

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Julius-Maximilians-Universität
zu Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. F. Grehn

**Optimierung der Reizmuster zur
Bestimmung des kortikalen
Aktivitätsbeginns bei multifokal evozierten
Potenzialen (mfVEP)**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt durch

Jan Darius Unterlauff

Würzburg, den 20. April 2008

Referent: PD Dr. rer. nat. Th. Meigen
Koreferent: Prof. Dr. med. A. Warnke
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 11. April 2008

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	3
2.1	Das Sehsystem des Menschen	3
2.1.1	Die Phototransduktion	4
2.1.2	Die Photorezeptoren	5
2.1.3	Signalverarbeitung in der Netzhaut	5
2.2	Aufbau und Funktion der Sehbahn	6
2.2.1	Der weitere Weg des Lichtreizes	6
2.2.2	Die primäre Sehrinde	7
2.2.3	Die funktionelle Ordnung der Sehrinde	7
2.3	Methoden der Elektrophysiologie	9
2.3.1	Das Elektroretinogramm (ERG)	9
2.3.2	Das multifokale ERG (mfERG)	9
2.3.3	Visuell evozierte Potenziale (VEP)	9
2.3.4	Das multifokale VEP	12
2.4	Theoretische Grundlagen zum mfVEP	13
2.4.1	Aufbau des Reizmusters	13
2.4.2	Reizparameter der VEP-Messung	14
2.5	Beeinflussung der abgeleiteten Potenziale	15
2.6	Die binäre m-Sequenz-Technik	16
2.7	Berechnung der einzelnen Kerne	17
2.7.1	Der erste Kern	17
2.7.2	Der zweite Kern	18
2.8	Die frühe Latenz	22
2.9	Root-mean-square und Signal-Rausch-Verhältnis	24
2.9.1	1D- und 2D-Laplacian-Ableitung	25
3	Methoden	28
3.1	Die vier Reizmuster	28

3.2	Die Versuchspersonen	30
3.2.1	Testung des VERIS©-Systems	31
3.3	Das Hauptexperiment	32
3.3.1	Messsystem und Messelektroden	33
3.3.2	Ausgleich der Messzeit	35
3.3.3	Durchführung des Experiments	35
3.3.4	Die errechneten Kanäle	35
3.4	Die Auswertung der Daten	36
3.4.1	ANOVA und post-hoc Test	37
4	Ergebnisse	39
4.1	Ergebnisse des Hauptversuchs	39
4.1.1	Ergebnisse des ersten Kerns	39
4.1.2	Ergebnisse des ersten Abschnitts des zweiten Kerns	42
4.1.3	Ergebnisse des zweiten Abschnitts des zweiten Kerns	44
4.1.4	Analyse der frühen Latenzen	46
4.2	Statistische Auswertung	49
4.2.1	Ergebnisse der ANOVA	49
4.2.2	Ergebnisse der post-hoc Tests	50
5	Diskussion	51
5.1	Grundlagen der Studie	51
5.2	Diskussion der Messergebnisse	52
5.2.1	Die Amplituden in den einzelnen Kernen	52
5.2.2	Die frühen Latenzen in den einzelnen Kernen	53
5.2.3	Die Latenzen in den einzelnen Kernen	55
5.2.4	Die Elektrodenpositionen	55
5.2.5	Die Reizmuster	56
5.3	Fehlerquellen	58
5.4	Schlussfolgerungen	59
5.5	Weiterentwicklung des mfVEP	60
5.5.1	Das mfVEP im klinischen Einsatz	60
5.5.2	Das Glaukom	61
5.5.3	Der Albinismus	61
	Literaturverzeichnis	64

Kapitel 1

Einleitung

Die Ableitung von visuell evozierten Potenzialen (VEP) ist eine Methode, die in der ophthalmologischen Elektrophysiologie zur objektiven Funktionsprüfung des Sehapparates eingesetzt wird (Regan, 1989). Bei der Ableitung des VEP werden einer Versuchsperson invertierende Schachbrettmuster auf einem Bildschirm gezeigt. Die in der primären Sehrinde ankommenden und entstehenden Signale können mit auf dem Kopf angebrachten Elektroden als elektrische Potenziale abgeleitet werden. Durch Mittelung der Antworten wiederholter Darbietungen mittelt sich die Hintergrundaktivität des Gehirns heraus. Man erhält auf diese Weise die durch das sich verändernde Reizmuster visuell evozierten Potenziale (VEP).

Das VEP hat typischerweise eine Wellenform mit positiven und negativen Ausschlägen bei ungefähr 75, 100 und 135 ms Messzeit. Diese Ausschläge werden als N75, P100 und N135-Komponenten bezeichnet (Odom et al., 2004). Erkrankungen wie die Retrobulbärneuritis und die multiple Sklerose können Funktionseinschränkungen der Sehbahn hervorrufen, wodurch die abgeleiteten Potenziale verändert werden können (Bach & Kellner, 2000). Die Form des VEP kann durch verschiedene Faktoren wie unterschiedliche Nervenleitgeschwindigkeiten, Hirngyrierung und Schädeldicken beeinflusst werden.

Mit der Einführung der binären m-Sequenz-Technik durch Sutter (1991), welche auf den Arbeiten von Marmarelis & Marmarelis (1978) basierten, wurde es möglich, die visuell evozierten Potenziale orts aufgelöst nach der Lokalisation des Reizes im Gesichtsfeld abzuleiten. Baseler *et al.* (1994) entwickelten zur Messung des multifokalen, orts aufgelösten VEP ein passendes multifokales Reizmuster. Dieses Reizmuster besteht aus 60 einzelnen Schachbrettern welche zu festgelegten Zeitpunkten zwischen einem Schachbrettmuster und dessen invertiertem Abbild wechseln. Dieses so genannte pattern-reversal Reizmuster wird häufig zur Messung des mfVEP eingesetzt.

Meigen & Krämer (2005b) zeigten, dass sich mit dem mfVEP die Leitungszeit zwischen Bildschirm und Sehrinde und damit der Zeitpunkt des kortikalen Aktivitätsbeginns

bestimmen lässt. Zur Messung dieser so genannten frühen Latenz werden die mit den 60 Reizfeldern abgeleiteten Potenziale gemittelt und quadriert, um eine ausschließlich im positiven Bereich liegende Kurve zu erhalten (mfVEP-PowerFunktion). Die abgeleiteten Potenziale werden bei dieser Prozedur nicht als Absolutwerte, sondern als ein Verhältnis zwischen tatsächlich auftretendem evozierten Potenzialen und Hintergrundaktivität des Gehirns angegeben (Signal-Rausch-Verhältnis). Der kortikale Aktivitätsbeginn führt zu einem plötzlichen Potenzialanstieg der mfVEP-PowerFunktion, deren Beginn mit einer an das Potenzial angepassten Parabel gefunden werden kann (Parabelangleich).

Die frühe Latenz lässt sich mit PowerFunktion und Parabelangleich genauer bei Potenzialen hoher Amplitude berechnen. Deshalb soll mit den durchgeführten Experimenten untersucht werden, ob mit dem Einsatz anderer Reizmuster als dem pattern-reversal und mit verschiedenen Elektrodenanordnungen als den bisher beschriebenen höhere Amplituden mit dem mfVEP abgeleitet werden können. Die Reizmuster die zusätzlich eingesetzt wurden sind das pattern-onset, flash und pattern-flash Reizmuster. Mit diesen Reizmustern könnten theoretisch größere kortikale Potenziale evoziert werden als mit dem pattern-reversal. Dies gilt es zu untersuchen. Durch den Einsatz von fünf Messelektroden konnten dreizehn verschiedene Ableitungen berechnet und miteinander verglichen werden. Das Reizmuster und die Elektrodenanordnung, mit denen die höchsten mfVEP abgeleitet werden können, sollen gefunden werden. Um den Einfluss von Reizmuster und Elektrodenanordnung zu bestimmen, wurden ANOVA und post-hoc Test mit diesen Faktoren für die Ergebnisse des kortikalen Aktivitätsbeginns und die maximalen Amplituden durchgeführt.

Ziel dieser Arbeit ist es das Reizmuster und die Elektrodenanordnung zu finden mit denen der kortikale Aktivitätsbeginn am genauesten messbar ist. Mit der Bestimmung des kortikalen Aktivitätsbeginns könnte die Erkennung von Erkrankungen wie der Retrobulbärneuritis und der multiplen Sklerose, die mit einer Latenzverlängerung des VEP einhergehen, verbessert werden. Bei späteren Simultanmessungen von mfERG und mfVEP könnte mit der PowerFunktion und dem Parabelangleich die genaue retino-kortikale Überleitungszeit messbar gemacht werden. Mit der retino-kortikalen Überleitungszeit könnte dann zwischen retinalen und kortikalen Ursachen von Sehminderungen unterschieden werden.

Kapitel 2

Grundlagen

2.1 Das Sehsystem des Menschen

Zunächst sollen Aufbau und Funktion des Sehsystems näher beschrieben werden, um anschließend die Mechanismen, die während der Ableitung visuell evozierter Potenziale (VEP) ablaufen, erklären zu können. Das Sehsystem des Menschen besteht aus drei wichtigen Komponenten, welche zusammen das Abbild eines erblickten Gegenstandes in das Bewusstsein des Betrachters befördern. Dabei durchläuft das gesehene Bild, oder vielmehr der Nervenreiz, der durch das Betrachten eines Gegenstandes hervorgerufen wird, die drei wichtigsten Stationen des menschlichen Sehsystems, das Auge, die Sehbahn und die primäre Sehrinde. Die Funktion dieser drei Segmente des Sehsystems können durch die Ableitung von visuell evozierten Potenzialen geprüft werden. Die näheren Beschreibungen der Grundlagen sind dabei den entsprechenden Lehrbuchkapiteln von Schmidt *et al.* (2004), Kanski (2003) und Klinke & Silbernagl (2005) entnommen.

Das Auge ist die erste Station eines visuellen Reizes auf dem Weg in das Gehirn. Lichtreize bestehen aus elektromagnetischen Strahlen zwischen 400 und 750 nm Wellenlänge. Die vom gesehenen Gegenstand reflektierten Lichtstrahlen müssen den dioptrischen Apparat, bestehend aus Hornhaut, vorderer Augenkammer, Linse, hinterer Augenkammer und Glaskörper durchwandern, um scharf auf der Netzhaut abgebildet zu werden (siehe Abbildung 2.1. Die Brechung von Lichtstrahlen durch den dioptrischen Apparat des Auges folgt dabei den Gesetzen der Optik. Auf der Netzhaut entsteht ein scharfes Bild der betrachteten Umwelt.

Die Brechkraft des Auges wird in Dioptrien [*dpt*] gemessen. Das Auge des Menschen hat dabei eine mittlere Gesamtbrechkraft von 59 dpt. Die Netzhaut besteht aus mehreren Schichten verschiedener Zellen. Folgt man den Strahlenweg des Lichtes, so muss der Lichtstrahl auf seinem Weg zuerst die **Nervenfaserschicht**, und die **Ganglienzellschicht** durchwandern. Darauf schließen sich **innere plexiforme**, **innere Körnerschicht** und

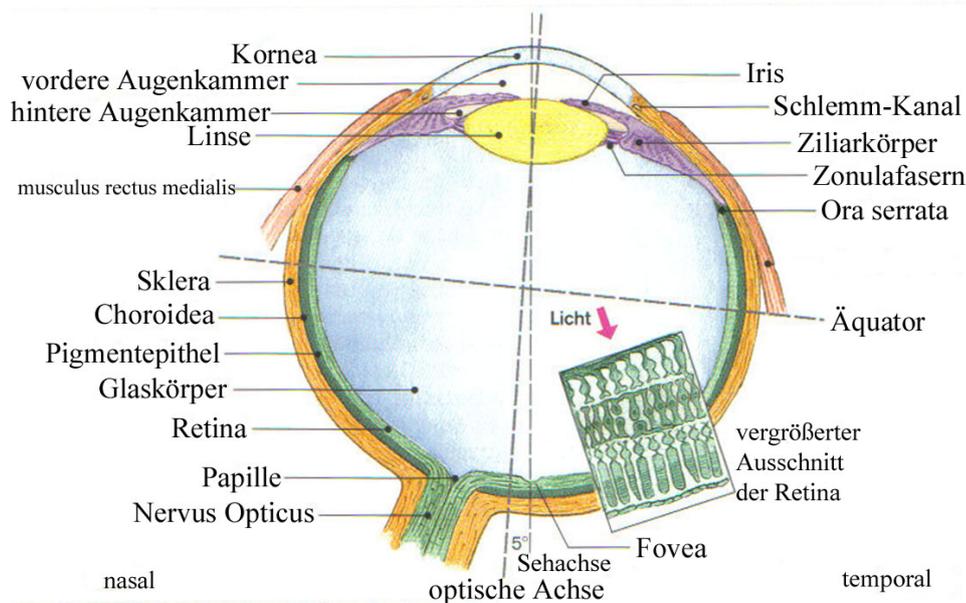


Abbildung 2.1: **Das Auge:** In diesem Bild ist der anatomische Aufbau des menschlichen Auges dargestellt. (Klinke & Silbernagl, 2005).

äußere plexiforme Schicht an. Darunter liegen die **Zapfen-** und **Stäbchenzellen** der **äußeren Körnerschicht**. Nach außen hin werden diese Zellschichten durch das **Pigmentepithel** und die **Bruch'sche Membran** begrenzt. Der Aufbau des Auges ist in der Abbildung 2.1 noch einmal dargestellt.

2.1.1 Die Phototransduktion

In den Rezeptorzellen der Netzhaut, welche auch als Stäbchen- und Zapfenzellen bezeichnet werden, wird der einfallende Lichtreiz in ein Membranpotenzial umgewandelt. Dabei wird das Licht von chromophoren Gruppen des in den Zellen in Membrankörperchen gespeicherten **Rhodopsins** absorbiert. Es wird stereoisomerisiert und aktiviert eine Phosphodiesterase, welche wiederum die in der Zelle befindliche Konzentration von cGMP verringert. Dieses cGMP ist dafür verantwortlich, dass bei fehlendem Lichteinfall die Na^+ - Ca^{2+} -Kanäle der Zellmembran geöffnet bleiben. Dies führt zu einer andauernden Depolarisation der Photorezeptoren von -30 mV. Bei einfallendem Licht kann die beschriebene Kaskade nicht mehr ablaufen, und die Na^+ - Ca^{2+} -Kanäle bleiben verschlossen. Es kommt zur Hyperpolarisation der Photorezeptoren von -30 auf -70mV. Dies führt zu einer verminderten Ausschüttung des Neurotransmitters **Glutamat** an der synaptischen Endigung des Rezeptors.

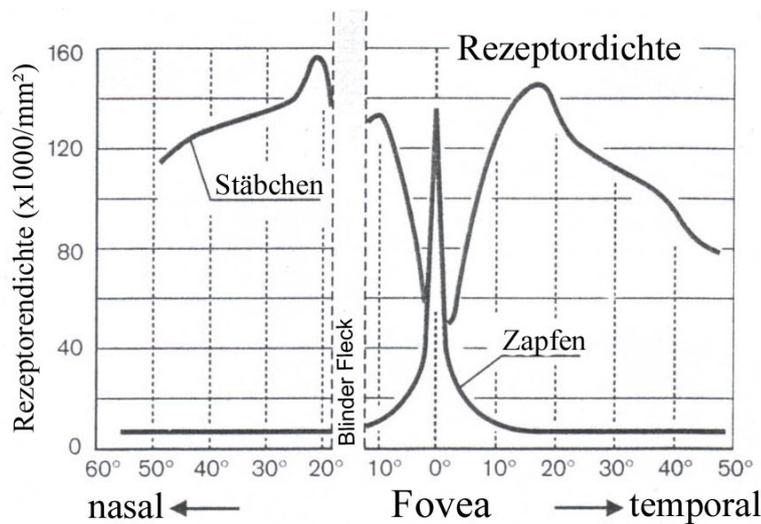


Abbildung 2.2: **Die Photorezeptoren:** Schematische Darstellung der Verteilung von Stäbchen und Zapfen in der Netzhaut (Klinke & Silbernagl, 2005).

2.1.2 Die Photorezeptoren

Die Photorezeptoren sind auf die Umwandlung von Lichtreizen in Membranpotenziale spezialisierte Zellen. Man unterscheidet zwischen **Stäbchen-** und **Zapfenzellen**. Die Stäbchen sind dabei für das *skotopische* Sehen, das Sehen bei geringer Helligkeit, verantwortlich. Die Zapfen ermöglichen das *photopische* Sehen, also das Sehen von Farben. Die entstandenen Signale werden von Stäbchen und Zapfen an ihrer synaptischen Endigung an die folgenden Zellen weitergeleitet. Die Stäbchen und Zapfen sind von länglicher Form. Das **Rhodopsin** befindet sich in scheibenförmigen **Membrankörperchen** am äußeren Ende der Zelle. Stäbchen und Zapfen verfügen über ein Außensegment, in dem sich die Membrankörperchen befinden, ein Innensegment, in dem sich der Zellkern und die meisten Zellorganellen befinden, und eine synaptische Endigung, an der sie mit den folgenden Zellen der Signalkaskade durch eine Synapse verbunden sind.

Die Dichte der Photorezeptoren in der Netzhaut ist dabei nicht an allen Orten gleich hoch. In der optischen Mitte der Netzhaut liegt die **Fovea Centralis**. Durch die hohe Dichte von *Zapfen* an dieser Stelle können die hier abgebildeten Gegenstände am schärfsten gesehen werden. Nach peripher hin nimmt die Dichte an Zapfen kontinuierlich ab. Von der Fovea Centralis bis 20° peripher nimmt die Stäbchendichte zu, um danach wieder abzunehmen. In der *Fovea Centralis* selbst befinden sich keine Stäbchen. Die Verteilung von Stäbchen und Zapfen auf der Netzhaut ist in Abbildung 2.2 dargestellt.

2.1.3 Signalverarbeitung in der Netzhaut

Ein Neuron des Sehnervs erhält die in den Stäbchen und Zapfen entstandenen Signale aus einem bestimmten Bereich der Netzhaut, welcher als sein **rezeptives Feld** bezeichnet

net wird. Die rezeptiven Felder verschiedener Neurone sind von unterschiedlicher Größe. An der *Fovea Centralis* sind die rezeptiven Felder klein. Das heißt, dass ein Neuron, dessen rezeptives Feld in der Fovea Centralis liegt, Signale von nur einer Photorezeptorzelle erhält. Rezeptive Felder weiter peripher umfassen eine höhere Anzahl von Photorezeptoren. Durch die Verschaltung der Photorezeptoren mit den On- und Off-Bipolarzellen und den Horizontalzellen, welche jeweils mit Hyper- oder Depolarisation auf ein Signal reagieren, entsteht ein System für das Sehen von hell und dunkel. Durch die retinalen Verschaltungen mit den Horizontalzellen wird außerdem die kontrastverstärkende **laterale Hemmung** ermöglicht.

Die Bipolarzellen sind synaptisch zwischen die Rezeptor- und die Ganglienzellen geschaltet. Die On-Bipolarzellen reagieren bei Lichteinfall auf die Rezeptorzelle mit einer *Depolarisation*, und führen so auch zu einer Depolarisation der folgenden Ganglienzellen. Die Off-Bipolarzellen reagieren bei Hyperpolarisation der ihnen vorgeschalteten Rezeptorzelle ebenfalls mit Hyperpolarisation und wirken so hemmend auf die Impulsrate der zugehörigen Ganglienzellen. Kommt es daraufhin zu einem Lichtreiz im Zentrum des rezeptiven Feldes, reagiert die On-Bipolarzelle mit Depolarisation und die Off-Bipolarzelle mit Hyperpolarisation.

Außerdem beginnt bereits in der Netzhaut eine funktionelle Aufteilung der Ganglienzellen in ein *magnozelluläres* (**M-System**), und ein *parvozelluläres* System (**P-System**). Das M-System dient dabei der Wahrnehmung von Bewegung und das P-System der Wahrnehmung von Farben und Formen.

2.2 Aufbau und Funktion der Sehbahn

2.2.1 Der weitere Weg des Lichtreizes

Aufbau und Funktion der Sehbahn sind wichtig für das Verständnis der Entstehung von multifokal visuell evozierten Potenzialen (mfVEP). Das Membranpotenzial, welches in der Retina durch Synapsen von Zelle zu Zelle weitergeleitet wird, löst an der Ganglienzelle angekommen erstmals ein elektrisches Aktionspotenzial aus. Dieses Aktionspotenzial wird dann entlang der Ganglienzellmembran weitergeleitet. Die Axone der Ganglienzellen verlassen das Auge gebündelt als **Sehnerv**. Durch das **Foramen nervi optici** gelangt der Sehnerv in die vordere Schädelgrube. Hier verläuft der Sehnerv bis zu der **Sehnervenkreuzung**. Diejenigen Nervenfasern, welche ihren Ursprung in medial gelegenen Netzhautanteilen haben, wechseln auf die contralaterale Seite, um sich mit den ungekreuzten Nervenfasern der Gegenseite zu vereinigen.

Der so entstandene **Tractus Opticus** gilt als erster intracerebraler Anteil der Sehbahn. Er läuft weiter zum **Corpus geniculatum laterale** (**CGL**), einem Teil des **Thalamus**. Die Neurone des *P-Systems* enden dabei in den Schichten 3 bis 6 und die des

M-Systems in den Schichten 1 und 2 des CGL. Die weitergeleiteten Signale werden hier zum ersten Mal synaptisch verschaltet. Ein Teil der Axone des M-Systems verlassen nach Durchlaufen des Chiasma opticum den beschriebenen Weg und ziehen zu den **Colliculi superiores** und zur **prätektalen Region** des Mittelhirns. Sie dienen der Steuerung von Augenbewegungen.

Von den CGL verlaufen die Signale weiter entlang der nun **Radiatio optica** genannten Bahn in Richtung **primäre Sehrinde**, welche in der Occipitalregion des Gehirns liegt. Die Projektion des Gesichtsfeldes auf die primäre Sehrinde wurde bereits von Horton & Hoyt (1991) beschrieben. Sie zeigten, dass zentrale Gesichtsfeldbereiche im posterioren und Signale peripherer Gesichtsfeldbereiche im anterioren Bereich der primären Sehrinde verarbeitet werden. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die Zentren des oberen Sehfeldes unterhalb, und die Zentren des unteren Sehfeldes oberhalb des **Sulcus calcarinus** liegen, welcher die Hirngyri der Sehrinde als horizontale Spalte durchfährt. Dies ist wichtig für die später beschriebene orts aufgelöste Ableitung von Potenzialen mit dem mfVEP.

2.2.2 Die primäre Sehrinde

Die *primäre Sehrinde* ist ein Teil des Neokortex und liegt im dorsalen Occipitallappen des Gehirns. Wie große Teile der Hirnrinde auch setzt sich der visuelle Kortex aus sechs funktionellen Schichten zusammen. Die Schichten **IV** und **VI** sind dabei die Haupteingangsschichten für weitergeleitete Signale aus dem CGL, und damit aus der Netzhaut des Auges. Die Schicht **IV** der primären Sehrinde lässt sich in die vier Schichten **A**, **B**, **C α** und **C β** unterteilen. Weitere Verarbeitung der eingetroffenen Nervenimpulse findet in den kortikalen Schichten **II** und **III** statt. Die Pyramidenzellen der Schichten **V** und **VI** leiten Nervenimpulse an die Colliculi superiores und auch wieder zurück zur weiteren Verarbeitung an die CGL. Die Schichten **III** und **IV** senden Informationen an andere Kortexareale aus. Die Nervenzellen des M- und des P-Systems enden in den Schichten **IVC α** und **IVC β** .

2.2.3 Die funktionelle Ordnung der Sehrinde

Der Aufbau der primären Sehrinde folgt einem in seinem Verlauf immer wiederkehrenden komplexen System aus so genannten **Hyperkolumnen**. Die Zellen der primären Sehrinde unterscheiden sich dabei in verschiedenen Eigenschaften wie der *Orientierungsspezifität*, der *Richtungsspezifität* und der *Dominanz* eines Auges. Die Orientierungsspezifität bezieht sich dabei auf das Ansprechen bestimmter Neurone des Kortex auf bestimmte Anordnungen von Linien und Kanten im Gesichtsfeld. Die Gruppen von Nervenzellen sind dabei zu **Säulen** angeordnet. Diese haben auf der primären Sehrinde jeweils einen Durch-

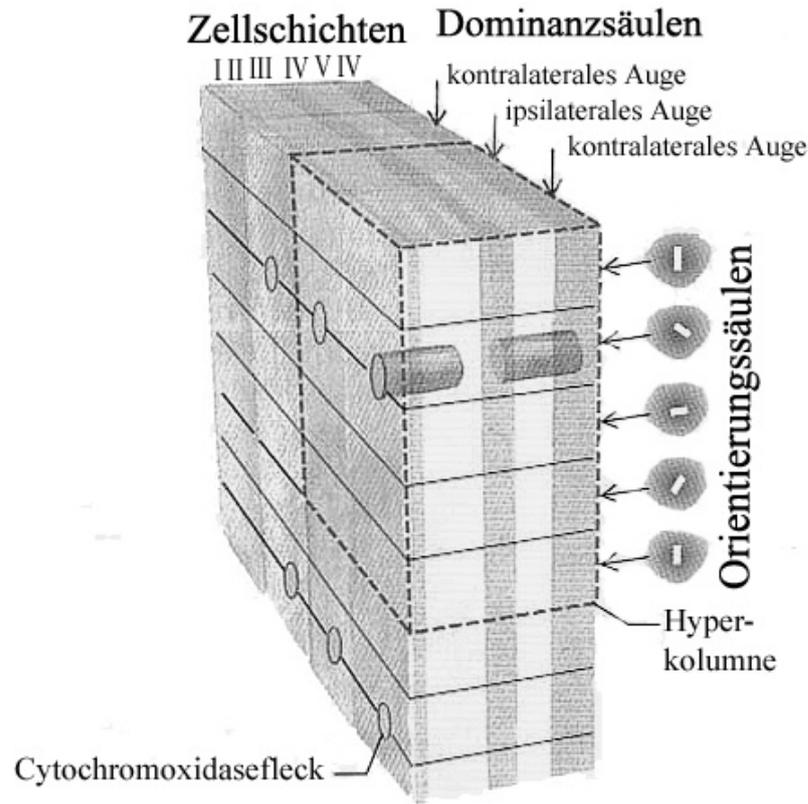


Abbildung 2.3: **Die primäre Sehrinde:** Die funktionelle Anordnung der Neurone der primären Sehrinde zu Kolumnen und Hyperkolumnen ist in dieser Abbildung schematisch dargestellt (Klinke & Silbernagl, 2005).

messer von 0,5 mm. Sie sind so angeordnet, dass neben einer okulären Dominanzsäule des rechten Auges immer eine des linken Auges liegt. Die okulären Dominanzsäulen weisen dabei wiederum einen Aufbau aus Orientierungssäulen auf. Sie haben einen mittleren Durchmesser von $50 \mu\text{m}$, und wiederholen sich im Verlauf der Hirnrinde. Die einzelnen Orientierungssäulen werden dabei in regelmäßigen Abständen von **Cytochromoxidase-Flecken**, auch **Blobs** genannt, unterbrochen, welche keine Orientierungsspezifität aufweisen, sondern vielmehr der Farbanalyse dienen. Die Hyperkolumnen beschreiben eine Gruppe von Orientierungssäulen und okulären Dominanzsäulen, welche eintreffende Signale nach Orientierung, Bewegung und Farbe verarbeiten. Sie umfassen eine Fläche von $1 \times 1 \text{ mm}$ Oberfläche auf dem Kortex. Darüber hinaus wird auch durch die Weiterleitung und Verarbeitung von Informationen in höheren visuellen Zentren das *binokulare* Sehen und die *Tiefenwahrnehmung* ermöglicht. Dabei gilt, dass die Hyperkolumnen benachbarter Retinaabschnitte benachbart in der primären Sehrinde liegen. Der Aufbau wird noch einmal in der Abbildung 2.3 dargestellt.

