukt lateraler und lokaler Mechanismen der Retina darstellte (siehe Kap. 2.2.5.2).

Ziel war es, diese verschiedenen Anteile des PERG mit Hilfe des liERG-Verfahrens zu trennen und statistisch zu analysieren. Dazu wurden an 15 Probanden ein PERG sowie drei liERGS mit unterschiedlichen Frequenzen jeweils für die Karogrößen $0,2^\circ$, $0,8^\circ$ und 18° abgeleitet und die gewonnenen Daten einer Fourier-Analyse unterzogen. Dabei halfen die liERGS, die einzelnen Komponenten voneinander zu trennen, während das PERG eine vergleichende Basis darstellte. Im Fokus stand die Fourier-Komponente bei der Frequenz 5,55 Hz, welcher in jeder der vier Ableitungen eine besondere Rolle zukam. Bei der Antwort des PERGs entsprachen 5,55 Hz sowohl $2f_1$ bzw. $2f_2$, der nichtlinearen Antwort auf den Lichtreiz, als auch der Intermodulationsfrequenz $f_1 + f_2$. Bei den ersten zwei liERGS ergaben 5,55 Hz die Intermodulationsfrequenzen $f_1 + f_2$ bzw. $|f_1 - f_2|$, welche Komponenten lateraler Interaktion zwischen Retinaanteilen darstellen (liERGS). Beim dritten liERG beinhaltete die gewählte Fourier-Komponente lediglich die nicht-lineare Helligkeitsantwort $2f$.

Somit traten laterale Interaktionsantworten und lokale Helligkeitsantworten für 5,55 Hz beim PERG gemeinsam in einer Ableitung, dagegen bei den drei liERGS jeweils getrennt auf, was die statistische Auswertung der Teilaufgaben ermöglichte, die der Fragestellung zu Grunde lagen:

- Welche Auswirkung hatten wechselnde Karogrößen auf die Reizantworten der Komponenten lateraler Interaktion bei den Intermodulationsfrequenzen $f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$, der Komponente der lokalen Mechanismen bei $2f$ sowie eines PERGs? Waren beim Vergleich über drei verschiedene Karogrößen ($0,2^\circ$, $0,8^\circ$, 18°) Veränderungen bei den X-, Y- und Amplitudenwerte der Reizantworten erkennbar?

- Unterschieden sich die X-, Y- und Amplitudenwerte der Reizantworten der beiden Intermodulationsfrequenzen $f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$ beim direkten Vergleich über drei verschiedene Karogrößen ($0,2^\circ$, $0,8^\circ$, 18°) signifikant? Diese Teilaufgabe stellte eine Ergänzung der Arbeit von Meigen *et al.* (2005) über laterale Interaktionsmechanismen dar. Bei jenem Experiment wurden die Frequenzen f_1 und f_2 so gewählt (siehe Kapitel 2.2.6), dass sich unterschiedliche Intermodulationsfrequenzen $f_1 + f_2$ bzw. $|f_1 - f_2|$ ergaben. Während $f_1 + f_2$ damals 15,0 Hz betrug, wurde mit $|f_1 - f_2| = 1,7$ Hz eine sehr kleine Intermodulationsfrequenz benutzt, wodurch die ERG-Anteile der Antwort bei dieser Frequenz weitgehend von Rauschen überlagert wurden und nicht mehr auswertbar waren. Um die lateralen Interaktionen retinaler Zellen jedoch zuverlässig beurteilen zu können, bedurfte es einer liERG-Antwort, die leicht aus dem Frequenzspektrum der retinalen Reizantwort zu isolieren war. Da die Intermodulationsfrequenzen $f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$ beim aktuellen Experiment in zwei liERG-Ableitungen angeglichen wurden, war nun deren direkter Vergleich bezüglich ihres Anteils bei der liERG-Antwort möglich. Konnten wir auf diese Weise herausfinden, welche Intermodulationsfrequenz anteilmäßig für das liERG mehr von Bedeutung war?
- Konnte das PERG durch Addition der X-, Y- und Amplitudenwerte der Reizantworten der einzelnen Komponenten rechnerisch rekonstruiert und das Ergebnis statistisch durch den Vergleich mit den X-, Y- und Amplitudenwerten der Reizantworten des PERGs validiert werden?

Dieser Teilaufgabe lag eine These zugrunde, welche als Fortsetzung der Kontroversen (siehe Kapitel 2.2.5) über die anteilmäßige Zusammensetzung bezüglich lateraler Interaktions- bzw. Helligkeitsantworten des PERG und deren zellulären Ursprung gesehen werden muss. Über den Weg der Isolierung einzelner Komponenten des Muster-Elektroretinogramm mittels liERG sollte ein Rückschluss auf die Zusammensetzung des PERGs möglich werden.

Die Ableitung des PERG setzt sich aus nichtlinearen Helligkeitsantworten ($2f$) und lateralen Interaktionsantworten ($f_1 + f_2$) zusammen (siehe Kap. 2.2.7). Die

lineare Helligkeitsantwort bei f_1 und f_2 löscht sich durch simultan antagonistischen Kurvenverlauf beider Frequenzen, welche beim PERG gleich groß sind, aus. Die laterale Interaktionsantwort bei $|f_1 - f_2|$ existiert beim PERG ebenfalls nicht. Teil der Antwort ist dagegen die laterale Interaktionsantwort bei $f_1 + f_2$, zu welcher sich jeweils für Karo 1 und 2 des Reizmusters die nicht-linearen Helligkeitsantworten bei $2f_1$ und $2f_2$ addieren ($f_1 = f_2$).

Da diese Antwort-Komponenten des PERGs durch die Messung der drei liERGs isoliert werden konnten, ein Referenz-PERG existierte und für alle vier Ableitung die Fourier-Komponente bei 5,55 Hz untersucht wurde, ließ sich prüfen, ob die angenommene Zusammensetzung des PERG aus der lateralen Interaktionsantwort bei $f_1 + f_2$ und den nicht-linearen Helligkeitsantworten bei $2f_1$ und $2f_2$ durch die Addition der Einzelmessungen dieser Komponenten rekonstruierbar war.

Deswegen wurde die X-, Y- und Amplitudenwerte der Reizantwort des PERGs mit den Summen der X-Werte, Y-Werte und Amplituden der einzelnen isolierten Komponenten, nämlich $f_1 + f_2$ als laterale Interaktionsantwort und $2f_1$ plus $2f_2$ als nicht-lineare Helligkeitsantworten statistisch verglichen. Wäre eine Rekonstruktion des PERGs auf die beschriebene Weise möglich, dürften bei diesem statistischen Vergleich keine signifikanten Unterschiede auftreten.

4 Methodik

4.1 Die Reizmuster des Versuchs

Im Versuch wurden vier verschiedene Ableitungen durchgeführt, d.h. es wurde mit vier verschiedenen Reizmustern stimuliert, die jeweils in den Karogrößen $0,2^\circ$, $0,8^\circ$ und 18° präsentiert wurden. Grundbausteine aller Reizmuster waren die bereits vorgestellten vier Bilder mit Schachbrettmustern. Nach dem Schema der in Kapitel 2.2.7 präsentierten Sequenz errechneten sich für jedes der vier Reizmuster jeweils die zugehörigen Reizfrequenzen.

Bei **Reiz 1**, dem ersten liERG, wurden 60 Bilder in 900 ms dargeboten, wobei die Darbietungszeit eines Bildes 15 ms betrug. Für Karo 1 fanden während dieser Zeit drei Perioden statt, für Karo 2 lediglich zwei Perioden. Den sich ergebenden Periodendauern von 300 ms sowie 450 ms entsprachen die Frequenzen $f_1 = 3,33$ Hz und $f_2 = 2,22$ Hz.

Bei **Reiz 2**, dem zweiten liERG, dauerte eine Sequenz lediglich 180 ms, wobei nur 12 Bilder präsentiert wurden. In diesem Zeitraum erfolgten für Karo 1 drei Perioden, für Karo 2 zwei Perioden. Es resultierten zwei unterschiedliche Periodendauern von 60 bzw. 90 ms, welche in die Frequenzen $f_1 = 16,66$ Hz und $f_2 = 11,11$ Hz mündeten.

Reiz 3, das PERG, beinhaltete mit 24 Bildern eine Darbietungszeit pro Sequenz von 360 ms. Da für alle Karos während dieser Zeit nur eine Periode stattfand, entsprach die Periodendauer der Sequenzdauer und die Frequenz $f = 2,77$ Hz galt somit gleichsam für alle beteiligten Karos.

Bei **Reiz 4**, dem dritten liERG, betrug die Sequenzdauer bei 120 Bildern 1800 ms. Den während dieser Zeit stattfindenden 12 Perioden von Karo 1 standen fünf Perioden von Karo 2 gegenüber, woraus sich die Periodendauern von 150 ms sowie 360 ms, bzw. die Frequenzen $f_1 = 6,66$ Hz und $f_2 = 2,77$ Hz ergaben.

Alle Reizmuster beinhalteten in der Bildschirmmitte ein schwarzes Kreuz, um den Probanden die Fixierung zu erleichtern und eine entsprechende Akkomodation der Augen zu gewährleisten.

4.2 Der Versuchsaufbau

4.2.1 Die Versuchspersonen

Für das Experiment wurden insgesamt 15 Personen im Alter von 16 bis 32 Jahren getestet. Voraussetzung für die Teilnahme war ein natürlicher oder korrigierter Visus von mindestens 0,8. Den Grundsätzen der Helsinki-Deklaration entsprechend wurde nach Aufklärung über Sinn und Verlauf der Untersuchung die Zustimmung jedes Probanden eingeholt.

4.2.2 Die Versuchsanordnung

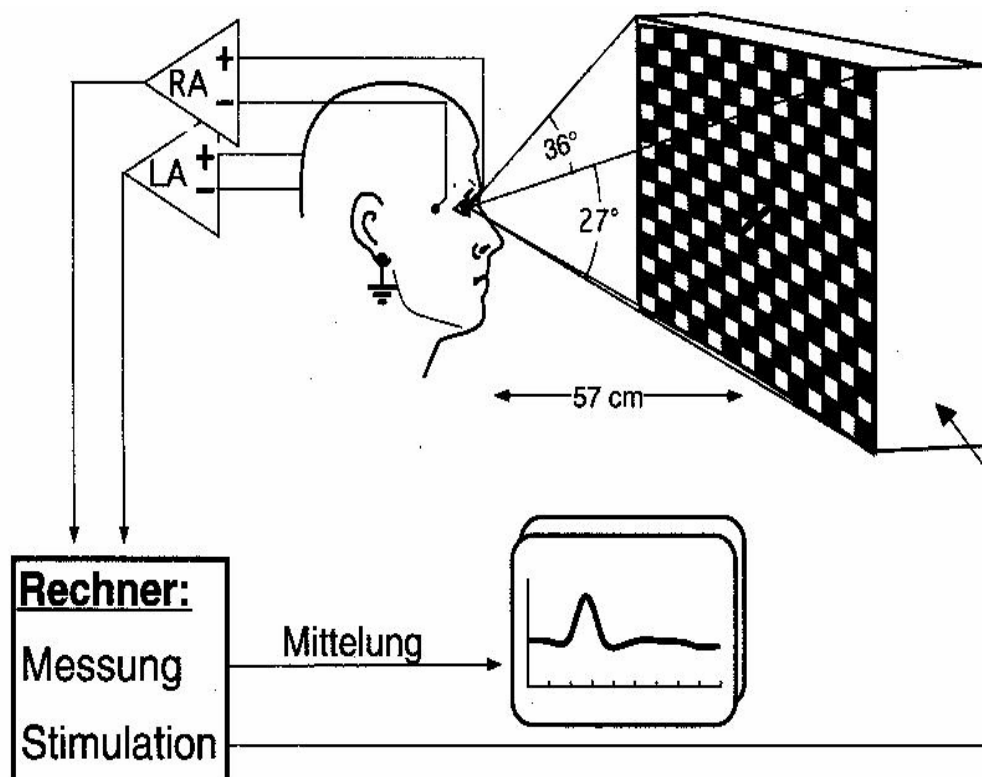


Abb. 4.1: **Schematische Darstellung der Versuchsanordnung.** Der Augen-Monitor-Abstand betrug 57 cm. Die Größe der Reizfläche entsprach 36° x 27°. Die Präsentation der Reizmuster und die Messung waren rechnergesteuert.

Die Durchführung der Sitzungen wurde in sechs Abschnitte unterteilt: Für die drei Karogrößen $0,2^\circ$, $0,8^\circ$ und 18° wurden jeweils zwei Messblöcke durchgeführt. Pro Karogröße und Messblock liefen 3 Zyklen durch, wobei ein Zyklus jeweils eine Abfolge der vier Ableitungen, also des PERGs und der drei liERGs, à 10 Durchläufen darstellte. Somit ergaben sich durch die Zusammenfassung der Daten beider Messblöcke pro Ableitung insgesamt 60 Durchläufe, welche für jede Versuchsperson auszuwerten waren. Die Dauer der Pausen zwischen den einzelnen Messungen wurde dem subjektiven Empfinden des Probanden angepasst und war zur Erholung für einen exakten Messverlauf wichtig. Bei gutem Elektrodensitz und geringer Artefaktzahl ergab sich so eine reine Messdauer der gesamten Untersuchung von ca. 50 min. Jedes Artefakt führte zu einer entsprechenden Verlängerung der Messzeit, da das Überschreiten der Artefaktschwelle von $100 \mu\text{V}$ automatisch zur Verwerfung des gesamten Durchlaufs führte. Insgesamt konnte für Vorbereitung und Messung pro Sitzung ein Zeitraum von 2 Stunden veranschlagt werden.

4.2.3 Die Elektroden:

Für den Versuch wurden zwei DTL-Fadenelektroden sowie zwei Napfelektroden und eine Klemmelektrode verwendet.

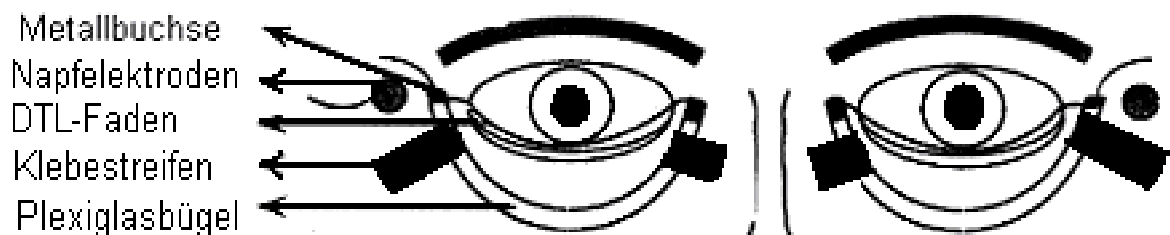


Abb. 4.2: Die DTL-Fadenelektrode. Zur Ableitung der retinalen Potentiale wurde eine metallbedampfte Kunststofffaser verwendet, die in einer Haltervorrichtung aus Plexiglas befestigt war. Die Fadenelektroden wurden im Bereich der Lidkante der Unterlieder zwischen der Tunica conjunctiva palpebrarum und der Tunica conjunctiva bulbi angelegt. Die beiden Napfelektroden wurden als Referenzelektroden temporal ca. 1 cm vom ipsilateralen äußeren Kanthus beider Augen angebracht

Diese Elektrode, mit deren Hilfe die ERGs im Versuch abgeleitet wurden, besteht aus einem Faden, der in einer gebogenen Haltevorrichtung aus Plexiglas befestigt ist. Sie wurde vor jeder Untersuchung neu konstruiert.

