

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

**Validierung der CLAD-Technik beim Muster-ERG:
Entfaltung transienter Muster-ERG-Antworten
nach schneller Reizung mit nicht-isochronen Stimuli**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Tina K. Kaufmann
aus Bad Mergentheim

Würzburg, November 2013



Referent: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. T. Meigen

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. E. Wischmeyer

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 15.04.2014

Die Promovendin ist Zahnärztin.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1. Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Grundlagen des Sehorgans | 3 |
| 1.1.1 Die Retina..... | 3 |
| 1.2 Elektrophysiologische Grundlagen..... | 6 |
| 1.2.1 Darstellungsmöglichkeiten retinaler Aktivität..... | 6 |
| 1.2.2 Das Muster-ERG..... | 6 |
| 1.2.3 Ursprung der transienten Muster-ERG-Antwortcharakteristika..... | 11 |
| 1.2.4 Parameter beim Muster-ERG..... | 12 |
| 1.3 Glaukomdiagnostik..... | 13 |
| 1.3.1 Glaukom..... | 13 |
| 1.3.2 Elektrophysiologische Glaukomdiagnostik | 15 |
| 1.3.3 Das Muster-ERG bei Glaukom..... | 16 |
| 1.3.4 Weitere Möglichkeiten der Glaukomdiagnostik..... | 19 |
| 1.4 Deconvolution und m-Sequenzen..... | 20 |
| 1.4.1 CLAD-Technik: Entfaltung der Gesamtantwort..... | 20 |
| 1.4.2 Maximum length sequences (m-Sequenzen) | 25 |
| 1.5 Fragestellung | 30 |
| 2. Material und Methoden..... | 33 |
| 2.1 Allgemeine Versuchsdaten..... | 33 |
| 2.2 Versuchsbedingungen..... | 34 |
| 2.2.1 Versuchsaufbau..... | 34 |
| 2.2.2. Reizdarbietung | 35 |
| 2.3 Vorbereitung der Versuchspersonen | 35 |
| 2.3.1 Aufbau und Positionierung der Elektroden | 35 |
| 2.3.2 Anleitung und Positionierung des Probanden..... | 37 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 2.4 | Versuchsablauf und wichtige Parameter | 38 |
| 2.4.1 | Die Messungen | 38 |
| 2.4.2 | Karogröße | 41 |
| 2.4.3 | Schematischer Versuchsablauf | 42 |
| 2.5 | Signalerfassung und Bearbeitung der Messergebnisse..... | 43 |
| 2.5.1 | Signalableitung und -verstärkung | 43 |
| 2.5.2 | Digitalisierung der Messwerte und Datenspeicherung | 43 |
| 2.5.3 | Artefaktbeseitigung..... | 44 |
| 2.5.4 | Bearbeitung der Rohdaten | 44 |
| 2.6 | Auswertung der gemessenen Potentialantworten | 45 |
| 2.6.1 | <i>Deconvolution-Messungen</i> : Entfaltung der Reizantworten | 45 |
| 2.6.2 | <i>m-Sequenz-Messungen</i> : Auswertung der <i>Kernels</i> | 45 |
| 2.6.3 | Steady-State-Transformation der transienten Reizantworten | 46 |
| 2.6.4 | Grafische Darstellung der Reizantworten | 46 |
| 2.7 | Statistische Auswertung | 47 |
| 3. | Ergebnisse | 49 |
| 3.1 | Darstellung der Messergebnisse | 49 |
| 3.2 | Auswertung des Vorversuchs | 53 |
| 3.2.1 | Ergebnisse der <i>Standard-Muster-ERG-Messungen</i> | 53 |
| 3.2.2 | Ergebnisse der <i>Deconvolution-Messungen</i> | 53 |
| 3.3 | Auswertung des Hauptversuchs | 56 |
| 3.3.1 | Ergebnisse der <i>Standard-Muster-ERG-Messungen</i> | 56 |
| 3.3.2 | Ergebnisse der <i>Deconvolution-Messungen</i> | 57 |
| 3.3.3 | Ergebnisse der <i>m-Sequenz-Messungen</i> | 65 |
| 3.4 | Bland-Altman-Analysen der synthetischen Steady-State-Ergebnisse..... | 71 |
| 3.5 | „PERG-Verhältnis“ der synthetischen Steady-State-Ergebnisse | 73 |
| 4. | Diskussion | 74 |
| 4.1 | Evaluation der CLAD-Technik | 75 |