2.3 Methoden der Elektrophysiologie

2.3.1 Das Elektroretinogramm (ERG)

Mit dem **Elektroretinogramm (ERG)** lassen sich, wie schon im ISCEV-Standard (Marmor *et al.*, 2004), sowie von Armington (1969), Rütther & Zrenner (1993) und Babel *et al.* (1992) beschrieben, die einzelnen Zellgruppen der Retina auf ihre Funktion hin überprüfen. Beim *ERG* werden die Messelektroden an der Hornhaut des Auges und an der Schläfe angebracht. Es gibt verschiedene Methoden, um ein ERG abzuleiten, abhängig davon, welche Struktur der Netzhaut auf ihre Funktion hin untersucht werden soll. Man unterscheidet zwischen Blitz-, Flimmer- und Muster-ERG (siehe auch Tabelle 2.1). Bei verschiedenen Methoden des ERG ist eine Adaptation des Auges an Helligkeit oder Dunkelheit von Nöten. Die abgeleiteten spezifischen *a*- und *b*-Wellen der abgeleiteten Potenzialkurven können die Funktion von Stäbchen-, Zapfen- und Bipolarzellen widerspiegeln. Beeinträchtigungen der Netzhautfunktion, wie sie zum Beispiel beim Morbus Stargardt, einer autosomal vererbten Maculadegeneration, auftreten, zeigen in den Ergebnissen des ERG Senkungen der Amplituden von *a*- und *b*-Welle sowie eine Verlängerung der Latenz (Oh *et al.*, 2004; Birch *et al.*, 2001; Janaky & Benedek, 1990). Auch die *altersabhängige Maculadegeneration* (AMD) zeigt veränderte ERG-Ergebnisse, abhängig davon welche Zellpopulation der Netzhaut erkrankt ist (Kretschmann *et al.*, 1998).

2.3.2 Das multifokale ERG (mfERG)

Das mfERG kann zur Diagnostik retinal bedingter Sehminderungen eingesetzt werden. Wie beim ERG werden hier Rezeptorpotenziale der Netzhaut abgeleitet. Durch die von Marmarelis & Marmarelis (1978) beschriebene und von Sutter (1991) zuerst eingesetzten Mustersequenzen ist es möglich Potenzialantworten der Netzhaut orts aufgelöst abzuleiten. Auf diese Weise lassen sich Aussagen über die Funktion kleiner Teilbereiche der Netzhaut treffen. Durch eine kombinierte Auswertung von Ganzfeld-ERG und mfERG ist es möglich, Erkrankungen, welche die gesamte Netzhaut betreffen, von denen, die die Funktion der Macula betreffen, zu unterscheiden. Dieses konnte bereits gezeigt werden bei der Unterscheidung von Zapfen- und Makuladystrophien, sowie bei der Erkennung des Morbus Stargardt (Kellner, 1997; Kellner *et al.*, 1998). Mit der von Sutter & Tran (1992) zuerst beschriebenen Methode der mfERG-Ableitung können pathologisch veränderte Strukturen der Netzhaut erkannt werden (Kretschmann *et al.*, 2000).

2.3.3 Visuell evozierte Potenziale (VEP)

Visuell evozierte Potenziale (VEP) werden in der Augenheilkunde hauptsächlich zur Diagnostik pathologischer Veränderungen der Sehbahn und der primären Sehrinde eingesetzt.

System	Untersuchung	Generatoren	Erkrankungen
Blitz-ERG	Retina	Stäbchen, Bipolarzellen	Retinitis pigmentosa
Flimmer-ERG	Retina	Zapfen, Bipolarzellen	Zapfendystrophie
Muster-ERG	Retina	Ganglienzellen	Glaukom, Papillenatrophie
mfERG	Retina	Zapfen, Bipolarzellen	Maculadystrophie
EOG	Retina	Pigmentepithel	M. Best
VEP	Sehnerv	Sehnerv, primäre Sehrinde	Neuritis, Kompression, Tumoren
VEP, mfVEP	primäre Sehrinde	Sehnerv, primäre Sehrinde	funktionelle Sehstörungen, Tumoren, Albinismus

Tabelle 2.1: **Ophthalmologische Elektrophysiologie:** Zusammenfassung der in der ophthalmologischen Elektrophysiologie eingesetzten Methoden (Bach & Kellner, 2000).

Es handelt sich dabei um über der primären Sehrinde abgeleitete Hirnpotenziale, welche durch visuelle Reizmuster beeinflusst werden (Maurer *et al.*, 1989; Regan, 1989). Es ähnelt damit sehr dem aus der Neurologie bekannten **Elektroencephalogramm** (EEG). Beim VEP kann man die visuell evozierten Potenziale von der Hintergrundaktivität des Gehirns folgendermaßen unterscheiden. Die Messung von visuell evozierten Potenzialen wird mehrmals wiederholt. Während der Messung werden der Versuchsperson sich verändernde Reizmuster gezeigt und gleichzeitig die evozierten kortikalen Potenziale gemessen. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Potenziale, die durch das Reizmuster wiederholt ausgelöst werden, von konstanter Form und Verlauf sind. Die Hintergrundaktivität des Gehirns ist allerdings bei jeder Messung unterschiedlich, da sie nicht vom gezeigten Reizmuster abhängig ist. Mittelt man die Ergebnisse wiederholter Messungen, so nimmt der Anteil der Hintergrundaktivität, da jeweils verschieden, kontinuierlich ab. Als Ergebnis finden sich für die Reizmuster spezifische Messkurven mit drei typischen Amplitudenmaxima bei 75, 100 und 135 ms (**N75**, **P100** und **N135**) nach dem Musterwechsel (siehe Abbildung 2.4). Dieses Zeitintervall zwischen Beginn der Messung und Auftreten der Maxima wird als Gipfellatenz bezeichnet. Die Messwerte für die maximalen Amplituden und die Gipfellatenzen unterliegen interindividuellen Schwankungen, bedingt durch bei verschiedenen Personen unterschiedliche Schädelknochendicke, Hirngyrierung und Nervenleitgeschwindigkeit. Gipfellatenzen und Amplituden der gemessenen Potenziale beschreiben die Funktion von Sehnerv und primärer Sehrinde.

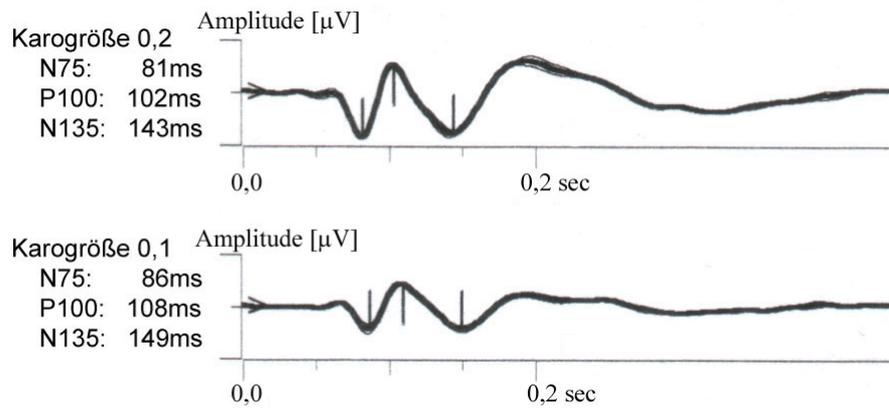


Abbildung 2.4: **Ergebnisse einer Standard-VEP-Ableitung:** Die Ergebnisse einer VEP-Ableitung sind hier für zwei Mustergrößen (0,2 und 0,1 Winkelgrad/Karo) dargestellt. Die senkrechten Striche markieren dabei die Extrema N75, P100 und N135 im Verlauf der Messkurve. Zusätzlich sind die Messwerte für die Latenzen angegeben.

Das Blitz-VEP

Zur Ableitung des VEP lassen sich verschiedene Reize einsetzen. Wie unter anderem von Pott *et al.* (2003) und Tormene & Riva (1998) beschrieben wurde, lässt sich hierzu auch ein Blitzreiz einsetzen. Dieser Blitzreiz kann auf einem Bildschirm, sowie für das gesamte Gesichtsfeld, über eine Ganzfeldkuppel appliziert werden. Die gemessenen Ergebnisse sind allerdings beim Blitz-VEP sehr variabel. Es sollte deswegen nur zur groben Funktionsprüfung des Sehsystems eingesetzt werden, beispielsweise beim Ausschluss einer Sehbahnläsion nach Trauma (Odom *et al.*, 2004).

Das Muster-VEP

Meist werden zur Ableitung des Muster-VEP der **Musterumkehrreiz** (*pattern-reversal*) oder der **Muster-Onset-Reiz** (*pattern-onset*) verwendet. Diese Musterreize bestehen typischerweise aus Schachbrettmustern. Es können auch andere Muster bei der Messung des Muster-VEP zum Einsatz kommen. Beim Musterumkehrreiz werden die hellen und dunklen Felder des Schachbretts vertauscht. Beim Muster-Onset-Reiz erscheint aus einem grauen Hintergrund mittlerer Helligkeit ein Schachbrettmuster. Bei der Ableitung des Muster-VEP ist unter anderem auch die Größe der Schachbrettfelder wichtig. Die Karogröße wird dabei in Winkelgrad α angegeben. Sie beschreibt wie viel Grad im Sehfeld die Abbildung eines Karofeldes einnimmt, und errechnet sich wie folgt.

$$\alpha = \arctan \frac{d}{l} \quad (2.1)$$

Die Variable d gibt dabei die Seitenlänge der Karos in cm und l den Abstand zwischen Auge und Bildschirm in cm an. Die eingesetzte Karogröße und auch die Lokalisation

des Reizmusters auf der Netzhaut haben einen Einfluss auf die Höhe der abgeleiteten Potenziale (Kurita-Tashima *et al.*, 1991; Tobimatsu *et al.*, 1993). Es wurde für zentrale Netzhautanteile eine maximale Amplitude der kortikalen Potenziale bei Karogrößen α zwischen 15 und 30 Winkelminuten gemessen (Harter, 1970).

2.3.4 Das multifokale VEP

Mit dem multifokalen VEP (mfVEP) ist es ähnlich wie mit dem multifokalen ERG möglich, Potenziale orts aufgelöst nach dem Reizort im Gesichtsfeld zu messen. Hierzu wird ein Reizmuster, welches aus 60 Schachbrettern besteht, eingesetzt. Die einzelnen Schachbretter werden vom Zentrum des Reizmusters nach peripher hin größer. Jedes Schachbrett besteht aus 8 weißen und 8 schwarzen Karos. Die Größe dieser Felder nimmt nach peripher hin zu. Ein solches skaliertes mfVEP-Reizmuster wird in der Abbildung 2.5 gezeigt. Die mit einem solchen Reizmuster abgeleiteten Potenziale haben typischerweise die in Abbildung 2.6 dargestellte Form. Die 60 abgeleiteten Kurven sind nicht von einheitlicher Form, ähneln aber trotzdem alle einem mit dem Standard-VEP abgeleiteten Potenzial. Mittelt man die 60 einzelnen Kurven, erhält man ein der Standard-VEP-Kurve sehr ähnliches Ergebnis. Die Amplitudenhöhen der einzelnen Kurven des mfVEP nehmen vom Zentrum zur Peripherie hin ab. Die 60 Einzelkurven lassen sich zur schnelleren Beurteilbarkeit und sicherer Erkennung der maximalen Amplituden zu Gruppen von gleicher Polarität zusammenfassen (Klistorner *et al.*, 1998; Balachandran *et al.*, 2003; Hood & Zhang, 2000; Zhang, 2003). Dabei gibt es typischerweise sechs Gruppen von Ergebniskurven gleicher Polarität. Diese sechs Gruppen teilen das Gesichtsfeld der Versuchsperson in sechs kuchenstückförmige Teile gleicher Größe. Es liegen dabei drei dieser sechs Gruppen im oberen und drei im unteren Anteil des Gesichtsfeldes der Versuchsperson.

Ähnlich wie Kurita-Tashima *et al.* (1991) und Tobimatsu *et al.* (1993) den Zusammenhang zwischen Karogröße und Amplitude der evozierten Potenziale für das Muster-VEP zeigten, beschrieben Balachandran *et al.* (2003), dass sich die Messwerte für Latenzen und Amplituden mit der Größe der eingesetzten Schachbrettmusterfelder beim mfVEP ebenfalls verändern. Die Amplitude des evozierten Potenzials wächst dabei bis zu einer Anzahl von 16 Karos pro Schachbrett an, um bei weiterer Steigerung der Karozahl pro Schachbrett wieder abzusinken. Die Latenz sinkt analog dazu bis zur Anzahl von 16 Karos pro Schachbrett ab, um danach wieder anzusteigen.

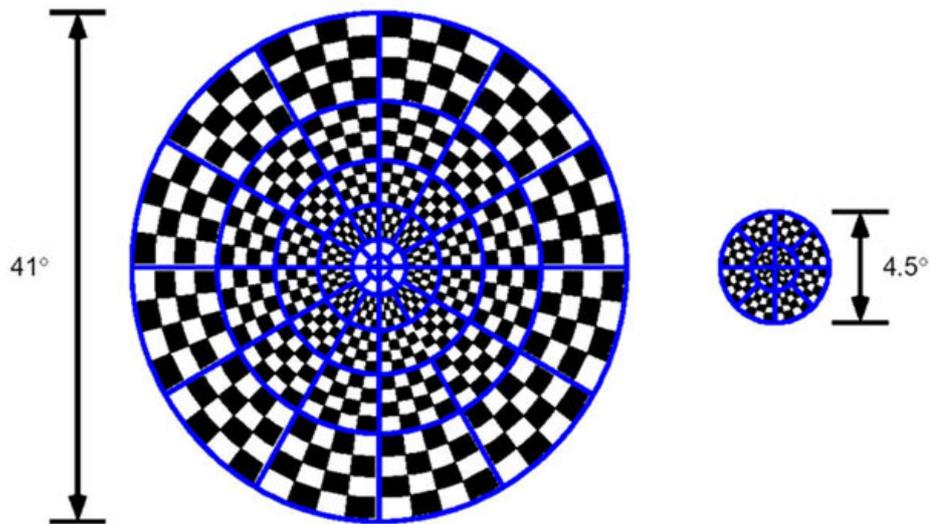


Abbildung 2.5: **Das Reizmuster:** Schematische Darstellung des beim mfVEP eingesetzten Reizmusters bestehend aus 60 Teilbereichen, die jeweils ein einzelnes Schachbrettmuster mit 8 weißen und 8 schwarzen Feldern darstellen. Das Fixationskreuz befindet sich im Zentrum des Reizmusters.

2.4 Theoretische Grundlagen zum mfVEP

2.4.1 Aufbau des Reizmusters

In diesem Kapitel soll speziell auf die dem mfVEP zugrunde liegenden Mechanismen eingegangen werden. E.E. Sutter entwickelte mit der von Marmarelis & Marmarelis (1978) entwickelten m-Sequenz eine **binäre m-Sequenz** (Sutter, 1991), welche es ermöglichte, ERG und VEP orts aufgelöst abzuleiten. Bei der Ableitung des mfVEP wird das in Abbildung 2.5 dargestellte Reizmuster eingesetzt. Es besteht aus 60 Schachbrettern, welche konzentrisch um einen Fixationskreuz in der Mitte angeordnet sind. Da die zentralen Gesichtsfeldanteile auf ein größeres kortikales Areal projizieren als peripherer gelegene (Horton & Hoyt, 1991), sind die einzelnen Felder abhängig von ihrer Position im Gesichtsfeld der Größe nach skaliert. Je weiter vom Zentrum eines dieser Felder liegt, je größer ist seine Fläche. Ziel dieser Skalierung ist es, dass jedes Schachbrett, ob peripher oder zentral, ein kortikales Areal gleicher Größe reizt. Durch das von Baseler *et al.* (1994) entwickelte mfVEP-Reizmuster sollte es ermöglicht werden, mit allen 60 Schachbrettern des mfVEP-Reizmusters Potenziale ähnlicher Höhe abzuleiten.

Horton & Hoyt (1991) beschrieben einen linearen Vergrößerungsfaktor M_{linear} für die Skalierung von Reizfeldern, welcher umgekehrt proportional zu deren Exzentrizität ist. Sie entwickelten dabei folgende Formel 2.2.

$$M_{linear} = \frac{17,3}{E + 0,75} \quad (2.2)$$

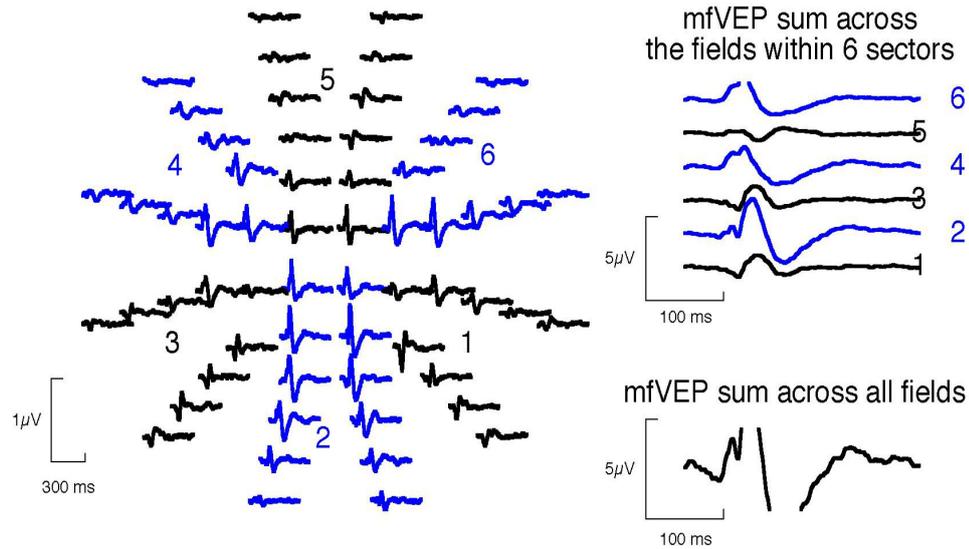


Abbildung 2.6: **Ergebniskurven des mfVEP-Reizmusters:** Die 60 einzelnen Potentiale des mfVEP-Reizmusters sind hier zusammen dargestellt. Zusätzlich sind rechts die gemittelten Potentiale der 6 Gruppen gleicher Polarität dargestellt. Die gemittelten Ergebnisse der 60 einzelnen Potentiale ergibt die Kurve unten rechts im Bild, welche stark einer Standard-VEP-Kurve ähnelt.

Darauf folgend entwickelten Baseler *et al.* (1994) die Formel 2.3 mit welcher das gereizte kortikale Areal eines Reizmusters abhängig von seiner Größe zu berechnen ist. Mit dieser Formel wurde es möglich, Reizmuster für die Messung visuell evozierter Potentiale zu entwickeln, bei denen die einzelnen Felder kortikale Flächen von ähnlicher Größe reizen.

$$A_{cortical} = 300 \times \frac{2\pi}{360} \times A \times \left[\frac{0,75\Delta E}{(E1 + 0,75)(E2 + 0,75)} + \ln \left(\frac{E1 + 0,75}{E2 + 0,75} \right) \right] \quad (2.3)$$

Bei der Reizung kortikaler Areale ähnlicher Größe sollten Potentiale ähnlicher Höhe entstehen. Die gereizte kortikale Fläche eines Reizmusterfeldes ließ sich nun unter Angabe der Abstände der äußeren Grenzen des Feldes vom Reizmusterzentrum für jedes einzelne Feld eines mfVEP-Reizmusters berechnen. Die in der Formel 2.3 eingefügten Variablen geben dabei folgende Eigenschaften eines beliebigen Schachbretts des mfVEP-Reizmusters an. A ist der Sektorenwinkel eines solchen Feldes in Bogenminuten. E1 gibt den Abstand des zentral gelegenen Randes eines Reizmusterfeldes zum Zentrum des Reizmusters an, E2 den Abstand der peripheren Grenze zum Zentrum des Reizmusters.

2.4.2 Reizparameter der VEP-Messung

Leuchtdichte

Die Leuchtdichte eines Reizmusters entspricht dem Licht pro Fläche, welches von diesem senkrecht abgestrahlt wird. Die Leuchtdichte wird in Candela pro Quadratmeter [cd/m^2]

angegeben. Für das eingesetzte Schachbrettmuster lässt sich aus den Werten für die Leuchtdichte von hellen (L_{max}) und dunklen (L_{min}) Karos eine mittlere Leuchtdichte (L_{mittel}) mit der folgenden Formel errechnen.

$$L_{mittel} = \frac{L_{max} + L_{min}}{2} \quad (2.4)$$

In den von Cant *et al.* (1978), Teping *et al.* (1982) und Bach *et al.* (1985) veröffentlichten Ergebnissen zum Standard-VEP wird bereits beschrieben, dass es mit steigender mittlerer Leuchtdichte L_{mittel} des Reizmusters zu einer Erhöhung der Amplitude und einer Minderung der Latenz des abgeleiteten Potenzials kommt.

Kontrast

Der Kontrast C des Reizmusters spielt eine wichtige Rolle. Er gibt den relativen Leuchtdichteunterschied von hellen und dunklen Feldern des Reizmusters an. Der Kontrast C wird in Prozent angegeben. Er errechnet sich aus den Leuchtdichten L_{max} und L_{min} . Der Kontrast eines Reizmusters wird auch als Michelson-Kontrast bezeichnet. Der Kontrast errechnet sich mit der folgenden Formel 2.5.

$$C[\%] = \frac{L_{max} - L_{min}}{L_{max} + L_{min}} \times 100 \quad (2.5)$$

Celesia *et al.* (1993) zeigten, dass die Amplitude der mit dem VEP abgeleiteten Potenziale bis zu einem Kontrast von 80 - 90% nicht einfach linear, sondern linear auf einer logarithmischen Kontrastskala ansteigt, um ab diesem Wert stabil zu bleiben. Durch eine Steigerung des Kontrasts des zur Ableitung des VEP eingesetzten Reizmusters konnte die maximale Amplitude der gemessenen kortikalen Potenziale erhöht werden (Shawkat & Kriss, 2000). Die ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) legt es daher im VEP-Standard (Odom *et al.*, 2004) nahe, ein Reizmuster mit einem Michelson-Kontrast von mindestens 90% einzusetzen.

2.5 Beeinflussung der abgeleiteten Potenziale

Die in der Elektrophysiologie mit dem VEP und mfVEP gemessenen Latenzen und Amplituden von kortikalen Potenzialen unterliegen verschiedenen äußeren Einflüssen. Von Martins *et al.* (2003) wurde beschrieben, dass beim mfVEP, gemessen mit engen Pupillen, evozierte Potenziale höherer Latenz abgeleitet werden. Es wurde auch schon für das Standard-VEP gezeigt, dass die abgeleiteten kortikalen Potenziale altersabhängigen Veränderungen unterliegen, was Latenz, Amplitude und Kurvenform der Messergebnisse betrifft (Sokol & Dobson, 1976; McCulloch *et al.*, 1999; Mason *et al.*, 2001; Brecelj *et al.*, 2002; Crognale, 2002).

Abgesehen von äußeren Einflüssen können auch chronische Erkrankungen der Versuchsperson wie zum Beispiel der Morbus Basedow, der Diabetes mellitus und die Retrobulbärneuritis die Ergebnisse für Latenz und Amplitude der abgeleiteten kortikalen Potenziale verändern (Buttner *et al.*, 1996; Papakostopoulos *et al.*, 1996; Tormene & Riva, 1998; Suttle & Harding, 1999; Ambrosio *et al.*, 2003; Fotiou *et al.*, 2003; Hidajat & Goode, 2003; Sartucci *et al.*, 2003; Oelkers-Ax *et al.*, 2004). Diese Beispiele sollen zeigen, wie sensibel die Ergebnisse des VEP für Einflüsse von aussen sind.

2.6 Die binäre m-Sequenz-Technik

Bei der mfVEP-Ableitung ist die m-Sequenz für die Steuerung der gezeigten Reizmuster verantwortlich. Die m-Sequenz gibt dabei die Reihenfolge der gezeigten Bilder eines Reizmusters an. Bei der hier eingesetzten binären m-Sequenz kann das einzelne Reizmuster nur in einem von zwei Zuständen angetroffen werden, welche vereinfacht als 0 und 1 bezeichnet werden. 0 kann im Falle eines Musterumkehrreizes für ein Schachbrettmuster und 1 für das invertierte Schachbrettmuster stehen. Die m-Sequenz gibt beim mfVEP für jedes der 60 Schachbretter die Reihenfolge an, in der die einzelnen Bilder, 0 oder 1, gezeigt werden. Es wird des Weiteren davon ausgegangen, dass die abgeleiteten Potenziale eines Schachbretts durch benachbart und entfernt gelegene Reizmuster beeinflusst werden. Die Abfolge der Bilder muss daher so gewählt werden, dass eine gegenseitige Beeinflussung der 60 Schachbretter möglichst vermieden wird. Dieses geschieht bei der Messung des mfVEP durch das Verschieben der binären m-Sequenzen benachbarter Felder gegeneinander und durch die Wahl einer möglichst langen m-Sequenz. Für die Messung des mfVEP wird standardmäßig eine festgelegte m-Sequenz mit einer Länge von $2^{15}-1$ eingesetzt. Diese vermindert die gegenseitige Beeinflussung der Ergebnisse der 60 Felder des mfVEP-Reizmusters.

Zur Auswertung des mfVEP ist die Kreuzkorrelation wichtig, um die einzelnen Potenziale der 60 Schachbretter unabhängig voneinander messen und diesen Feldern auch zuordnen zu können. Die m-Sequenz legt eine bestimmte Abfolge der Bilder des Reizmusters fest. Jedes einzelne der 60 Schachbretter hat dieselbe m-Sequenz, doch sind diese bei benachbarten Feldern zeitlich zueinander versetzt, so dass auf benachbarten Feldern nicht dieselben Bildabfolgen gleichzeitig gezeigt werden. Initial wird bei der Messung des mfVEP ein Summenpotenzial, evoziert durch das gesamte Reizmuster mit 60 Teilbereichen, abgeleitet. Da dem Messsystem die m-Sequenzen der 60 Felder bekannt ist, kann es durch Kreuzkorrelation (siehe auch Abbildung 2.7) von den Summenpotenzialen des gesamten Reizfeldes auf die visuell evozierten Potenziale der einzelnen Teilbereiche zurückschließen. So lassen sich dann auch die durch diese Felder evozierten kortikalen Potenziale errechnen.

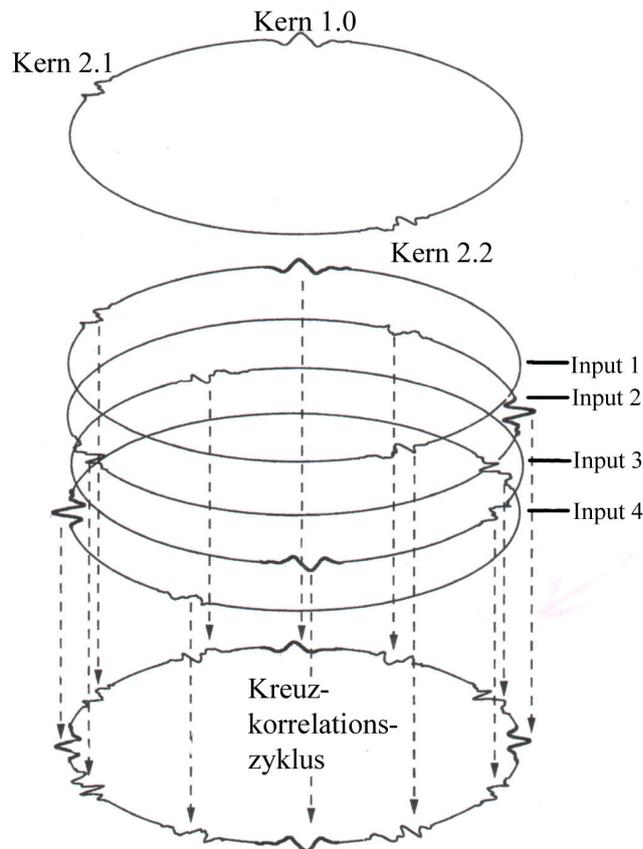


Abbildung 2.7: **Kreuzkorrelation:** An diesem Bild wird das Vorgehen bei der Kreuzkorrelation veranschaulicht. Die m-Sequenzen von vier Schachbrettern des mfVEP-Reizmusters sind übereinander als geschlossene Kreise (Input 1 bis 4) dargestellt. Sie gleichen sich, sind aber zeitlich zueinander versetzt. Darunter sind die abgeleiteten Summenpotenziale des gesamten Reizfeldes ebenfalls kreisförmig als Summenantwort auf die gezeigten m-Sequenzen aufgetragen. Zusätzlich hierzu sind die Zeitpunkte für die Berechnung der Kerne verschiedener Ordnung kreisförmig dargestellt (Sutter, 2001).