Der Faden ist eine metallbedampfte Kunststofffaser. 1979 wurde sie von ihren Namensgebern Dawson, Trick & Litzkow zum ersten Mal zur Ableitung retinaler Potentiale an der Hornhaut verwendet (Dawson, Trick & Litzkov, 1979, Thompson, Drasdo, 1987). Vor allem ihr niedriger elektrischer Widerstand sowie die hohe Flexibilität und das geringe Fremdkörpergefühl bei den Probanden machen diese Faser besonders geeignet für derartige Untersuchungen.

Der Faden ist wie die Sehne eines Bogens in einem gebogenen Plexiglasstab aufgehängt, steht jedoch nicht unter Spannung, sondern wölbt sich leicht aus. Die Fixation und gleichzeitige Isolation des Fadens an den Bügelenden wird durch abnehmbare Isolationskappen erreicht, die nach mehrmaliger Umwicklung der Enden aufgesetzt werden. Das laterale Ende des Bügels stellt eine Metallbuchse dar, welche durch die Umwicklung Kontakt zum Faden erlangt und mit einem Stecker zur Potentialableitung verbunden wird.

Die Keimfreiheit der Fäden wurde durch vorausgehende Bestrahlung mit UV-Licht garantiert. Die Fadenlänge wurde auf exakt 5,2 cm festgelegt. Zusätzlich wurde vor jeder Untersuchung die Leitfähigkeit der Faser per Durchgangsprüfer akustisch getestet.

Anbringen und Positionierung der Elektroden:

Die DTL-Fadenelektroden wurden im Bereich der Lidkante der Unterlieder zwischen der Tunica conjunctiva palpebrarum und der Tunica conjunctiva bulbi angelegt. Die Haltevorrichtungen wurden dabei so positioniert, dass sie im Bereich der medialen sowie lateralen Augenwinkel durch Klebestreifen fixiert werden konnten und gleichzeitig im Bereich des oberen Jochbogens auflagen. Die beiden Referenzelektroden wurden temporal ca. 1 cm vom ipsilateralen äußeren Kanthus beider Augen angebracht. Schließlich wurde die Klemmelektrode des Massekabels am rechten Ohr läppchen angebracht.

Nach dem Anbringen der Elektroden wurde jeder Proband zu einer subjektiven Beurteilung des Elektrodensitzes aufgefordert. Ein starkes Fremdkörpergefühl und

schlimmstenfalls Schmerzen mussten ausgeschlossen werden, um eine entspannte und von wenig Lidschlägen geprägte Messung gewährleisten zu können. Außerdem wurden zur objektiven Kontrolle der Elektrodenposition die Widerstände aller Kanäle getestet, welche nicht über 10 kOhm liegen sollten.

4.2.4 Anleitung und Sitzposition der Versuchspersonen:

Vor der Untersuchung wurde den Probanden die Wichtigkeit einer ruhigen Sitzposition und minimaler mimischer Aktivität verdeutlicht, um Artefakte aufgrund von Überlagerung der Messergebnisse durch Potentiale in der Muskulatur weitgehend zu vermeiden. Unterstützend wurde deswegen bei jedem Teilnehmer auf bequeme Sitzhaltung durch geeignete Sitzhöhe bzw. Höhe der Kinn- Kopfstütze geachtet. Diese Stütze sorgte außerdem für eine Fixierung der Kopfposition, so dass der Augen-Monitorabstand von 57 cm konstant und Kopfbewegungen gering gehalten werden konnten. Die Kopfhöhe war so gewählt, dass beide Augen den gesamten Bildschirm überblicken konnten.

Die Probanden sollten die Frequenz der Lidschläge möglichst gering halten und darüber hinaus auf jegliche Irritation durch die Messelektroden sofort aufmerksam machen. Es wurde verdeutlicht, dass die Messung jederzeit problemlos unterbrochen werden kann. Während der Messung bestand die Hauptaufgabe der Versuchspersonen darin, sich auf das Fixationskreuz in der Bildschirmmitte zu konzentrieren.

4.2.5 Datenaufzeichnung

Reizmonitor:

Die Reizmuster wurden auf einem 19-Zoll-Monitor („N96DN“) der Firma Videoseven mit einer Monitorfrequenz von 66,62 Hz präsentiert. Der Augen-Monitor-Abstand betrug 57 cm, während die Größe der Reizfläche $36^\circ \times 27^\circ$ entsprach.

Elektrodenbelegung der Verstärkerkanäle:

Kanal	Auge	Pos. Pol	Neg. Pol
0	Rechts	Aktive Elektrode	Passive Elektrode
1	Links	Aktive Elektrode	Passive Elektrode
-	Rechtes Ohr	Erdung	

Abb. 4.3: **Elektrodenbelegung der Verstärkerkanäle**

Aufzeichnung der ERGs:

Die eingehenden Signale liefen über einen DC/AC Verstärker der Firma Tönnies-Jäger. Für alle Messungen wurde ein Bandpassfilter zwischen 1,5 und 70 Hz verwendet. Die Datenerfassung übernahm ein Apple-Rechner (Power Macintosh 7500/100), dessen Messkarte PCI 1200 der Firma National Instruments die Daten digitalisierte. Es wurde eine Abtastrate von 1,5 ms gewählt, um während eines Bildaufbaus des Reizmonitors von 15,01 ms zehn Messwerte zu erhalten. Wenn die Amplitude der registrierten Ausschläge 100 μV nicht überschritt, wurden sie gemittelt und simultan zur Reizdarbietung für den Untersucher sichtbar auf einem gesonderten Monitor präsentiert. Artefaktüberlagerungen durch Muskelpotentiale, welche durch Lidschläge oder mimische Bewegung entstanden und meistens Ausschläge über 100 μV hervorriefen, wurden vom Messprogramm verworfen.

Messprogramm:

Das Messprogramm zur Reizdarbietung, Messwerterfassung und Rohdatenspeicherung sowie das Auswertungsprogramm wurden von PD Dr. rer. nat. Thomas Meigen, dem Leiter des elektrophysiologischen Labors der Augenklinik ausgearbeitet und kontrolliert.

Raumbeleuchtung:

Die Messungen wurden unter „bright surround“ – Beleuchtung durchgeführt. Der Raum war hell erleuchtet, wobei insbesondere die unmittelbare Umgebung des Reizmonitors bzw. der zu untersuchenden Person den Lichtverhältnissen der Reizfeldes angepasst werden musste, um einer eventuellen Dunkeladaptation in peripheren Retinaregionen vorzubeugen.

4.3 Die Datenanalyse

Das Vorgehen bei der Datenauswertung wird beispielhaft für eine Versuchsperson dargelegt. Die Interpretation der Daten im Bezug auf die einzelnen Themen der Fragestellung folgt jedoch erst im Ergebnisteil.

4.3.1 Fourier-Analyse

Die jeweiligen Rohdaten der vier Ableitungen wurden einer Fourier-Analyse unterzogen (siehe Kap. 2.2.4). Reale Zahlen (X), Imaginäre Zahlen (Y), sowie die resultierende Amplitude ($m = \text{Wurzel aus } r^2 + i^2$) der Fourier-Komponenten wurden pro Ableitung immer für die Frequenz **5,55 Hz** analysiert. Dieser Frequenz kam bei jeder Ableitung eine andere Bedeutung zu (siehe Kap. 3):

- Bei den ersten beiden liERGs gab die Fourierkomponente bei 5,55 Hz die Intermodulationsfrequenzen $f_1 + f_2$ bzw. $|f_1 - f_2|$ wieder, welche Komponenten lateraler Interaktion zwischen Retinaanteilen darstellen, die mit unterschiedlichen Frequenzen f_1 und f_2 , nämlich $f_1 = 3,33 \text{ Hz}$, $f_2 = 2,22 \text{ Hz}$ ($f_1 + f_2 = 5,55 \text{ Hz}$) und $f_1 = 16,66 \text{ Hz}$, $f_2 = 11,11 \text{ Hz}$ ($|f_1 - f_2| = 5,55 \text{ Hz}$) stimuliert wurden.
- Beim **Standard-PERG** ($f_1=f_2=2,778 \text{ Hz}$) entsprachen die 5,55 Hz sowohl $2f_1$ und $2f_2$, der nichtlinearen Antwort auf den Lichtreiz, als auch der Intermodulationsfrequenz $f_1 + f_2$.

- Das dritte liERG beinhaltete die Besonderheit, dass $f_1 = 2,77$ Hz entsprach und somit 5,55 Hz die nicht-lineare Lichtantwort ($2f$) lediglich der einen Hälfte der Karos repräsentierte. Die Intermodulationsfrequenz $f_1 + f_2$ wich im Gegensatz zum normalen PERG von $2f$ ab und wurde somit in der Analyse nicht berücksichtigt.

Nach der T_{circ}^2 -Statistik (Victor & Mast 1991) errechneten sich die p-Werte der Fourier-Komponenten. Zudem wurden über diese Komponenten reiz- und augenspezifische Polardiagramme erstellt (siehe Kapitel 2.2.4).

4.3.2 Statistische Auswertung der Messreihe

Nun resultierte der Schritt von der einzelnen Versuchsperson zur gesamten Messreihe, also zu einer Betrachtung von X-Werten, Y-Werten und Amplituden-Werten über 15 Versuchspersonen hinweg. Entsprechend der Aufteilung des Versuchs in drei verschiedene analytische Aufgaben (siehe Kap. 3), erfolgte die statistische Auswertung durch drei getrennte Varianzanalysen für Messwiederholungen („ANOVA with repeated measures“), wobei das Statistikprogramm SPSS 12.0 verwendet wurde. Faktoren waren bei allen ANOVAs die Ableitung (für Ableitung 1-4, also 3 liERGs sowie ein Standard-PERG) und die Karogröße (für die Karogrößen $0,2^\circ$, $0,8^\circ$ und 18°). Da die Varianzanalysen pro Aufgabe jeweils für X-Werte, Y-Werte und Amplituden-Werte durchgeführt wurden, ergaben sich insgesamt neun berechnete ANOVAs. Zunächst wurden pro Teilaufgabe jeweils die Innersubjekteffekte der Faktoren bestimmt, es wurde also überprüft, ob für die jeweils berechnete ANOVA innerhalb der Ableitungen oder Karogrößen signifikante Effekte auftraten. War dies der Fall, folgte der paarweise Vergleich von Einzelwerten in einem Post-Hoc-Test nach Bonferroni (5%-Signifikanzniveau), welcher ähnlich einem T-Test die p-Werte zwischen Mittelwerten errechnete, welche für die Interpretation der Auswertung von Interesse waren.

Zugleich wurden die Mittelwerte der gesamten Messreihe für X-Werte, Y-Werte und Amplituden-Werte durch Streudiagramme und Balkendiagramme für jede Aufgabe vergleichend dargestellt.

5 Ergebnisse

5.1 Der Effekt der Karogrößen auf die liERG- und PERG-Ableitungen

Der erste Teil der Analyse erbrachte den Vergleich der Anteile der signifikanten Antworten (T^2_{circ} -Statistik, $p < 0,05$) sowie der X -, Y - und Amplitudenwerte (ANOVA, Post-Hoc-Test nach Bonferroni, $p < 0,05$) der Reizantworten der Komponenten lateraler Interaktion bei den Intermodulationsfrequenzen $f_1 + f_2$ bzw. $|f_1 - f_2|$, der Komponente der lokalen Mechanismen bei $2f$ sowie eines PERGs über drei verschiedene Karogrößen ($0,2^\circ$, $0,8^\circ$, 18°).

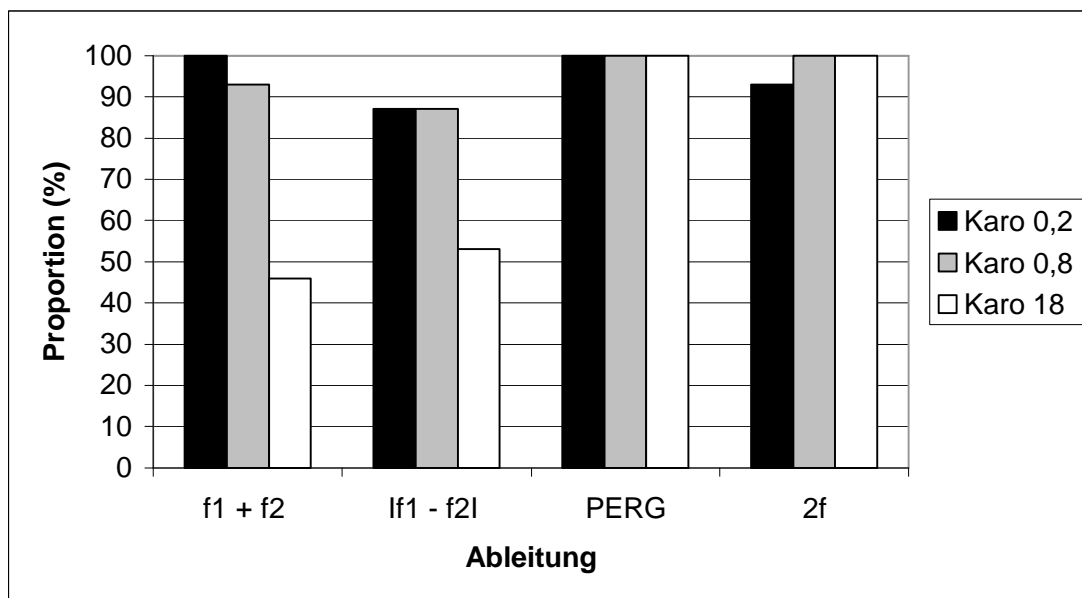


Abb. 5.1: **Signifikante Antworten ($p < 0,05$, T^2_{circ} -Statistik) der einzelnen Ableitungen bei Karogröße $0,2^\circ$, $0,8^\circ$ und 18° .** Bei $f_1 + f_2$ sanken die Anteile signifikanter Antworten mit zunehmender Karogröße. $|f_1 - f_2|$ verhielt sich ähnlich. Beim Standard-PERG erreichten alle drei Karogrößen 100 %. Dagegen stiegen die Anteile der nicht-linearen Helligkeitsantworten mit zunehmender Karogröße.