| | |
|--|-----------|
| 4.1.1 Evaluation der entfalteten transienten Reizantworten | 75 |
| 4.2 Evaluation der <i>m-Sequenz-Messungen</i> | 78 |
| 4.2.1 Welche Ordnungen spielen eine Rolle? | 78 |
| 4.2.2 Evaluation der gewonnenen transienten Reizantworten | 78 |
| 4.3 <i>Deconvolution</i> vs. m-Sequenz: Einflüsse der „Reizvorgeschichte“? | 80 |
| 4.4 Ausblick: was könnte in künftigen Studien berücksichtigt werden? | 81 |
| 4.4.1 Deconvolution-Methode | 81 |
| 4.4.2 m-Sequenz-Messungen | 82 |
| 4.5 Ausblick: klinische Anwendungsbereiche | 82 |
| 4.5.1 Glaukomdiagnostik | 82 |
| 4.5.2 Blitz-ERG | 84 |
| 4.5.3 Differentialdiagnostik | 84 |
| 5. Zusammenfassung | 85 |
| Literaturverzeichnis | 87 |
| Abbildungsverzeichnis | 94 |
| Tabellenverzeichnis | 97 |

1. Einleitung

Eine wichtige Rolle in der Diagnostik von Veränderungen des Sehorgans fällt der elektrophysiologischen Untersuchung des Auges zu. Auch die Diagnostik und eventuelle Prävention glaukombedingter Schäden ist durch die objektiven elektrophysiologischen Methoden möglich. Glaukomschäden betreffen hauptsächlich die retinalen Ganglienzellen. Durch das Muster-Elektroretinogramm (PERG) werden frühe und manifeste Glaukomerkrankungen erkennbar, da die Ganglienzellfunktion im PERG direkt dargestellt wird. Ein invertierendes Muster, meist ein Schachbrettmuster, wird auf einem Monitor dargeboten und dient als Stimulus. Mithilfe von Elektroden werden anschließend Potentialantworten gewonnen, die ihren Ursprung in mehreren Retinaschichten haben.

In der Glaukomdiagnostik gilt die schnelle „Steady-State-Reizung“ mit etwa 16 rps als Goldstandard (Bach and Hoffmann 2008). Jedoch zeigen nur langsame PERGs, die als „transiente“ PERGs bezeichnet werden, charakteristische Amplitudenausschläge, denen ein exakter retinaler Ursprung zugewiesen werden kann. Bei schnellen Steady-State-Messungen überlagern sich die Reizantwortkomponenten, sodass lediglich sinusförmige Amplitudenausschläge sichtbar werden. Somit konnten mit Steady-State-Elektroretinogrammen bisher nur Funktionseinschränkungen der Retina erkannt werden und nicht differenziert werden, ob eine bestimmte retinale Zellschicht beschädigt ist.

In der elektrophysiologischen Diagnostik des Hörsystems wurde 2004 die Deconvolution-Methode (CLAD) entwickelt. Dabei konnten aus Antworten, die auf schnelle Reizung mit unregelmäßigen Abständen zwischen zwei Stimuli entstanden sind, transiente Antworten entfaltet werden.

In dieser Arbeit wird die Frage beantwortet, ob die CLAD-Technik auch beim PERG angewandt werden kann und nach schneller Reizung transiente PERG-Antworten entfaltet werden können. Hierdurch könnten möglicherweise Vorteile in der elektrophysiologischen Diagnostik retinaler Schäden entstehen. Durch die unregelmäßigen zeitlichen Abstände zwischen zwei Stimuli hatten die Antworten auf CLAD-Reizbedingungen unterschiedliche „Reizvorgeschichten“. Die Deconvolution-Methode basiert auf der Annahme, dass die „Reizvorgeschichte“ keine Rolle spielt bei

der Entfaltung einer Reizantwort. Diese Annahme wurde durch eine zweite Methode überprüft, bei der der Einfluss der „Reizvorgeschichte“ dargestellt werden kann. Bei der zweiten Methode werden sogenannte m-Sequenzen zur Stimulation genutzt und die gemessenen Antwortpotentiale werden in verschiedene Ordnungen aufgespalten. Diese Ordnungen lassen es zu, die Antwort auf einen Stimulus von Fremdreizeinflüssen zu unterscheiden.