2.7 Berechnung der einzelnen Kerne

2.7.1 Der erste Kern

Mit der von Sutter (1991) entwickelten m-Sequenz-Technik lassen sich Kerne verschiedener Ordnungen berechnen (siehe Abbildung 2.7). Mit den Kernen verschiedener Ordnungen lässt sich der Einfluss vorangehend angebotener Reizbilder auf die Potenziale berechnen, welche ab dem Messzeitpunkt t_0 bei 0 ms gemessen werden. Es ist hierdurch nicht nur möglich, aus den abgeleiteten Summenpotenzialantworten den Einfluss der ab t_0 gezeigten Musterreize zu berechnen. Es lässt sich auch der Einfluss vorangehend angebotener Musterreize auf die nach t_0 abgeleiteten Summenpotenziale errechnen. Der Einfluss vorangehend gezeigter Bilder kann abhängig vom eingesetzten Reizmuster für

die verschiedenen Kerne von unterschiedlicher Höhe sein.

Im **ersten Kern** werden dabei die Potenziale berechnet, welche durch das Reizmuster, gezeigt ab t_0 , hervorgerufen werden. Dazu werden die Potenziale, welche mit einem der beiden Reizmusterbilder evoziert werden mit einem „+“ versehen, die anderen mit einem „-“. Zieht man nun die Potenziale, welche vorher mit dem „-“ versehen wurden, von denen mit „+“ versehen ab, so erhält man als resultierende Kurve den Unterschied der Potenziale, die durch beide Reizmuster ausgelöst wurden. Die nachfolgend aufgeführten Mechanismen zur Errechnung von erstem und zweitem Kern der Messergebnisse des mfVEP wurden von den Ergebnissen von Sutter (1991) und Sutter (2001) abgeleitet. Sie beruhen auf hypothetischen Annahmen zu bekannten kortikalen Mechanismen der Potenzialentstehung in der primären Sehrinde. Wird beispielsweise der pattern-reversal Musterreiz zur Messung eingesetzt, bei dem das Reizbild ein Schachbrett und ein invertiertes Schachbrett darstellen, sollte man bei der Berechnung der evozierten Potenziale eine Nulllinie erhalten. Denn man geht davon aus, dass bei Einsatz des pattern-reversal Reizmusters, welches aus invertierenden Schachbrettmustern besteht, identische kortikale Potenziale durch beide Bilder evoziert werden. Wenn man nun die resultierenden kortikalen Potenziale, welche mit einem „-“ von den Potenzialen, die mit einem „+“ versehen wurden abzieht, so sollten diese sich gegenseitig aufheben und eine Nulllinie wäre das Ergebnis. Wird dieses für das pattern-reversal Reizmuster angewendet (siehe Abbildung 2.8), entsteht theoretisch eine flache Potenzialkurve für den ersten Kern.

2.7.2 Der zweite Kern

Die Ergebnisse, die sich für den **zweiten Kern** berechnen lassen, beschreiben den Einfluss den die Muster, welche demjenigen zum Messzeitpunkt t_0 vorausgegangen sind, auf das ab dem Zeitpunkt t_0 abgeleitete Ergebnis haben. Der zweite Kern wird des Weiteren in einen ersten und einen zweiten Abschnitt (Slice) aufgeteilt und lässt sich wie folgt berechnen.

Wie aus der Abbildung 2.8 zu ersehen ist, wird bei der Berechnung des zweiten Kerns ein Gleichbleiben des Reizmusters und die dadurch ausgelöste Potenziale als positiv gewertet und mit einem „+“ versehen. Die gemessenen Potenziale eines Reizmusterwechsels werden als negativ angesehen und mit einem „-“ versehen. Dabei sind vier Kombinationen bei zwei unterschiedlichen Bildern möglich. Einmal folgt auf ein Schachbrettmuster dasselbe oder auf das invertierte Schachbrettmuster wieder dasselbe invertierte Muster. Diese beiden Fälle werden mit einem Plus versehen. Folgt nun auf ein Schachbrettmuster ein invertiertes oder auf ein invertiertes Schachbrettmuster das nichtinvertierte Muster, wird dieser Fall mit einem Minus versehen. Man zieht nun wieder die mit Minus versehenen Potenziale von denen, welche mit einem Plus versehen wurden, ab. Man erhält dadurch den Einfluss, den das zuletzt gezeigte Reizmusterbild vor dem *Messzeitpunkt*

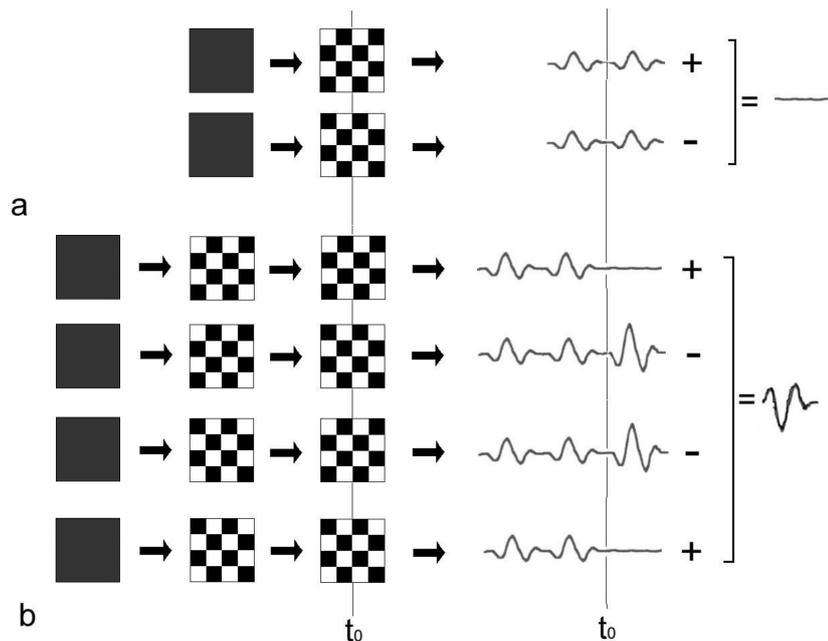


Abbildung 2.8: **Erster und zweiter Kern des pattern-reversal VEP:** Schematische Darstellung der Errechnung des ersten Kernels (a) und des ersten Abschnitts des zweiten Kernels (b) beim pattern-reversal mfVEP. Dabei sind die Reizmuster durch das jeweilige Schachbrettmuster dargestellt. Das dunkelgrau schattierte Bild stellt in 50 % der Fälle das eine und in 50 % der Fälle das andere Reizmuster dar. Im ersten Kern (a) zeigt sich eine flache Potenzialkurve. Es sollte hier theoretisch kein kortikales Potenzial resultieren. Bei Berechnung des ersten Abschnitts des zweiten Kernels (b) zeigt sich ein evoziertes kortikales Potenzial bei Einsatz des pattern-reversal Reizmusters.

t_0 auf den Verlauf der kortikalen Potenziale hat. Die m-Sequenz der Reizmusterbilder, welche die Ergebnisse des zweiten Kernels generieren, ist gleich der m-Sequenz des ersten Kernels. Betrachtet man die Kreuzkorrelation von erstem und zweitem Kern zusammen, sind diese allerdings zeitlich zueinander versetzt. Wie hoch die abgeleiteten kortikalen Potenziale beim mfVEP gemessen werden, ist dabei abhängig vom eingesetzten Reizmuster. In der Abbildung 2.8 ist die Berechnung für den ersten Kern und den ersten Abschnitt des zweiten Kernels einmal für das pattern-reversal Reizmuster dargestellt. Für den ersten Abschnitt des zweiten Kernels (Abbildung 2.8 b) löst eine Wiederholung desselben Reizmusters eine flache Kurve aus. Dies stellt das Fehlen eines Potenzials dar. Folgen beim pattern-reversal jeweils unterschiedliche Bilder aufeinander, so wird eine Potenzialveränderung hervorgerufen. Verrechnet man wiederum die mit + und - versehenen Musterantworten, errechnet man den Einfluss des vorangehenden Reizmusters auf die abgeleiteten Potenziale. So zeigt sich, dass der erste Abschnitt des zweiten Kernels dem Potenzial, evoziert durch den Musterwechsel des pattern-reversal Reizmusters, entspricht.

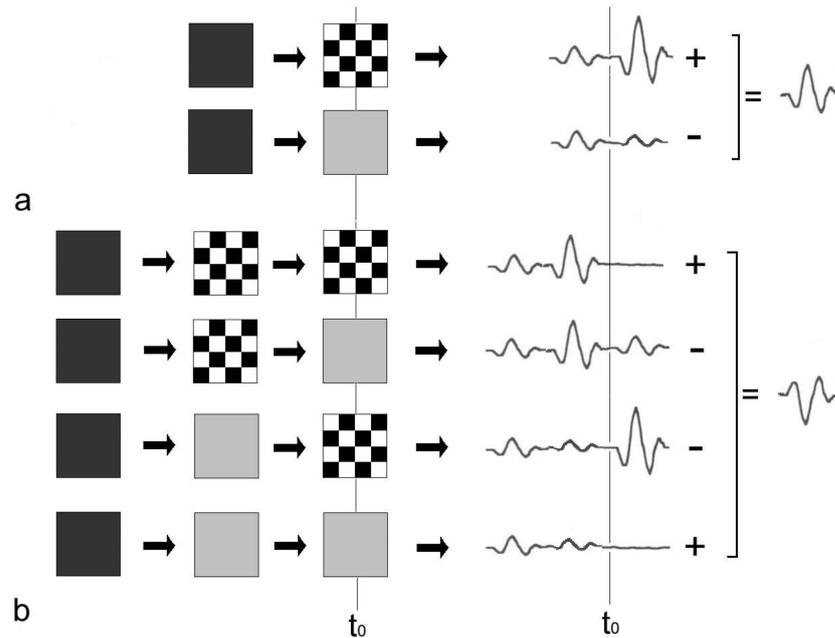


Abbildung 2.9: **Erster und zweiter Kern bei pattern-onset VEP:** Schematische Darstellung der Errechnung des ersten Kerns (a) und ersten Abschnitts des zweiten Kerns (b) beim pattern-onset VEP. Bei Einsatz des pattern-onset Reizmusters zeigt sich ein resultierendes Potenzial sowohl im ersten Kern als auch im ersten Abschnitt des zweiten Kerns.

Auch der Einfluss von Reizmustern, deren Darstellung weiter vor dem Messzeitpunkt t_0 liegen, kann berechnet werden. Dieses kann auf ähnliche Weise wie beim ersten Abschnitt des zweiten Kerns geschehen (Sutter, 1991). Auf diese Weise lässt sich mit den Ergebnissen der einzelnen errechneten Kerne der Einfluss zu verschiedenen Zeitpunkten gezeigter Reizmuster auf die abgeleiteten evozierten Potenziale darstellen.

Beim pattern-onset besteht das Reizmuster nicht wie beim pattern-reversal aus zwei Schachbrettern, sondern aus einem Schachbrettmuster und einem ungemustertem Bild mittlerer Helligkeit. Als Hypothese wird angenommen, dass die Potenziale, welche durch das Schachbrettmuster und den grauen Hintergrund evoziert werden, von verschiedener Form und Amplitude sind. Theoretisch sollte dann bei der Berechnung des ersten Kerns des pattern-onset VEP nicht eine flache Kurve, sondern eine Potenzialkurve mit sichtbaren Maxima resultieren (siehe Abbildung 2.9). Wie beim ersten Abschnitt des zweiten Kerns des pattern-reversal mfVEP ruft auch hier das Gleichbleiben der Reizmuster eine flache Potenzialantwort hervor.

Auch für das flash und das pattern-flash Reizmuster lassen sich diese Kerne hypothetisch darstellen. Es soll davon ausgegangen werden, dass die evozierten Potenziale bei diesen Reizmustern von anderer Form und Amplitude als beim pattern-reversal sein müssten (siehe 2.10 und 2.11). Dabei besteht das beim flash eingesetzte Reizmuster aus

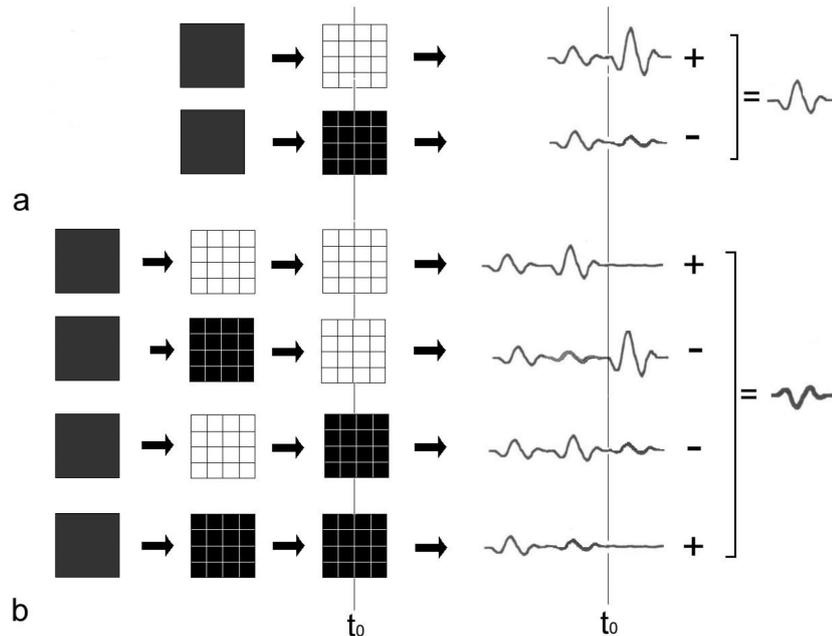


Abbildung 2.10: **Erster und zweiter Kern bei flash VEP:** Schematische Darstellung der Errechnung des ersten Kerns (a) und ersten Abschnitts des zweiten Kerns (b) beim flash VEP. Auch hier sollten theoretisch, wie beim pattern-onset VEP (siehe Abbildung 2.9) kortikale Potenziale im ersten Kern und im zweiten Abschnitt des zweiten Kerns messbar sein.

einem weißen und einem schwarzen Feld ohne die zusätzliche Musterkomponente eines Schachbretts. Die Anordnung der einzelnen Felder ist bei beiden Reizmusterbildern des flashes gleich. Die mittlere Helligkeit der einzelnen Reizmusterbilder beim flash ist allerdings nicht identisch. Dies soll einem lokalen Blitzreiz gleichkommen. Als Hypothese wird hier angenommen, dass aufgrund der unterschiedlichen mittleren Helligkeit aber gleichen Aufbau der beiden Reizmusterbilder, auch unterschiedliche kortikale Potenziale bei Einsatz dieses Reizmusters abgeleitet werden. Es müsste also auch hier ein kortikales Potenzial für den ersten Kern und den ersten Abschnitt des zweiten Kerns zu berechnen sein (siehe 2.10).

Beim pattern-flash Reizmuster kommt zusätzlich zu der beim flash Muster eingesetzten Blitzkomponente noch als zweites Bild ein Schachbrettmuster zum Einsatz. Hierdurch soll eine zusätzliche Muster- und auch eine zusätzliche Kontrastkomponente im Vergleich zum flash mit eingebracht werden. Beim pattern-flash Reizmuster unterscheiden sich die beiden Bilder des Reizmusters nicht nur durch ihre verschiedene mittlere Helligkeit, sondern auch noch durch ein unterschiedliches Muster. Geht man davon aus, dass unterschiedliche Reizmusterbilder verschiedene kortikale Potenziale evozieren, müsste auch im ersten Kern und ersten Abschnitt des zweiten Kerns ein entsprechendes kortikales Potenzial zu finden sein (siehe Abbildung 2.11).

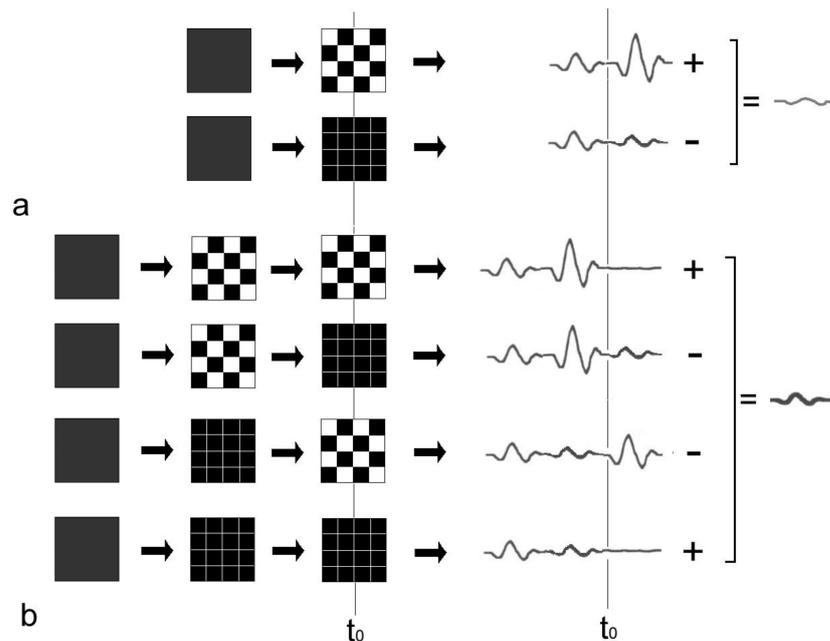


Abbildung 2.11: **Erster und zweiter Kern bei pattern-flash VEP:** Schematische Darstellung der Errechnung des ersten Kerns (a) und ersten Abschnitts des zweiten Kerns (b) beim pattern-flash VEP. Auch beim pattern-flash mfVEP sollten kortikale Potenziale im ersten Kern und im ersten Abschnitt des zweiten Kerns zu finden sein.

2.8 Die frühe Latenz

Schmolesky *et al.* (1998) zeigten bereits in invasiven tierexperimentellen Studien, dass das Zeitintervall zwischen Abbildung des Reizmusters und Beginn der kortikalen Aktivität in der V1-Region des visuellen Kortex kürzer als die Gipfellatenz des N75-Maximums ist. Meigen & Krämer (2005a) und Meigen & Krämer (2005b) zeigten, dass sich der kortikale Aktivitätsbeginn nach visueller Stimulation mit den Ergebnissen des mfVEP berechnen lässt. Zur Auswertung der mit dem mfVEP abgeleiteten Potentiale bedienten sie sich der „PowerFunktion“ und des „Parabelangleichs“. Es konnte gezeigt werden, dass der Beginn kortikaler Aktivität in einem Zeitraum von 45 bis 50 ms nach Darstellung des angebotenen pattern-reversal Reizmusters liegt. Dieses Zeitintervall wird als frühe Latenz bezeichnet.

Zur Berechnung der frühen Latenz mit PowerFunktion und Parabelangleich geht man wie folgt vor. Betrachtet man die 60 Potentiale des mfVEP im einzelnen, so lassen sich die typischen Maxima N75, P100 und N135 des Standard-VEP finden. Die Kurven sind allerdings nicht von einheitlichem Verlauf. Werden die 60 Kurven des mfVEP gemittelt, so lassen sich die bekannten Maxima nicht mehr eindeutig ausmachen (siehe Abbildung 2.12 mitte). Auch der Beginn kortikaler Aktivität lässt sich auf diese Weise nur ungenau berechnen. Quadriert man alle 60 Potentzialkurven, so dass sie von einheitlicher Polarität

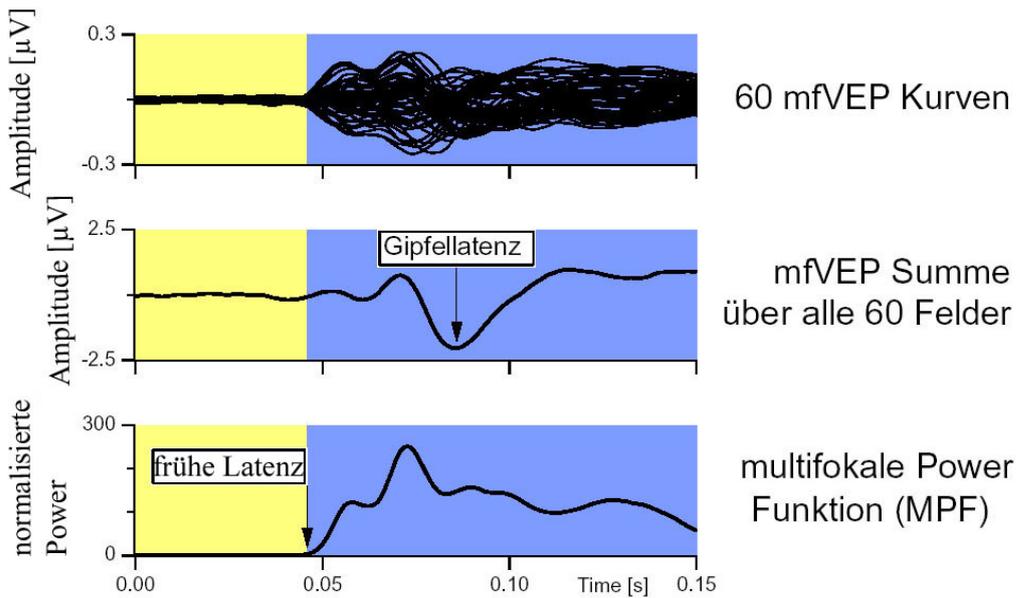


Abbildung 2.12: **Die Powerfunktion:** Die Powerfunktion ermöglicht die Messung der frühen Latenzen. Hierzu werden die 60 Einzelkurven aus einer mfVEP-Messung gemittelt und quadriert. Die frühe Latenz beschreibt das Zeitintervall zwischen Beginn der Messung und Anstieg der erhaltenen Potenzialkurve von der Nulllinie.

sind, und mittelt sie danach, so zeigt sich der Beginn kortikaler Aktivität eindeutiger. Es entsteht so eine Kurve, welche flach vom Beginn der Messung bis zu einer Messzeit von 45 ms verläuft. Danach steigt die Kurve steil, einer Parabel gleich, an. Der Startpunkt dieser Parabel auf der Zeitachse stellt den kortikalen Aktivitätsbeginn in der primären Sehrinde dar (siehe Abbildung 2.12 unten). Die Zeit zwischen Darstellung des Reizmusters und dem Beginn der kortikalen Aktivität wird, wie in der Abbildung 2.12 angegeben, als frühe Latenz bezeichnet. Auch in der berechneten Kurve für die mfVEP-Powerfunktion lassen sich nicht mehr die bekannten Maxima der Einzelfeldkurven finden. Zur Beschreibung der Versuchsergebnisse werden daher die Messwerte für frühe Latenz, maximale Amplitude und Latenz der maximalen Amplitude angegeben. Die Ergebnisse der Powerfunktion wurden über alle 20 Versuchspersonen gemittelt. Dieser Vorgang des Quadrierens und späteren Summierens der 60 Potenziale und des Mittelns der Ergebnisse über alle Versuchspersonen wird noch einmal mit der Formel 2.6 dargestellt.

$$PowerFunktion(t) = \frac{\sum_{n=1}^{20} \sum_{i=1}^{60} mfVEP_{n;i}^2(t)}{N} \quad (2.6)$$

Das n steht dabei für die gemessene Versuchsperson und i für das Teilbereichsfeld, welches beim Reizmuster des mfVEP meist 60 Feldern entspricht. N steht dabei für die Gesamtzahl der gemessenen Versuchspersonen. Durch Parabelgleichung unter Einsatz der Formel 2.7 kann mit der Powerfunktion der Beginn dieser Potenzialkurve, also die

frühe Latenz, gefunden werden.

$$PowerFunktion_{Parabelangleich}(t) = \left\{ \begin{array}{l} 1 : t \leq t_0 \\ 1 + c * (t - t_0)^2 : t_0 < t < t_0 + 10ms \end{array} \right\} \quad (2.7)$$

Zum Parabelangleich wird der Kurvenbereich, für den die passende Parabel angeglichen werden soll, durch den Versuchsleiter festgelegt. Es wird darauf die passende Parabel gesucht, deren Steigung c mit derjenigen Steigung der mfVEP-Kurve und deren Kurvenpunkte $t > t_0$ mit der der Potenzialkurve übereinstimmt. Über den Parabelangleich lässt sich dann der gesuchte Messwert t und die frühe Latenz finden. Die Parabel beginnt allerdings bei einem Amplitudenwert von 1, da es sich hier nicht um Absolutwerte, sondern um normalisierte Amplitudenwerte handelt. Das bedeutet, dass das gesamte abgeleitete Potenzial an den Messwerten zwischen 320 und 440 ms normalisiert wird (siehe Kapitel 2.9).

2.9 Root-mean-square und Signal-Rausch-Verhältnis

Durch Einführen der Root-mean-square-Amplitude (RMS-Amplitude) und Vergleichen der RMS-Amplitude eines Signalfensters zwischen 45 und 150 ms mit der RMS-Amplitude eines Rauschfensters zwischen 325 und 420 ms wurde es möglich zu zeigen, ob abgeleitete multifokal visuell evozierte Potenziale signifikant unterschiedlich zum Hintergrundrauschen des EEG sind (Zhang *et al.*, 2002; Hood *et al.*, 2002b). Die RMS-Amplitude errechnete sich durch Abziehen des Amplitudenmittelwertes u_{45-150} zwischen 45 ms und 150 ms Messzeit vom abgeleiteten Potenzial r_t zu allen Messzeitpunkten zwischen 45 und 150 ms. Das Ergebnis wird dann quadriert. Dies wird für alle Messzeitpunkte t zwischen 45 und 150 ms durchgeführt. Die Ergebnisse werden addiert und durch N , die Anzahl aller Messpunkte, geteilt. Aus dem Ergebnis wird darauf folgend die Wurzel gezogen. Die Berechnung der RMS-Amplitude ist in Formel 2.8 dargestellt.

$$RMS_{Signal} = \sqrt{\left[\frac{\sum_{t=45}^{150} [r_t - u_{45...150}]}{N} \right]^2} \quad (2.8)$$

Auf diese Weise lässt sich für das gesamte mfVEP-Reizmuster, wie auch für jede einzelne der 60 Antwortkurven, eine RMS-Amplitude für das Zeitintervall zwischen 45 und 150 ms errechnen. Es wird dabei davon ausgegangen, dass die Hauptaktivität in der primären Sehrinde zwischen 45 und 150 ms liegt (Hood *et al.*, 2000). Auf die gleiche Weise lässt sich auch eine RMS-Amplitude für ein Rauschfenster zwischen 325 und 430 ms errechnen, in dem keine direkte kortikale Aktivität als Reaktion auf den angebotenen Musterreiz angenommen wird (siehe Formel 2.9).

$$RMS_{Rauschen} = \sqrt{\left[\frac{\sum_{t=325}^{430} [r_t - u_{325...430}]}{N} \right]^2} \quad (2.9)$$

Aus RMS-Amplitude von Antwort- und Rauschfenster lässt sich dann das Signal-Rausch-Verhältnis (signal-noise-ratio, SNR) für jedes einzelne der $i = 60$ Teilfelder des mfVEP-Reizmusters berechnen (Formel 2.11 und 2.12).

$$SNR_{Signal} = \frac{RMS_{Signal;i}}{\frac{\sum_{i=1}^{60} RMS_{Rauschen}}{N}} \quad (2.10)$$

$$SNR_{Rauschen} = \frac{RMS_{Rauschen;i}}{\frac{\sum_{i=1}^{60} RMS_{Rauschen}}{N}} \quad (2.11)$$

Mit dem errechneten Signal-Rausch-Verhältnis lässt sich eine Aussage zur Signifikanz eines abgeleiteten Potenzials treffen. Für die einzelnen mfVEP-Ableitungen von Potenzialen über der primären Sehrinde wird ein Signal-Rausch-Verhältnis des Rauschfensters und ein Signal-Rausch-Verhältnis des Antwortfensters berechnet. Ist nun das errechnete Signal-Rausch-Verhältnis des Antwortfensters größer als 95% der errechneten Werte für das Signal-Rausch-Verhältnis des Rauschfensters, so spricht man von einer Potenzialantwort, welche sich auf dem 5%-Niveau vom auftretenden Hintergrundrauschen des mfVEP signifikant unterscheidet. Mit der Errechnung des Root-mean-squares (RMS) und des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) lässt sich also die Erkennung eines kortikalen Potenzials verbessern. Die mit der PowerFunktion errechneten Ergebnisse geben ein solches Signal-Rausch-Verhältnis der abgeleiteten kortikalen Potenziale wider. Die Ergebnisse der PowerFunktion erhalten daher keine Einheiten, da sie ein Verhältnis zwischen verschiedenen Messergebnissen darstellen.