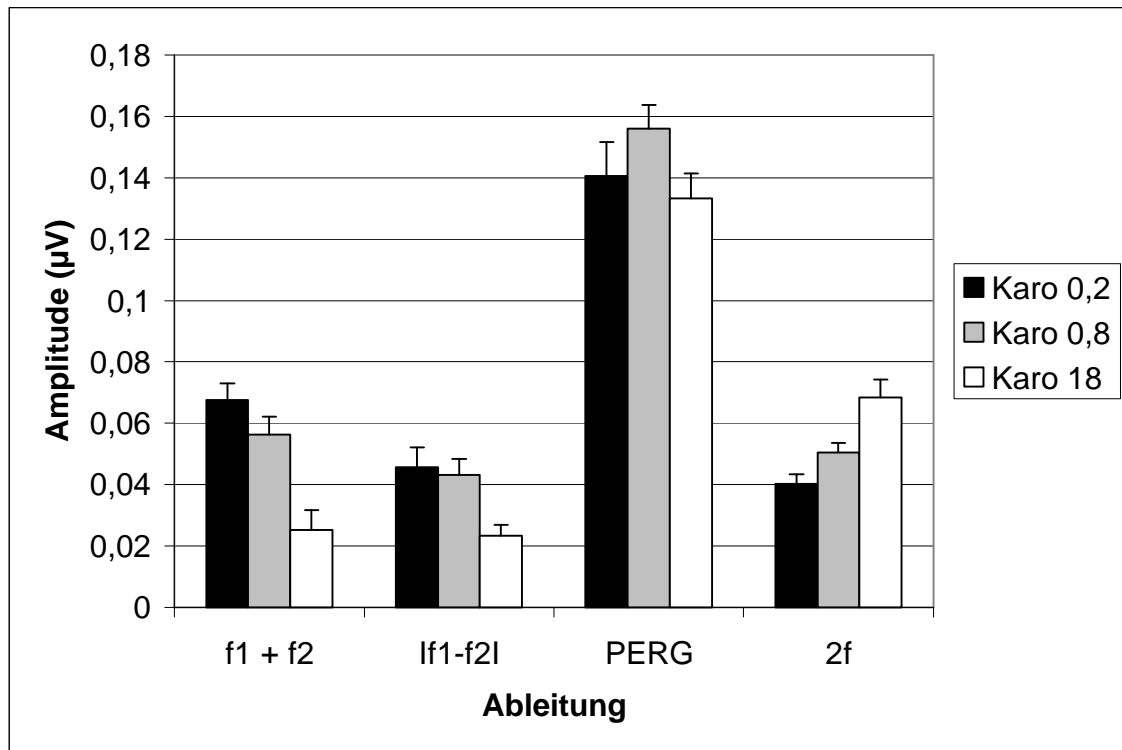


Abb. 5.2: **Die Amplituden der einzelnen Ableitungen bei Karogröße 0,2°, 0,8° und 18°.** Bei $f_1 + f_2$ sowie bei $|f_1 - f_2|$ wiesen die Amplituden-Werte sinkende Tendenz bei zunehmender Karogröße auf. Beim Standard-PERG bewegten sich die Amplituden aller drei Karogrößen in denselben Größendimensionen, wobei die größte Amplitude bei Karogröße 0,8° erreicht wurde. Bei $2f$ stieg die Amplitude mit der Karogröße an.

Die signifikanten **lateralen Interaktionsantworten von $f_1 + f_2$** ($p < 0,05$, T^2_{circ} – Statistik) (Abb. 5.1) lagen für Karogröße 0,2° bei 100 %, für Karogröße 0,8° bei 93 % und für Karogröße 18° bei 46 %. Somit sanken die Anteile signifikanter Antworten mit zunehmender Karogröße.

Beim Betrachten des zugehörigen Streudiagramms (Abb. 5.3) fiel auf, dass sich die Punktwolken für Karogröße 0,2° und 0,8° größtenteils überlagerten, während die Messpunkte für Karogröße 18° deutlich näher am Nullpunkt lagen, d.h. eine kleinere Amplitude besaßen. Die Mittelwerte in den Balkendiagrammen wiesen für die Amplituden-Werte (Abb. 5.2) sinkende Tendenz bei zunehmender Karogröße auf. Dabei stützte die Auswertung der Daten die Beobachtung des Streudiagramms, da vor allem zwischen Karogröße 0,8° und 18° ein enormes Absinken der Amplitudenwerte zu verzeichnen war. Die berechneten ANOVAs der X-, Y- und Amplitudenwerte wiesen für

den Faktor „Karogröße“ signifikante Effekte ($p < 0,05$) auf. So fielen die Amplitudenwerte von Karogröße $0,8^\circ$ zu 18° um den Faktor 2 ($p = 0,002$, Post-Hoc-Test nach Bonferroni). Die Mittelwerte von Karogröße $0,2^\circ$ und $0,8^\circ$ waren ähnlich, jedoch fand eine Phasenverschiebung statt, da sich die X -Werte nicht signifikant, Y - und Amplitudenwerte jedoch trotzdem signifikant voneinander unterschieden (Y -Werte, $p < 0,05$ und Amplituden, $p = 0,007$, Post-Hoc-Tests nach Bonferroni).

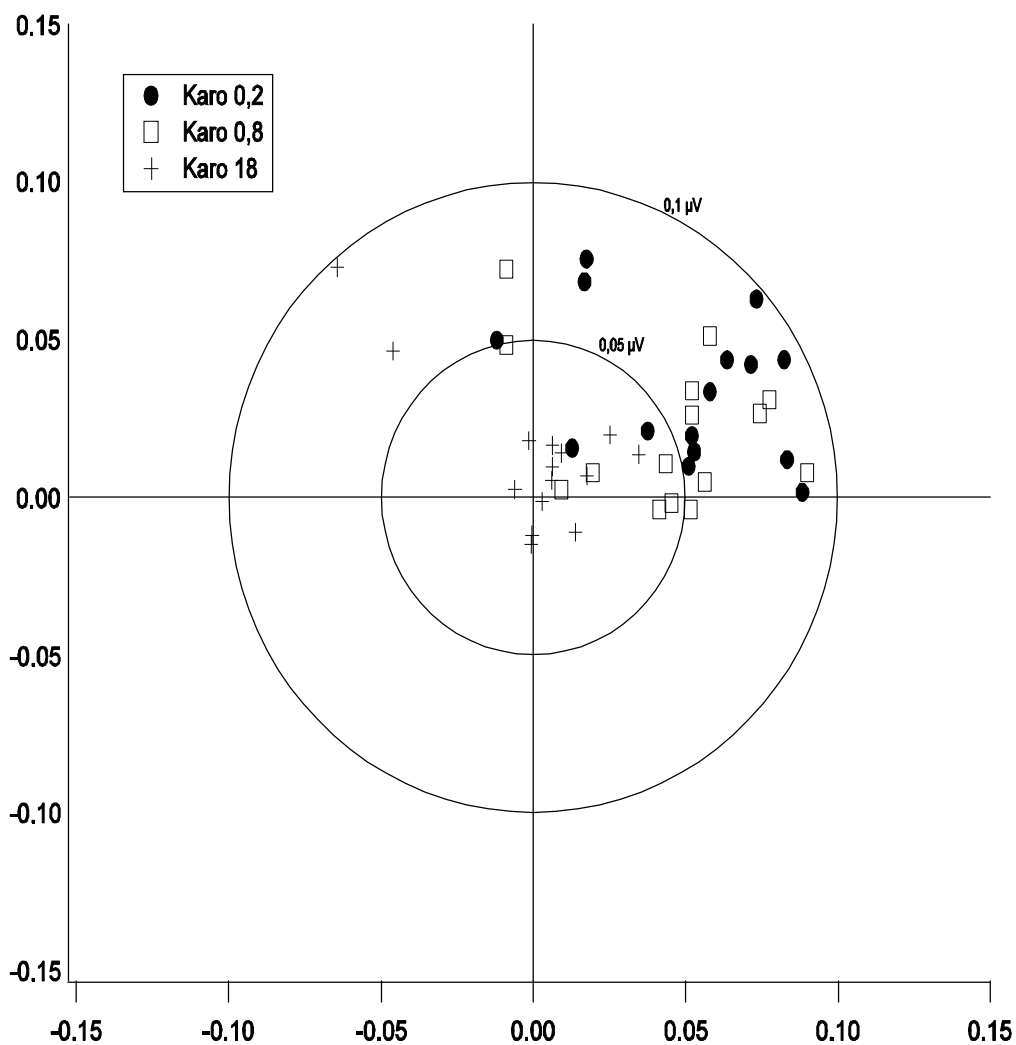


Abb. 5.3: $f_1 + f_2$, verglichen über Karo $0,2^\circ$, $0,8^\circ$ und 18° . Während sich die Punktwolken für Karogröße $0,2^\circ$ und $0,8^\circ$ größtenteils überlagerten, lagen die Messpunkte für Karogröße 18° deutlich näher am Nullpunkt, d.h. sie besaßen eine kleinere Amplitude.

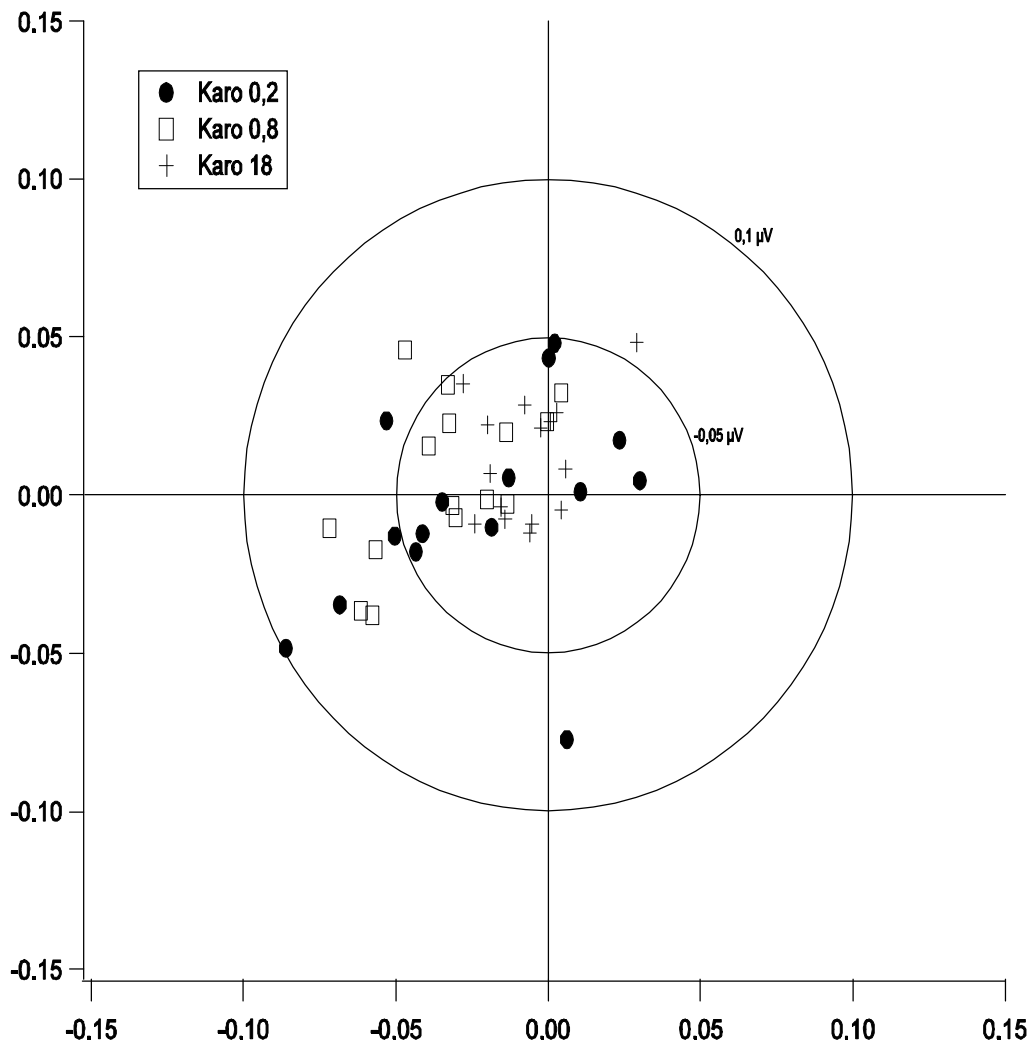


Abb. 5.4: $|f_1 - f_2|$, verglichen über Karo $0,2^\circ$, $0,8^\circ$ und 18° . Wie bei $f_1 + f_2$ nähern sich die Messpunkte mit steigender Karogröße dem Nullpunkt, d.h. die Amplitude verringert sich.

Die signifikanten **lateralen Interaktionsantworten von $|f_1 - f_2|$** ($p < 0,05$, T^2_{circ} – Statistik) verhielten sich ähnlich wie $f_1 + f_2$ (Abb. 5.1). Während für Karogröße $0,2^\circ$ und $0,8^\circ$ jeweils 87 % erreicht wurden, sanken die Anteile signifikanter Messungen für Karogröße 18° auf 53 %. Das Streudiagramm für $|f_1 - f_2|$ (Abb. 5.4) offenbarte, dass ebenso wie bei $f_1 + f_2$ die Messpunkte bei Karogröße 18° zum Großteil näher am Nullpunkt der Achsen zu finden waren als die der anderen Karogrößen, also wiederum eine kleinere Amplitude besaßen. Die ANOVAs der X-, Y- und Amplitudenwerte ergaben für den Faktor „Karogröße“ signifikante Effekte ($p < 0,05$). Die X-Werte von Karo $0,8^\circ$ und 18° unterschieden sich hochsignifikant ($p = 0,009$, Post-Hoc-Test nach

Bonferroni), während der restliche Vergleich der X- und Y- Werte keine Signifikanzen hervorbrachten. Dagegen wiesen die Mittelwerte bezüglich der Amplitude wie bei $f_1 + f_2$ eindeutig sinkende Tendenz bei zunehmender Karogröße auf (Abb. 5.2), wobei sich die Amplituden-Werte für Karogröße $0,2^\circ$ und $0,8^\circ$ nicht signifikant ($p > 5\%$, Post-Hoc-Test nach Bonferroni) unterschieden, jedoch zwischen Karogröße $0,8^\circ$ und 18° Signifikanz vorlag ($p = 0,027$, Post-Hoc-Test nach Bonferroni). Somit wurden bei $|f_1 - f_2|$ ähnliche Ergebnisse wie bei $f_1 + f_2$ erzielt.

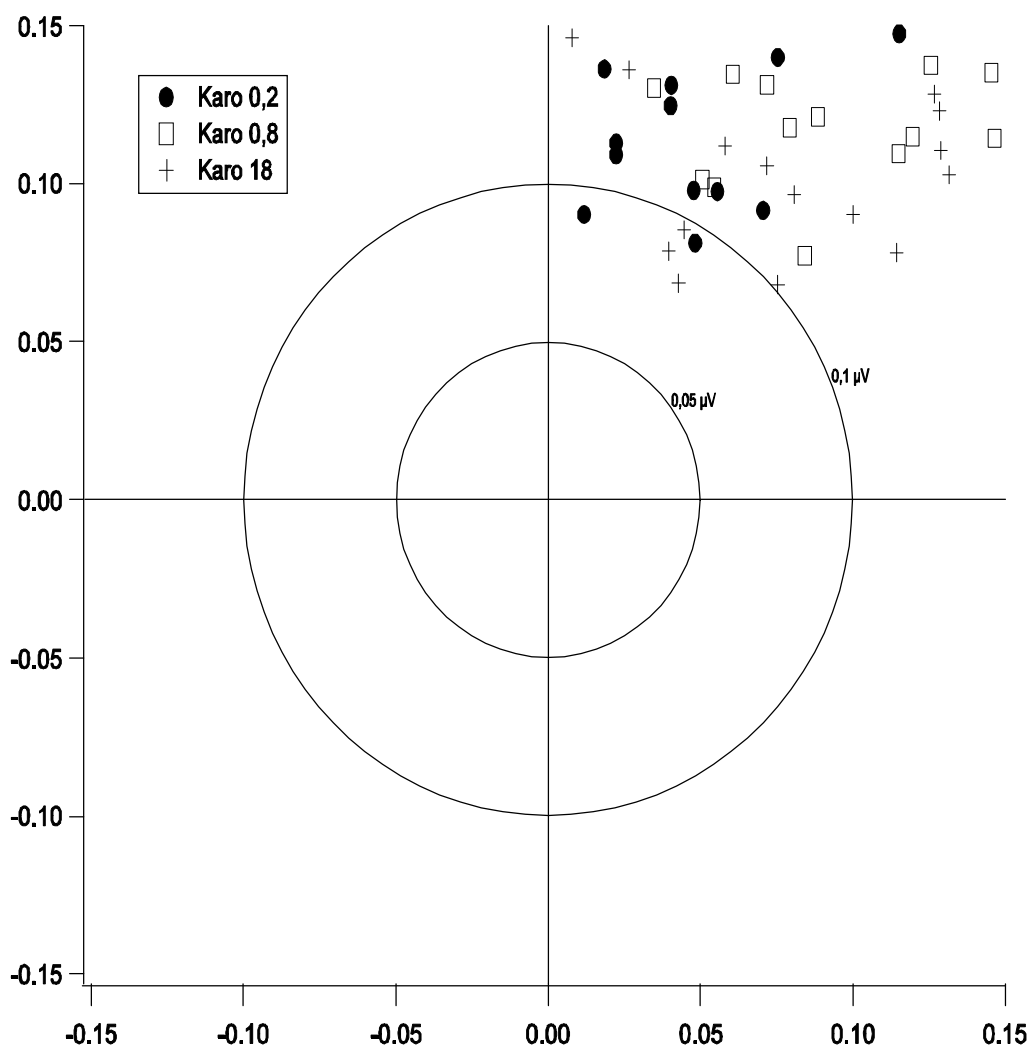


Abb. 5.5: **Standard-PERG, verglichen über Karo $0,2^\circ$, $0,8^\circ$ und 18° .** Die Messpunkte aller drei Karogrößen bewegen sich in denselben Größendimensionen. Die Punktwolken überlagern sich.