In dieser Studie wurden nach der Muster-ERG-Messung von 7 Normalpersonen in einem Vorexperiment weitere 15 Normalpersonen im Hauptexperiment gemessen. Es wurden zusätzlich transiente und Steady-State- Standard-PERG-Messungen durchgeführt, die als Referenz für die *Deconvolution-Messungen* und die *m-Sequenz-Messungen* galten. Die Potentialantworten beider Techniken konnten durch den Vergleich mit den *Standard-Messungen* hinsichtlich der Plausibilität der Antwortkurven ausgewertet und statistisch analysiert werden.

Bevor auf beide Methoden und die weiteren Fragen, die mithilfe dieser Experimente beantwortet werden sollten, genauer eingegangen wird, werden einige ophthalmologische und elektrophysiologische Grundlagen erläutert.

1.1 Grundlagen des Sehorgans

Der Lichteinfall ins Auge findet in der Pupille statt und wird durch die Iris und ihre angrenzenden Muskeln gesteuert. In das Auge eintreffendes Lichts durchquert Cornea, Kammerwasser, Linse und Glaskörper und findet seinen Endpunkt in den Photorezeptoren der Retina. Dort wird das Licht in ein elektrisches Signal umgewandelt. Auf die Retina folgen die gefäßreiche Choroidea und die derbe Sklera. Zwischen Cornea und Iris befindet sich die vordere Augenkammer. Linse, Ziliarkörper und Iris begrenzen die hintere der beiden Kammern. Im Processus ciliaris wird das Kammerwasser durch aktiven Ionentransport hergestellt. Es fließt von seinem Ursprungsort, der hinteren Augenkammer, über die vordere Kammer ab ins venöse System.

1.1.1 Die Retina

Die folgenden Grundlagen orientieren sich an einem Lehrbuch der Augenheilkunde (Grehn 2008). Die Retina besteht aus einem lichtsensiblen Teil, der pars optica retinae. Er wird durch die Ora serrata abgegrenzt von der pars caeca. Die pars optica besteht aus mehreren Schichten: dem Pigmentepithel (**Stratum pigmentosum**) und den Nervenzellschichten (**Stratum nervosum**). Letztere gliedern sich auf in die **äußere Körnerschicht** mit den Photorezeptoren (Stäbchen und Zapfen), die **innere Körnerschicht** mit Horizontalzellen und Bipolarzellen als zweite Neurone der Kaskade und schließlich die **Ganglienzellschicht** mit den Optikusganglienzellen als dritte Neurone (siehe Abbildung 1). Die marklosen Axone der Ganglienzellen ziehen zur Papilla nervi optici 5° nasal der Fovea centralis, wo sie die Augenhöhle verlassen und als **N.opticus** zum visuellen Kortex ziehen. Die äußere Gliagrenzmembran stellt Zellkontakte zwischen Müllerschen Gliazellen und Photorezeptoren her. In den **plexiformen Schichten** befinden sich die synaptischen Verbindungen der Photorezeptoren mit den nachgeschalteten Neuronen. Eine innere Gliagrenzmembran (**Stratum limitans internum**) grenzt die Retina vom Glaskörper ab (siehe Abbildung 1).