2.9.1 1D- und 2D-Laplacian-Ableitung

In den von der ISCEV veröffentlichten Standards zur Durchführung elektrophysiologischer Experimente wird dazu geraten, Referenzelektroden in einem festgelegten Abstand von der aktiven Messelektrode auf dem Kopf der Versuchsperson anzubringen (Odom *et al.*, 2004). Der Abstand von Referenzelektrode und aktiver Messelektrode wird in diesen Standards meist mit dem 10-20-System angegeben. Die aktive Messelektrode wird dabei 10% der Strecke Inion-Nasion oberhalb des Inions, und die Referenzelektrode 30% oberhalb des Nasions angebracht. Dabei werden auch kortikale Potenziale durch Mess- und Referenzelektrode abgeleitet, die nicht vom angebotenen Reizmuster evoziert wurden. Man spricht hierbei von extrastriären Generatorpotenzialen, welche mit in die abgeleiteten Potenziale eingehen und ein unspezifisches Hintergrundrauschen darstellen. Durch Errechnung von SNR und RMS wird versucht, diesen Rauschanteil an den abgeleiteten Potenzialen zu erkennen, und deren Einfluss zu berücksichtigen. Dies kann auch durch verschiedene Positionierung der eingesetzten Messelektroden geschehen. Wählt man einen geringeren Abstand zwischen beiden Elektroden, so sollte das abgeleitete Hintergrundrauschen geringer ausfallen und die Anteile näher an den Elektroden liegender kortikaler

Anteile am abgeleiteten Potenzial ansteigen. Der Einfluss von Generatorpotenzialen, die außerhalb der primären Sehrinde liegen, kann so verringert werden. Durch eine solche bipolare Elektrodenanordnung nah beieinander liegender Messelektroden wird das Hintergrundrauschen in den abgeleiteten Ergebnissen verringert. Gleichzeitig mindert man damit aber auch die Amplitudenhöhe der abgeleiteten kortikalen Potenziale. Liegen die ableitenden Elektroden in Nachbarschaft zur primären Sehrinde, wird der Anteil von Potenzialen mit Ursprung in der primären Sehrinde am abgeleiteten Potenzial erhöht. Auf diese Weise wird auch das Signal-Rausch-Verhältnis erhöht, was die Erkennung von Potenzialen geringer Höhe sowie deren Maxima und Minima verbessert und die nötige Messzeit verkürzen kann (Baseler *et al.*, 1994; Mackay *et al.*, 2003a; Mackay *et al.*, 2003b).

Auch durch den Einsatz der Laplacian-Methode lassen sich Potenziale mit Ursprung in der primären Sehrinde verbessert darstellen (Manahilov *et al.*, 1992). Dieses ist mit dem Einsatz der bipolaren Messmethode und der Laplacian-Ableitung bei den durchgeführten Experimenten verwirklicht. Bei der Laplacian-Ableitung handelt es sich um eine Methode, bei der mit den Messelektroden abgeleitete visuell evozierte Potenziale miteinander verrechnet werden. Es kann zwischen einer eindimensionalen (1D-Laplacian) und einer zweidimensionalen Variante (2D-Laplacian) der Laplacian-Ableitung unterschieden werden. Zur Verrechnung der abgeleiteten Potenziale werden die Formeln 2.16, 2.17 und 2.18 eingesetzt.

$$1D - Laplacian = (O_Z - R) + (O_Z - L) \quad (2.12)$$

$$1D - Laplacian = (O_Z - O) + (O_Z - U) \quad (2.13)$$

$$2D - Laplacian = (O_Z - R) + (O_Z - L) + (O_Z - O) + (O_Z - U) \quad (2.14)$$

Als Beispiel kann sowohl bei der 1D-Laplacian- wie bei der 2D-Laplacian-Variante die zentral gelegene Messelektrode an der Position O_Z zum Einsatz kommen. Bei der Berechnung der eindimensionalen Laplacian-Ableitung (1D-Laplacian) werden die bipolar abgeleiteten evozierten Potenziale zweier Kanäle addiert. Dieses sind der Kanal $O_Z - R$, welcher durch die Messelektroden an den Positionen O_Z und R gespeist wird, und der Kanal $O_Z - L$, welcher durch die Messelektroden an den Positionen O_Z und L gespeist wird. Die Abkürzungen R, L, O und U stehen dabei für die Position der jeweiligen Messelektrode auf dem Kopf der Versuchsperson. Sie liegen entweder rechts (R), links (L), oberhalb (O) oder unterhalb (U) der zentral angebrachten Messelektrode O_Z . Bei der zweidimensionalen Variante der Laplacian-Funktion (2D-Laplacian) werden die abgeleiteten visuell evozierten kortikalen Potenziale der vier Kanäle $O_Z - R$, $O_Z - L$, $O_Z - O$ und $O_Z - U$ addiert (Formel 2.18). Durch die Berechnung der Laplacian-Funktion werden Potenziale nahe an den ableitenden Elektroden O_Z liegender Generatoren verstärkt

und die weit entfernter kortikaler Generatoren, welche näher zu den Elektroden O, U, R und L ihren Ursprung haben, geschwächt dargestellt (Mackay *et al.*, 2003a). Es lassen sich auf diese Weise auftretende Maxima und Minima der abgeleiteten kortikalen Potenziale verbessert darstellen und erkennen. Durch diese Verrechnung der Ergebnisse miteinander werden die evozierten Antwort- und Rauschpotenziale vermindert. Durch eine Verminderung von Antwort- und Rauschpotenzialen mit den Laplacian-Funktionen soll das Signal-Rausch-Verhältnis der abgeleiteten Potenziale verbessert werden. Ob diese Überlegungen auch zutreffen, bleibt anhand der Ergebnisse der durchgeführten Experimente zu überprüfen. Ziel des Einsatzes der Laplacian-Funktion ist es, die Erkennung signifikanter Potenziale zu verbessern.

Kapitel 3

Methoden

3.1 Die vier Reizmuster

Ziel der Experimente war es, die Messbarkeit der frühen Latenz zu verbessern. Mit Potenzialen großer Amplitude und hohem Signal-Rausch-Verhältnis lässt sich die frühe Latenz methodenbedingt genauer messen. Durch Steigerung der abgeleiteten Signal-Rausch-Verhältnisse, sind auch die auftretenden Potenziale besser zu erkennen. Bessere Erkennung der auftretenden Potenziale bei gleichbleibender Genauigkeit kann möglicherweise auch die Messzeit verringern. Hierzu sollen die Ergebnisse von mfVEP-Ableitungen mit vier verschiedenen Musterreizen unter Einsatz von Laplacian-Ableitung und PowerFunktion untersucht werden.

Herkömmliche mfVEP-Messungen werden meist mit dem Musterumkehrreiz (pattern-reversal) durchgeführt. Deshalb kommt dieser auch bei den hier beschriebenen Experimenten zum Einsatz. Zusätzlich wird auch vom Muster-Onset-Reiz Gebrauch gemacht. Es wurde bereits von Hoffmann *et al.* (2004) beschrieben, dass Augenbewegungen wie

Ring (n)	E(n) [Grad]	ΔE [Grad]	kortikales Areal (mm^2)
1	0,9	0,9	108,0
2	2,1	1,3	89,7
3	4,9	2,7	84,0
4	8,2	3,4	66,4
5	12,7	4,4	58,8
6	19,0	6,3	58,0

Tabelle 3.1: **Das mfVEP Reizmuster:** Das nach der Exzentrizität skalierte Reizmuster des mfVEP und die durch die einzelnen Ringe von Reizmusterfeldern gereizte kortikale Fläche.

der Nystagmus weniger Einfluss auf die Messergebnisse des pattern-onset mfVEP haben als bei Messungen mit dem pattern-reversal Reizmuster. Darüber hinaus konnten Hoffmann *et al.* (2003b) zeigen, dass bei Messungen des mfVEP mit dem pattern-onset Reizmuster 30% höhere Potenziale in den zentralen 10° Gesichtsfeld gemessen werden als bei Einsatz des pattern-reversal Reizmusters. Anders als beim Musterumkehrreiz, bei dem ein invertierendes Schachbrettmuster zur mfVEP-Ableitung eingesetzt wird, taucht beim Muster-Onset-Reiz ein Schachbrettmuster aus einem grauen Hintergrund gleicher Helligkeit heraus auf und verschwindet wieder. Bei Musterumkehr und Muster-Onset-Reiz ist die mittlere Helligkeit der Reizmuster stets gleich. Die mittlere Helligkeit von pattern-reversal und pattern-onset Reizmuster entspricht der mittleren Helligkeit des Hintergrunds.

Der dritte Musterreiz, der im Rahmen der Untersuchungen zum Einsatz kam, ist der Blitzreiz, welcher unter anderem schon von Shepherd *et al.* (1999) beim Standard-VEP zum Einsatz kam. Dabei sind die Blitzreizmuster von VEP und mfVEP unterschiedlich. Der Blitzreiz wird bei der Messung eines Standard-VEP als einzelner Blitz über eine Ganzfeldkuppel appliziert. Bei der Messung des mfVEP wird der Blitzreiz als lokaler Blitzreiz mit dem mfVEP-Muster, welches aus 60 Feldern besteht, dargestellt. Die Schachbretter sind dabei von einheitlicher Farbe, ohne dass ein Muster zu erkennen ist. Die 60 Schachbretter sind nur weiß oder nur schwarz eingefärbt. Bei der Durchführung des Experiments wechseln die Leuchtdichten dieser Felder von schwarz zu weiß und wieder zurück, was auf das Auge des Betrachters wie ein lokaler Blitzreiz wirkt. Die abgeleiteten Ergebnisse des Standard-VEP mit eingesetztem Flashreiz wurden bereits von Bach & Kellner (2000) als stark interindividuell unterschiedlich beschrieben.

Das pattern-flash war das vierte Reizmuster, welches bei den Experimenten zum Einsatz kam. Hierbei wechselten die 60 Felder von einem Schachbrettmuster zu einem schwarzen Reizfeld und wieder zurück. Dieses sollte wie ein lokaler Blitz wirken, der statt eines einheitlich weißen Feldes ein Schachbrettmuster beinhaltet. Es sollte mit diesem Reizmuster zum Blitzreiz eine zusätzliche Kontrastkomponente hinzugefügt werden, was theoretisch eine Amplitudenerhöhung der abgeleiteten Potenziale hervorrufen könnte. Die Reizmuster sind noch einmal schematisch in der Abbildung 3.1 dargestellt.

Auch der geometrische Aufbau von VEP und mfVEP-Reizmuster unterscheiden sich voneinander. Wird beim Standard-VEP lediglich ein Bildschirm mit einem invertierenden Schachbrettmuster gefüllt, besteht das Reizmuster beim mfVEP aus 60 einzelnen, skalierten Schachbrettern. Die 60 Schachbretter sind konzentrisch um ein Fixationskreuz im Zentrum angeordnet (siehe Abbildung 2.5). Mit der Formel 2.3 lässt sich die mit dem mfVEP-Reizmuster erregte kortikale Fläche berechnen. Die gereizten kortikalen Flächen sind in der Tabelle 3.1 zusammen mit den Begrenzungen der einzelnen Ringe des Schachbrettmusters dargestellt. Das mfVEP-Reizmuster wurde von Baseler *et al.* (1994) so ent-

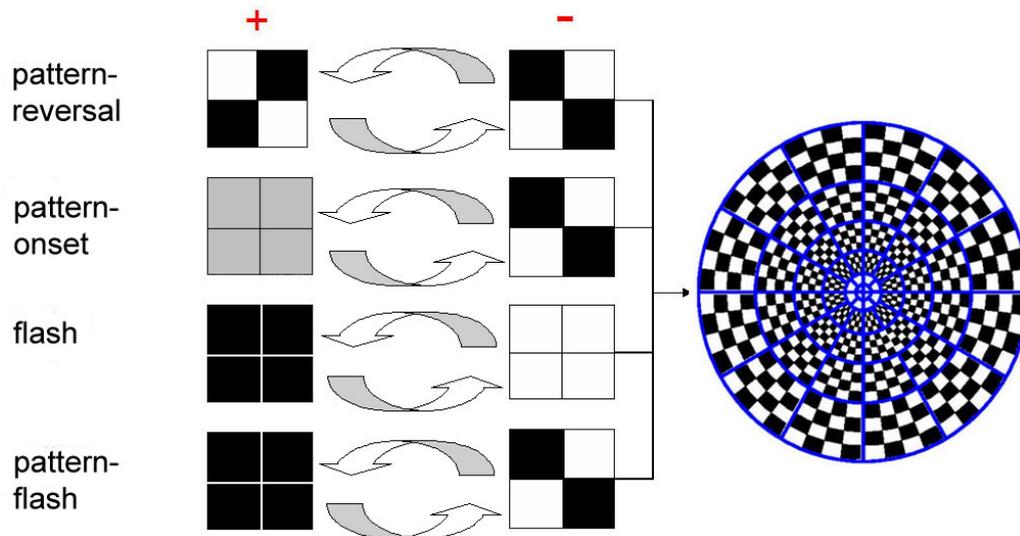


Abbildung 3.1: **Die Reizmuster:** Auf der linken Seite der Abbildung befindet sich eine schematische Darstellung der vier eingesetzten Reizmuster und deren zeitlicher Verlauf. Rechts ist das mfVEP-Reizmuster dargestellt. Das mfVEP-Reizmuster besteht aus 60 um ein Fixationskreuz in der Mitte angeordneten Reizfeldern, deren Flächen von innen nach außen hin zunehmen.

wickelt, dass theoretisch jedes der 60 Schachbretter ein kortikales Areal von ähnlicher Größe reizt. Durch die Reizung kortikaler Areale ähnlicher Größe sollten dann Potenziale ähnlich hoher Amplitude ableitbar sein.

3.2 Die Versuchspersonen

Im Rahmen des Hauptexperiments wurden mfVEP-Messungen an 20 Normalpersonen zwischen 20 und 51 Jahren durchgeführt. Es wurden dabei keine jüngeren Versuchspersonen eingeschlossen, da eine Beeinflussung der abgeleiteten Ergebnisse durch das Lebensalter der Probanden vermieden werden sollte. Unter den Versuchspersonen waren 11 Männer und 9 Frauen, von denen jeweils ein Auge zur Ableitung des mfVEP genutzt wurde. Insgesamt wurde das mfVEP mit jeweils 10 linken und 10 rechten Augen abgeleitet. Vor der Durchführung der Messungen wurden die Versuchspersonen, wie in der internationalen Deklaration von Helsinki 1946 festgelegt, eingehend über Zweck und Ablauf des Experiments aufgeklärt. Sie willigten durch Unterschrift in die Teilnahme ein. Mit dem zu messenden Auge musste mindestens ein Visus von 0,8 erreicht werden, damit die Messungen durchgeführt werden konnten. Der Visus wurde dazu vor dem Experiment mit **Landoltringen** gemessen. Sehhilfen durften während der mfVEP-Messungen getragen werden. Die Pupillenweite wurde nicht medikamentös beeinflusst und lag bei allen

Alter	20 bis 51 Jahre
Geschlecht	11 Männer, 9 Frauen
Körpergröße	1,60 bis 1,92 m
Körpergewicht	50 bis 83 kg
Sehhilfen	6 von 20 Versuchspersonen (-4,25 bis 5,50 dpt)
Sehschärfe	0,8 bis 1,0 (im Durchschnitt 0,98)
Pupillenweite	4 bis 7 mm
Augenkrankheiten	keine
chron. Krankheiten	keine
Medikamente	keine
Alkohol	18 gelegentlich, 2 selten
Nikotin	10 Raucher

Tabelle 3.2: Die Daten der Versuchspersonen.

Versuchspersonen in einem physiologischen Bereich zwischen 4 und 7 mm im Durchmesser. Von einer Beeinflussung der abgeleiteten evozierten Potenziale durch veränderte Pupillenweiten, wie von Martins *et al.* (2003) für das Standard-VEP beschrieben, musste nicht ausgegangen werden. Die Versuchspersonen wurden ebenfalls über das Vorliegen chronischer Erkrankungen befragt, welche wie bereits in Kapitel 2.6 beschrieben, die Ergebnisse des VEP beeinflussen können. Es wurde angenommen, dass dieses auch mit Einschränkungen für das mfVEP gelten kann. Bei Vorliegen einer solchen Erkrankung hätte von einer Messung abgesehen werden müssen. Die Messungen selbst wurden monokular durchgeführt. Weitere Daten zu den Versuchspersonen sind in der Tabelle 3.2 zusammengestellt.

3.2.1 Testung des VERIS[©]-Systems

VERIS[©]-Science (Visual-Evoked Response Imaging System, Version 4.1d16, EDI Inc.) ist der Name des Computerprogramms, mit welchem die mfVEP-Experimente durchgeführt wurden. Es wurde zur Darstellung der Musterreize und Messung der abgeleiteten kortikalen Potenziale eingesetzt. Um zu testen, ob das Programm tatsächlich visuell evozierte kortikale Potenziale über der primären Sehrinde misst, wurde der folgende Versuch durchgeführt. Es wurde das mfVEP einer Versuchsperson abgeleitet, wobei eine Hälfte des Reizmusters abgedeckt wurde. In Abbildung 3.2 sind die gemittelten Ergebnisse dieses Versuchs dargestellt. Die abgedeckte Hälfte des Reizmusters ruft bei der durchgeführten Messung keinerlei messbare mfVEP-Antworten hervor. Durch die Reizung mit der aufgedeckten Hälfte des Reizmusters konnte eine für das mfVEP typische Potenzialkurve

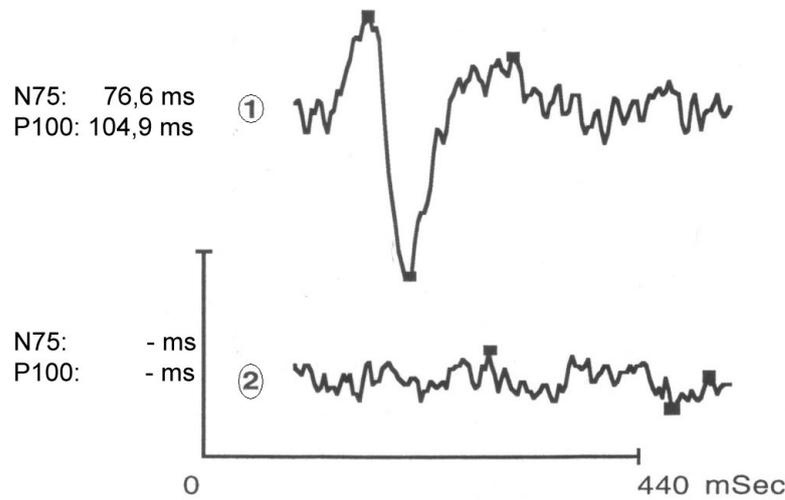


Abbildung 3.2: **Testung des Messsystems:** Die beiden abgebildeten Potenzialkurven 1 und 2 stellen die gemittelten mfVEP über 30 Teilfelder des multifokalen VEP-Reizmusters dar. Wird nur eine Hälfte des Reizmusters eingesetzt, zeigt sich nur in den Ergebnissen dieser Teilmusterfelder eine typische mfVEP-Potenzialkurve (1). Die abgedeckte Hälfte des Reizmusters ruft keine Potentiale hervor (2). In der Spalte links der Potentiale stehen die Werte für die gemessene Zeit der Komponenten N75 und P100. Für das Potenzial 2 waren keine eindeutigen N75 und P100-Komponenten messbar.

abgeleitet werden. Dies zeigt, dass das VERIS[©]-Programm nur tatsächlich auftretende visuell-evozierte Potentiale orts aufgelöst nach dem Ort des visuellen Reizes im Gesichtsfeld der Versuchsperson misst. Einstreuungen von Mustern der abgedeckten Gegenseite werden nicht gemessen. Da eine zu erwartende VEP-Kurve ohne Einstreuungen zeitlich versetzter Reizmuster gemessen wird, kann davon ausgegangen werden, dass die gewählte m-Sequenz im Verhältnis zum Gedächtnis des getesteten Systems von ausreichender Länge ist.

3.3 Das Hauptexperiment

Das Hauptexperiment bestand aus vier nacheinander durchgeführten mfVEP-Ableitungen mit einem jeweils anderen Reizmuster. Das mfVEP wurde von einem Apple[©] PowerPC generiert und auf einem Bildschirm (FIMI[©], 400 mm x 288 mm) abgebildet. Dieser war auf eine Bildfrequenz von 75 Hz eingestellt. Die einzelnen Musterreize wurden dem Auge der Versuchsperson in einem Abstand von 40 cm auf dem Bildschirm dargeboten, wobei das Reizmuster die zentralen 41° des Gesichtsfeldes ausfüllten. Die weißen Karos des mfVEP-Reizmusters hatten eine durchschnittliche Helligkeit von 172 cd/m². Die schwarzen Felder waren durchschnittlich 0,2 cd/m² hell. Der daraus zu errechnende Michelson-Kontrast belief lag bei 99,8% bei einer mittleren Helligkeit von 86,1 cd/m².

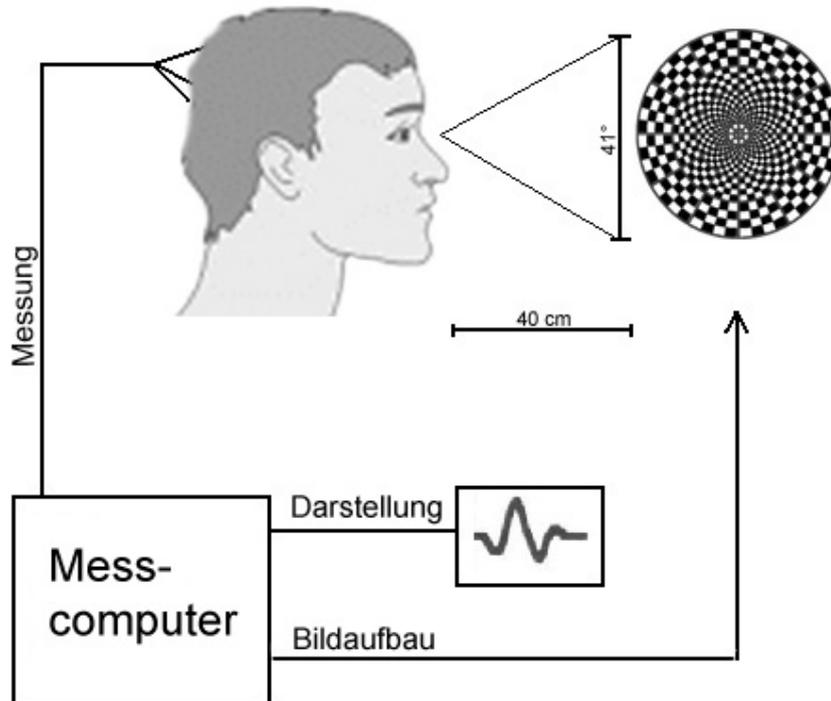


Abbildung 3.3: **Versuchsaufbau:** Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus der mfVEP-Ableitung mit Bildschirm, Messcomputer und Versuchsperson.

Dies war auch der Helligkeitswert des Bildhintergrunds. Der Aufbau des Experiments ist in der Abbildung 3.3 noch einmal schematisch dargestellt.

3.3.1 Messsystem und Messelektroden

Es wurden auf dem Hinterkopf der Versuchspersonen insgesamt fünf Messelektroden angebracht. Eine Masselektrode wurde am Ohrläppchen befestigt. Die Haut wurde vor Anbringung der Elektroden mit Flüssigseife gereinigt. Die Hautreinigung sollte den Hautwiderstand verringern. Der Hautwiderstand wurde vor Beginn des Experiments gemessen, und war an keiner Elektrode höher als $10\text{k}\Omega$. Die AgCl-Messelektroden wurden mit einer Kontaktpaste an den vorgesehenen Stellen angebracht. Bei der Elektrodenpositionierung kamen verschiedene Anordnungen von Zhang & Hood (2004), Baseler *et al.* (1994) und Klistorner & Graham (2001) in Betracht, da es bisher noch keinen international geltenden Standard für die Elektrodenpositionierung beim mfVEP gibt. Die von Baseler *et al.* (1994) beschriebene und von Meigen & Krämer (2005b) modifizierte Anordnung mit vier Messelektroden in einem Abstand von 4 cm um eine zentrale Elektrode auf dem Ionion wurde 3 cm frontalwärts verschoben. Dabei wurden die Ergebnisse von Horton &

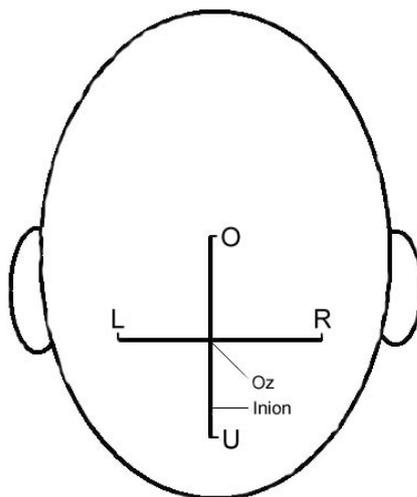


Abbildung 3.4: **Die Messelektroden:** Anordnung der Messelektroden auf dem Hinterkopf der Versuchsperson.

Hoyt (1991) und Wong & Sharpe (1999) berücksichtigten, dass das Zentrum der menschlichen Sehrinde durchschnittlich 3 cm oberhalb des Inions lokalisiert ist. Die Positionen der Messelektroden auf dem Neurocranium der Versuchspersonen waren dabei wie folgt. Die Elektrode O_Z wurde 3 cm über dem Inion angebracht. Dies entspricht am ehesten der Projektion der Kreuzung von Sulcus calcarinus und Fissura longitudinalis (Wong & Sharpe, 1999). Die anderen vier Messelektroden wurden mit den Buchstaben O, U, R und L versehen. Die Messelektroden wurden wie folgt in Nachbarschaft zu der Elektrode an der Position O_Z angebracht. Die Elektrode O wurde 4 cm über O_Z , die Elektrode U 4 cm unter O_Z , und die Elektroden L und R jeweils 4 cm links und rechts von der Position O_Z befestigt (siehe Abbildung 3.4). Die Verbindungskabel zwischen den sechs Elektroden und dem Verstärker wurden an der Schulter der Versuchsperson befestigt, damit sich die Elektroden während der Messung nicht von alleine lösen konnten. Die durch die fünf Elektroden gemessenen Potenziale wurden über vier bipolare Kanäle abgeleitet, wobei die in der Mitte befindliche O_Z -Elektrode bei jedem Messkanal die Referenzelektrode war. Der Kanal I wurde von O- O_Z , der Kanal II von U- O_Z und die Kanäle III und IV von L- O_Z bzw. R- O_Z gespeist.

Die abgeleiteten kortikalen Potenziale wurden zum Verstärker RA-200 (Tomey Cooperation) geleitet, wo sie um den Faktor 100.000 amplifiziert und zwischen 1 und 100 Hz gefiltert wurden. Von hier aus gelangten die gefilterten Potenziale zur PCI 1200 Messkarte (National Instruments DAQ[®]) des eingesetzten Apple[®] G3-Computers. Der Apple[®] G3-Computer und das VERIS[®]-Programm verarbeiteten die eingegangenen gemessenen kortikalen Potenziale, indem sie Messung und Kreuzkorrelation durchführten und die Ergebnisse speicherten.

3.3.2 Ausgleich der Messzeit

Wird ein Reizmuster auf einem Bildschirm aufgebaut, so geschieht dies mittels eines Elektrodenstrahls, der durch magnetische Felder abgelenkt wird. Dies geschieht z.B. bei herkömmlichen Bildröhren von links nach rechts und von oben nach unten, in unserem Fall mit einer Bildfrequenz von 75 Hz. Das Messprogramm VERIS[©] beginnt mit der Aufzeichnung der abgeleiteten kortikalen Potenziale zum Zeitpunkt t_0 . Jedoch muss davon ausgegangen werden, dass bei einer Frequenz von 75 Hz rund 13,2 ms vergehen bevor das gesamte Reizmuster auf dem Bildschirm abgebildet ist. Daher werden oberer und unterer Anteil des Reizmusters zu verschiedenen Zeiten abgebildet, was sich auch auf die abgeleiteten kortikalen Potenziale auswirkt. Dieses Problem wird direkt vom VERIS[©]-Programm gelöst, indem es automatisch die unterschiedlichen Laufzeiten des Elektrodenstrahls berücksichtigt. Das VERIS[©]-Programm führt dazu eine Nullpunktverschiebung der Zeitskala für jede der 60 gemessenen mfVEP-Kurven durch.