Die Anteile signifikanter Antworten ($p < 0,05$, T^2_{circ} -Statistik) für das **Standard-PERG** erreichten für alle drei Karogrößen 100 % (Abb. 5.1). Das Streudiagramm (Abb. 5.5) zeigte, dass sich die Amplituden für die Messpunkte aller drei Karogrößen in denselben Größendimensionen bewegten, da sich die drei Punktwolken diffus überlagerten. Bei Betrachtung des Balkendiagramms (Abb. 5.2) wurde ersichtlich, dass Karogröße $0,8^\circ$ die größte Amplitude provozierte, die Ergebnisse für Karo $0,2^\circ$ und 18° jedoch nur geringfügig darunterlagen. Die ANOVA der Amplitudenwerte erbrachte signifikante Effekte ($p < 0,05$) für den Faktor „Karogröße“. Die durchgeführten Post-Hoc-Tests nach Bonferroni ergaben jedoch, dass die Amplituden von Karo $0,2^\circ$ und $0,8^\circ$ keine signifikanten Unterschiede aufwiesen ($p = 0,071$, Post-Hoc-Test nach Bonferroni). Lediglich die Ergebnisse der Amplituden-Werte von Karogröße $0,8^\circ$ und 18° unterschieden sich signifikant ($p = 0,015$, Post-Hoc-Test nach Bonferroni).

Die signifikanten, **nicht-linearen Helligkeitsantworten von $2f$** ($p < 0,05$, T^2_{circ} -Statistik) erreichten für Karogröße $0,8^\circ$ und 18° 100 % (Abb. 5.1), dagegen für Karogröße $0,2^\circ$ 93 %.

Aus dem Streudiagramm für $2f$ (Abb. 5.6) wurde ersichtlich, dass sich die Punktwolken mit zunehmender Karogröße weiter vom Nullpunkt entfernten, d.h. dass die Amplitude der Messung bei dieser Ableitung mit der Karogröße anstieg. Dies verdeutlichte auch das Balkendiagramm (Abb. 5.2): Die Amplitudenwerte stiegen ähnlich den signifikanten Reizantworten (Abb. 5.1) mit Zunahme der Karogröße. Die ANOVAs der X-, Y- und Amplitudenwerte erbrachten signifikante Effekte ($p < 0,05$) für den Faktor „Karogröße“. Dabei erwiesen sich sämtliche paarweise Post-Hoc-Vergleiche nach Bonferroni bis auf eine Ausnahme (Y-Wert, Karo $0,2^\circ$ vs. Karo $0,8^\circ$, $p > 0,05$) als hochsignifikant.

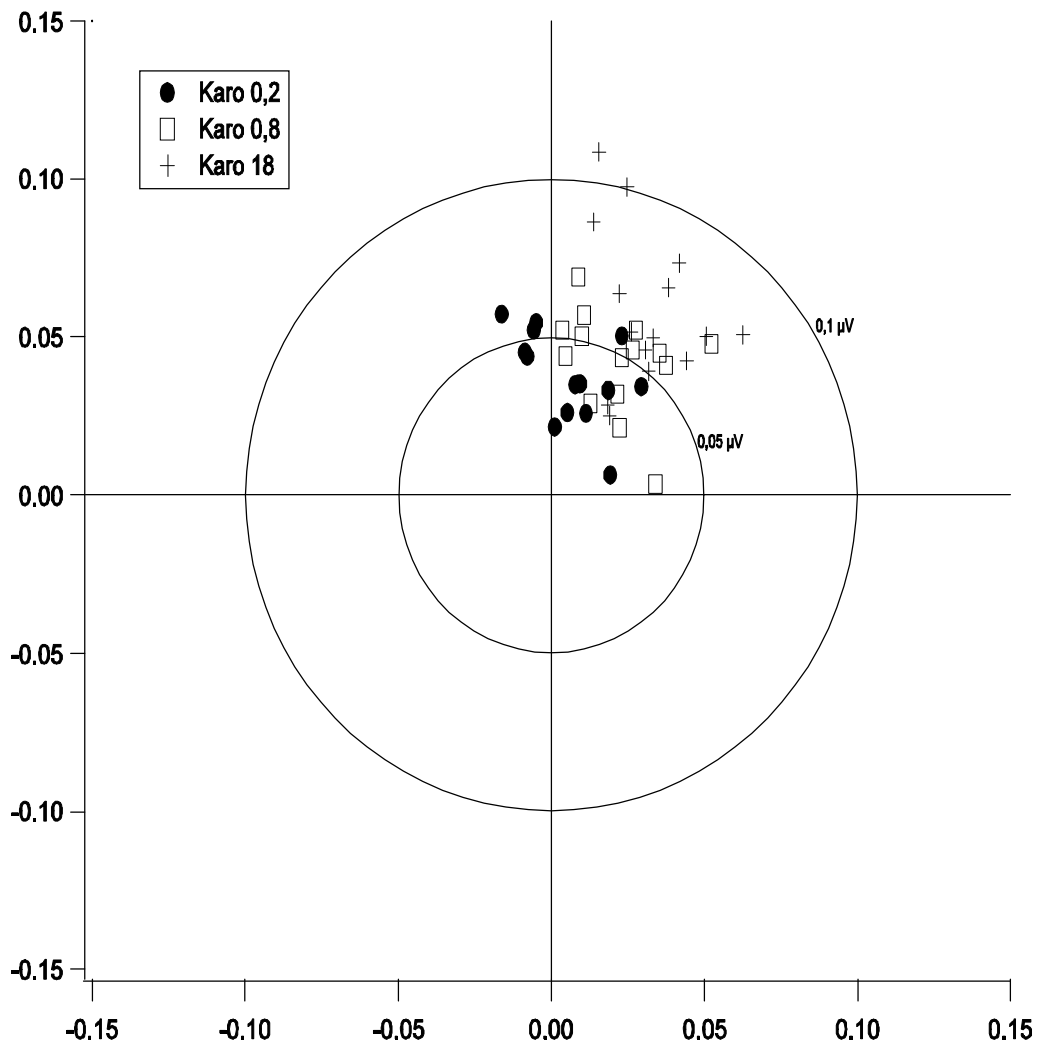


Abb. 5.6: $2f$, verglichen über Karo $0,2^\circ$, $0,8^\circ$ und 18° . Die Punktwolken entfernten sich mit zunehmender Karogröße weiter vom Nullpunkt, d.h. die Amplitude der Messung stieg bei dieser Ableitung mit der Karogröße an.

5.2 Der Vergleich von $f_1 + f_2$ vs. $|f_1 - f_2|$

Der direkte Vergleich der Reizantworten der Intermodulationsfrequenzen $f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$ über drei verschiedenen Karogrößen ($0,2^\circ$, $0,8^\circ$, 18°) erfolgte über die Analyse der X-, Y- und Amplitudenwerte der beiden lateralen Interaktionsantworten.

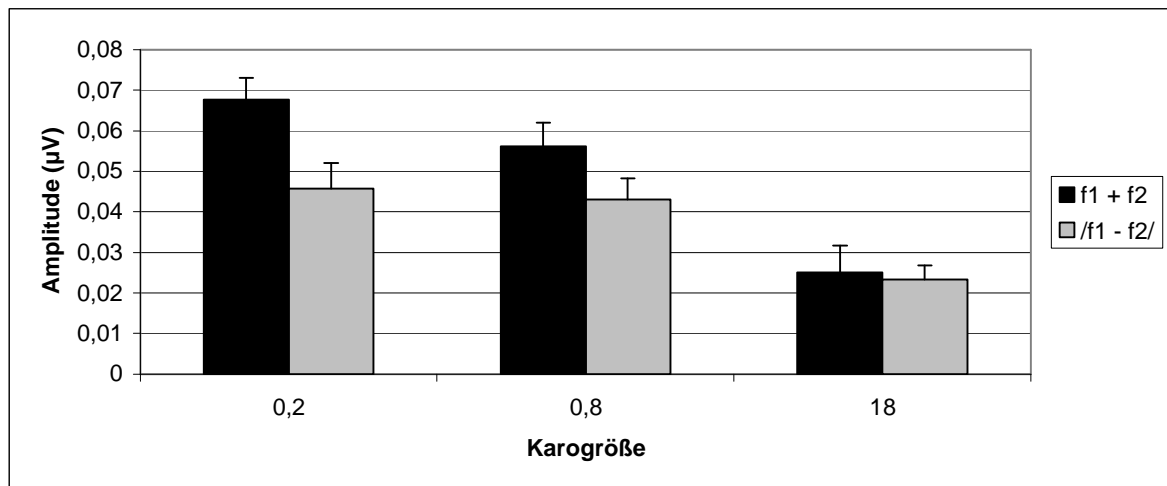


Abb. 5.7: Die Amplituden von $f_1 + f_2$ vs. $|f_1 - f_2|$, verglichen über Karo $0,2^\circ$, $0,8^\circ$ und 18° . Bei allen Karogrößen erreichte $f_1 + f_2$ eine größere Amplitude als $|f_1 - f_2|$. Nur bei Karogröße $0,2^\circ$ lag ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$, Post-Hoc-Test nach Bonferroni) vor.

Der Vergleich von $f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$ bei Karogröße $0,2^\circ$ erbrachte folgendes Ergebnis: Das Streudiagramm (Abb. 5.8) offenbarte zwei deutlich voneinander abgrenzbare Punktwolken, wobei die zu $f_1 + f_2$ gehörigen Messpunkte im Mittel weiter vom Nullpunkt entfernt lagen als die von $|f_1 - f_2|$. $f_1 + f_2$ evozierte demzufolge für diese Karogröße eine stärkere Amplitude (Abb. 5.7). Die berechneten ANOVAs der X-Werte und der Amplitudenwerte ergaben signifikante Effekte ($p < 0,05$) für den Faktor „Ableitung“, während bei den Y-Werten keine signifikanten Effekte auftraten. Es bestand jedoch nur ein gering signifikanter Unterschied zwischen den beiden Amplituden für $f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$ ($p = 0,047$, Post-Hoc-Test nach Bonferroni). Die X-Werte unterschieden sich hochsignifikant und waren gegenpolig ($p < 0,05$, Post-Hoc-Test nach Bonferroni).

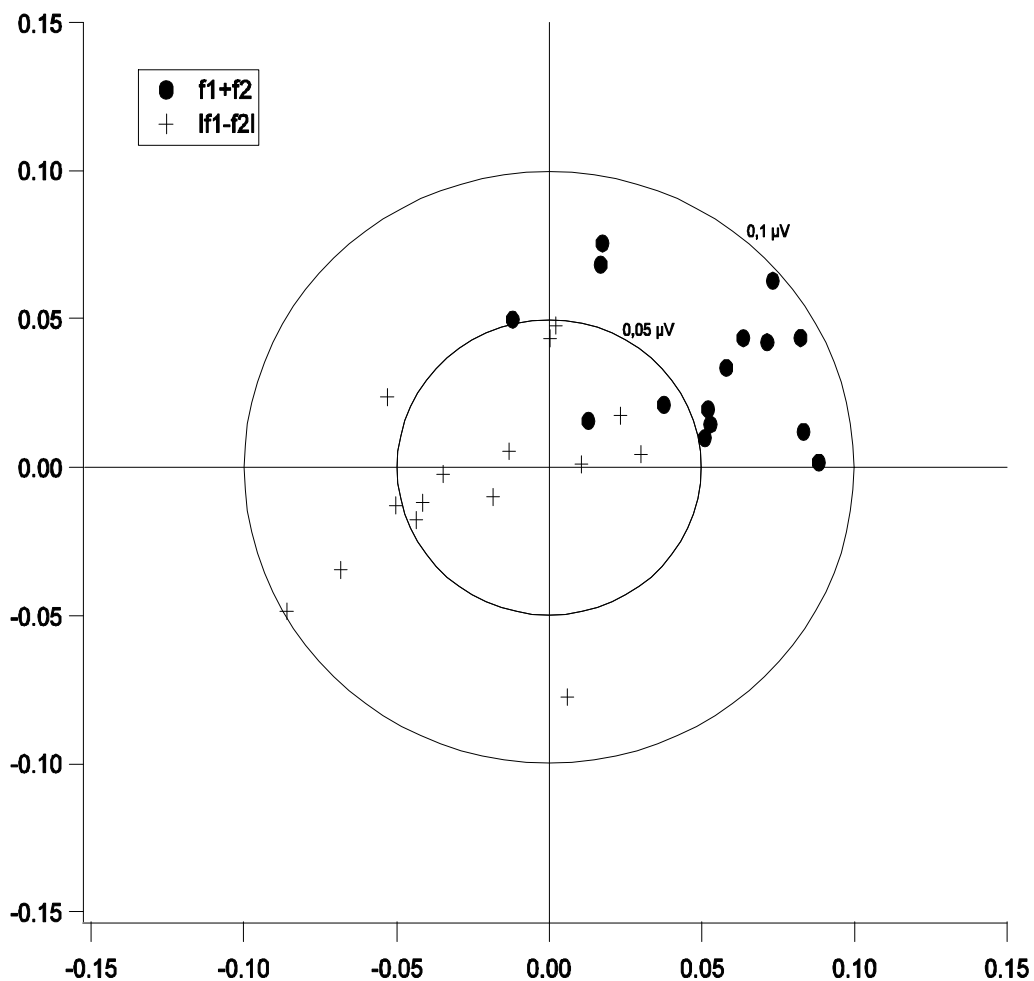


Abb. 5.8: $f_1 + f_2$ vs. $|f_1 - f_2|$ bei Karogröße $0,2^\circ$. Die zu $f_1 + f_2$ gehörigen Messpunkte lagen im Mittel weiter vom Nullpunkt entfernt als die von $|f_1 - f_2|$. $f_1 + f_2$ evozierte demzufolge für diese Karogröße eine stärkere Amplitude.

Obwohl auch bei **Karogröße $0,8^\circ$** die Punktwolken des Streudiagramms getrennt beobachtbar waren (Abb. 5.9), wurde auf den ersten Blick deutlich, dass beide Wolken fast gleich weit entfernt vom Nullpunkt lagen. Demnach mussten die Amplituden beinahe gleich sein. Die Statistik unterstrich diese Beobachtung, da die ANOVAs für den Faktor „Ableitungen“ weder bei den Amplituden (Abb. 5.7), noch bei den Y -Werten signifikante Effekte errechneten. Lediglich bei der ANOVA der gegenpoligen X -Werte ergaben sich für den Faktor „Ableitungen“ signifikante Effekte ($p < 0,05$). Die X -Werte von $f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$ erwiesen sich hierbei als signifikant unterschiedlich ($p = 0,001$, Post-Hoc-Test nach Bonferroni).