3.3.3 Durchführung des Experiments

Bei Planung und Durchführung der Experimente wurden die aktuellen Leitlinien der ISCEV berücksichtigt. Nach Aufklärung über das Experiment und schriftlicher Einwilligung der Versuchsperson wurden die Messelektroden am Hinterkopf der Versuchsperson angebracht. Um eine mfVEP-Ableitung durchzuführen, wurden 7,5 Minuten reiner Messzeit benötigt. Die Länge der gewählten m-Sequenz von 2^{15} machte diese lange Messzeit notwendig. Eine Messung wurde in 16 Teile mit einer jeweiligen Dauer von ungefähr 30 Sekunden aufgeteilt. Während dieser Zeit sollte die Versuchsperson ohne zu blinzeln oder die Augen zu bewegen das dargestellte Muster betrachten. Das Auge 30 Sekunden nicht zu schließen, erschien bei der Planung der Experimente die längste tolerable Zeitspanne. Zwischen den Teilmessungen lag jeweils eine Erholungsphase von 30 Sekunden oder länger, falls es von der Versuchsperson gewünscht wurde. Nach Ablauf zweier mfVEP-Messungen wurde eine Pause von 20 bis 30 Minuten zur Erholung gewährt. Damit belief sich die für die Durchführung des Experiments notwendige Zeit auf durchschnittlich zwei bis zweieinhalb Stunden. Die Reihenfolge der zur Messung eingesetzten Reizmuster wurde vor Beginn des Experiments zufällig gewählt und im Versuchsprotokoll vermerkt.

3.3.4 Die errechneten Kanäle

Durch die vier Messelektroden und die an der Position O_Z angebrachten Referenzelektrode konnte eine große Anzahl verschiedener Kanäle errechnet werden. Wie bereits im Kapitel 3.3.1 beschrieben, wurden vier Messkanäle von den fünf Elektroden gespeist. Durch den Einsatz von fünf Messelektroden, die Errechnung von Root-mean-square, Berechnung des Signal-Rausch-Verhältnis und Einsatz der Laplacian-Ableitung wurde versucht, die

Messung der frühen Latenz zu verbessern. Die gemessenen Kanäle waren:

- Kanal 1: $O - O_Z$
- Kanal 2: $U - O_Z$
- Kanal 3: $L - O_Z$
- Kanal 4: $R - O_Z$

Mit den gemessenen Kanälen 1 bis 4 ließen sich dann die folgenden 9 Kanäle errechnen. Unter den folgenden neun errechneten Kanälen befanden sich noch zwei eindimensionale und eine zweidimensionale Laplacian-Ableitung.

- Kanal 5: $O - U$
- Kanal 6: $O - L$
- Kanal 7: $O - R$
- Kanal 8: $U - L$
- Kanal 9: $U - R$
- Kanal 10: $L - R$
- eindimensionale Laplacian-Funktion: $(O + U) - 2 \times O_Z$
- eindimensionale Laplacian-Funktion: $(L + R) - 2 \times O_Z$
- zweidimensionale Laplacian-Funktion: $(O + U + L + R) - 4 \times O_Z$

3.4 Die Auswertung der Daten

Nach der Durchführung der mfVEP-Ableitungen mit den vier unterschiedlichen Reizmustern, wurden die erhobenen Daten zur weiteren statistischen Auswertung auf dem Apple[®] G3-Computer gespeichert. Mit der PowerFunktion (siehe Formel 2.6 und 2.7) wurden die abgeleiteten Potenzialkurven der 60 Teilbereichsfelder des mfVEP-Reizmusters bearbeitet. Es entstand eine resultierende Potenzialkurve aus den Ergebnissen aller 20 teilnehmenden Versuchspersonen für jeweils ein eingesetztes Reizmuster. Zur Auswertung wurden die erhaltenen evozierten Potenziale mit dem Programm Igor Pro[®] bearbeitet. Die Potenziale mit den höchsten Amplituden ließen sich meist in den Kanälen $R-O_Z$, 1D-Laplacian und 2D-Laplacian finden.

Unter Einsatz des in Kapitel 2.8 beschriebenen Parabelangleichs wurde die frühe Latenz der abgeleiteten Potenziale gemessen. Es wurden zusätzlich noch die Höhe der maximalen Amplituden und deren Latenz mit der mfVEP-PowerFunktion gemessen. Die

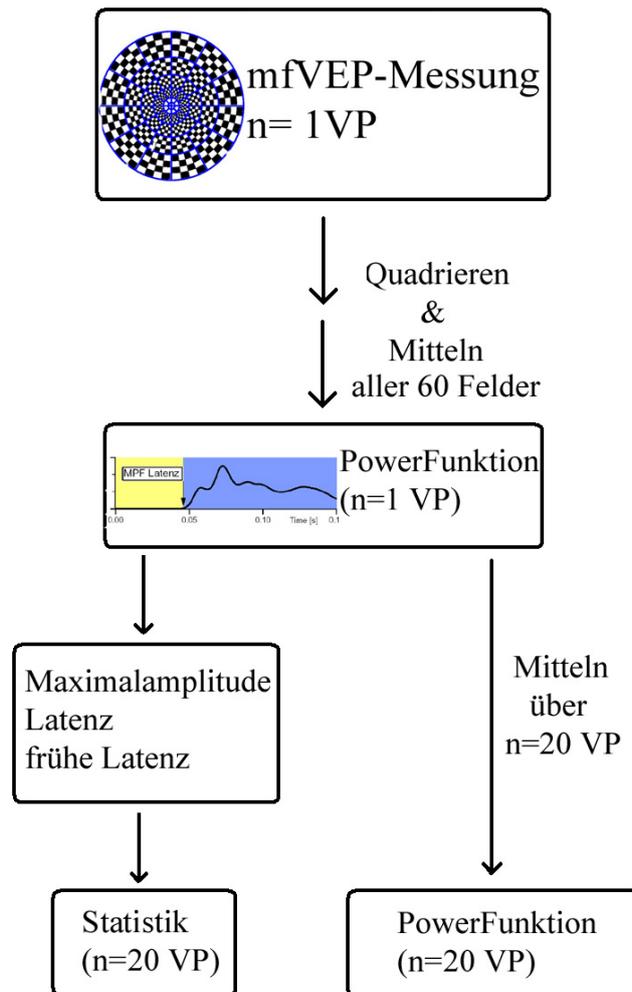


Abbildung 3.5: **Die einzelnen Schritte der Auswertung:** In dieser Abbildung sind die einzelnen Schritte von der mfVEP-Messung bis zur Erhebung der Statistik über alle 20 Versuchspersonen (VP) schematisch dargestellt.

Messwerte für frühe Latenz, maximale Amplitude und Latenz der maximalen Amplitude wurden für alle Reizmuster gemittelt und die Standardabweichung (σ) wurde errechnet. Die Ergebnisse für Latenz und Höhe der maximal erreichten Amplitude und der frühen Latenz wurden danach für die verschiedenen Reizmuster verglichen.

3.4.1 ANOVA und post-hoc Test

Um den Einfluss des Reizmusters und der Position der eingesetzten Messelektroden auf die abgeleiteten Ergebnisse der mfVEP-Experimente ermitteln zu können, wurde eine ANOVA (Analysis of Variance) durchgeführt. Mit der ANOVA wurde eine Varianzanalyse der abgeleiteten Messgrößen für die maximale Amplitude, die Latenz der maximalen Amplitude und die frühe Latenz in Abhängigkeit von den beeinflussenden Faktoren **Po-**

sitionen der Messelektroden und **eingesetztes Reizmuster** vorgenommen. Hierbei ließ sich für jede Messgröße in Abhängigkeit von Elektrodenposition oder Reizmuster ein Wert p berechnen. Liegt der errechnete Wert $p \leq 0,05$ so spricht man davon, dass der Einfluss der getesteten Messgröße signifikant auf die abgeleiteten Ergebnisse ist. Mit dem p -Wert ließ sich also der Einfluss von Elektrodenposition und eingesetztem Reizmuster auf die abgeleiteten Messwerte errechnen. Die ANOVA zeigt, ob der Einfluss eines untersuchten Faktors wie Reizmuster oder Elektrodenposition signifikant ist. Der post-hoc Test zeigt welche Ausprägung dieses Faktors einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse hat.

Es wurden mehrere post-hoc Tests für die Messgrößen der maximalen Amplitude und der frühen Latenz in Abhängigkeit von den abgeleiteten Kanälen, den eingesetzten Reizmustern und den betrachteten Kernen durchgeführt. Hierbei konnte wiederum ein p -Wert berechnet werden. Der post-hoc Test stellt dabei einen paarweisen Vergleich, also einen t -Test mit einer Korrektur für die Mehrfachtestung dar. Mit den Ergebnissen des post-hoc-Tests soll gezeigt werden welchen Einfluss die Elektrodenpositionen auf die abgeleiteten Ergebnisse für maximale Amplitude und frühe Latenz in den unterschiedlichen Kernen haben. Ist der errechnete Wert für $p \leq 0,05$, so geht man davon aus, dass die Ergebnisse bei beiden Messungen signifikant unterschiedlich sind. Ist dies der Fall, bedeutet dies, dass die Messergebnisse wegen der verschiedenen Reizmuster unterschiedlich sind. Mit den post-hoc Tests soll gezeigt werden, ob die Ergebnisse von maximaler Amplitude oder früher Latenz von jeweils zwei Kanälen signifikant unterschiedlich sind. In Abhängigkeit von den Messergebnissen und den Ergebnissen von ANOVA und post-hoc Test könnten dann möglicherweise Aussagen darüber getroffen werden, welcher Kanal, welches Reizmuster und welche Elektrodenposition für die Ableitung des mfVEP notwendig ist, um optimale Ergebnisse zu erzielen.

Kapitel 4

Ergebnisse

4.1 Ergebnisse des Hauptversuchs

Mit den durchgeführten Versuchen sollte untersucht werden, wie die Messung des kortikalen Aktivitätsbeginns verbessert werden kann. Es wurden dazu die mfVEP von 20 Versuchspersonen unter Einsatz von vier unterschiedlichen Reizmustern mit fünf Mess Elektroden nacheinander abgeleitet. Neben der frühen Latenz wurden die maximale Amplitude und die Latenz der maximalen Amplitude des mfVEP gemessen. Der kortikale Aktivitätsbeginn lässt sich mit mfVEP-PowerFunktion und Parabelgleich genauer mit Potenzialen hoher Amplitude und großen Signal-Rausch-Verhältnis bestimmen (siehe Kapitel 2.8). Auch die Abgrenzung der abgeleiteten Signale von artifiziell abgeleiteten Potenzialen gelingt bei mfVEP hoher Amplitude besser. Aus Gründen der besseren Übersicht werden hier nur die Messergebnisse aus den Kanälen R-O_Z, 1D-Laplacian und 2D-Laplacian betrachtet, mit denen durchschnittlich die höchsten Potenziale abgeleitet werden konnten (siehe Kapitel 3.4). Die Messwerte für die abgeleiteten Amplituden werden als Signal-Rausch-Verhältnisse (SNR) wiedergegeben und bleiben deshalb ohne Einheit.

4.1.1 Ergebnisse des ersten Kerns

Die mfVEP-Ergebnisse des ersten Kerns stellen den im Kapitel 2.9.1 beschriebenen Einfluss des zum Messzeitpunkt t_0 gezeigten Schachbrettmusters auf die gemessenen kortikalen Potenziale dar. In der Tabelle 4.1 werden die Messergebnisse für Amplituden und Latenzen des mfVEP bei Einsatz des pattern-reversal, pattern-onset, flash und pattern-flash Musterreizes für Kanal 4 (R-O_Z), 1D-Laplacian und 2D-Laplacian für den ersten Kern aufgelistet. Die Ergebnisse, die mit diesen Kanälen gemessen wurden, zeigten durchschnittlich die höchsten maximalen Amplituden (mA) und sind deshalb hier dargestellt (siehe Kapitel 3.4). Zusätzlich zu der tabellarischen Darstellung der Messergebnisse für

	maximale Amplitude (mA)	Latenz der mA [ms]	frühe Latenz [ms]
pattern-reversal			
Kanal 4 (R-O _Z)	2,1±0,3	38,1±11,7	13,6±11,4
1D-Laplacian	2,6±1,0	40,0±11,1	16,8±10,9
2D-Laplacian	3,2±1,4	35,9±6,2	15,3±7,5
pattern-onset			
Kanal 4 (R-O _Z)	9,2±4,7	99,7±21,6	46,8±6,8
1D-Laplacian	11,5±5,8	101,7±23,5	47,5±7,9
2D-Laplacian	16,2±9,4	100,0±26,7	47,6±7,5
flash			
Kanal 4 (R-O _Z)	5,0±2,9	72,7±16,7	49,4±5,2
1D-Laplacian	6,2±3,9	70,3±11,6	51,6±5,6
2D-Laplacian	8,9±6,5	67,7±4,1	51,7±5,8
pattern-flash			
Kanal 4 (R-O _Z)	4,8±2,9	65,1±2,4	51,8±3,8
1D-Laplacian	6,4±3,9	66,5±2,0	54,0±3,7
2D-Laplacian	8,4±4,6	68,0±4,3	54,5±3,6

Tabelle 4.1: **Der erste Kern:** Messergebnisse des ersten Kerns der mfVEP-Messungen bei Einsatz des pattern-reversal, pattern-onset, flash und pattern-flash Musterreizes. Hinter den gemittelten Messwerten steht, jeweils durch \pm abgetrennt, die dazugehörige Standardabweichung (σ), um die Verteilung der Messwerte über die 20 Versuchspersonen abschätzen zu können.

den ersten Kern sollen diese auch mit Hilfe der PowerFunktion für die vier Reizmuster in der Abbildung 4.1 gezeigt werden.

Bei den Ergebnissen für den ersten Kern zeigte sich der höchste Messwert für die maximal erreichte Amplitude bei Einsatz des pattern-onset Reizmusters mit einer Höhe von $16,2\pm 9,4$. Die zweit- und dritthöchste Amplitude wurde für den ersten Kern mit dem flash und dem pattern-flash Reizmuster mit Messwerten von $8,9\pm 6,5$ und $8,4\pm 4,6$ abgeleitet. Dieses stellt eine Abnahme der maximalen Amplitude von 45% und 48% gegenüber den mit dem pattern-onset Reizmuster abgeleiteten Potenzialen dar. Die geringste maximale Amplitude wurde mit dem pattern-reversal Musterreiz abgeleitet und maß $3,2\pm 1,4$ was eine Verringerung der maximalen Amplitude um 80% im Vergleich zum pattern-onset mfVEP darstellt. Die drei Reizmuster, welche zusätzlich zum pattern-reversal zum Einsatz kamen, zeigten im ersten Kern höhere maximale Amplituden als

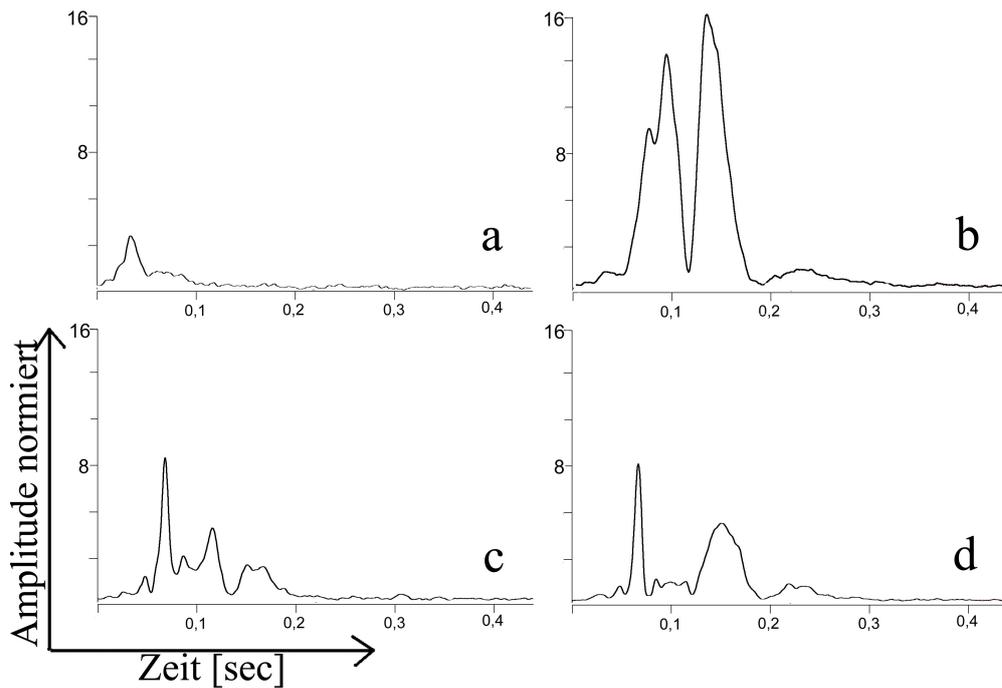


Abbildung 4.1: **Der erste Kern:** In dieser Abbildung sind die abgeleiteten Messergebnisse des ersten Kerns bei Einsatz des pattern-reversal (a), pattern-onset (b), flash (c) und pattern-flash (d) Reizmustern mit der PowerFunktion für den Kanal 2D-Laplacian dargestellt. Es sind die gemittelten PowerFunktionen über alle 20 VP dargestellt. Es zeigen sich hohe SNR bei Einsatz der pattern-onset, flash und pattern-flash Reizmustern. Obwohl theoretisch mit einer Abwesenheit messbarer Amplituden beim pattern-reversal mfVEP gerechnet wurde, zeigten sich im ersten Kern auch hier Messwerte von geringer Amplitude und sehr kurzer früher Latenz.

die, die mit dem pattern-reversal erreicht wurden. Dies lag, so die Hypothese, an der Asymmetrie der beiden Reizmusterbilder bei pattern-onset, flash und pattern-flash (siehe Kapitel 2.9). Darüber hinaus lässt sich anhand der frühen Latenz feststellen, dass die mit dem pattern-reversal Musterreiz abgeleiteten kortikalen Potenziale nicht auf die zum Messzeitpunkt t_0 gezeigten Bilder zurückgeführt werden können. Die Überleitungszeit von $13,6 \pm 11,4$ ms kann für die Leitung eines Potentials vom Bildschirm zur primären Sehrinde nicht ausreichen. Die Gründe für eine solch kurze frühe Latenz im ersten Kern, bleibt des Weiteren noch zu diskutieren.

Die gemessenen Latenzen der maximalen Amplituden sind bei Einsatz der vier Reizmuster in den einzelnen Messkanälen von ähnlicher Höhe im ersten Kern. Der niedrigste Wert für die Latenz der maximalen Amplitude liegt bei $35,9 \pm 6,2$ ms und wurde mit dem pattern-reversal Reizmuster gemessen. Der höchste Wert für die Latenz des auftretenden Maximums in der PowerFunktion wurde mit $101,7 \pm 23,5$ ms für das pattern-onset Reizmuster gemessen. Im ersten Kern fällt die sehr kurze frühe Latenz des mfVEP bei Einsatz des pattern-reversal Reizmusters zwischen 13,6 und 16,8 ms auf. Das Vorliegen

	maximale Amplitude (mA)	Latenz der mA [ms]	frühe Latenz [ms]
pattern-reversal			
Kanal 4 (R-O _Z)	13,88±7,9	79,0±9,2	48,7±5,0
1D-Laplacian	15,6±9,2	80,7±15,5	47,9±4,3
2D-Laplacian	22,5±12,3	81,4±13,5	48,1±4,6
pattern-onset			
Kanal 4 (R-O _Z)	6,1±3,5	79,3±12,4	49,9±5,1
1D-Laplacian	7,3±5,2	82,3±10,8	48,9±4,9
2D-Laplacian	10,6±7,9	82,8±12,1	50,0±3,3
flash			
Kanal 4 (R-O _Z)	4,5±2,5	73,5±12,4	53,7±5,2
1D-Laplacian	5,4±2,3	77,2±12,6	54,8±4,7
2D-Laplacian	7,5±3,4	77,6±13,5	52,6±6,0
pattern-flash			
Kanal 4 (R-O _Z)	2,9±1,7	82,3±12,6	59,2±5,9
1D-Laplacian	3,0±1,6	95,1±21,0	59,4±6,6
2D-Laplacian	4,1±2,0	93,9±19,4	59,0±6,6

Tabelle 4.2: **Erster Abschnitt des zweiten Kerns:** Ergebnisse des ersten Abschnitts des zweiten Kerns für den pattern-reversal, pattern-onset, flash und pattern-flash Musterreiz. Hinter den gemittelten Messwerten steht, jeweils durch \pm abgetrennt, die dazugehörige Standardabweichung (σ), um die Verteilung der Messwerte über die 20 Versuchspersonen abschätzen zu können.

eines kortikalen Potenzials im ersten Kern bei Einsatz des pattern-reversal Reizmusters lässt sich mit den bisher dargestellten kortikalen Mechanismen beim mfVEP nicht erklären. Denn wie bereits im Kapitel 2.7.1 beschrieben, sollten bei Messungen des mfVEP mit dem pattern-reversal Reizmuster keine Potenziale im ersten Kern zu finden sein.

4.1.2 Ergebnisse des ersten Abschnitts des zweiten Kerns

Mit den Ergebnissen des ersten Abschnitts des zweiten Kerns wird der Einfluss des Bildwechsels direkt vor dem Messzeitpunkt t_0 auf die abgeleiteten kortikalen Potenziale gemessen (siehe Kapitel 2.8). Auch hier lässt sich eine frühe Latenz berechnen. In der Tabelle 4.2 werden die durch den Einsatz der vier Reizmuster erhaltenen Messdaten für das mfVEP unter Betrachtung des ersten Abschnitts des zweiten Kerns dargestellt. Anschlie-

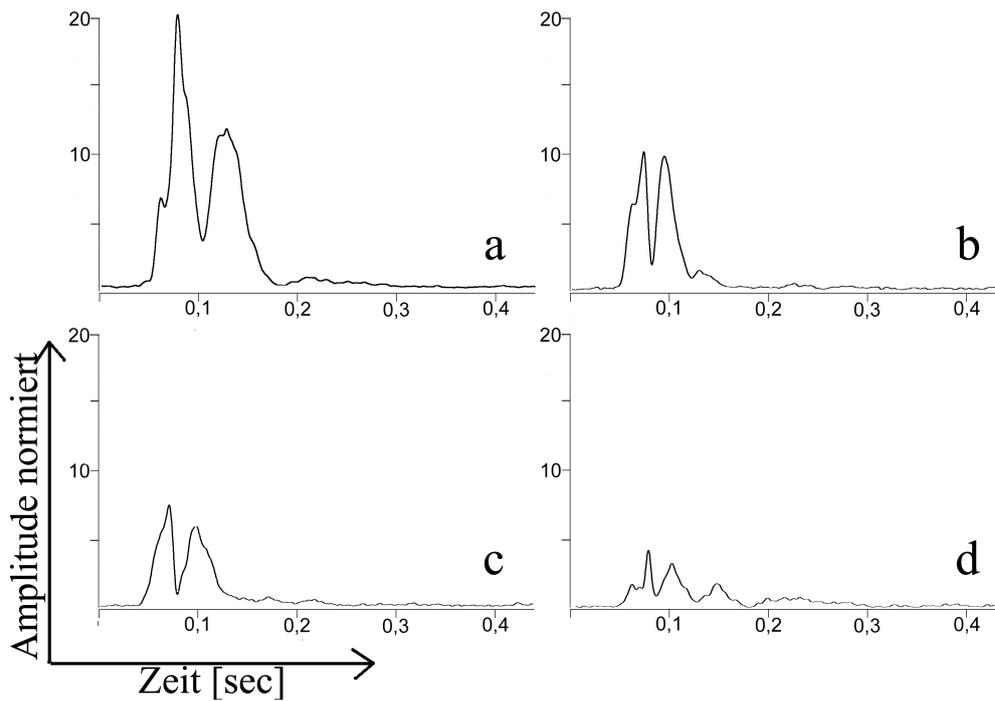


Abbildung 4.2: **Erster Abschnitt des zweiten Kerns:** In dieser Abbildung sind die Messergebnisse des ersten Abschnitts des zweiten Kerns bei Einsatz des pattern-reversal (a), pattern-onset (b), flash (c) und pattern-flash (d) Reizmusters mit der PowerFunktion für den Kanal 2D-Laplacian zusammen dargestellt. Es sind die gemittelten PowerFunktionen über alle 20 VP dargestellt. In diesem Kern wird die höchste maximale Amplitude mit dem pattern-reversal Musterreiz gemessen. Die Amplituden gemessen mit dem pattern-onset, flash und pattern-flash Reizmuster sinken im Vergleich zu den Ergebnissen aus dem ersten Kern ab. Es zeigen sich frühe Latenzen im erwarteten Bereich zwischen $48,1 \pm 4,6$ und $59,0 \pm 6,6$ ms Messzeit.

ßend daran sind, wie bei der Darstellung des ersten Kerns, die mit der PowerFunktion errechneten Ergebniskurven für den ersten Abschnitt des zweiten Kerns einzeln für jedes eingesetzte Reizmuster in der Abbildung 4.2 zusammengestellt.

Bei Betrachtung des ersten Abschnitts des zweiten Kerns fällt auf, dass die Reihenfolge der Reizmuster geordnet nach der Höhe der maximalen Amplitude ähnlich der im ersten Kern ist. Der Unterschied zwischen den Reihenfolgen der maximalen Amplituden ist, dass das Reizmuster mit der kleinsten maximalen Amplitude im ersten Kern die höchste gemessene Amplitude für den ersten Abschnitt des zweiten Kerns hervorruft. Bei Einsatz des pattern-reversal Reizmusters konnte eine maximale Amplitude von $22,5 \pm 12,3$ gemessen werden. Dies ist die höchste gemessene Amplitude im ersten Abschnitt des zweiten Kerns. Die weiteren Messwerte für die Amplituden folgen der Höhe nach derjenigen Reihenfolge aus dem ersten Kern mit pattern-onset Reizmuster, welches eine Amplitude von $10,6 \pm 7,9$ evoziert, flash mit einer Amplitude von $7,5 \pm 3,4$, und pattern-flash mit einer maximalen Amplitude von $4,1 \pm 2,0$. Die Verringerung der maximalen Amplituden bei

Einsatz der verschiedenen Reizmuster stellt sich prozentual mit 54% beim pattern-onset, 66% beim flash und 81% beim pattern-flash Musterreiz im Vergleich zum pattern-reversal Musterreiz dar.

Die Messwerte für die Latenz der maximalen Amplitude zeigten im ersten Abschnitt des zweiten Kerns eine kleinere Standardabweichung als im ersten Kern. Die Latenzen der maximalen Amplituden lagen bei allen vier Reizmustern zwischen $73,5 \pm 12,4$ ms und $95,1 \pm 21,0$ ms und damit in einem relativ engen zeitlichen Bereich (siehe Tabelle 4.2). Die Latenzen der maximalen Amplituden hatten hohe Standardabweichungen (σ) zwischen 9,2 und 21,0 ms bei allen Reizmustern. Die Latenzen der Maxima im ersten Abschnitt des zweiten Kerns waren bei den 20 Versuchspersonen von sehr unterschiedlicher Höhe.

4.1.3 Ergebnisse des zweiten Abschnitts des zweiten Kerns

Bei der Messung von kortikalen Potenzialen für den zweiten Abschnitt des zweiten Kerns misst man den Effekt der zwei vorangehend zum Messzeitpunkt t_0 gezeigten Bilder und deren Wechsel auf die abgeleiteten kortikalen Potenziale (siehe Kapitel 2.9). Je nach Konfiguration des Reizmusters zum Messzeitpunkt t_0 haben die unmittelbar vorangehenden beiden Bilder einen Einfluss auf Amplituden und Latenzen der visuell evozierten Potenziale. Die Messergebnisse für den zweiten Abschnitt des zweiten Kerns sind in tabellarischer Form nacheinander den Reizmustern zugeordnet aufgelistet (siehe Tabelle 4.3).

Verglichen mit den Messergebnissen aus dem ersten Abschnitt des zweiten Kerns sind die hier gemessenen Amplituden von geringerer Höhe. Es kann bereits jetzt bei Messung des mfVEP bei allen vier Reizmustern von einem Einfluss des dem Reizbild zwei Bilder vorausgegangenen Bildes auf die gemessenen Potenziale zum Zeitpunkt t_0 ausgegangen werden. Denn es sind Potenziale im zweiten Abschnitt des zweiten Kerns zu messen, der den Einfluss des zwei Bilder vor dem Messzeitpunkt t_0 gezeigten Bildes beschreibt (siehe Kapitel 2.7.2). Die Messergebnisse für den zweiten Abschnitt des zweiten Kerns sind in Abbildung 4.3 zusammen dargestellt.