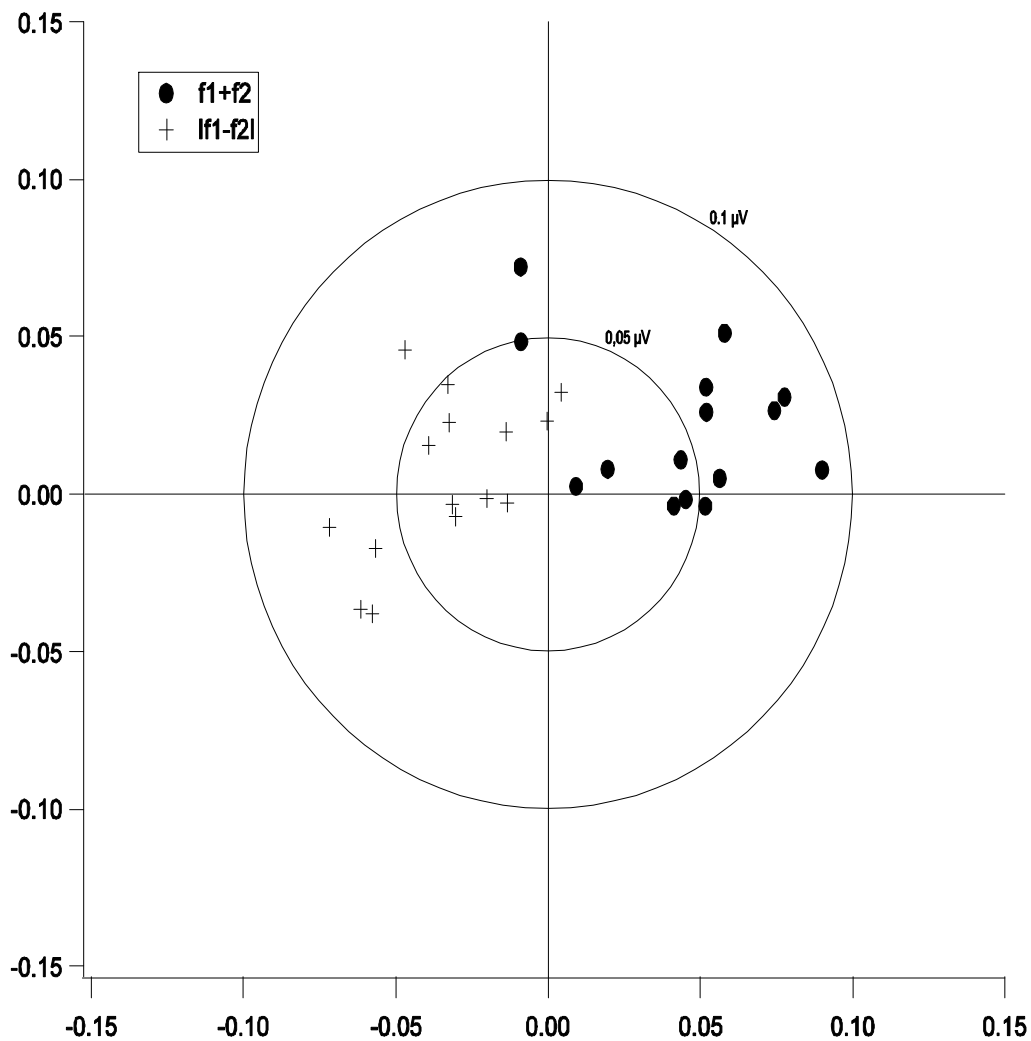


Abb. 5.9: $f_1 + f_2$ vs. $|f_1 - f_2|$ bei Karogröße 0,8°. Die Punktwolken lagen fast gleich weit vom Nullpunkt entfernt. Demnach waren die Amplituden beinahe identisch.

Bei Karogröße 18° verhielten sich die lateralen Interaktionsantworten von $f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$ ähnlich zu den Reizantworten bei Karogröße 0,8°. Die Punktwolken (Abb. 5.10) lagen beinahe gleich weit vom Nullpunkt entfernt, wobei die durchgeführten ANOVAs für den Faktor „Ableitung“ weder bei den X- bzw. Y-, noch bei den Amplituden-Werten (Abb. 5.7) signifikante Effekte ($p > 0,05$) erbrachten.

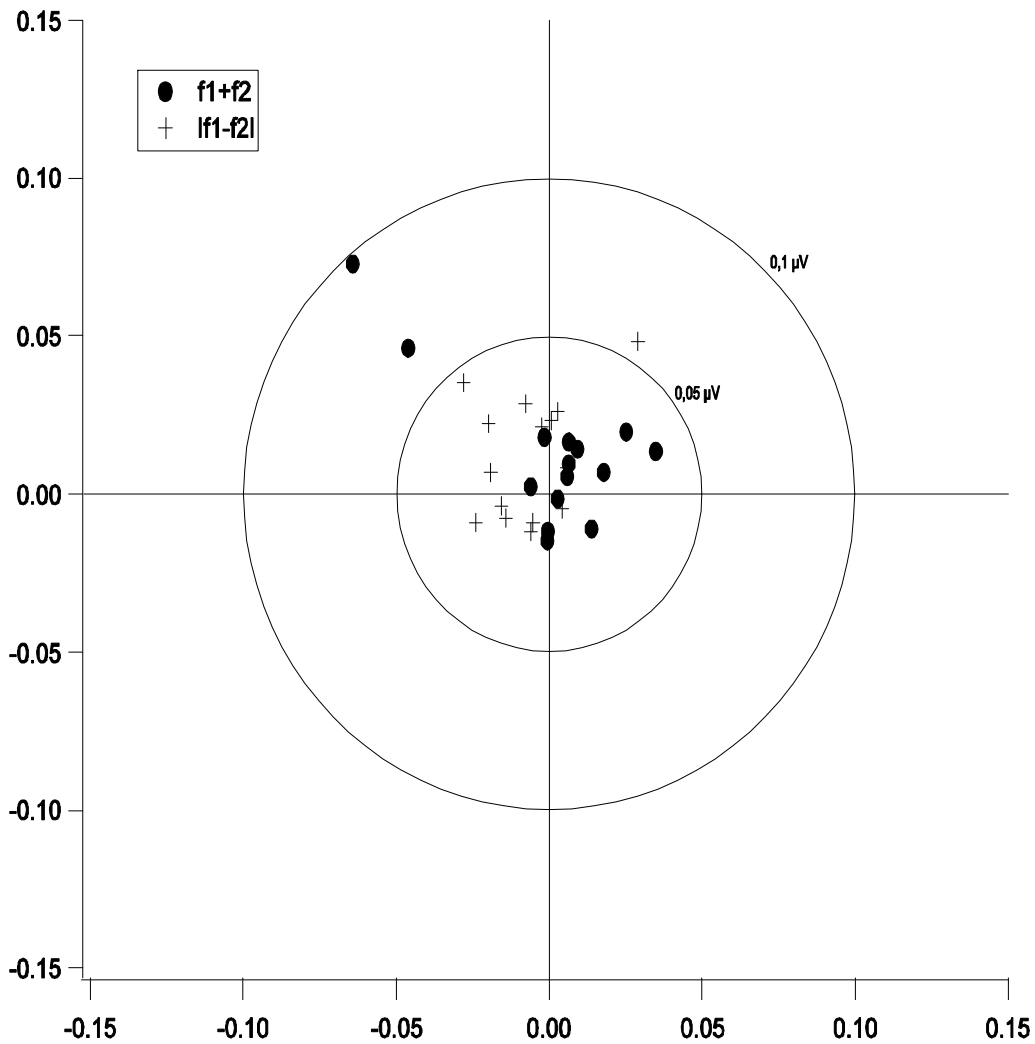


Abb. 5.10: $f_1 + f_2$ vs. $|f_1 - f_2|$ bei Karogröße 18° . Die Amplituden waren wie bei Karogröße $0,8^\circ$ beinahe identisch.

Betrachtete man zusammenfassend die Amplituden von $f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$ im Vergleich (Abb. 5.7), so wurde ersichtlich, dass sich diese lediglich bei Karogröße $0,2^\circ$ signifikant unterschieden ($p=0,047$, Post-Hoc-Test nach Bonferroni), bei Karogröße $0,8^\circ$ und Karogröße 18° jedoch keine signifikanten Unterschiede vorhanden waren.

5.3 Standard-PERG vs. Rekonstruiertes PERG

Im letzten Teil der Analyse wurden die X-, Y- und Amplitudenwerten der Reizantworten eines Standard-PERGs mit den X-, Y- und Amplitudenwerten einer rechnerischen Rekonstruktion des PERG verglichen. Diese entstand durch Addition der Reizantworten der einzelnen Komponenten, nämlich der lateralen Interaktionsantwort bei $f_1 + f_2$ plus jeweils der lokalen Helligkeitsantwort für $2f_1$ und $2f_2$ ($f_1 = f_2$).

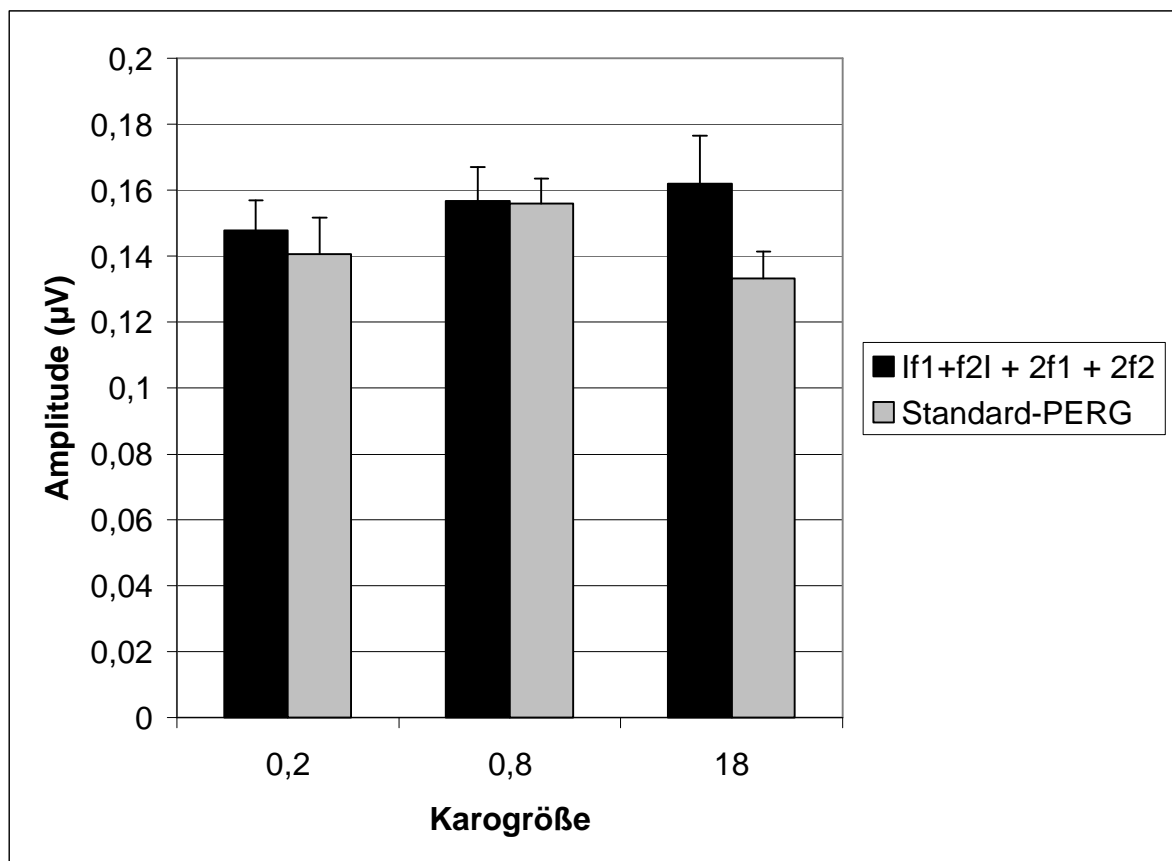


Abb. 5.11: Die Amplituden des Standard-PERGs vs. die Amplituden des rekonstruierten PERGs ($|f_1 + f_2| + 2f_1 + 2f_2$), verglichen über Karo 0,2°, 0,8° und 18°. Die ANOVA der Amplitudenwerte für die Faktoren „Karogröße“ und „Ableitung“ zeigte keine signifikanten Effekte ($p > 0,05$)

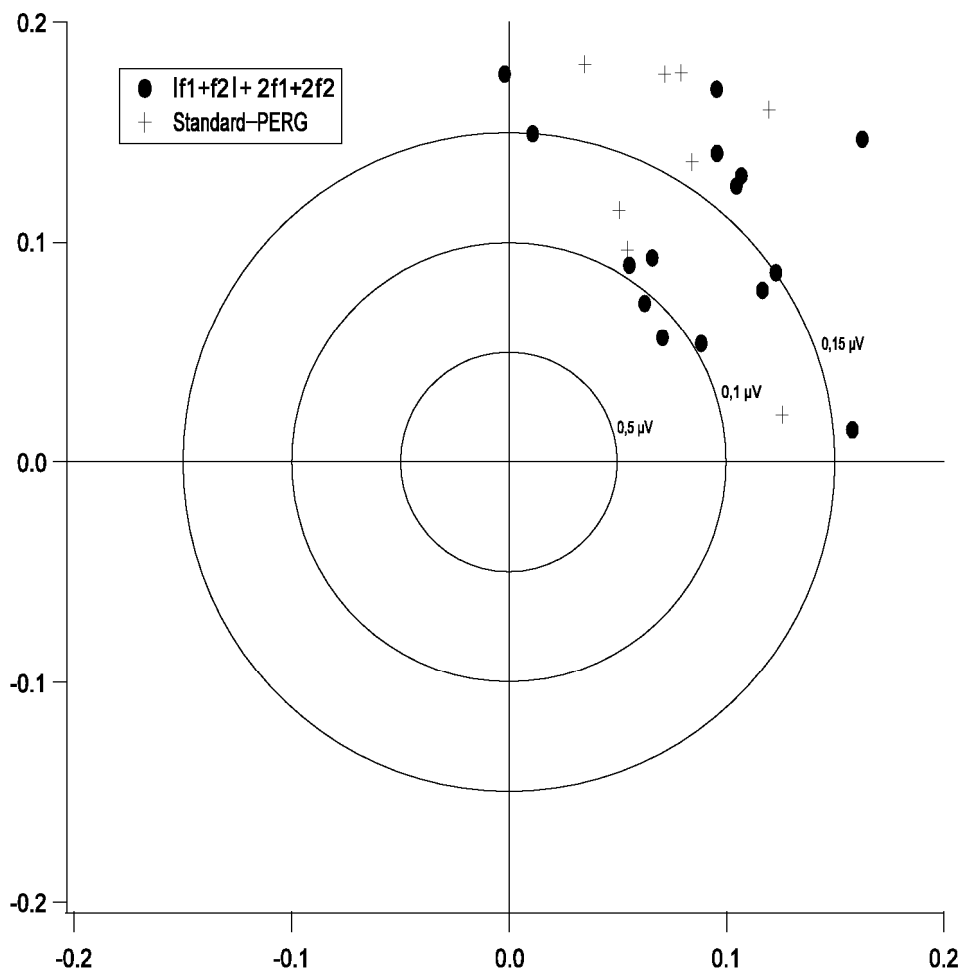


Abb. 5.12: **Standard-PERG vs. $|f_1 + f_2| + 2f_1 + 2f_2$ bei Karogr. $0,8^\circ$.** Die Punktwolken des Standard-PERG und die der addierten Mittelwerte von $|f_1 + f_2| + 2f_1 + 2f_2$ überlagerten sich. Es lagen Amplituden ähnlicher Größenordnung vor.