Die Reihenfolge der größten maximalen Amplituden verändert sich noch einmal leicht bei der Betrachtung des zweiten Abschnitts des zweiten Kerns. Hier wird wieder die höchste gemessene Amplitude unter Einsatz des pattern-reversal Musterreizes mit $13,0 \pm 9,7$ gemessen. Daran schließt sich, anders als beim ersten Abschnitt des zweiten Kerns, nicht der pattern-onset, sondern der flash Musterreiz mit einer gemessenen Amplitude von $5,6 \pm 2,8$ an. Dies entspricht einer Amplitudenminderung von 67% im Vergleich zum pattern-reversal Musterreiz. An dritter und vierter Stelle in dieser Reihe folgen der pattern-onset und der pattern-flash Musterreiz mit Messwerten für die maximale Amplitude von $3,9 \pm 2,6$ und $3,2 \pm 1,4$ und weiteren Amplitudenminderung von 70% und 76% (siehe auch Abbildung 4.4).

	maximale Amplitude (mA)	Latenz der mA [ms]	frühe Latenz [ms]
pattern-reversal			
Kanal 4 (R-O _Z)	6,3±3,5	75,4±5,8	54,5±5,1
1D-Laplacian	7,9±5,2	74,7±4,2	55,0±4,1
2D-Laplacian	13,0±9,7	75,4±3,6	56,4±5,7
pattern-onset			
Kanal 4 (R-O _Z)	2,7±0,7	83,5±12,1	60,5±7,2
1D-Laplacian	3,0±1,3	82,0±11,8	59,7±6,4
2D-Laplacian	3,9±2,6	77,4±9,7	59,9±6,7
flash			
Kanal 4 (R-O _Z)	3,2±1,6	82,8±10,3	60,5±6,5
1D-Laplacian	3,9±1,8	83,6±5,8	59,8±5,6
2D-Laplacian	5,6±2,8	82,5±6,0	58,8±5,2
pattern-flash			
Kanal 4 (R-O _Z)	2,1±0,5	92,8±17,1	55,5±7,9
1D-Laplacian	2,5±0,8	97,2±17,4	54,3±7,4
2D-Laplacian	3,2±1,4	92,4±17,3	54,4±6,9

Tabelle 4.3: **Zweiter Abschnitt des zweiten Kerns:** Ergebnisse des zweiten Abschnitts des zweiten Kerns für den pattern-reversal, pattern-onset, flash und pattern-flash Musterreiz. Die frühe Latenz wird hier mit FL abgekürzt. Hinter den gemittelten Messwerten steht, jeweils durch \pm abgetrennt, die dazugehörige Standardabweichung (σ), um die Verteilung der Messwerte über die 20 Versuchspersonen abschätzen zu können.

Bei Betrachtung der Ergebnisse für die maximal erreichten Amplituden fiel zusätzlich auf dass alle Reizmuster außer dem pattern-reversal, bereits im ersten Kern höhere maximale Amplituden erreichen als in den beiden Abschnitten des zweiten Kerns. Dieses lässt sich auch auf die Entstehung der Potenziale bei pattern-reversal Reizmuster und den anderen eingesetzten Reizmustern zurückführen (siehe Kapitel 2.9).

Wie auch beim ersten Kern und beim ersten Abschnitt des zweiten Kerns sind die Messwerte für die Latenz der maximalen Amplitude unterschiedlich hoch. Sie liegen im zweiten Abschnitt des zweiten Kerns zwischen 74,7±4,2 ms und 97,2±17,4 ms. Anders als im ersten Kern und im ersten Abschnitt des zweiten Kerns, ist die berechnete Standardabweichung (σ) der maximalen Amplitude gemessen mit dem pattern-reversal Reizmuster von geringerer Höhe. Das in der Powerfunktion gemessene Maximum liegt beim pattern-

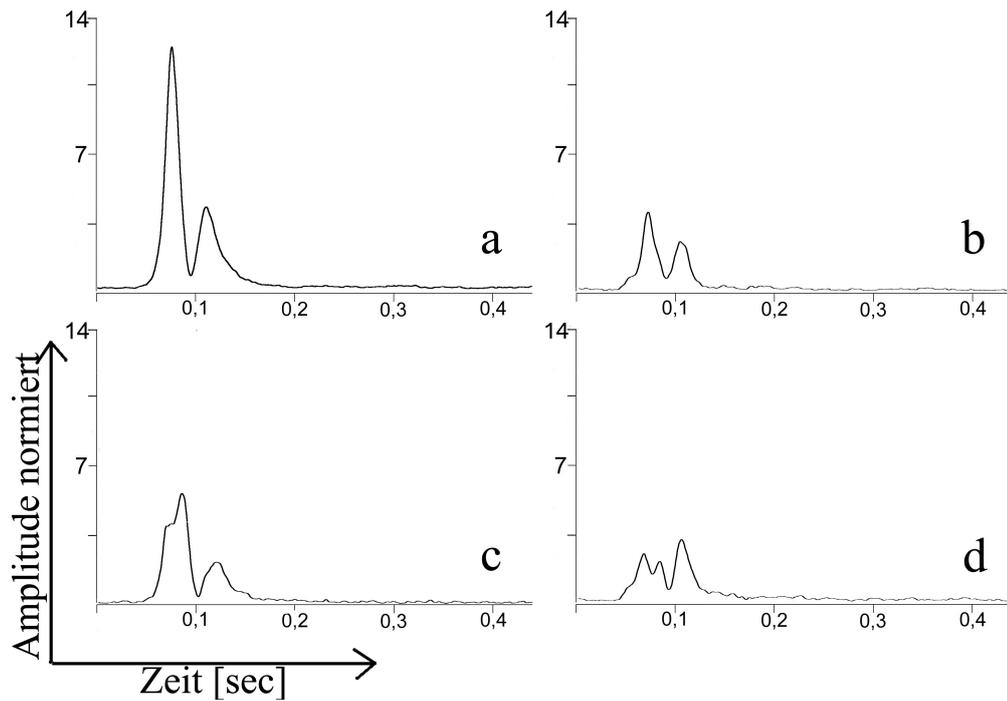


Abbildung 4.3: **Zweiter Abschnitt des zweiten Kerns:** In dieser Abbildung sind die abgeleiteten Messergebnisse des zweiten Abschnitts des zweiten Kerns bei Einsatz des pattern-reversal (a), pattern-onset (b), flash (c) und pattern-flash (d) Reizmusters mit der PowerFunktion für den Kanal 2D-Laplacian zusammen dargestellt. Es sind die gemittelten PowerFunktionen über alle 20 VP dargestellt. Es zeigen sich weiterhin hohe Messwerte für die maximale Amplitude des pattern-reversal mfVEP im Vergleich zu den mit dem pattern-onset, flash und pattern-flash Musterreiz evozierten. Die gemessenen frühen Latenzen liegen bei den vier Musterreizen in diesem Abschnitt zwischen 54,4 und 59,9 ms.

reversal zwischen $74,7 \pm 4,2$ ms und $75,4 \pm 3,6$ ms für die Messkanäle R-O_Z, 1D-Laplacian und 2D-Laplacian.

4.1.4 Analyse der frühen Latenzen

Bei Betrachtung der Ergebnisse für die frühen Latenzen, die den Beginn der kortikalen Aktivität bei der mfVEP-Messung darstellt (siehe Kapitel 2.8), fällt auf, dass sie für die vier verschiedenen Reizmuster und betrachteten Kerne ähnlich groß sind. Damit unterscheiden sich diese Ergebnisse klar von den Latenzen der maximalen Amplituden. Dieses hängt mit dem Zeitpunkt zusammen, den die frühe Latenz beschreibt. Denn hierbei wird nicht der Zeitpunkt der maximalen Aktivität über der primären Sehrinde für eines der Reizmuster angezeigt, sondern der Beginn kortikaler Aktivität nach Reizmusterwechsel zum Zeitpunkt t_0 . Die kleinsten Werte für die frühe Latenz werden für die errechneten Kerne bei verschiedenen Reizmustern gemessen. Für die Ergebnisse der gemessenen Ker-

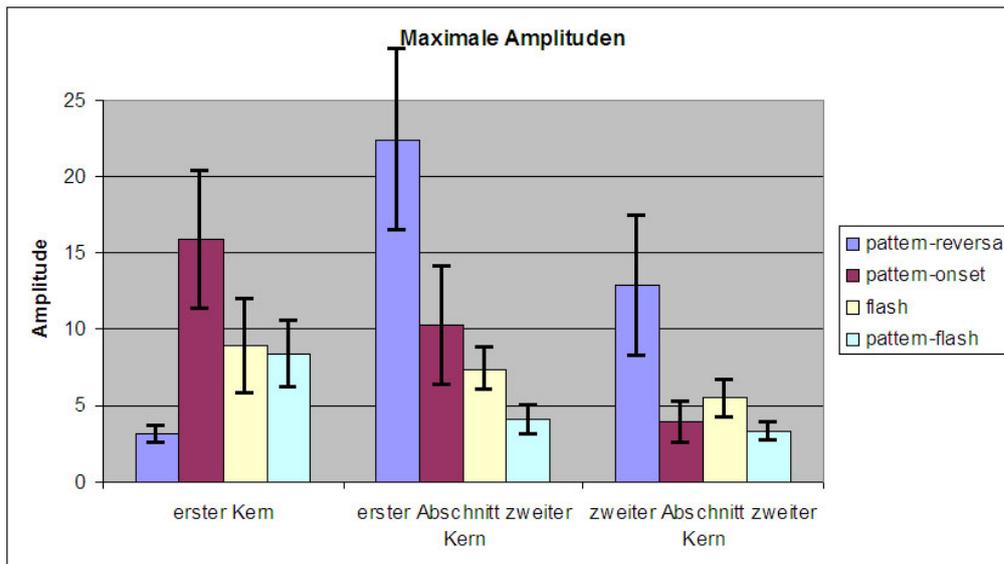


Abbildung 4.4: **Die maximalen Amplituden:** Die maximalen abgeleiteten Amplituden für die vier Reizmuster bei Betrachtung des ersten Kerns sowie des ersten und zweiten Abschnitts des zweiten Kerns. Zusätzlich sind die einfachen Standardabweichungen (σ) als Bereiche eingetragen.

ne lässt sich sagen, dass die Latenzen für den Beginn kortikaler Aktivität mit höherem Kern stetig zunimmt (siehe Tabellen 4.2, 4.1). Dabei bewegen sich die Messwerte für die frühe Latenz stets in einem Bereich zwischen 47,6 ms und 59,9 ms. Die errechneten Standardabweichungen für die frühe Latenz lag bei 6,02 ms. Die Standardabweichung der Latenz der maximalen Amplitude war höher als die der frühe Latenz und lag bei 11,9 ms. Die folgenden Angaben zu den gemessenen frühen Latenzen beziehen sich wiederum auf die Messwerte des Kanals 2D-Laplacian.

Die kürzeste frühe Latenz im ersten Kern wurde mit dem pattern-reversal Reizmuster bei $13,6 \pm 11,4$ ms gemessen. Allerdings muss davon ausgegangen werden, dass dieses gemessene Potenzial nicht auf die zum Messzeitpunkt t_0 gezeigten Bilder zurückgeführt werden kann. Denn eine Messzeit von 13,5 ms reicht theoretisch nicht aus für die Weiterleitung eines Signals vom Bildschirm über das Auge bis zur primären Sehrinde. Die frühe Latenz von pattern-onset, flash und pattern-flash Reizmuster wurden im ersten Kern mit $47,6 \pm 7,5$ ms, $51,7 \pm 5,8$ ms und $54,5 \pm 3,6$ ms gemessen. Die Messwerte für die frühe Latenz verhielten sich im ersten Abschnitt des zweiten Kerns genau entgegengesetzt zu den gemessenen maximalen Amplituden. Dies bedeutet, dass die kürzeste frühe Latenz unter Einsatz desjenigen Reizmusters gemessen wurde, welches auch die höchste maximale Amplitude von allen Reizmustern bei diesem Kern hervorrief. Die Reihenfolge der gemessenen frühen Latenzen blieb dabei dieselbe wie im ersten Kern. Die kürzeste frühe Latenz wurde hier mit dem pattern-reversal Reizmuster bei $48,1 \pm 4,6$ ms gemessen. Darauf folgten die gemessenen frühen Latenzen in der Reihenfolge pattern-onset mit

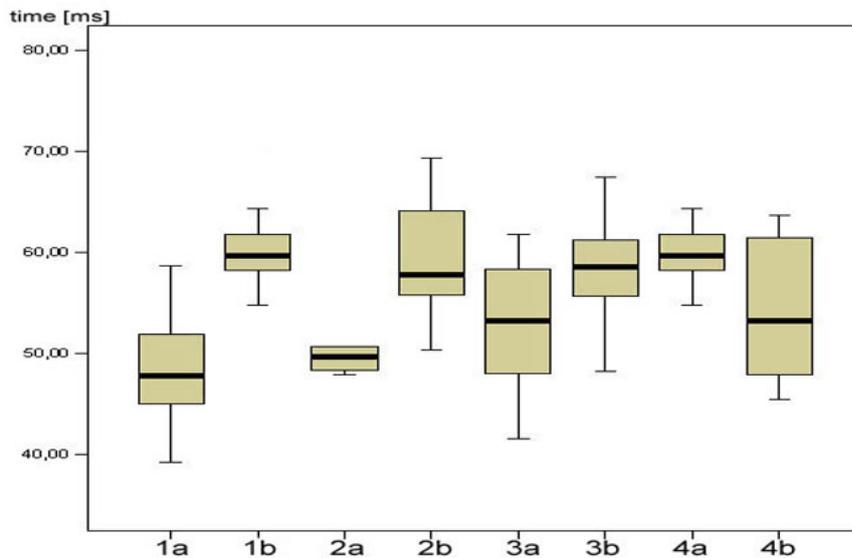


Abbildung 4.5: **Frühe Latenzen:** Verteilung der frühen Latenzen für die vier Reizmuster als Box-Plot-Diagramm. Dabei ist die gemessene frühe Latenz auf der y-Achse und ein Symbol (1a bis 4b) für das Reizmuster auf der x-Achse dargestellt. Dieses sind pattern-reversal (1a;1b), pattern-onset (2a;2b), flash (3a;3b) und pattern-flash Reizmuster (4a;4b), jeweils für den ersten (a) und den zweiten Abschnitt des zweiten Kerns (b) nebeneinander dargestellt. Dabei sind für die einzelnen Muster Median, obere und untere Quartile sowie der Maximal- und Minimalwert angegeben.

50,0±3,3 ms, flash mit 52,6±6,0 ms und pattern-flash Reizmuster mit einer gemessenen frühen Latenz von 59,0±6,6 ms. Eine leicht veränderte Reihenfolge ergab sich für die Messwerte der frühen Latenz für den zweiten Abschnitt des zweiten Kerns. Hier wurde die kürzeste frühe Latenz unter Einsatz des pattern-flash Reizmusters mit 54,4±6,9 ms gemessen. Darauf folgten die gemessenen frühen Latenzen von pattern-reversal mit 56,4±5,7 ms, flash mit 58,8±5,2 ms und das pattern-onset Reizmuster mit einer gemessenen frühen Latenz von 59,9±6,7 ms. Außerdem zeigte sich bei der Auswertung der frühen Latenzen ebenfalls, dass durch die Reizmuster pattern-reversal, pattern-onset und flash eine Verlängerung der frühen Latenzen von bis zu 9,9 ms zwischen den Ergebnissen des ersten und des zweiten Abschnitts des zweiten Kerns auftraten (siehe auch Abbildung 4.5).

	maximale Amplitude (mA)	frühe Latenz (fL)	Latenz von mA
erster Kern			
Elektrodenposition	$p \leq 0,0001$	$p = 0,0163$	$p = 0,3568$
Reizmuster	$p \leq 0,0001$	$p \leq 0,0001$	$p \leq 0,0001$
erster Abschnitt zweiter Kern			
Elektrodenposition	$p \leq 0,0001$	$p = 0,4762$	$p = 0,0011$
Reizmuster	$p \leq 0,0001$	$p \leq 0,0001$	$p = 0,0015$
zweiter Abschnitt zweiter Kern			
Elektrodenposition	$p \leq 0,0001$	$p = 0,6877$	$p = 0,2972$
Reizmuster	$p \leq 0,0001$	$p = 0,0002$	$p \leq 0,0001$

Tabelle 4.4: **ANOVA:** Die Ergebnisse der ANOVA für die Ergebnisse der Latenzen und Amplituden für ersten Kern, ersten Abschnitt des zweiten Kerns und zweiten Abschnitt des zweiten Kerns.

4.2 Statistische Auswertung

4.2.1 Ergebnisse der ANOVA

Mit der Varianzanalyse ANOVA konnte errechnet werden mit welcher Wahrscheinlichkeit p die Hypothese abgelehnt wird, dass Elektrodenposition und Reizmuster keinen signifikanten Einfluss auf die abgeleiteten mfVEP haben, obwohl dieses zutrifft. Die beeinflussten Messgrößen waren dabei Höhe und Latenz der maximalen Amplitude sowie die frühe Latenz. Die berechneten Ergebnisse der ANOVA zeigten, dass nur der Einflussfaktor Reizmuster einen signifikanten Einfluss ($p \leq 0,05$) auf die frühe Latenz, sowie auf die Latenz der maximalen Amplitude hat (siehe auch Tabelle 4.4). Die Elektrodenanordnungen, welche zur Messung der mfVEP eingesetzt wurden, haben, wie die Ergebnisse der ANOVA zeigen, nur geringen Einfluss auf die Latenzen. Die vier eingesetzten Reizmuster riefen signifikant unterschiedliche Ergebnisse für Amplituden und Latenzen in allen gemessenen Kernen hervor. Die höchsten Amplituden wurden im zweiten Kern mit dem pattern-reversal Reizmuster evoziert. Deshalb sollte am ehesten das pattern-reversal Reizmuster zur Erkennung kleiner Potenziale und zur Berechnung der frühen Latenz bei der Ableitung multifokal evozierter Potenziale eingesetzt werden. Zusätzlich kann auch die Erkennung von Potenzialen in einzelnen der 60 Teilbereiche des mfVEP-Reizmusters vereinfacht werden. Auch mit dem pattern-onset Reizmuster sind Amplituden für kortikal evozierte Potenziale in allen betrachteten Kernen abzuleiten. Die Positionierung von fünf aktiven Messelektroden unter Einsatz der zweidimensionalen Laplacian-Ableitung (2D-Laplacian) führt zu signifikant höheren Ergebnissen als dieses mit den einfachen bipolaren

Amplituden	R-O _Z und 1D	R-O _Z und 2D	1D und 2D
erster Kern	p= 0,695	p≤0,0001	p= 0,0005
erster Abschnitt zweiter Kern	p= 0,2958	p≤0,0001	p≤0,0001
zweiter Abschnitt zweiter Kern	p= 0,2918	p≤0,0001	p= 0,0002
frühe Latenz			
erster Kern	p= 0,0310	p= 0,0599	p= 0,9568
erster Abschnitt zweiter Kern	p= 0,9571	p= 0,5035	p= 0,6782
zweiter Abschnitt zweiter Kern	p= 0,6929	p= 0,8661	p= 0,9491

Tabelle 4.5: **Post hoc Test für die maximalen Amplituden und die frühen Latenzen in Abhängigkeit von den Elektrodenpositionen:** Hier werden die Ergebnisse der post-hoc Tests in Abhängigkeit vom eingesetzten Elektrodenmuster für die Amplituden und frühen Latenzen für ersten Kern, ersten Abschnitt des zweiten Kerns und zweiten Abschnitt des zweiten Kerns zusammen dargestellt.

Elektrodenanordnungen oder der eindimensionalen Laplacian-Ableitung (1D-Laplacian) möglich ist. Dieses trägt ebenfalls zu einer besseren Erkennung geringer kortikaler Potenziale bei.

4.2.2 Ergebnisse der post-hoc Tests

Mit den Ergebnissen der durchgeführten post-hoc Tests konnte gezeigt werden, dass die eingesetzte Elektrodenanordnung keinen Einfluss auf die Messergebnisse für frühe Latenz und Latenz der maximalen Amplitude haben. Allerdings zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Elektrodenpositionen auf die abgeleiteten maximalen Amplituden, vergleicht man die abgeleiteten Werte von bipolaren Elektrodenpaaren mit denen abgeleitet mit der zweidimensionalen Laplacian-Ableitung (2D-Laplacian). Wie vorangehend im Kapitel 4.2.1 mit den Ergebnissen der ANOVA gezeigt, leiten verschieden angebrachte Elektroden Signale verschiedener Höhe und Form ab. Diese abgeleiteten Messergebnisse unterscheiden sich dabei signifikant. Mit den vorgenommenen post-hoc Tests konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen, abgeleitet mit einem bipolaren Elektrodenmuster (R-O_Z) und der zweidimensionalen Laplacian-Ableitung (2D-Laplacian), gezeigt werden. Die Tabelle 4.5 zeigt die Ergebnisse der durchgeführten post-hoc Tests. Hierbei wurden die Ergebnisse verschiedener Elektrodenanordnungen auf signifikante Unterschiede in Bezug auf die frühe Latenz und Amplitude in den zwei abgeleiteten Kernen hin untersucht. Somit kann der Einsatz der zweidimensionalen Laplacian-Ableitung bei der Ableitung des mfVEP unterstützt werden, da hiermit signifikant höhere Amplituden ($p \leq 0,05$) abgeleitet werden können als ohne Laplacian-Ableitung (siehe Tabelle 4.5).

Kapitel 5

Diskussion

Welchen Einfluss Reizmuster und Elektrodenpositionen auf die frühe Latenz beim mfVEP haben konnte mit den durchgeführten Experimenten gezeigt werden. Im folgenden soll dargestellt werden welche Verbesserungen sich bei der Bestimmung des kortikalen Aktivitätsbeginns beim mfVEP durch die dargestellten Ergebnisse ergeben. Methoden und Ergebnisse der Experimente werden dazu im Hinblick auf die zum Thema bereits veröffentlichte Literatur diskutiert.

5.1 Grundlagen der Studie

Mit den multifokalen visuell evozierten Potenzialen (mfVEP) lassen sich kortikale Potenziale orts aufgelöst ableiten. Beim Standard-VEP werden Summenpotenziale über der primären Sehrinde abgeleitet, die die Funktion des gesamten zentralen Gesichtsfeldbereiches repräsentieren. Mit dem mfVEP wird die Funktion kleiner Teilbereiche des zentralen Gesichtsfeldes sichtbar gemacht. Mit dem mfVEP können auch pathologische Veränderungen kleiner Teilbereiche sichtbar gemacht werden. Verlängerung der Latenzen und Abnahme des gemessenen Signal-Rausch-Verhältnisses des mfVEP lassen sich häufig bei Erkrankungen von Sehbahn und Sehrinde finden (Hood *et al.*, 2004b). Mit dem mfVEP lässt sich eine solche Veränderung der Sehbahn sichtbar machen. Das mfVEP kann so als nützliches Hilfsmittel in der ophthalmologischen Diagnostik eingesetzt werden.

Zur Messung der frühen Latenz eignen sich abgeleitete kortikale Potenziale mit einem hohen Signal-Rausch-Verhältnis. Der Einfluss von Reizmuster und Elektrodenposition auf die maximal abgeleitete Amplitude und deren Latenz und auf die frühe Latenz wurde untersucht. Zur Optimierung der Reizbedingungen wurden neben den Ergebnissen der 10 bipolaren Kanäle auch die Ergebnisse der ein- und zweidimensionalen Laplacian-Ableitung untersucht. Die von der ISCEV veröffentlichten Standards zum Einsatz elektrophysiologischer Methoden in der Ophthalmologie wurden dabei berücksichtigt (ISCEV, 2003;

Brigell *et al.*, 2003; Odom *et al.*, 2004). Durch diese Standards werden Versuchsbedingungen wie Leuchtdichte und Kontraststärke für das ERG, EOG und VEP festgelegt. Einen Standard für das mfVEP gibt es bisher nicht. Deshalb wurden die Versuchsbedingungen wie Helligkeits- und Kontrastwerte denen einer VEP-Messung angepasst. Anders als beim Standard-VEP, welches meist mit dem pattern-reversal Musterreiz abgeleitet wird, wurde das mfVEP mit dem pattern-onset Reizmuster, dem Blitzreiz (flash) und dem pattern-flash Musterreiz abgeleitet. Da sich mit Potenzialen höherer Amplitude die frühen Latenzen genauer berechnen lassen, sollte untersucht werden, ob ein anderes Reizmuster als das pattern-reversal möglicherweise kortikale Potenziale höherer Amplitude hervorruft. Zusätzlich dazu wurden, anders als bei den meisten publizierten mfVEP-Experimenten und anders als in den von der ISCEV veröffentlichten Standards beschrieben, bipolare Ableitungen mit fünf Messelektroden unter Einsatz der Laplacian-Ableitung vorgenommen.

5.2 Diskussion der Messergebnisse

Eines der Ziele der Experimente war es, den Einfluss verschiedener Reizmuster auf die gemessenen Latenzen, die maximalen Amplituden und die frühe Latenz zu untersuchen. Dabei wurden die abgeleiteten Potenziale, evoziert durch die vier Reizmuster, für den ersten Kern sowie den ersten und zweiten Abschnitt des zweiten Kerns berechnet. Durch die berechneten Kerne ließ sich der Einfluss der vor dem Messzeitpunkt t_0 angebotenen Reizmusterbilder auf die kortikalen Potenziale zeigen. In den meisten publizierten Arbeiten über die mfVEP-Ableitung wird das pattern-reversal Muster zur Ableitung kortikaler Potenziale eingesetzt und der erste Abschnitt des zweiten Kerns ausgewertet (Klistorner *et al.*, 1998; Slotnick *et al.*, 1999; Chen *et al.*, 2003; Zhang & Hood, 2004).

5.2.1 Die Amplituden in den einzelnen Kernen

Der Einfluss der Reizmuster auf das multifokale VEP ist ausgesprochen vielfältig, abhängig davon unter welchen speziellen Reizbedingungen die Ergebnisse abgeleitet wurden. Mit der ANOVA wird der Einfluss der unterschiedlichen Reizmuster und Elektrodenpositionen auf die maximale Amplitude, deren Latenz und die frühe Latenz auf Signifikanz getestet (Tabelle 4.4). Bei Betrachtung der maximalen Amplituden der abgeleiteten Potenziale für den ersten Kern fällt auf, dass im ersten Kern die höchste Amplitude durch das pattern-onset Reizmuster hervorgerufen wird. Im ersten und zweiten Abschnitt des zweiten Kerns wurde die höchste maximale Amplitude mit dem pattern-reversal Reizmuster erreicht. Im ersten Kern wäre die Abwesenheit messbarer kortikaler Potenziale bei Einsatz des pattern-reversal Reizmusters zu erwarten gewesen (siehe Kapitel 2.7). Die Abwesenheit messbarer kortikaler Potenziale ergibt sich aus den beiden äquivalen-

ten Reizmusterbildern des pattern-reversal Musterreizes (Sutter, 2000). Denn bei der Berechnung des ersten Kerns werden die hervorgerufenen Potenziale der zum Messzeitpunkt t_0 gezeigten Bilder voneinander abgezogen. Führt man dies mit den evozierten Potenzialen des pattern-reversal Reizmusters durch, entsteht theoretisch eine Nulllinie (siehe Tabelle 4.1 und Abbildung 4.1). Anders als erwartet wurden allerdings kortikale Potenziale geringer Amplitude mit dem pattern-reversal Reizmuster im ersten Kern gefunden. Das Vorhandensein messbarer kortikaler Potenziale im ersten Kern, gemessen mit dem pattern-reversal Musterreiz, kann verschiedene Ursachen haben. Der wahrscheinlichste Grund hierfür könnte die nicht adäquate Länge der zur Messung des mfVEP eingesetzten m-Sequenz sein (siehe Kapitel 2.6). Mit der m-Sequenz wird die Reihenfolge, mit der die einzelnen Reizmusterbilder gezeigt werden, festgelegt. Ist die m-Sequenz von nicht ausreichender Länge, so können Ergebnisse höherer Kerne in die gemessenen Potenziale niedrigerer Kerne mit einfließen. Die sehr kurze frühe Latenz des pattern-reversal Reizmusters, die zwischen 13,6 und 15,3 ms lag, spricht für die Annahme, dass eine zu kurze m-Sequenz eingesetzt wurde. Eine solche kurze Messzeit zwischen Darstellung des Reizmusters und Ableitung kortikaler Potenziale ist nicht physiologisch. Weitere Untersuchungen zu dieser Begebenheit, und ob der Einsatz einer längeren m-Sequenz zur Minderung eines solchen Potenzials führt, bieten sich an.