Bereits bei Betrachtung des Streudiagramms (Abb. 5.12) wurde ersichtlich, dass sich die Punktwolken des Standard-PERG und die der addierten Mittelwerte von $|f_1 + f_2| + 2f_1 + 2f_2$ überlagerten und somit Amplituden ähnlicher Größenordnung vorlagen. Das Balkendiagramm (Abb. 5.11) machte obendrein deutlich, dass die Mittelwerte des Standard-PERG bzw. von $|f_1 + f_2| + 2f_1 + 2f_2$ bei Karogröße $0,8^\circ$ beispielsweise beinahe identisch waren ($0,157 \mu V$ bzw. $0,156 \mu V$). Berechnete man nun X-, Y- und Amplituden-Werte für jede Karogröße statistisch, so wurde bereits aus den Tests auf Innersubjekteffekte deutlich, dass in keiner der drei ANOVAS für die Faktoren „Karogröße“ und „Ableitung“ signifikante Effekte auftraten ($p > 5\%$). Paarweise

Einzelvergleiche waren demnach obsolet, da bei keinem der Vergleiche signifikante Unterschiede bestanden. Somit war belegt, dass sich das Standard-PERG und die Summe aus $f_1 + f_2$ + $2f_1 + 2f_2$ statistisch nicht voneinander unterscheiden.

6 Diskussion

In dieser Arbeit wird eine Methode vorgestellt, mit welcher die Anteile des Muster-ERG, die durch laterale Interaktion entstanden, von den Helligkeitsantworten getrennt werden konnten.

Diese Trennung lateraler und lokaler Mechanismen im PERG stand bereits im Fokus einiger früherer Arbeiten (siehe Kap. 2.2.5.2; Drasdo *et al.*, 1987; Thompson & Drasdo, 1987; Van den Berg *et al.*, 1988; Sutter and Vaegan, 1990), jedoch auf anderem Wege. In den Studien von Drasdo *et al.* (1987), Thompson & Drasdo (1987) und Van den Berg *et al.* (1988) versuchte man die Beiträge lateraler Interaktion herauszufiltern, indem der Teil des ERG, für den lokale Mechanismen verantwortlich waren, vom Gesamt-PERG subtrahiert wurde. Sutter and Vaegan dagegen isolierten die laterale Interaktionskomponente durch den Vergleich von Muster- und Blitzantworten über eine Kernel-Analyse.

Gestützt auf den Erkenntnissen einer vorausgehenden Arbeit von Meigen *et al.* (2005; siehe Kap. 2.2.6) bedienten wir uns des liERGs, um die Komponenten des PERG zu trennen. So wurden in der vorliegenden Arbeit die benachbarten Karos des PERG-Schachbretts mit unterschiedlichen Frequenzen f_1 und f_2 moduliert (siehe Kap. 2.2.7, Kap. 3 und Kap. 4.1). Durch bestimmte Frequenzwahl bei 4 verschiedenen Ableitungen und gezielte Fourier-Analyse aller 4 Reizantworten bei $f = 5,55$ Hz (siehe Kap. 3) ergab es sich, dass diese 5,55 Hz bei Ableitung 1 und 2 den jeweils isoliert vorliegenden lateralen Interaktionsanteilen entsprachen ($f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$), bei Ableitung 3 der Kombination lateraler und lokaler Mechanismen in einem Standard-PERG ($2f_1$, $2f_2$, und $f_1 + f_2$), sowie bei Ableitung 4 der separaten Helligkeitsantwort ($2f$). Dadurch lagen alle Anteile des Muster-ERG isoliert vor und konnten analysiert werden.

6.1 Laterale und lokale Anteile des PERGs bei unterschiedlichen Karogrößen

Im ersten Abschnitt der Studie wurde die Relation von Helligkeits- und Kontrastantworten zu verschiedenen Karogrößen untersucht (siehe Kap.5.1, Abb. 5.1, Abb. 5.2).

Bevor jedoch laterale und lokale Mechanismen getrennt besprochen werden, sollte vorausgehend die Auswirkung der Karogröße des Reizmusters auf das Standard-PERG angeführt werden (siehe Abb. 5.2, 5.5).

Bach und Holder fanden heraus, dass die größte Amplitude bei einer Karogröße von ca. $0,8^\circ$ erzeugt wird (Bach & Holder, 1996, siehe Kap. 2.2.3). Fiorentini *et al.* (1981), Korth (1981), Berninger & Schuurmans (1985), Porciatti (1987) sowie Bach & Holder (1996) erarbeiteten, dass das Maximum der PERG-Amplitude im Bereich der Raumfrequenzen zwischen 0,25 und 1,23 cpd liegt (siehe Kap. 2.2.5.2). Betrachtet man nun in den vorliegenden Ergebnissen die Auswirkungen der Karogrößen auf Signifikanzen und Amplituden, so wird ersichtlich, dass bezüglich der Anzahl signifikanter Antworten keine bestimmte Raumfrequenz favorisiert werden kann, da beim Standard-PERG zwischen Karogröße $0,2^\circ$, $0,8^\circ$ und 18° keine signifikanten Unterschiede bestanden (siehe Kap. 5.1, Abb. 5.1). Jedoch korrelierte die größte Amplitude mit Karogröße $0,8^\circ$ (siehe Abb. 5.2, 5.5), womit dieser Versuch die Untersuchungen von Bach und Holder unterstützt. Während sich die Amplituden der Reizantworten bei den Karogrößen 18° und $0,8^\circ$ signifikant unterschieden, war dies bei den Karogröße $0,2^\circ$ und $0,8^\circ$ nicht der Fall (siehe Kap. 5.1). Deswegen ist zu überlegen, ob die Karogröße $0,8^\circ$ für zukünftige Ableitungen des Standard-PERG ohne Konsequenz auf die Amplituden auch durch kleinere Karogrößen ersetzbar wäre. Durch Verwendung noch kleinerer Karogrößen im Schachbrettmuster könnte in einem zukünftigen Experiment herausgefunden werden, ab welcher Karogröße die Amplitude nicht mehr linear mit der Raumfrequenz steigt (Hess & Baker, 1984). Jedoch ist zu erwarten, dass die Wahl kleinerer Karogrößen durch eine folglich erhöhte

Visusabhängigkeit zu Messfehlern führen und somit im klinischen Gebrauch erhebliche Probleme bereiten würde.

Im Hinblick auf die PERG-Anteile, für welche laterale Interaktionsmechanismen verantwortlich sind, also die Intermodulationsfrequenzen $f_1 + f_2$ bzw. $|f_1 - f_2|$, ergaben sich bereits bei der prozentualen Zusammensetzung der signifikanten Antworten deutliche Ergebnisse (siehe Kap. 5.1, Abb. 5.1): Während die Signifikanzen bei den Karogrößen 0,2 und 0,8 für beide Reize anteilmäßig sehr hoch waren, wurden bei Karogröße 18° sowohl für $f_1 + f_2$ als auch für $|f_1 - f_2|$ lediglich 50% als signifikante Antworten registriert. Auf der Suche nach der Ursache dieser Ergebnisse ist Folgendes zu diskutieren: Bei allen Ableitungen blieb die Größe der Reizfläche mit $36^\circ \times 27^\circ$ gleich (siehe Kap. 2.2.7). Eine Zunahme der Karogröße im Schachbrettmuster ergab insgesamt pro Reizfläche weniger helle und dunkle Karos mit den Frequenzen f_1 und f_2 und in der Folge weniger Hell-Dunkel-Kontraste zwischen den Karos. Bei Karogröße 18° existierten im Vergleich zu den kleineren Karogrößen pro Reizfläche bedeutend weniger Karos bzw. Hell-Dunkel-Kontraste. Als Erklärung für die vorliegenden Ergebnisse könnte nun gelten, dass die Reizfläche mit verringerter Anzahl an Hell-Dunkel-Kontrasten den verantwortlichen retinalen Zellen (siehe Kap. 2.1.4) weniger laterale Interaktion innerhalb der inneren Retina abverlangt, weswegen mit Zunahme der Karogröße die Anzahl der Kontrastantworten sinkt. Jedoch könnte die Verminderung dieser Antworten bei großen Karogrößen ebenso darin begründet liegen, dass die Reichweite der lateralen Interaktion auf retinozellulärer Ebene den limitierenden Faktor darstellt. Es wäre denkbar, dass größere Kontrastflächen weniger laterale Aktivität in der Retina provozieren, da ein Großteil der retinalen Zellen aufgrund der fehlenden Reichweite nicht an der Reizantwort teilnimmt. Beide Erklärungsversuche werden unterstützt durch die Auswertung der Amplituden der Reizantworten (siehe Abb. 5.2, Abb. 5.3, Abb. 5.4). Vor allem die bei $f_1 + f_2$ gemessenen Werte spiegeln die Auswertung der signifikanten Antworten wieder. So sanken die Werte mit zunehmender Karogröße, jedoch ebenfalls mit geringerem Abfall von Karogröße $0,2^\circ$ zu $0,8^\circ$ und einem umso stärkeren von $0,8^\circ$ zu 18° . Bei $|f_1 - f_2|$ verhielten sich die Amplituden bei den einzelnen Karogrößen ähnlich wie bei $f_1 + f_2$.

Da damit auch der Beweis für die Abhängigkeit der Kontrastkomponente bzw. des gesamten Muster-ERG von der Raumfrequenz erbracht ist, stimmt dieser Teil der Ergebnisse mit denen der Studien von Drasdo et al. und Thompson & Drasdo (1987) überein (siehe Kap. 2.2.5.2). Höhere Ortsfrequenzen haben demnach stärkere Kontrastantworten zur Folge. Jedoch waren die signifikanten lateralen Interaktionsantworten mit 46% für $f_1 + f_2$ und 53% für $|f_1 - f_2|$ (siehe Kap. 5.1) bei Karogröße 18° trotz allem vorhanden, wodurch die These einer alleinigen „retinal illumination response“ für kleine Raumfrequenzen (siehe Kap. 2.2.5.2; Drasdo *et al.*, Thompson & Drasdo, 1987; van den Berg *et al.* 1988), also einer allein durch Änderung der Leuchtdichte erzielten Reizantwort, widerlegt ist. Der Amplituden-Gipfel der Kontrastantwort wurde von Thompson und Drasdo (1987) zwischen 1 und 6 cpd erlangt. Sutter & Vaegan (1990) erreichten über eine Kernel-Analyse ein Maximum bei einer Karogröße von $0,5^\circ$. Dieses Amplitudenmaximum trat bei unserem Versuch bei einer Karogröße von $0,2^\circ$, demnach der kleinsten im Versuch verwendeten Karogröße ein (siehe Kap. 5.1, Abb. 5.2). Es ist unklar, ob die laterale Interaktion bei weiterer Verkleinerung der Karos über $0,2^\circ$ hinaus noch zu steigern ist, oder ob bei zu hoher Ortsfrequenz die Kontrastwahrnehmung der inneren Retina nicht mehr suffizient und insofern die Reizantwort beeinträchtigt wäre (Drasdo *et al.*, 1987; van den Berg & Boltjes, 1987). Demnach muss in weiteren Versuchen das Verhalten der Amplituden lateraler Interaktionsantworten bei kleineren Karogrößen getestet werden.

Zur Beurteilung der isolierten PERG-Anteile der lokalen Mechanismen bei $2f$ galt Folgendes (siehe Kap. 5.1, Abb. 5.1, Abb. 5.2, Abb. 5.6): Drasdo *et al.* (1987) nahmen an, dass eine „retinal illumination response or RIR“ bei Schachbrettmustern mit geringen Raumfrequenzen allein durch Änderung der Leuchtdichte entstünde und versuchten somit, diese „retinal illumination response“ des PERG bei Schachbrettmustern mit geringen Raumfrequenzen zu isolieren (siehe Kap. 2.2.5.2). Jedoch ergab der erste Ergebnisteil unserer Studie (siehe Kap. 5.1, Abb. 5.1, Abb. 5.2), dass die „RIR“ auch bei geringen Raumfrequenzen eine Kontrastantwort enthielt und deswegen keine reine Antwort der lokalen Mechanismen darstellte.

Dagegen gelang es über die in unserer Arbeit verwendete Methodik des liERG (siehe Kap. 2.2.6, Kap. 3), die lokale, nicht - lineare Helligkeitsantwort des PERG bei $2f$ zu

isolieren. Auch bei $2f$ ließ die karospezifische Betrachtung der signifikanten Antworten im Vergleich eine Tendenz vermuten: Während für die Karogrößen $0,8^\circ$ und 18° das Maximum an signifikanten Reizantworten von 100% erreicht wurde, waren es bei Karo $0,2^\circ$ 93 Prozent (siehe Kap. 5.1, Abb. 5.1). Die Tendenz wurde durch Amplituden-, X- und Y-Werte bestätigt, da alle 3 Werte kontinuierlich mit der Karogröße anstiegen und sich die Amplitude von $0,2^\circ$ zu 18° hochsignifikant verdoppelte (siehe Kap. 5.1, Abb. 5.2, Abb. 5.6). Demnach geht eine Abnahme der Kontrastfläche bzw. Größenzunahme der Karos mit einer verstärkten Helligkeitsantwort einher. Obwohl Drasdo *et al.* (1987) der direkte Beweis für das alleinige Entstehen von Reizantworten bei geringen Raumfrequenzen durch lokale Mechanismen nicht gelang (siehe Kap. 2.2.5.2) und unsere Studie diesen indirekten Beweis durch die Existenz signifikanter Kontrastantworten bei geringen Raumfrequenzen widerlegt (siehe Kap. 5.1, Abb. 5.1), wiesen beide Studien in dieselbe Richtung. Sowohl bei Drasdo *et al.* (1987) als auch bei unserer Studie führte eine Zunahme der Karogröße zu einer Verstärkung der nicht-linearen Helligkeitsantwort. Dieses Ergebnis erlaubt jedoch nicht die Schlussfolgerung, dass bei großen Karos nur ein Leuchtdichte-ERG erzeugt wird und die lokalen Mechanismen bei geringen Raumfrequenzen allein für die Entstehung des PERGs verantwortlich sind, wie von van den Berg (1988) postuliert. Bach *et al.* (1992) und Harrison *et al.* (1987) beschrieben bei Ganglienzellatrophie eine Abnahme des PERG sowohl bei kleinen als auch bei großen Karos (siehe Kap. 2.2.5.1), wohingegen das Blitz-ERG beinahe unverändert blieb.

Somit ist das PERG ein Indikator der Ganglienzellfunktion bei kleinen und großen Karogrößen. Es kann sehr früh Ganglienzellschäden anzeigen (Pfeiffer *et al.*, 1993) und ist deswegen ein wichtiges Hilfsmittel bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle von okulärer Hypertension, Makulopathien, Glaukom und Sehnervenkrankungen. Beim Glaukom ist die Amplitude des PERG hochsignifikant herabgesetzt (Bach *et al.*, 1989, siehe Kap. 2.2.5.1).

6.2 Die Intermodulationsfrequenzen $f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$ im Vergleich

Führt man ein laterales Interaktions-ERG durch (siehe Kap. 2.2.6), so enthält die Reizantwort unter anderem die Frequenzen $f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$. Diese Intermodulationsfrequenzen entspringen lateraler Interaktion und werden durch Nervenzellen der inneren Retina generiert, wobei retinale Ganglionzellen, Bipolarzellen, Horizontalzellen und die amakrinen Zellen zur Reizantwort beitragen können (Nelson *et al.*, 1978; Kolb *et al.*, 1981; Nelson & Kolb, 1983, 85; Stone & Schutte, 1991; Kolb & Nelson, 1993; Bloomfield, 1992). Während $f_1 + f_2$ auch Anteil am Standard-PERG hat, kann $|f_1 - f_2|$ nur im liERG gefunden werden, da es sich im PERG eliminiert ($|f_1 - f_2| = 0$, wenn $f_1 = f_2$).