Mit den Ergebnissen des zweiten Kerns wird derjenige Einfluss beschrieben, den Bilder, die vor dem Messzeitpunkt t_0 der Versuchsperson angeboten wurden, auf das zum Zeitpunkt t_0 abgeleitete Ergebnis haben. Mit den Ergebnissen der Experimente konnte gezeigt werden, dass die mit dem pattern-reversal Reizmuster abgeleiteten Potenziale im ersten und zweiten Abschnitt des zweiten Kerns um mehr als das Doppelte höher sind als diejenigen Potenziale, die mit dem pattern-onset, flash oder pattern-flash Reizmuster abgeleitet wurden. Es zeigte sich darüber hinaus eine Abnahme der maximal erreichten Potenzialamplitude vom ersten zum zweiten Abschnitt des zweiten Kerns bei allen vier Reizmustern. Das alleinige Vorhandensein von messbaren kortikalen Potenzialen unter Einsatz des pattern-reversal Reizmusters im zweiten Kern, nicht aber im ersten Kern, stimmt überein mit bereits beschriebenen Ergebnissen von Sutter (2000) und Sutter (2001). Daraus folgt, dass die Ergebnisse des zweiten Kerns wichtig für die Analyse der mfVEP mit dem pattern-reversal Reizmuster sind. Denn für diesen Kern konnten höhere kortikale Potenziale als im ersten Kern gemessen werden (siehe auch Grafik 4.4). Die Ergebnisse welche unter Einsatz der anderen drei Reizmuster gemessen wurden, zeigten messbare Amplituden im ersten und zweiten Kern der Ergebnisse.

5.2.2 Die frühen Latenzen in den einzelnen Kernen

Die frühe Latenz ist ein neuer Parameter zur Beschreibung der mit dem mfVEP erhaltenen Ergebnisse. Die frühe Latenz beschreibt den Zeitpunkt, an dem ein dem Sehsystem

angebotenes Reizmuster beginnt Aktivität in der Sehrinde auszulösen. Dies entspricht dem Zeitintervall, den ein visueller Reiz vom Monitor über die Netzhaut des Auges zur Sehrinde einer Versuchsperson benötigt. Die Möglichkeit besteht, dass mit der frühen Latenz, ähnlich wie mit den Maxima N75, P100 und N135, Latenzverlängerungen beschrieben werden können. Mit der Berechnung der frühen Latenz lässt sich der zeitliche Beginn des multifokal evozierten kortikalen Potenzials auf nicht-invasive Weise finden und beschreiben (Meigen & Krämer, 2005b). Dies könnte ein Vorteil bei der Erkennung bestimmter pathologischer Veränderungen sein, die mit einer Herabsetzung der Nervenleitgeschwindigkeit einhergehen. Dies kann zum Beispiel der Fall sein bei der multiplen Sklerose oder der Retrobulbärneuritis. Dies bleibt Ansatzpunkt weiterer Untersuchungen und soll im folgenden Kapitel über die Weiterentwicklung des mfVEP wieder aufgegriffen werden.

Zur Bestimmung der frühen Latenz muss der Versuchsleiter, wie in Kapitel 2.8 beschrieben, den Zeitbereich festlegen für den der Parabelgleich durchgeführt werden soll. Ist das Signal-Rausch-Verhältnis des zu prüfenden Potenzials hoch, so ist der Startpunkt kortikaler Aktivität gut zu erkennen und kann dementsprechend einfach gefunden werden. Ist das abgeleitete Signal-Rausch-Verhältnis nur sehr klein und der Anteil der kortikalen Hintergrundaktivität groß, so ist die Erkennung des kortikalen Aktivitätsbeginns schwierig. Daher sollte mit den durchgeführten Experimenten das Reizmuster und die Elektrodenanordnung bestimmt werden, mit dem die höchsten kortikalen Potenziale abgeleitet werden können. Je kleiner also die Hintergrundaktivität am abgeleiteten Potenzial und je größer das Signal-Rausch-Verhältnis ist, desto genauer ist die Bestimmung der frühen Latenz und dadurch die Messung des kortikalen Aktivitätsbeginns durchzuführen.

Wie mit der ANOVA gezeigt werden konnte haben die Reizmuster einen signifikanten Einfluss auf die Messwerte der frühen Latenz. In den Tabellen 4.1, 4.2 und 4.3 sind die Messwerte für die frühen Latenzen zusammen dargestellt. Man sieht, dass die Messwerte für die frühe Latenz, abhängig vom betrachteten Kern, bei Einsatz der verschiedenen Reizmuster alle in einem Zeitintervall zwischen $46,8 \pm 6,8$ und $60,5 \pm 7,2$ liegen. Die Ergebnisse der Varianzanalyse zeigten, dass diese Werte für die frühe Latenz signifikant beeinflusst werden durch das Reizmuster (Tabelle 4.4). Ähnlich wie die Abnahme der maximal gemessenen Amplituden (Abbildung 4.4) zeigte sich eine Zunahme der frühen Latenz vom ersten zum zweiten Abschnitt des zweiten Kerns (Abbildung 4.5). Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen für die frühe Latenz sind bei den verschiedenen Reizmustern nur von geringer Höhe. Die Varianzanalyse zeigte allerdings, dass diese Unterschiede signifikant sind (siehe Kapitel 4.2). Die kürzesten frühen Latenzen wurden im ersten Kern mit dem pattern-reversal Reizmuster gemessen. Da es sich aber wahrscheinlich hierbei um den Einfluss höherer Kerne handelt, wurde die kürzeste frühe Latenz im ersten Kern mit dem pattern-onset Reizmuster gemessen. Die kürzeste frühe Latenz im ersten und

zweiten Abschnitt des zweiten Kerns fanden sich bei Einsatz des pattern-reversal und des pattern-flash Reizmusters. Die Bestimmung der frühen Latenz mit dem Parabelgleichung lässt sich aber besser mit Potenzialen hoher Amplitude und mit einem hohen Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) durchführen. Daher lässt sich die Messung der frühen Latenz besser mit den mfVEP-Ergebnissen des pattern-reversal Reizmusters durchführen. Denn mit diesem Reizmuster wurden kortikale Potenziale höchster maximaler Amplitude in den untersuchten Kernen hervorgerufen (siehe Grafik 4.4).

5.2.3 Die Latenzen in den einzelnen Kernen

Durch den Einsatz der mfVEP-PowerFunktion ließen sich die typischerweise in den Ergebnissen von Standard-VEP und mfVEP auftretenden Maxima N75, P100 und N135 nicht mehr eindeutig finden. Die mit dem mfVEP-Reizmuster abgeleiteten 60 Potenziale sind von unterschiedlichen Verlauf. Quadriert und mittelt man diese Potenziale und mittelt sie dann noch einmal über die 20 Versuchspersonen, deren abgeleiteten Potenziale ebenfalls von unterschiedlichem Verlauf sind, so sind einzelne Maxima, welche aus dem Standard-VEP bekannt sind, mit dieser Methode der mfVEP-PowerFunktion nicht mehr genau zu bestimmen (siehe Kapitel 2.9). Deswegen wurde die Gipfellatenz der maximal erreichten Amplituden zur Darstellung der Ergebnisse gewählt. Die Latenz der maximalen Amplitude zeigte ebenfalls eine Abhängigkeit vom zur Messung eingesetzten Reizmuster. Die Latenz der maximalen Amplituden lag durchschnittlich bei allen Kernen und allen Reizmustern zwischen $65,1 \pm 2,4$ und $101,7 \pm 23,5$. Die errechnete durchschnittliche Standardabweichung für die Latenz der maximalen Amplitude war ausgesprochen hoch (siehe Tabelle 4.1, 4.2, 4.3). Die mit der Standardabweichung dargestellte hohe Streuung der Messergebnisse für die Latenz der maximalen Amplitude lässt sich durch die unterschiedlichen Kurvenverläufe bei verschiedenen Versuchspersonen und verschiedenen Kurvenverläufen bei einzelnen der mit dem mfVEP-Reizmuster abgeleiteten 60 Potenziale begründen. Darüber hinaus wird mit der Latenz der maximal erreichten Amplitude kein spezifischer Zeitpunkt bei der kortikalen Reizverarbeitung gemessen. Mit der Latenz der maximalen Amplitude wird derjenige Zeitpunkt angezeigt, an dem das gesamte abgeleitete Potenzial, gemittelt über 60 einzelne Potenziale, den höchsten gemessenen Wert erreicht. Wie sich diese Maximalwerte besser erkennen lassen, soll im folgenden Kapitel über die Weiterentwicklung des mfVEP wieder aufgegriffen werden.

5.2.4 Die Elektrodenpositionen

Die höchsten maximalen Amplituden fanden sich meist bei der zweidimensionalen Laplacian-Ableitung (2D-Laplacian). Das zeigt, dass das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) durch den Einsatz der zweidimensionalen Laplacian-Ableitung verbessert werden kann. Dies dient

ebenfalls der Signalerkennung und optimiert somit die Reizbedingungen des mfVEP. Bei der Berechnung der Laplacian-Ableitung gehen die Messergebnisse von mindestens zwei Messkanälen bei der eindimensionalen (1D-Laplacian) und vier Messkanälen bei der zweidimensionalen Variante (2D-Laplacian) ein. Die gemessenen Ergebnisse für die mit dem mfVEP abgeleiteten Potenziale unterstützen die von Mackay *et al.* (2003a), Mackay *et al.* (2003b) und Manahilov *et al.* (1992) berichteten Ergebnisse, dass durch den Einsatz einer Laplacian-Ableitung die Signal-Rausch-Verhältnisse (SNR) kortikaler Potenziale erhöht werden können. Dieses wurde bisher nur für das Standard-VEP gezeigt. Die Messergebnisse der durchgeführten Experimente zeigen, dass dies auch für das multifokale VEP gilt. Hierdurch müsste sich dann auch, wie von Mackay *et al.* (2003a) und Mackay *et al.* (2003b) für das VEP beschrieben, die Messzeit des mfVEP verkürzen lassen. Die Messwerte der Latenz der maximalen Amplitude sowie der frühen Latenz blieben, wie sich mit der Varianzanalyse (Tabelle 4.4) zeigte, größtenteils unbeeinflusst von der Anordnung der ableitenden Elektroden.

5.2.5 Die Reizmuster

Durch das pattern-reversal Reizmuster werden größere kortikale Potenziale evoziert als durch die anderen Reizmuster, die bei den Experimenten eingesetzt wurden. Die vier verschiedenen Reizmuster wurden aus verschiedenen Gründen zur Ableitung des mfVEP bei den durchgeführten Experimenten ausgesucht. Der erste Musterreiz, welcher hier noch einmal besprochen werden soll, ist der pattern-reversal Musterreiz. Dieser wird häufig bei der Ableitung des Standard-VEP und auch bei der Ableitung des mfVEP eingesetzt (Klistorner & Graham, 2001; Hood *et al.*, 2002a; Fortune & Hood, 2003; Balachandran *et al.*, 2004; Hood *et al.*, 2004b). Der pattern-reversal Musterreiz wird häufig zur Ableitung des mfVEP eingesetzt, da er verschiedene Vorteile gegenüber anderen Musterreizen hat. Beim pattern-reversal Musterreiz wechselt das gezeigte Bild von einem Schachbrett zu seinem invertiertem Spiegelbild hin und her. Dies entspricht einem maximalen Kontrastwechsel der einzelnen Felder. Durch die gleich hohe Anzahl von weißen und schwarzen Feldern ist die mittlere Helligkeit des angebotenen Reizmusters stets gleich. Zusätzlich zu den hellen und dunklen Bereichen des Schachbretts verfügt das pattern-reversal Reizmuster in seiner Gesamtheit über ein Muster und einen Kontrast. Durch Veränderung von Muster und Kontrast des Reizmusters während der Messung, könnte die Anzahl und Aktivität der gereizten Nervenzellen gesteigert werden. Höhere kortikale Aktivität würde möglicherweise größere Potenziale in den Ergebnissen des mfVEP hervorrufen.

Das zweite häufig in Veröffentlichungen zum Standard-VEP beschriebene Reizmuster ist der pattern-onset Musterreiz. Das pattern-onset Reizmuster wurde ebenfalls bei den beschriebenen mfVEP-Experimenten eingesetzt. Ähnlich dem in den Arbeiten von Suttle & Harding (1999) und Riemsdag *et al.* (1992) eingesetzten pattern-onset Musterreiz für

die Ableitung des Standard-VEP, wurde ein solcher Musterreiz für das mfVEP gewählt. Das pattern-onset Reizmuster wurde bereits von Hoffmann *et al.* (2004) und Hoffmann *et al.* (2003b) bei der Messung des mfVEP eingesetzt. Es wurde gezeigt, dass Augenbewegungen und Nystagmus beim Einsatz des pattern-onset Reizmusters weniger zu einer Verkleinerung der abgeleiteten Potenziale führen als bei Einsatz des pattern-reversal Musters. Beim pattern-onset taucht intervallweise ein Schachbrettmuster aus einem grauen Hintergrund mittlerer Helligkeit heraus auf und verschwindet wieder. Das pattern-onset Reizmuster verfügt also über ein sich veränderndes Muster. Ein Muster taucht auf und verschwindet wieder beim pattern-onset Reizmuster. Was die mittlere Helligkeit des Reizmusters betrifft, so ist diese stets gleich hoch. Dass durch pattern-reversal und pattern-onset Reizmuster, bedingt durch verschiedene Muster- und Kontrastveränderungen, VEP von verschiedener Form evoziert werden, konnte bereits von Spekreijse *et al.* (1973) gezeigt werden. Wenn verschiedene kortikale Potenziale bei Einsatz von pattern-reversal und pattern-onset Reizmuster mit dem VEP gemessen werden können, müsste theoretisch ähnliches auch beim mfVEP der Fall sein. In den Ergebnissen der beschriebenen Experimente zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Potenzialen evoziert durch pattern-reversal und pattern-onset Reizmuster. Es fanden sich bei beiden Reizmustern unterschiedliche Messwerte für maximale Amplituden, Latenz der maximalen Amplitude und frühe Latenz. Darüber hinaus fanden sich die höchsten gemessenen Amplituden mit diesen Reizmustern in verschiedenen Kernen. Die höchste maximale Amplitude gemessen unter Einsatz des pattern-onset Reizmusters fand sich im ersten Kern mit $16,2 \pm 9,4$. Das höchste mit dem pattern-reversal evozierte Potenzial fand sich im ersten Abschnitt des zweiten Kernels mit $22,5 \pm 12,3$ und war gleichzeitig das höchste in den Experimenten gemessene Potenzial.

Der dritte der vier eingesetzten Reizmuster war der Flash Musterreiz. Standard-VEP-Ableitungen mit dem Flash wurden bereits von Regan (1989), Maurer *et al.* (1989) und Shepherd *et al.* (1999) beschrieben. Ein dem Flashreiz ähnlicher Musterreiz kam bei den durchgeführten mfVEP-Ableitungen zum Einsatz. Als Grundmuster diente auch beim flash die Anordnung von 16 gleich großen, quadratischen Feldern zu einem vier mal vier Felder umfassenden schachbrettartigen Muster. Die einzelnen Schachbretter waren dabei von einheitlicher Leuchtdichte, entweder nur schwarz, oder nur weiß. Es war also kein Muster mehr zu erkennen. Der Wechsel von schwarzen und weißen Feldern wirkt auf das Auge wie ein lokaler Blitzreiz. Dabei war das Flash Reizmuster sehr verschieden zu den beiden vorangehend beschriebenen Reizmustern. Hier war die mittlere Helligkeit stets unterschiedlich, da es nicht wie beim pattern-reversal Musterreiz Felder von unterschiedlicher Leuchtdichte innerhalb der 60 Musterfelder gab, sondern nur weiße oder nur schwarze. Zusätzlich fehlte hierbei die Musterkomponente, da es sich um einen Blitzreiz handelte. Verglichen mit dem pattern-reversal Musterreiz wurden mit dem flash Muster-

reiz allerdings nur maximale Amplituden geringer Höhe evoziert. Die höchste mit diesem Musterreiz erreichte maximale Amplitude lag bei $8,9 \pm 6,5$ und wurde im ersten Kern gemessen.

Beim pattern-flash Musterreiz handelte es sich, wie im Kapitel 3.1 bereits erwähnt, um einen beim mfVEP bisher noch nicht eingesetzten Musterreiz. Dieser entsprach einer Mischung aus pattern-onset und flash Musterreiz. Ähnlich wie beim pattern-onset Musterreiz tauchte dabei ein Schachbrettmuster auf. Hierbei war der Hintergrund, aus dem heraus das Muster auftauchte, nicht ein graues Feld mittlerer Helligkeit, sondern ein schwarzes Feld minimaler Leuchtdichte. Auch beim pattern-flash Reizmuster fand sich die höchste abgeleitete maximale Amplitude mit $8,4 \pm 4,6$ im ersten Kern.

Im pattern-flash Musterreiz werden verschiedene Reizmustereigenschaften miteinander vereinigt. Das pattern-flash enthält als Musterreiz ein Schachbrett, zu dem zusätzlich eine Blitzkomponente hinzukommt. Es wurde erwartet, dass durch das pattern-flash Reizmuster, da es zusätzlich zu einem Muster über eine wechselnde mittlere Helligkeit verfügte, ein höheres kortikales Potenzial abgeleitet werden könnte. Die Ergebnisse der durchgeführten Experimente zeigten allerdings keine solche Verstärkung der abgeleiteten kortikalen Potenziale gegenüber den Ergebnissen des pattern-reversal und pattern-onset Reizmusters. Das pattern-flash Reizmuster zeigte im zweiten Kern stets die geringste Amplitude der evozierten Potenziale.

5.3 Fehlerquellen

Bei der Messung von multifokal visuell evozierten Potenzialen können verschiedene Fehler auftreten, die es zu erkennen und beheben gilt. Eine Besonderheit bei der Durchführung der beschriebenen Experimente stellt die Anzahl der eingesetzten Messelektroden und der Einsatz der vier Messkanäle dar. In der dazu verfügbaren Literatur sind eine Vielzahl von möglichen Anordnungen der Messelektroden beschrieben (siehe Kapitel 5.2.4). Bei der Anbringung der Messelektroden am Hinterkopf der Versuchsperson muss daher nicht nur auf die korrekte Position geachtet werden, sondern sie müssen den ableitenden Kanälen auch richtig zugeordnet werden. Würde es zu einer falschen Zuordnung von Messelektroden zu Messkanälen kommen, würden sich die Messwerte verändern. Würde man beispielsweise die zentrale Elektrode O_Z mit einer der peripher gelegenen Elektroden O, U, R und L vertauschen, würden nicht diejenigen kortikalen Potenziale abgeleitet, die man angenommen hat zu messen. Es könnte passieren, dass abgeleitete Potenziale kleiner berechnet werden, als sie tatsächlich sind. Die gemessenen Latenzen blieben vermutlich unbeeinflusst. Bei der für die Ergebnisse der Kanäle R-M, 1D-Laplacian und 2D-Laplacian durchgeführten Varianzanalyse (ANOVA) zeigte sich, dass die gemessenen Latenzwerte nicht signifikant durch die Position der ableitenden Elektroden beeinflusst

werden (siehe Tabelle 4.4).

Wie schon im Kapitel 4.1 beschrieben, wurden bei der Auswertung des ersten Kerns messbare Potenziale mit dem pattern-reversal Reizmuster abgeleitet. Gemäß den zugrunde liegenden Hypothesen aus dem Kapitel 2.7 über die kortikalen Mechanismen der Potenzialentstehung bei verschiedenen Reizmustern mit dem mfVEP dürfte im ersten Kern des pattern-reversal mfVEP kein Potenzial vorhanden sein. Es kann sich hierbei wegen der sehr geringen frühen Latenz von 13,6 bis 16,8 ms nicht um ein physiologisch erklärbares kortikales Potenzial handeln. Am ehesten ist dieses gemessene Potenzial bedingt durch den Einsatz einer m-Sequenz von einer für diese Messungen nicht adäquaten Länge. Es scheinen hier Kerne höherer Ordnung mit einzuspielen. Zur Untersuchung dieser Gegebenheit wären weitere Experimente zur Ausschaltung dieses die Messdaten verzerrenden Effektes notwendig.

5.4 Schlussfolgerungen

Mit den beschriebenen Experimenten dieser Studie konnten verschiedene Ergebnisse gefunden werden. Bei der Ableitung des mfVEP konnten die größten maximalen Amplituden mit dem pattern-reversal Reizmuster abgeleitet werden. Das größte Potenzial fand sich im ersten Abschnitt des zweiten Kerns mit $22,5 \pm 12,3$ im Kanal 2D-Laplacian. Mit den Reizmustern pattern-onset, flash und pattern-flash konnten auch kortikale Potenziale abgeleitet werden, jedoch waren diejenigen abgeleitet mit dem pattern-reversal Reizmuster meist größer. Die höchsten maximalen Amplituden fanden sich meist bei der Auswertung aller 13 errechneten Ableitung bei Einsatz der 2D-Laplacian-Ableitung. Am zweit- und dritthäufigsten fanden sich die höchsten Potenziale in den Ergebnissen der Kanäle 1D-Laplacian und R-O_Z. Deshalb wurden im Ergebnissteil die Messwerte der Potenziale, die mit diesen Kanälen abgeleitet wurden, stellvertretend für alle Kanäle dargestellt. Bei der zusätzlich durchgeführten ANOVA und den post-hoc Tests mit den Faktoren Reizmuster und Elektrodenanordnung zeigte sich für die Ergebnisse der maximalen Amplituden ein signifikanter Unterschied der maximalen Amplituden bei Einsatz verschiedener Reizmuster und Elektrodenanordnungen. Führte man diese statistischen Analysen für die frühe Latenz durch zeigte sich, dass nur signifikante Unterschiede in den Ergebnissen der frühen Latenz beim Einsatz verschiedener Reizmuster zu finden sind. Für die zur Ableitung eingesetzten Elektrodenanordnungen zeigte sich dieses nicht. Den Ergebnissen der durchgeführten Experimente nach zu schließen sollte das pattern-reversal Reizmuster und die zweidimensionale Laplacian-Ableitung (2D-Laplacian) bei der Bestimmung der frühen Latenz zum Einsatz kommen. Da unter diesen Versuchsbedingungen die größten Potenziale abgeleitet werden konnten, lässt sich hiermit die frühe Latenz und der kortikale Aktivitätsbeginn nach visueller Stimulation genau berechnen. Die Bestimmung der

frühen Latenz könnte zum Beispiel in der Zukunft bei der Simultanmessung von mfERG und mfVEP zur Bestimmung der genauen retino-kortikalen Überleitungszeit zum Einsatz kommen.

5.5 Weiterentwicklung des mfVEP

Das multifokale VEP als relativ neue Methode in der ophthalmologischen Elektrophysiologie kann bereits heute zur Diagnostik beim Glaukom und bei pathologischen Veränderungen der zentralen Sehbahn eingesetzt werden (Hood & Zhang, 2000; Hood *et al.*, 2004a). Mögliche Ansätze für weitere Experimente zur Verbesserung des mfVEP-Ableitung sollen nun folgend besprochen werden.

5.5.1 Das mfVEP im klinischen Einsatz

Das mfVEP lässt sich unter Einsatz des pattern-reversal Reizmusters bei Schädigung des Nervus Opticus oder glaukomatös bedingten Veränderung des Gesichtsfeldes zur Diagnostik einsetzen (Graham *et al.*, 1999; Hood *et al.*, 2004a). Es wird beschrieben, dass krankheitsbedingte Gesichtsfelddefekte nur durch einen interokularen Vergleich der mfVEP-Ergebnisse abgeleitet mit jeweils einem Auge erkannt werden können. Dazu dürften sich diese Defekte nicht im binokularen Gesichtsfeld überschneiden (Hood *et al.*, 2000). Durch Bestimmung der frühen Latenz als Ausdruck für einen eventuell verspäteten Beginn kortikaler Aktivität lassen sich möglicherweise Frühstadien verschiedener ophthalmologischer Erkrankungen erkennen. Darüber hinaus konnte in den vorgestellten Ergebnissen eine Verbesserung der abgeleiteten Signal-Rausch-Verhältnisse (SNR) gezeigt werden. Dieses wurde durch den Einsatz von fünf Messelektroden und die Berechnung der zweidimensionalen Laplacian-Ableitung (2D-Laplacian) ermöglicht. Auch dies kann möglicherweise zu einer besseren Früherkennung von Krankheiten beitragen.

Bereits 1981 konnte von Teping (1981) und Groneberg & Teping (1981) eine für das Standard-VEP geltende Beziehung zwischen Amplitudenhöhe des VEP und Sehstärke aufgestellt werden. Schwierig ist es allerdings den Visus aus der abgeleiteten Amplitude des VEP zu errechnen (Bornstein, 1976; Regan & Spekreijse, 1986; Regan, 1989; Taroian *et al.*, 2004). Die Visusbestimmung könnte mit dem mfVEP möglich werden, da hier Summenpotenziale kleiner Teilbereiche des zentralen Gesichtsfeldes und nicht wie beim VEP Summenpotenziale des gesamten zentralen Gesichtsfeldes abgeleitet werden. Perlman *et al.* (2001) zeigte für das Standard-VEP und Hood *et al.* (2004a) und Hood & Zhang (2000) für das mfVEP den Einfluss ophthalmologischer Krankheiten auf die abgeleiteten evozierten Potenziale.

Zhang (2003) versuchte sogar Veränderungen der Sehbahn durch die simultane Ableitung von multifokalen ERG und multifokalen VEP nachzuweisen. Hiermit könnte

es möglich werden spezifische krankheitsbedingte Veränderungen der Netzhautfunktion von Minderungen der Sehbahnfunktion zu unterscheiden. Mit simultaner Ableitung von Muster-ERG, mfERG und mfVEP könnten Funktionsminderungen von Netzhaut und Sehbahn besser auf der Ebene erkannt werden, auf der sie entstehen. Spezifische Krankheitszeichen wie zum Beispiel eine verlängerte retino-kortikale Leitungszeit, die mit der frühen Latenz von mfERG und mfVEP berechnet werden kann, könnten dazu beitragen verschiedene Erkrankungen besser erkennbar zu machen oder könnte dabei helfen diese Erkrankungen zu quantifizieren. Erkrankungen der Sehbahn und der primären Sehrinde die mit einer Latenzverlängerung der kortikalen Potenziale einhergehen sind beispielsweise die Retrobulbärneuritis, die multiple Sklerose oder auch die endokrine Orbitopathie.

5.5.2 Das Glaukom

Schon von Graham *et al.* (1999), Klistorner & Graham (2000), Hood *et al.* (2004b) und Goldberg *et al.* (2002) konnte unter Einsatz von mfVEP-Ableitungen gezeigt werden, dass sich die Folgen des Glaukoms in den Ergebnissen von mfVEP-Ableitungen widerspiegeln. Dabei geht das Glaukom in den Ergebnissen von mfVEP und auch des Standard-VEP (Parisi *et al.*, 1999) mit einer Minderung der maximalen Amplitude der abgeleiteten Potenziale einher. Damit glaukomatös bedingte Veränderungen in den Ergebnissen des mfVEP sichtbar werden, muss der Schaden eine bestimmte Schwelle überschreiten (Chan *et al.*, 2003). Ein interokularer Vergleich der Ergebnisse des mfVEP kann zusätzlich dabei helfen Glaukomschäden mit dem mfVEP zu erkennen (Hood *et al.*, 2000). Möglicherweise kann durch Messung der frühen Latenz und den Einsatz der zweidimensionalen Laplacian-Ableitung, wie mit den Ergebnissen der durchgeführten Experimente gezeigt werden konnte, eine Erkennung von Glaukomschäden verbessert werden. Darüber hinaus könnte die frühe Latenz des mfVEP zur Einteilung verschiedener Glaukomformen und deren Stadien helfen. Weitere mfVEP-Experimente in der Zukunft wären zur weiteren Untersuchung dieser Hypothesen notwendig.