Als Teil derselben Ableitung filtert man per Fourier-Analyse zwei unterschiedliche Frequenzen für $f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$, wobei die Größenordnung der beiden Frequenzen vollkommen unterschiedlich ist und jeweils von der Wahl der Grundfrequenzen f_1 und f_2 abhängt. In der von Meigen *et al.* (2005) durchgeführten Studie entstand durch die Subtraktion der Grundfrequenzen eine derartig kleine Intermodulationsfrequenz $|f_1 - f_2|$ (1,7 Hz), dass sie weitgehend im Rauschen verschwand und ihr Vorhandensein als manifeste Teilantwort des liERG sogar in Frage gestellt werden musste. Deshalb wurde nun in einem fortsetzenden Teilversuch der direkte Vergleich der beiden Intermodulationsfrequenzen $f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$ angestrebt. Zu diesem Zweck wurde für jede der beiden Intermodulationsfrequenzen eine eigene Ableitung durchgeführt. Durch gezielte Wahl der Grundfrequenzen f_1 und f_2 gelang es, dass beide Intermodulationsfrequenzen 5,55 Hz ergaben: Für $f_1 + f_2$ waren $f_1 = 3,33$ Hz bzw. $f_2 = 2,22$ Hz und für $|f_1 - f_2|$ waren $f_1 = 16,66$ Hz bzw. $f_2 = 11,11$ Hz. Durch diese Wahl der Grundfrequenzen war ein direkter Vergleich der Intermodulationsfrequenzen $f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$ bei derselben Frequenz 5,55 Hz im Spiegel der verwendeten Karogrößen möglich.

Im Hinblick auf signifikante Antworten nach Reizdarbietung erbrachte der direkte Vergleich beider Frequenzen mehr Anteile für $f_1 + f_2$ bei den Karogrößen $0,2^\circ$ und $0,8^\circ$, dagegen mehr für $|f_1 - f_2|$ bei Karogröße 18° (siehe Abb. 5.1, Kap. 5.1). Betrachtet man die Amplituden, so fällt auf, dass hinsichtlich der Mittelwerte die

Intermodulationsfrequenz $f_1 + f_2$ höhere Anteile besaß als $/f_1 - f_2/$ (siehe Abb. 5.7, Kap. 5.2). Jedoch unterschieden sich die Werte lediglich bei Karogröße $0,2^\circ$ statistisch signifikant (siehe Abb. 5.8, Kap. 5.2), während bei Karogröße $0,8^\circ$ und 18° keine signifikanten Unterschiede auftraten (siehe Abb. 5.9, 5.10, Kap. 5.2). Sowohl der Anteil der signifikanten Antworten als auch der Amplitudenvergleich machen deutlich, dass $f_1 + f_2$ zwar bei Karogröße $0,2^\circ$ die signifikantere Intermodulationsfrequenz darstellt, $/f_1 - f_2/$ jedoch beim Verwenden größerer Karos ebenbürtig zu werden scheint. Diese Ergebnisse sprechen für die Existenz der liERG-Teilantwort $/f_1 - f_2/$ und somit ist anzunehmen, dass diese Form der lateralen Interaktion in der Retina stattfindet.

Leider ist der neuronale Ursprung der liERG-Komponenten $f_1 + f_2$ und $/f_1 - f_2/$ noch nicht vollständig geklärt, da neben den Ganglienzellen ähnliche Verschaltungsmechanismen bei Bipolarzellen, amakrinen Zellen und Horizontalzellen gefunden wurden (Nelson *et al.*, 1978; Kolb *et al.*, 1981; Nelson & Kolb, 1983, 85; Stone & Schutte, 1991; Kolb & Nelson, 1993; Bloomfield, 1992). Weitere Untersuchungen über die zellulären Quellen der Ableitungen könnten helfen, die Entstehung der einzelnen Komponenten besser zu verstehen. Ebenso muss der diagnostische Stellenwert von $f_1 + f_2$ und $/f_1 - f_2/$ bei der Diagnose von Retinopathien wie dem Glaukom erhoben werden. In zukünftigen klinischen Studien sollten pathologische Veränderungen dieser liERG-Komponenten im Vergleich mit entsprechenden PERG oder ERG-Antworten untersucht werden.

6.3 Die Konstruktion des PERG

Nachdem die Einzelkomponenten des PERG und des liERG nach deren gesonderter Ableitung getrennt und statistisch untersucht worden sind, stellt sich die Frage, wie sich die Reizantwort des PERG quantitativ aus lateralen und lokalen Anteilen zusammensetzen könnte.

Bereits 1990 stellten Sutter und Vaegan fest, dass sowohl nicht-lineare Anteile der lokalen Lichtantwort des Reizes als auch nicht-lineare Komponenten der lateralen Interaktion zur Reizantwort des PERG beitragen (siehe Kap. 2.2.5.2, Sutter & Vaegan 1990). Inwieweit diese Reizantwort jedoch quantitativ durch die Einzelkomponenten konstruiert werden kann, blieb ungeklärt. Basierend auf den bisher untersuchten

Messdaten gilt es somit als Hauptintention und Abschluss der vorliegenden Arbeit, die Reizantwort der PERG zu rekonstruieren.

Ausgangspunkt dieser Rekonstruktion sind folgende Überlegungen (siehe Kap. 3): Bei der Ableitung des PERG wurden zwei identische Frequenzen f_1 und f_2 verwendet. Deswegen löschten sich die lineare Helligkeitsantwort bei f_1 und f_2 und die laterale Interaktionsantwort bei $|f_1 - f_2|$ durch simultan antagonistischen Kurvenverlauf (f_1 und f_2) bzw. durch Subtraktion ($f_1 - f_2$) aus. Es verblieben die nicht-lineare Helligkeitsantwort bei $2f$, sowie die nicht-lineare Kontrastantwort bei $f_1 + f_2$. Das PERG müsste sich also theoretisch aus den nichtlinearen Helligkeitsantworten bei $2f_1$ und $2f_2$ ($f_1 = f_2$), sowie der lateralen Interaktionsantwort bei $f_1 + f_2$ zusammensetzen.

Dementsprechend wurden die X - und Y -Werte der lateralen Interaktionsantwort bei $f_1 + f_2$ und die der nicht-linearen Helligkeitsantworten bei $2f_1$ und $2f_2$ addiert und überprüft, ob sich die ergebenden Amplituden statistisch signifikant und im Streudiagramm sichtbar von den Amplituden der gesamten Reizantwort des PERGs unterschieden. Wenn eine Rekonstruktion PERGs auf die beschriebene Weise möglich wäre, dürften beim statistischen Vergleich keine signifikanten Unterschiede auftreten.

Vor allem der Amplitudenvergleich gab aussagekräftige Resultate (siehe Kap. 5.3, Abb. 5.11, Abb. 5.12). So waren in der ANOVA aus statistischer Hinsicht überhaupt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Amplituden des Gesamt- PERG und den aus den Teilkomponenten konstruierten Amplituden errechenbar. Die beinahe identischen Amplituden bei Karogröße $0,8^\circ$ unterstützten die Hypothese, dass ein PERG sich aus der lateralen Komponente bei $f_1 + f_2$ und den addierten lokalen Komponenten bei $2f_1$ und $2f_2$ konstruiere, zumal Karogröße $0,8^\circ$ als Optimum für die Ableitung des PERG gilt (Bach, Holder, 1996).

Es konnte somit der Beweis geliefert werden, dass sich das PERG aus den nichtlinearen Helligkeitsantworten bei $2f_1$ und $2f_2$, sowie der lateralen Interaktionsantwort bei $f_1 + f_2$ zusammensetzt.

7 Zusammenfassung

Das Muster-ERG (PERG) stellt ein nicht invasives, elektrophysiologisches Messverfahren dar, welches dazu verwendet wird, elektrische Potentiale der Zellen der inneren Retina abzuleiten. Es gilt als Standardmethode, um den Funktionszustand der retinalen Ganglienzellen zu testen. Jedoch tragen im PERG neben diesen Ganglienzellen, welche zu den Komponenten lateraler Interaktion in der Retina zählen, auch lokale Mechanismen zur Entstehung der Reizantwort bei. Im Gegensatz dazu gelingt es mit Hilfe des lateralen Interaktions – ERGs (liERG), laterale Mechanismen der inneren Retina separat zu untersuchen. Der Unterschied zwischen PERG und liERG besteht darin, dass bei letzterem zwei unterschiedliche Frequenzen f_1 und f_2 für benachbarte Karos der Schachbrettmusterdarbietung verwendet werden. Im Fourier-Spektrum finden sich lineare Reizantworten bei f_1 , f_2 und nicht-lineare Komponenten bei $2f_1$ und $2f_2$, sowie bei den Intermodulationsfrequenzen $f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$, welche durch laterale Mechanismen entstehen. Da im PERG das Reizmuster durch zwei gleich große Frequenzen f_1 und f_2 moduliert wird, eliminieren sich die Reizantworten bei f_1 und f_2 durch simultan antagonistischen Wellenverlauf ebenso wie bei $|f_1 - f_2|$ durch Subtraktion. Somit müsste sich die Reizantwort in diesem Fall aus den nicht-linearen Anteilen bei $2f_1$ und $2f_2$ sowie der Intermodulationsfrequenz $f_1 + f_2$ zusammensetzen.

In der vorliegenden Arbeit sollten mit Hilfe des liERGs eben diese lokalen und lateralen Anteile des PERG getrennt werden, um sie untersuchen zu können und dadurch mehr Aufschluss über die Zusammensetzung und Entstehung des PERGs zu gewinnen. Letztendlich sollte anhand der erhobenen Daten und Erkenntnisse eine rechnerische Synthese des PERGs aus seinen Komponenten durchgeführt werden.

Zu diesem Zweck wurden an 15 normalsichtigen Versuchspersonen drei liERGs und ein Standard-PERG abgeleitet. Alle Ableitungen wurden durch Fourier-Analyse auf die Reizantwort bei der Frequenz 5,55 Hz untersucht. Somit konnten durch die liERGs die Intermodulationsfrequenzen $f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$, sowie die nicht-lineare lokale Antwort $2f$ getrennt werden, während das PERG als Referenz diente.

Die isolierten Komponenten des Muster-ERGs wurden statistisch für die drei Karogrößen $0,2^\circ$, $0,8^\circ$ und 18° untersucht.

Es stellte sich heraus, dass beim Standard-PERG für keine der drei Karogrößen statistisch signifikante Unterschiede existierten, wobei die Reizantwort bei Karogröße $0,8^\circ$ die größte Amplitude beinhaltete. Die lateralen Komponenten von $f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$ erzielten umso signifikantere Antworten und größere Amplituden, je kleiner die Karos waren, wohingegen sich die Helligkeitsantwort bei $2f$ gegensätzlich verhielt.

Daraufhin wurden die beiden Intermodulationsfrequenzen über die verschiedenen Karogrößen hinweg miteinander verglichen, wobei sich zeigte, dass $f_1 + f_2$ bei Karogröße $0,2^\circ$ und $0,8^\circ$ höhere Amplituden evozierte als $|f_1 - f_2|$, während bei Karogröße 18° keine signifikanten Unterschiede zwischen den Antworten beider Frequenzen vorlagen.

Im letzten Abschnitt der Arbeit wurde bestätigt, dass es möglich ist, die PERG-Amplitude rechnerisch zu synthetisieren, indem man die laterale Komponente von $f_1 + f_2$ mit den lokalen Komponenten bei $2f_1$ und $2f_2$ ($f_1 = f_2$) addierte. Es ergab sich, dass errechnete und tatsächliche Amplitude keine signifikanten Unterschiede aufwiesen und für Karogröße $0,8^\circ$ sogar beinahe identisch waren.

Somit war es gelungen, laterale und lokale Komponenten des PERGs durch die Ableitung von liERGs zu trennen, anhand dieser Komponenten ein rechnerisch rekonstruiertes PERG zu erstellen und abschließend dieses synthetisierte PERG mit einem vorher abgeleiteten Standard-PERG zu vergleichen. Die Ergebnisse bestätigten die Annahme über die Zusammensetzung des PERGs aus der nicht-linearen Helligkeitsantwort bei $2f_1$ und $2f_2$, sowie der lateralen Interaktionsantwort bei $f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$. Somit wurde ein Beitrag zum besserem Verständnis eines Messverfahrens geleistet, welches in der klinischen Diagnostik retinaler Erkrankungen wie dem Glaukom nicht mehr wegzudenken ist. Leider ist der genaue neuronale Ursprung der einzelnen Komponenten des PERGs noch nicht vollständig geklärt. Weitere Untersuchungen über die zellulären Quellen der Ableitungen könnten helfen, die Entstehung der einzelnen Komponenten besser zu verstehen. Ebenso muss der diagnostische Stellenwert von $f_1 + f_2$ und $|f_1 - f_2|$ bei der Diagnose von Neuropathien wie dem Glaukom erhoben werden. In zukünftigen klinischen Studien sollten deswegen pathologische Veränderungen dieser liERG-Komponenten im Vergleich mit entsprechenden PERG oder ERG-Antworten untersucht werden.

Literaturverzeichnis

- Ammermüller, J., and H. Kolb (1995) The organization of the turtle inner retina I. The organization of on- and off-center pathways. *J. Comp. Neurol.* 358, 1-34.
- Arden, G.B. & Vaegan (1983). Electroretinograms evoked in man by local uniform or patterned stimulation. *Journal of physiology*, 341, 85-104.
- Arden, G.B., Vaegan & Hogg, C.R. (1982). Clinical and experimental evidence that the pattern electroretinogram (PERG) is generated in more proximal retinal layers than the focal electroretinogram (FERG). *Annals of the New York Academy of Sciences*, 388, 580-607.
- Bach, M., Speidel-Fiaux, A. (1989). Pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension. *Doc ophthalmol*, 73, 173-181.
- Bach, M., Gerling, J. & Geiger, K. (1992). Optic atrophy reduces the pattern-electroretinogram for both fine and coarse stimulus patterns. *Clin Vision Sci*, 7, 327-333.
- Bach, M., Hawlina, M., Holder, G.E., Marmor, M.F., Meigen, T., Vaegan & Miyake, Y. (2000). Standard for pattern electroretinography. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. *Doc Ophthalmol*, 101, 11-18.
- Bach, M. & Holder, G.E. (1996). Check size tuning of the pattern electroretinogram: a reappraisal. *Doc Ophthalmol*, 92, 193-202.
- Bach, M. & Meigen, T. (1999). Do's and don'ts in Fourier analysis of steady state potentials. *Doc Ophthalmol*, 99, 69-82.
- Baitch, L.W. & Levi, D.M. (1988). Evidence for nonlinear binocular interactions in human visual cortex. *Vision Res*, 28, 1139-1143.
- Baker, C.L., J. & Hess, R.F. (1984). Linear and nonlinear components of human electroretinogram. *J Neurophysiol*, 51, 952-967.

- Baker, C.L., J., Hess, R.R., Olsen, B.T. & Zrenner, E. (1988). Current source density analysis of linear and non-linear components of the primate electroretinogram. *J Physiol*, 407, 155-176.
- van den Berg, T.J., Boltjes, B. & Spekreijse, H. (1988). Pattern electroretinogram can be more than the sum of local luminance responses. *Doc Ophthalmol*, 69, 307-314.
- Berninger, T. & Schuurmans, R.P. (1985). Spatial tuning of the pattern ERG across temporal frequency. *Doc Ophthalmol*, 61, 17-25.
- Blondeau, P., Lamarche, J., Lafond, G. & Brunette, J.R. (1987). Pattern electroretinogram and optic nerve section in pigeons. *Curr Eye Res*, 6, 747-756.
- Bloomfield, S.A. (1992). Relationship between receptive and dendritic field size of amacrine cells in the rabbit retina. *J Neurophysiol*, 68, 711-725.
- Bobak, P., Bodis-Wollner, I., Harnois, C., Maffei, L., Mylin, L., Podos, S. and Thornton, J. (1983). Pattern electroretinograms and visual-evoked potentials in glaucoma and multiple sclerosis. *Am. J. Ophthalmol.*, 96, 72-83.
- Bobak, P. & Derlacki, D. (1990). Nonlinear intermodulation components in the flicker and pattern ERG [ARVO Abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 31, S393. Abstract nr 1933.
- Boycott, B. B. and Wassle, H. (1991) Morphological classification of bipolar cells of the primate retina. *Eur. J. Neurosci.* 3, 1069-1088.
- Brannan, J.R., Bodis-Wollner, I. & Storch, R.L. (1992). Evidence for two distinct nonlinear components in the human pattern ERG. *Vision Res*, 32, 11-17.
- Burns, S.A., Elsner, A.E. & Kreitz, M.R. (1992). Analysis of nonlinearities in the flicker ERG. *Optom Vis Sci*, 69, 95-105.
- Chang, Y., Burns, S. & Kreitz, M. (1993). Red-green flicker photometry and nonlinearities in the flicker electroretinogram. *J Opt Soc Am A.*, 1413-1422.

- Dawson, W.W., Trick, G.L., Litzkow C.A. (1979). Improved electrode for electroretinography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 18, 988-991.
- Dawson, W.W., Maida, T.M. & Rubin, M.L. (1982), Human pattern evoked retinal responses are altered by optic atrophy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 22, 796-803.
- Drasdo, N., Thompson, D.A., Thompson, C.M. & Edwards, L. (1987). Complementary components and local variations of the pattern electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 28, 158-162.
- Famiglietti, E. V., Jr. & Kolb, H. (1975). A bistratified amacrine cell and synaptic circuitry in the inner plexiform layer of the retina. *Brain Research* 84, 293-300.
- Fiorentini, A., Maffei, L., Pirchio, M., Spinelli, D. & Porciatti, V. (1981). The ERG in response to alternating gratings in patients with diseases of the peripheral visual pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 21, 490-493.
- Gouras P. (1984). Color Vision. *Prog. Ret. Res.*, 3, 227-261.
- Groneberg, A. & Teping, C. (1980). Topodiagnostik von Sehstörungen durch Ableitung retinaler und kortikaler Antworten auf Umkehr-Kontrastmuster. *Ber. Dt. Ophthalmol. Ges.*, 77, 409-415.
- Hargrave, P.A. & McDowell J.H. (1992). Rhodopsin and phototransduction. *Internat. Rev. Cytol.*, 173 B, 49-137.
- Harrison, J.M., O'Connor, P.S., Young, R.S., Kincaid, M. & Bentley, R. (1987). The pattern ERG in man following surgical resection of the optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 28, 492-499.
- Heine, M. (2000). Ableitung des Muster-Elektroretinogramms an Normalpersonen bei Halbfeldreizung: Die Abhängigkeit der Halbfeld-Differenzen von naso-temporalen Asymetrien und verschiedenen Fixationssituationen. *Doktorarbeit aus der elektrophysiologischen Abteilung der Augenklinik und Poliklinik der Universität Würzburg.*

- Hess, R.F. & Baker, C.L., J. (1984). Human pattern-evoked electroretinogram. *J Neurophysiol*, 51, 939-951.
- Hollander, H., Bisti, S., Maffei, L. & Hebel, R. (1984). Electroretinographic responses and retrograde changes of retinal morphology after intracranial optic nerve section. A quantitative analysis in the cat. *Expl Brain Res.*, 55, 483-493.
- Holder, G.E. (1987). Significance of abnormal pattern electroretinography in anterior visual pathway dysfunction. *Br J Ophthalmol*, 71, 166-171.
- Holder, G.E. (1997). The pattern electroretinogram in anterior visual pathway dysfunction and its relationship to the pattern visual evoked potential: a personal clinical review of 743 eyes. *Eye*, 11 (Pt 6), 924-934.
- Holder, G. E. (2001a). The pattern electroretinogram. In G. Fishman, D. Birch, G. Holder & M. Brigell, eds., *Ophthalmology Monograph 2: Electrophysiological Testing in Disorders of the Retina, Optic Nerve, and Visual Pathway*. 2nd ed. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology, San Francisco.
- Holder, G.E. (2001b). Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog Retin Eye Res*, 20, 531-561.
- Holder, G.E., Brigell, M.G., Hawlina, M., Meigen T., Vaegan, Bach M. (2007). ISCEV Standard for Clinical Pattern Electroretinography – 2007 update. *Doc Ophthalmol*, 114, 111-116
- Hood, D.C., Birch, D.G. (1997). Assessing abnormal rod photoreceptor activity with the a-wave of the electroretinogram: applications and methods. *Doc Ophthalmol*, 92, 253-267.
- Hood, D.C. (2000). Assessing Retinal Function with the Multifocal Technique. *Progress in Retinal and Eye Research*, 19, 607-646.
- Hopkins, J.M. and Boycott, B.B. (1995). Synapses between cones and diffuse bipolar cells of a primate retina. *J. Neurocytol.* 24, 680-694.

- Kolb, H., Nelson, R. & Mariani, A. (1981). Amacrine cells, bipolar cells and ganglion cells of the cat retina: a golgi study. *Vision Res*, 21, 1081-1114.
- Kolb, H., Linberg, K. A. & Fisher, S. K. (1992). Neurons of the human retina: A golgi study. *Journal of Comp. Neur.*, 31, 147-187.
- Kolb, H. & Nelson, R. (1993). OFF-alpha and OFF-beta ganglion cells in cat retina: II. Neural circuitry as revealed by electron microscopy of HRP stains. *J Comp Neurol*, 329, 85-110.
- Kolb, H., Fernandez, E., Schouten, J., Ahnelt, P., Linberg, K.A. and Fisher, S.K. (1994) Are there three types of horizontal cell in the human retina? *J. Comp. Neurol.* 343, 370-386
- Korth, M. (1981). Human fast retinal potentials and the spatial properties of a visual stimulus. *Vision Res*, 21, 627-630.
- Maffei, L. & Fiorentini, A. (1981). Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. *Science*, 211, 953-955.
- Maffei, L., Fiorentini, A., Bisti, S. & Hollander, H. (1985). Pattern ERG in the monkey after section of the optic nerve. *Exp. Brain. Res.*, 59, 423-425.
- Marmor, M.F., Holder, G.E., Seeliger, M.W., Yamamoto, S. (2004). Standard for clinical electroretinography (2004 update). *Doc Ophtalmol*, 108, 107-114.
- Meigen, Th., Prüfer R., Reime S., Friedrich A. (2005). Contributions from lateral interaction mechanisms to the human ERG can be studied with a two-frequency method. *Vision Res*, 45, 2847-2916.
- Nelson, R., Famiglietti, E.V., J. & Kolb, H. (1978). Intracellular staining reveals different levels of stratification for on- and off-center ganglion cells in cat retina. *J Neurophysiol.* 41, 472-483.

- Nelson, R. & Kolb, H. (1983). Synaptic patterns and response properties of bipolar and ganglion cells in the cat retina. *Vision Res*, 23, 1183-1195.
- Nelson, R. & Kolb, H. (1985). A17: a broad-field amacrine cell in the rod system of the cat retina. *J Neurophysiol*, 54, 592-614.
- Nesher, R. & Trick, G.L. (1991). The pattern electroretinogram in retinal and optic nerve disease. A quantitative comparison of the pattern of visual dysfunction. *Doc Ophthalmol*, 77, 225-235.
- Newman, E.A. (1989). Electrophysiology of retinal glial cells. *Prog. Ret. Res.*, 8, 153-172.
- Pabst, N., Bopp, M. & Schnaudigel, O.E. (1985). The pattern evoked electroretinogram associated with elevated intraocular pressure. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 222, 34-37.
- Pfeiffer, N., Tillmon, B., Bach, M. (1993). Predictive value of the pattern-electroretinogram in high-risk ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34, 1710-1715.
- Porciatti, V., Francesconi, W. & Bagnoli, P. (1985). The Pidgeon pattern electroretinogram is not affected by massive loss of cell bodies in the ganglion layer induced by chronic section of the optic nerve. *Doc Ophthalmol*, 61, 41-47.
- Porciatti, V. (1987). Non-linearities in the focal ERG evoked by pattern and uniform – field stimulation. Their variation in retinal and optic nerve dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 28, 1306-1313.
- Regan, D. & Regan, M.P. (1988). Objective evidence for phase-independent spatial frequency analysis in the human visual pathway. *Vision Res*, 28, 187-191.
- Riemslag, F.C., Ringo, J.L., Spekreijse, H. & Verduyn Lunel, H.F. (1985). The luminance origin of the pattern electroretinogram in man. *J Physiol*, 363, 191-209.

- Shapley, R.M. & Victor, J.D. (1978). The effect of contrast on the transfer properties of cat retinal ganglion cells. *J Physiol*, 285, 275-298.
- Shapley R, Perry VH (1986). Cat and monkey retinal ganglion cells and their visual functional roles. *Trends in Neurosciences* 9: 229–235
- Sieving, P.A. & Steinberg, R.H. (1987). Proximal retinal contribution to the intraretinal 8-Hz pattern ERG of cat. *J Neurophysiol*, 57, 104-120.
- Speckreijse, H., Estévez, O. & van der Tweel, L.H. (1973). Luminance responses to pattern reversal. *Doc Ophthalmol proc Ser (Xth Symposium ISCERG)*, 2, 205-211.
- Stone, S. & Schutte, M. (1991). Physiological and morphological properties of off- and on-center bipolar cells in the *Xenopus* retina: effects of glycine and GABA. *Vis Neurosci*, 7, 363-376.
- Sutter, E.E. & Vaegan (1990). Lateral interaction component and local luminance nonlinearities in the human pattern reversal ERG. *Vision Res*, 30, 659-671.
- Sutter, E.E. & Tran D. (1992). The field topography of ERG components in man – I. The photopic luminance response. *Vision Res*, 32, 433-446
- Thompson, D.A. & Drasdo, N. (1987). Computation of the luminance and pattern components of the bar pattern electroretinogram. *Doc Ophthalmol*, 66, 233-244.
- Thompson, D.A. & Drasdo, N. (1987). An improved method for using the DTL fibre in electroretinography. *Ophtal Physiol Opt*, 7, 315-319.
- Tian, N., Slaughter, M.M. (1995). Correlation of dynamic responses in the On bipolar neuron and the b-wave of the electroretinogram. *Vision Res*, 35, 1359-1364.
- Victor, J.D. & Mast, J. (1991). A new statistic for steady-state evoked potentials. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 78, 378-388.

- Wanger, P. and Persson, H.E. (1983). Pattern-reversal electroretinograms in unilateral glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 24, 749-753.
- Werblin, F. (1991) Synaptic connections, receptive fields, and patterns of activity in the tiger salamander retina. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 32, 459-483.
- Yau, K.-W. (1994). Phototransduction mechanisms in retinal rods and cones. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 35, 9-32.

Abbildungsverzeichnis

2.1 Die Retina: Stratum pigmentosum und nervosum (www.webvision.med.utah.edu, Part I: Simple Anatomy of the retina)	3
2.2 Kurvenverlauf (links) und Frequenzspektrum (rechts) der Fourieranalyse eines M-ERGs bei transienter Reizung	11
2.3 Kurvenverlauf (links) und Frequenzspektrum (rechts) der Fourieranalyse eines M-ERGs bei steady state – Reizung	12
2.4 Fourier-Analyse (Bach & Meigen, 1999)	13
2.5 Polardiagramm	14
2.6 Fourier-Komponenten des liERG	19
2.7 vier Bilder als Grundbausteine der Reizmuster	20
2.8 Beispiel für die Sequenz eines Reizmusters	20
2.9 Beispielreiz für ein PERG	21
4.1 Schematische Darstellung der Versuchsanordnung (Heine, 2000)	26
4.2 Die DTL-Fadenelektrode (Heine, 2000, modifiziert durch Käser, 2007)	27
4.3 Elektrodenbelegung der Verstärkerkanäle	30
5.1 Signifikante Antworten Karübergreifend	33
5.2 Karübergreifender Amplitudenvergleich der einzelnen Ableitungen	34
5.3 $f_1 + f_2$ im karübergreifenden Vergleich	35
5.4 $ f_1 - f_2 $ im karübergreifenden Vergleich	36
5.5 Standard-PERG im karübergreifenden Vergleich	37
5.6 $2f$ im karübergreifenden Vergleich	39
5.7 $f_1 + f_2$ vs. $ f_1 - f_2 $ im karübergreifenden Amplitudenvergleich	40
5.8 $f_1 + f_2$ vs. $ f_1 - f_2 $ bei Karogröße $0,2^\circ$	41
5.9 $f_1 + f_2$ vs. $ f_1 - f_2 $ bei Karogröße $0,8^\circ$	42
5.10 $f_1 + f_2$ vs. $ f_1 - f_2 $ bei Karogröße 18°	43
5.11 Amplituden des Standard-PERG vs. rekonstruiertes PERG	44
5.12 Standard-PERG vs. $(f_1 + f_2) + 2f_1 + 2f_2$ bei Karogr. $0,8^\circ$	45

Danksagung

Herrn Dr. rer.nat, Priv.-Doz., Dipl.-Phys., AR Thomas Meigen danke ich für die Überlassung des Themas sowie insbesondere für die intensive und gewissenhafte Betreuung der gesamten Arbeit.

Für die Übernahme des Koreferates möchte ich mich bei Professor Dr. Dipl. Psych. Andreas Warnke bedanken.

Frau Anneliese Friedrich erlernte mir die Technik des Elektrodeneinlegens, wofür ich mich ebenfalls herzlich bedanken möchte.

Großer Dank gilt meiner Familie und vor allem meinen Eltern, die mir meinen bisherigen Werdegang durch Förderung in jeglicher Hinsicht ermöglicht haben.

Herrn Sven Alef danke ich für die Einführung in die Grundlagen der Statistik.

Schließlich danke ich allen Versuchspersonen, die sich für die Messungen zur Verfügung gestellt haben.

Lebenslauf

- Name, Vornamen: Käser, Emanuel, Sebastian, Michael
Wohnort Poppenstr. 1, 85049 Ingolstadt
Geboren am: 23.11.1980 in Regensburg
Eltern: Peter Käser, Richter
Amalia Hartung-Käser, Lehrerin
Geschwister: Isabel Käser, Rafael Käser, Marisa Käser
- Schulbildung:
1987 – 1991: Grundschule in Wilting, Landkreis Cham
1991 – 2000: Albertus- Magnus- Gymnasium in Regensburg
- Zivildienst:
2000-2001: Fa. Retex, Integrationsfirma für psychisch Kranke in Regensburg
- Hochschulbildung:
2001 - 2006: Studium an der Julius- Maximilians- Universität in Würzburg
Dezember 2006: Zahnärztliche Prüfung
- Berufsausbildung:
Januar 2007-Mai 2007: Vorbereitungsassistent in der Praxis Dr. Gressmann & Partner in Neudrossenfeld
Seit Juni 2007: Vorbereitungsassistent in der Praxis Dr. Dr. Weisser in Ingolstadt

Ingolstadt, den 12. August 2007

Emanuel Käser