5.5.3 Der Albinismus

Die ortsaufgelösten Ergebnisse des mfVEP können eine Rolle bei chiasmalen Fehlprojektionen beim Albinismus spielen. Bei Menschen mit Albinismus fehlt die normale Pigmentbildung von Haut und Iris. Dies hat ebenfalls Auswirkungen auf die Sehbahn (Apkarian & Shallo-Hoffmann, 1991; Shallo-Hoffmann & Apkarian, 1993; Apkarian, 1996; Pott *et al.*, 2003). Mit den Ergebnissen aus binokularen VEP-Studien konnte gezeigt werden, dass es bei Albinismus zu einer fehlerhaften embryonalen Ausbildung der Sehbahnkreuzung kommen kann. Ein Großteil der Neurone, welche von den temporalen Anteilen der Netzhäute beider Augen ausgehen, wechseln dabei ebenfalls wie die Neurone aus den

medialen Netzhauthälften in der optischen Kreuzung auf die contralaterale Seite. Durch die Experimente von Morland *et al.* (2002), Hoffmann *et al.* (2003a) und Hoffmann *et al.* (2005) konnte darüber hinaus die von der Norm abweichende Sehbahnkreuzung mittels VEP und fMRI gezeigt werden. Ob die bei Menschen mit Albinismus vorhandene kortikale Fehlleitung der Sehbahn auch auf die Ergebnisse der frühen Latenz einen Einfluss hat könnte in der Zukunft untersucht werden. Ein unterschiedlicher Aufbau der Sehbahn bei Menschen mit und ohne Albinismus könnte theoretisch zu verschiedenen Messergebnissen der frühen Latenz führen.

Zusammenfassung

Die Funktion kleiner Teilbereiche des zentralen Gesichtsfelds kann durch die Ableitung kortikaler Potenziale über der primären Sehrinde mit dem mfVEP getestet werden. Um den Einfluss verschiedener Reizmuster und Elektrodenanordnungen auf den Zeitpunkt des Aktivitätsbeginns (frühe Latenz) und die Höhe der kortikalen Potenziale (maximale Amplitude) zu bestimmen, wurde das mfVEP bei 20 Versuchspersonen mit dem Musterumkehrreiz, dem Muster-Onset-Reiz, dem Blitzreiz und dem Musterblitzreiz mit fünf Messelektroden abgeleitet. Der Musterumkehrreiz (pattern-reversal) und der Muster-Onset-Reiz (pattern-onset) wurden bereits in der zum mfVEP veröffentlichten Literatur beschrieben. Als neue Reizmuster kamen der Blitzreiz (flash) und der Musterblitzreiz (pattern-flash) zum Einsatz.

Der kortikale Aktivitätsbeginn kann methodenbedingt am genauesten mit kortikalen Potenzialen großer Amplitude berechnet werden. Zur Berechnung des kortikalen Aktivitätsbeginns werden die abgeleiteten Potenziale quadriert, summiert und über eine oder alle 20 Versuchspersonen gemittelt (PowerFunktion). Mit einer an das plötzlich ansteigende Potenzial angepassten Parabel konnte der kortikale Aktivitätsbeginn gefunden werden (Parabelgleichung). Die ein- und zweidimensionalen Laplacian-Ableitungen errechneten sich mit den Potenzialen von zwei bzw. vier Elektrodenpaaren. Drei der dreizehn Ableitungen, die mit den fünf Messelektroden errechnet werden konnten, waren zwei ein- und eine zweidimensionale Laplacian-Ableitung. Die Potenziale mit dem höchsten Signal-Rausch-Verhältnis gemittelt über die 20 Versuchspersonen lagen bei $22,5 \pm 12,3$ und konnten mit dem Musterumkehrreiz in der zweidimensionalen Laplacian-Ableitung abgeleitet werden. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die frühen Latenzen bei Einsatz der unterschiedlichen Reizmuster stets in einem Bereich zwischen 47,6 ms bis 59,9 ms lagen. Bei der statistischen Analyse der Ergebnisse mit ANOVA und post-hoc Test zeigte sich bei den Ergebnissen der drei Kanäle, mit denen die höchsten Potenziale abgeleitet wurden, dass zwar das Reizmuster, nicht aber die Elektrodenposition einen signifikanten Einfluss auf den gemessenen kortikalen Aktivitätsbeginn hat. Zusätzlich dazu zeigte sich, dass der Einfluss des eingesetzten Reizmusters und der Elektrodenanordnung auf die maximale Amplitude des mfVEP signifikant ist.

Zum Abschluss lässt sich sagen, dass der Zeitpunkt des kortikalen Aktivitätsbeginns (frühe Latenz) nach visueller Stimulation mit dem mfVEP am genauesten mit dem Musterumkehrreiz und der zweidimensionalen Laplacian-Ableitung berechnet werden kann, da hierbei die höchsten kortikalen Potenziale in den durchgeführten Experimenten abgeleitet wurden. Dieses könnte bei der Bestimmung der retino-kortikalen Überleitungszeit bei der Simultanmessung von mfERG und mfVEP und als sensibler Parameter bei der Diagnostik der Retrobulbärneuritis und der multiplen Sklerose von Vorteil sein.

Literaturverzeichnis

- Ambrosio, G., Ferrara, G., Vitale, R. & De Marco, R. (2003). Visual evoked potentials in patients with Graves' ophthalmopathy complicated by ocular hypertension and suspect glaucoma or dysthyroid optic neuropathy. *Doc Ophthalmol*, 106, 99–104.
- Apkarian, P. (1996). Chiasmal crossing defects in disorders of binocular vision. *Eye*, 10 (Pt 2), 222–32.
- Apkarian, P. & Shallo-Hoffmann, J. (1991). VEP projections in congenital nystagmus; VEP asymmetry in albinism: a comparison study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 32, 2653–61.
- Armington, J. C. (1969). Electrophysiology of the human visual system. *Archives-of-environmental-health*, 19, 598–604.
- Babel, J., Stangos, N., Korol, S. & Spiritus, M. (1992). *ocular electrophysiology*. Thieme, Stuttgart, first edition.
- Bach, M. & Kellner, U. (2000). Electrophysiological diagnosis in ophthalmology. *Ophthalmologie*, 97, 898–920.
- Bach, M., Waltenspiel, S., Buehler, B. & Roeber, J. (1985). On the clinical value of simultaneous measurement of the pattern-electroretinogram (PERG) and the visual evoked potential (VEP). *Fortschritte der Ophthalmologie*, 82, 398 – 401.
- Balachandran, C., Klistorner, A. I. & Billson, F. (2004). Multifocal VEP in children: its maturation and clinical application. *Br J Ophthalmol*, 88, 226–32.
- Balachandran, C., Klistorner, A. I. & Graham, S. L. (2003). Effect of stimulus check size on multifocal visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol*, 106, 183–8.
- Baseler, H. A., Sutter, E. E., Klein, S. A. & Carney, T. (1994). The topography of visual evoked response properties across the visual field. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 90, 65–81.
- Bengtsson, B. (2002). Evaluation of VEP perimetry in normal subjects and glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand*, 80, 620–6.

- Birch, D. G., Peters, A. Y., Locke, K. L., Spencer, R., Megarity, C. F. & Travis, G. H. (2001). Visual function in patients with cone-rod dystrophy (CRD) associated with mutations in the ABCA4(ABCR) gene. *Exp Eye Res*, *73*, 877–86.
- Bornstein, Y. (1976). Visual evoked response in strabismus amblyopia. *Ophthalmologica*, *172*, 188–93.
- Brecelj, J., Strucl, M., Zidar, I. & Tekavcic-Pompe, M. (2002). Pattern ERG and VEP maturation in schoolchildren. *Clin Neurophysiol*, *113*, 1764–70.
- Brigell, M., Bach, M., Barber, C., Moskowitz, A. & Robson, J. (2003). Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. *Doc Ophthalmol*, *107*, 185–93.
- Buttner, T., Kuhn, W., Muller, T., Heinze, T., Puhl, C. & Przuntek, H. (1996). Chromatic and achromatic visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *100*, 443–7.
- Cant, B., Hume, A. & Shaw, N. (1978). Effects of luminance on the pattern visualevoked potential in multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *45*, 496 – 504.
- Celesia, G. G., Bodis-Wollner, I., Chatrian, G. E., Harding, G. F., Sokol, S. & Spekreijse, H. (1993). Recommended standards for electroretinograms and visual evoked potentials. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *87*, 421–36.
- Chan, H. L., Tam, W. K., Chen, C. L. & Ng, N. C. (2003). The detection of small simulated field defects using multifocal VEPs. *Ophthalmic Physiol Opt*, *23*, 205–12.
- Chen, C. S., Hood, D. C., Zhang, X., Karam, E. Z., Liebmann, J. M., Ritch, R., Thienprasiddhi, P. & Greenstein, V. C. (2003). Repeat reliability of the multifocal visual evoked potential in normal and glaucomatous eyes. *J Glaucoma*, *12*, 399–408.
- Crognale, M. A. (2002). Development, maturation, and aging of chromatic visual pathways: VEP results. *J Vis*, *2*, 438–50.
- Fortune, B. & Hood, D. C. (2003). Conventional pattern-reversal VEPs are not equivalent to summed multifocal VEPs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *44*, 1364–75.
- Fotiou, F., Fountoulakis, K. N., Iacovides, A. & Kaprinis, G. (2003). Pattern-reversed visual evoked potentials in subtypes of major depression. *Psychiatry Res*, *118*, 259–71.
- Goldberg, I., Graham, S. L. & Klistorner, A. I. (2002). Multifocal objective perimetry in the detection of glaucomatous field loss. *Am J Ophthalmol*, *133*, 29–39.

- Graham, S. L., Klistorner, A., Grigg, J. R. & Billson, F. A. (1999). Objective perimetry in glaucoma: recent advances with multifocal stimuli. *Surv Ophthalmol*, *43 Suppl 1*, S199–209.
- Groneberg, A. & Teping, C. (1981). [Visually evoked cortical potentials (VECP) in patients with doubtful impairment of central vision (author's transl)]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, *179*, 173–6.
- Harter, M. R. (1970). Evoked cortical responses to checkerboard patterns: effect of check-size as a function of retinal eccentricity. *Vision Res*, *10*, 1365–76.
- Hidajat, R. R. & Goode, D. H. (2003). Normalisation of visual evoked potentials after optic neuritis. *Doc Ophthalmol*, *106*, 305–9.
- Hoffmann, M., Tolhurst, D., Moore, A. & A.B., M. (2003a). Organization of the visual cortex in human albinism. *The Journal of Neuroscience*, *23*, 8921 – 8930.
- Hoffmann, M. B., Lorenz, B., Morland, A. B. & Schmidtborn, L. (2005). Misrouting of the optic nerves in albinism: estimation of the extent with visual evoked potentials. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *46*, 3892–8.
- Hoffmann, M. B., Seufert, P. S. & Bach, M. (2004). Simulated nystagmus suppresses pattern-reversal but not pattern-onset visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol*, *115*, 2659–65.
- Hoffmann, M. B., Straube, S. & Bach, B. (2003b). Pattern-onset stimulation boosts central multifocal VEP responses. *J Vis*, *3*, 432–9.
- Hood, D. C., Greenstein, V. C., Odel, J. G., Zhang, X., Ritch, R., Liebmann, J. M., Hong, J. E., Chen, C. S. & Thienprasiddhi, P. (2002a). Visual field defects and multifocal visual evoked potentials: evidence of a linear relationship. *Arch Ophthalmol*, *120*, 1672–81.
- Hood, D. C., Ohri, N., Yang, E. B., Rodarte, C., Zhang, X., Fortune, B. & Johnson, C. A. (2004a). Determining abnormal latencies of multifocal visual evoked potentials: a monocular analysis. *Doc Ophthalmol*, *109*, 189–99.
- Hood, D. C., Thienprasiddhi, P., Greenstein, V. C., Winn, B. J., Ohri, N., Liebmann, J. M. & Ritch, R. (2004b). Detecting early to mild glaucomatous damage: a comparison of the multifocal VEP and automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *45*, 492–8.
- Hood, D. C. & Zhang, X. (2000). Multifocal ERG and VEP responses and visual fields: comparing disease-related changes. *Doc Ophthalmol*, *100*, 115–37.

- Hood, D. C., Zhang, X., Greenstein, V. C., Kangovi, S., Odel, J. G., Liebmann, J. M. & Ritch, R. (2000). An interocular comparison of the multifocal VEP: a possible technique for detecting local damage to the optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *41*, 1580–7.
- Hood, D. C., Zhang, X., Hong, J. E. & Chen, C. S. (2002b). Quantifying the benefits of additional channels of multifocal VEP recording. *Documenta Ophthalmologica*, *104*, 303–320.
- Horton, J. C. & Hoyt, W. F. (1991). The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. *Arch Ophthalmol*, *109*, 816–24.
- ISCEV (2003). Visual Electrodiagnostics, a guide to procedures. <http://www.iscev.org/standards/proceduresguide.html>.
- Jansen, K. (1996). Thyroid disease, a risk factor for optic neuropathy mimicking normal-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*, *74*, 456–60.
- Janaky, M. & Benedek, G. (1990). Electrophysiologic signs of macular diseases. *Fortschr Ophthalmol*, *87*, 594–8.
- Janaky, M. & Benedek, G. (1992). Visual evoked potentials during the early phase of optic nerve compression in the orbital cavity. *Doc Ophthalmol*, *81*, 197–208.
- Kanski, J. (2003). *Klinische Ophthalmologie. Lehrbuch und Atlas*, volume 5. Urban und Fischer Bei Elsevier, Stuttgart.
- Kellner, U. (1997). Hereditäre Netzhautdystrophien. *Ophthalmologe*, *94*, 164 – 183.
- Kellner, U., Jandek, C., Kraus, H. & Foerster, M. (1998). Hereditäre Makuladystrophien. *Ophthalmologe*, *95*, 597 – 601.
- Kennerdell, J. S., Rosenbaum, A. E. & El-Hoshy, M. H. (1981). Apical optic nerve compression of dysthyroid optic neuropathy on computed tomography. *Arch Ophthalmol*, *99*, 807–9.
- Klinke, R. & Silbernagl, S. (2005). *Lehrbuch der Physiologie*. Thieme, Stuttgart, fifth edition.
- Klistorner, A. & Graham, S. L. (2000). Objective perimetry in glaucoma. *Ophthalmology*, *107*, 2283–99.
- Klistorner, A. I. & Graham, S. L. (2001). Electroencephalogram-based scaling of multifocal visual evoked potentials: effect on intersubject amplitude variability. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *42*, 2145–52.

- Klistorner, A. I., Graham, S. L., Grigg, J. R. & Billson, F. A. (1998). Multifocal topographic visual evoked potential: improving objective detection of local visual field defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *39*, 937–50.
- Kretschmann, U., Bock, M., Gockeln, R. & Zrenner, E. (2000). Clinical applications of multifocal electroretinography. *Doc Ophthalmol*, 99–113.
- Kretschmann, U., Seeliger, M., Ruether, K., Usui, T. & Zrenner, E. (1998). Spatial cone activity distribution in diseases of the posterior pole determined by multifocal electroretinography. *Vision Res*, *38*, 3817–3828.
- Kurita-Tashima, S., Tobimatsu, S., Nakayama-Hiromatsu, M. & Kato, M. (1991). Effect of check size on the pattern reversal visual evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *80*, 161–6.
- Mackay, A. M., Bradnam, M. S. & Hamilton, R. (2003a). Rapid detection of threshold VEPs. *Clin Neurophysiol*, *114*, 1009–20.
- Mackay, A. M., Hamilton, R. & Bradnam, M. S. (2003b). Faster and more sensitive VEP recording in children. *Doc Ophthalmol*, *107*, 251–9.
- Manahilov, V., Riemsdag, F. C. & Spekreijse, H. (1992). The laplacian analysis of the pattern onset response in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *82*, 220–4.
- Marmarelis, P. & Marmarelis, V. (1978). *Analysis of physiological system*. Plenum Press, New York.
- Marmor, M. F., Holder, G. E., Seeliger, M. W. & Yamamoto, S. (2004). Standard for clinical electroretinography (2004 update). *Doc Ophthalmol*, *108*, 107–14.
- Martins, A., Balachandran, C., Klistorner, A. I., Graham, S. L. & Billson, F. A. (2003). Effect of pupil size on multifocal pattern visual evoked potentials. *Clin Experiment Ophthalmol*, *31*, 354–6.
- Mason, A. J., Braddick, O. J., Wattam-Bell, J. & Atkinson, J. (2001). Directional motion asymmetry in infant VEPs— which direction? *Vision Res*, *41*, 201–11.
- Maurer, K., Lowitzsch, K. & Stöhr, M. (1989). *Evoked Potentials*, volume 1. B.C.Decker Inc.
- McCulloch, D. L., Orbach, H. & Skarf, B. (1999). Maturation of the pattern-reversal VEP in human infants: a theoretical framework. *Vision Res*, *39*, 3673–80.
- Meigen, T. & Krämer, M. (2005a). Evaluation of the transmission time of visual evoked potentials to the visual cortex by multifocal recordings. *Invest Ophthalmol*, 3609 Suppl.

- Meigen, T. & Krämer, M. (2005b). Multifocal VEP recordings can be used to identify the onset of cortical activity after visual stimulation for different parts of the visual field. *Journal of Vision*, 3, 434a.
- Morland, A., Hoffmann, M., Neveu, M. & Holder, G. E. (2002). Abnormal visual projection in a human albino studied with functional magnetic resonance imaging and visual evoked potentials. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry with practical Neurology*, 72, 523 – 526.
- Nakamura, M., Kakigi, R., Okusa, T., Hoshiyama, M. & Watanabe, K. (2000). Effects of check size on pattern reversal visual evoked magnetic field and potential. *Brain Res*, 872, 77–86.
- Odom, J. V., Bach, M., Barber, C., Brigell, M., Marmor, M. F., Tormene, A. P., Holder, G. E. & Vaegan (2004). Visual evoked potentials standard (2004). *Doc Ophthalmol*, 108, 115–23.
- Oelkers-Ax, R., Bender, S., Just, U., Pfuller, U., Parzer, P., Resch, F. & Weisbrod, M. (2004). Pattern-reversal visual-evoked potentials in children with migraine and other primary headache: evidence for maturation disorder? *Pain*, 108, 267–75.
- Oh, K. T., Weleber, R. G., Stone, E. M., Oh, D. M., Rosenow, J. & Billingslea, A. M. (2004). Electroretinographic findings in patients with Stargardt disease and fundus flavimaculatus. *Retina*, 24, 920–8.
- Papakostopoulos, D., Hart, J. C., Corral, R. J. & Harney, B. (1996). The scotopic electroretinogram to blue flashes and pattern reversal visual evoked potentials in insulin dependent diabetes. *Int J Psychophysiol*, 21, 33–43.
- Parisi, V., Manni, G., Gandolfi, S. A., Centofanti, M., Colacino, G. & Bucci, M. G. (1999). Visual function correlates with nerve fiber layer thickness in eyes affected by ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40, 1828–33.
- Perlman, I., Segev, E., Mazawi, N., Merhav-Armon, T., Lei, B. & Leib, R. (2001). Visual evoked cortical potential can be used to differentiate between uncorrected refractive error and macular disorders. *Doc Ophthalmol*, 102, 41–62.
- Pott, J. W., Jansonius, N. M. & Kooijman, A. C. (2003). Chiasmal coefficient of flash and pattern visual evoked potentials for detection of chiasmal misrouting in albinism. *Doc Ophthalmol*, 106, 137–43.
- Regan, D. (1989). *human brain electrophysiology*, volume 1. Elsevier Science publishing.
- Regan, D. & Spekreijse, H. (1986). Evoked potentials in vision research 1961-86. *Vision Res*, 26, 1461–80.

- Riemsdag, F. C., Beers, A. P. & Spekreijse, H. (1992). The application of Laplacian analysis in the recording of half-field pattern-onset evoked potentials. *Doc Ophthalmol*, *80*, 75–82.
- Rüther, K. & Zrenner, E. (1993). Developments in ophthalmologic electrophysiology. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, *202*, 140–5.
- Sartucci, F., Orlandi, G., Lucetti, C., Bonuccelli, U., Murri, L., Orsini, C. & Porciatti, V. (2003). Changes in pattern electroretinograms to equiluminant red-green and blue-yellow gratings in patients with early Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol*, *20*, 375–81.
- Schmidt, R., Lang, F. & G, T. (2004). *Physiologie des Menschen Mit Pathophysiologie*, volume 29. Springer, Berlin.
- Schmolesky, M. T., Wang, Y., Hanes, D. P., Thompson, K. G., Leutgeb, S., Schall, J. D. & Leventhal, A. G. (1998). Signal timing across the macaque visual system. *J Neurophysiol*, *79*, 3272–8.
- Shallo-Hoffmann, J. & Apkarian, P. (1993). Visual evoked response asymmetry only in the albino member of a family with congenital nystagmus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *34*, 682–9.
- Shawkat, F. S. & Kriss, A. (2000). A study of the effects of contrast change on pattern VEPS, and the transition between onset, reversal and offset modes of stimulation. *Doc Ophthalmol*, *101*, 73–89.
- Shepherd, A., Saunders, K. & McCulloch, D. (1999). Effect of sleep state on the flash visual evoked potential. A case study. *Doc Ophthalmol*, *98*, 247–56.
- Slotnick, S. D., Klein, S. A., Carney, T., Sutter, E. & Dastmalchi, S. (1999). Using multi-stimulus VEP source localization to obtain a retinotopic map of human primary visual cortex. *Clin Neurophysiol*, *110*, 1793–800.
- Sokol, S. & Dobson, V. (1976). Pattern reversal visually evoked potentials in infants. *Invest Ophthalmol*, *15*, 58–62.
- Spadea, L., Bianco, G., Dragani, T. & Balestrazzi, E. (1997). Early detection of P-VEP and PERG changes in ophthalmic Graves' disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, *235*, 501–5.
- Spekreijse, H., van der Tweel, L. H. & Zuidema, T. (1973). Contrast evoked responses in man. *Vision Research*, *13*, 1577–1601.

- Sutter, E. (1991). the fast m-transform: a fast computation of cross-correlations with binary m-sequences. *Siam J. Comput.*, 20, 686–694.
- Sutter, E. (2000). The interpretation of multifocal binary kernels. *Doc Ophthalmol*, 100, 49–75.
- Sutter, E. & Tran, D. (1992). The field topography of ERG components in man - I. The photopic luminance response. *Vision Res*, 433–46.
- Sutter, E. E. (2001). Imaging visual function with the multifocal m-sequence technique. *Vision Res*, 41, 1241–55.
- Suttle, C. M. & Harding, G. F. (1999). Morphology of transient VEPs to luminance and chromatic pattern onset and offset. *Vision Res*, 39, 1577–84.
- Taroyan, N. A., Thiyagesh, S., Vigon, L., Buckley, D., Woodruff, P. W., Young, C., Saatchi, R. & Frisby, J. P. (2004). The effects of ageing on stereopsis. A VEP study. *Doc Ophthalmol*, 108, 185–96.
- Teping, C. (1981). Determination of visual acuity by the visually evoked cortical potential. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 179, 169–72.
- Teping, C., Groneberg, C. & Lapp, E. (1982). The peak latency of the pattern evoked ERG and VEP in patients suffering from optic nerve diseases. *Fortschritte der Ophthalmologie*, 79, 361 – 363.
- Tobimatsu, S., Kurita-Tashima, S., Nakayama-Hiromatsu, M., Akazawa, K. & Kato, M. (1993). Age-related changes in pattern visual evoked potentials: differential effects of luminance, contrast and check size. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 88, 12–9.
- Tormene, A. P. & Riva, C. (1998). Electroretinogram and visual-evoked potentials in children with optic nerve coloboma. *Doc Ophthalmol*, 96, 347–54.
- Wong, A. M. & Sharpe, J. A. (1999). Representation of the visual field in the human occipital cortex: a magnetic resonance imaging and perimetric correlation. *Arch Ophthalmol*, 117, 208–17.
- Zhang, X. (2003). Simultaneously recording local luminance responses, spatial and temporal interactions in the visual system with m-sequences. *Vision Res*, 43, 1689–98.
- Zhang, X. & Hood, D. C. (2004). A principal component analysis of multifocal pattern reversal VEP. *J Vis*, 4, 32–43.
- Zhang, X., Hood, D. C., Chen, C. S. & Hong, J. E. (2002). A signal-to-noise analysis of multifocal VEP responses: an objective definition for poor records. *Documenta Ophthalmologica*, 104, 387–302.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Das Auge	4
2.2	Die Photorezeptoren	5
2.3	Die primäre Sehrinde	8
2.4	Ergebnisse einer Standard-VEP-Ableitung	11
2.5	Das mfVEP Reizmuster	13
2.6	Ergebniskurven des mfVEP-Reizmusters	14
2.7	Kreuzkorrelation	17
2.8	Erster und zweiter Kern des pattern-reversal VEP	19
2.9	Erster und zweiter Kern bei pattern-onset VEP	20
2.10	Erster und zweiter Kern bei flash VEP	21
2.11	Erster und zweiter Kern bei pattern-flash VEP	22
2.12	Die PowerFunktion	23
3.1	Die Reizmuster	30
3.2	Testung des Messsystems	32
3.3	Versuchsaufbau	33
3.4	Die Messelektroden	34
3.5	Die einzelnen Schritte der Auswertung	37
4.1	Der erste Kern	41
4.2	Erster Slice des zweiten Kerns	43
4.3	Zweiter Slice des zweiten Kerns	46
4.4	Die maximalen Amplituden	47
4.5	Frühe Latenzen	48

Tabellenverzeichnis

2.1	Ophthalmologische Elektrophysiologie	10
3.1	Das mfVEP Reizmuster	28
3.2	Die Daten der Versuchspersonen	31
4.1	Der erste Kern	40
4.2	Erster Slice des zweiten Kerns	42
4.3	Zweiter Slice des zweiten Kerns	45
4.4	Ergebnisse der ANOVA	49
4.5	Ergebnisse der post-hoc Tests	50

Danksagungen

Ich möchte an dieser Stelle ganz herzlich Herrn PD Dr. rer. nat. Thomas Meigen für die Überlassung des Themas dieser Doktorarbeit danken. Darüber hinaus möchte ich ihm noch einmal von ganzem Herzen für seine Geduld und stets konstruktive Hilfe bei Planung, Durchführung und Niederschrift dieser Arbeit danken.

Vor allem möchte ich hier noch meinen liebevollen Eltern Hans Friedrich und Mehrangiz Unterlaufft danken, die mir lange Jahre lang ein interessantes und sorgenfreies Leben ermöglichten. Auch Ariane Unterlaufft, Astrid Christine Übelmesser und Babak Fakhamzadeh bin ich zu tiefer Dankbarkeit verpflichtet. Ich danke auch der gesamten Familie Unterlaufft, Fakhamzadeh und Khonsari.

Weiterer Dank gebührt auch dem Team des elektrophysiologischen Labors der Universitäts-Augenklinik Würzburg, und hier besonders Frau Friedrich und Frau Mages, für die Unterstützung bei meiner Arbeit. Ich danke auch sehr allen meinen Versuchspersonen, die mir die Durchführung der Experimente erst ermöglichten.

Abschließend bleibt mir noch der Augenklinik der Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg und ihrem Direktor Herrn Professor Dr. Dr. Franz Grehn für die Bereitstellung der Forschungsumgebung zu danken.

Lebenslauf

Name, Vorname: Unterlaufft, Jan Darius
Geburtsdatum: 29.11.1979 in Hamburg
Familienstand: ledig

Schulbildung

07-1986 - 06-1990 Goethe Grundschule in Quickborn
07-1990 - 06-1999 Elsensee Gymnasium in Quickborn
03-1996 - 06-1996 Mill Hill School in Mill Hill/England
06-1999 allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst

06-1999 - 04-2000 1.SanReg/6 in Breitenburg bei Itzehoe

Studium

04-2000 - 03-2002 vorklinisches Studium der Humanmedizin an der
Georg-August-Universität Göttingen
04-2002 - 11-2006 klinisches Studium der Humanmedizin an der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
03-2002 Ärztliche Vorprüfung
03-2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09-2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10-2005 - 09-2006 Praktisches Jahr
11-2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
seit 20.11.2006 Approbation als Arzt

Berufserfahrung

seit 16.12.2006 Assistenzarzt an der Augenklinik der
Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
Direktor: Prof. Dr. Dr. F. Grehn

Würzburg, den 20. April 2008

Jan Darius Unterlaufft