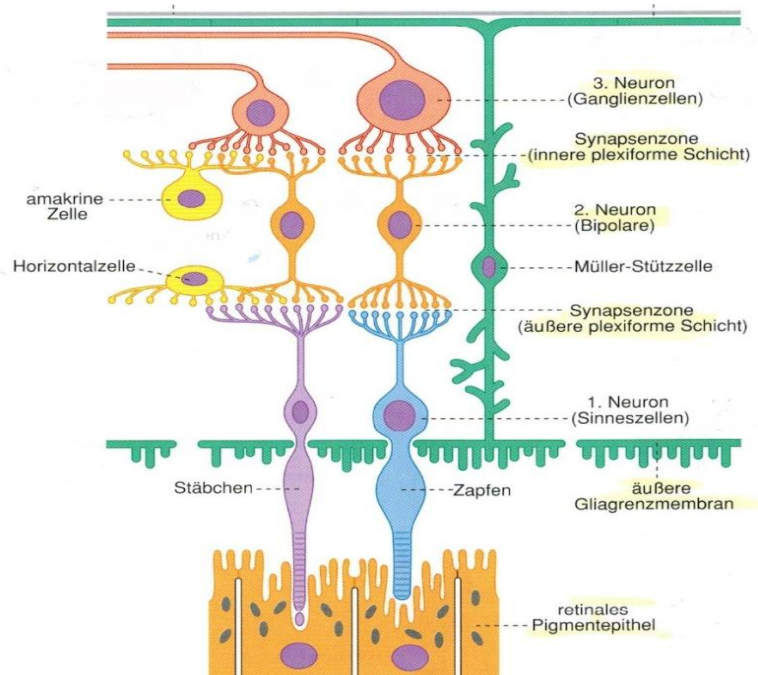


Abbildung 1: Schematischer Aufbau der Retina. Durch ihren inversen Aufbau durchläuft ein Lichtstrahl zuerst die zehn retinalen Schichten bevor er die lichtsensitiven Photorezeptoren erreicht, der neuronale Informationsfluss läuft jedoch genau in die entgegengesetzte Richtung.
 Quelle: modifiziert nach Welsch (2006)

Neuronale Verschaltung der Retina und Signalfluss zu den Ganglienzellen

Licht in Form von elektromagnetischer Strahlung wird in den **Photorezeptoren** durch Transduktion in ein hyperpolarisierendes Rezeptorpotential umgewandelt. Die Verteilung der Photosensoren ist unterschiedlich. Während in der Fovea centralis ausschließlich Zapfen für das photopische Farbsehen zu finden sind, treten Stäbchen am häufigsten 30° rings um die Fovea in Erscheinung. Dort wird das skotopische Nachtsehen vermittelt. Extrafoveal in Richtung peripher nimmt die Dichte der Rezeptoren und damit der Visus stark ab.

Der weitere Informationsfluss kann vertikal oder lateral stattfinden. Die **Horizontalzellen**, die die synaptische Verbindung zwischen Photorezeptoren und Bipolarzellen herstellen, und die **Amakrinzellen**, die das zweite Neuron poly- oder monosynaptisch mit den Ganglienzellen verbinden, sind laterale (indirekte) Schaltglieder der Retina. Diese als Interneuronen bezeichneten Zellen sind neben dem lateralen auch am direkten Informationsfluss beteiligt.

Der vertikale (direkte) Informationsfluss wird von den Photorezeptoren über depolarisierende On- oder hyperpolarisierende Off-**Bipolarzellen** an die **Ganglienzellen** weitergeleitet. Stäbchen haben nur zu On-Bipolarzellen eine Verbindung. Von dort aus findet durch die Amakrin- und Horizontalzellen die laterale Signalverarbeitung im Sinne von Inhibition und Kontrastverstärkung statt.

Insgesamt konvergieren rund 126 Millionen Photorezeptoren auf nur etwa eine Millionen Ganglienzellen. Alle Neuronen und Photorezeptoren, die eine gemeinsame Ganglienzelle innervieren, bilden ein **rezeptives Feld**. Auf peripheren Netzhautbezirken konvergieren beispielsweise etwa 20 Zapfen auf eine Ganglienzelle, was zwar eine Signalverstärkung, jedoch auch einen Verlust an Sehschärfe nach sich zieht (Hopkins 1995). In der Fovea centralis konvergiert nur ein Zapfen auf jeweils eine Bipolarzelle. Bei den Stäbchen konvergieren grundsätzlich mehrere neuronale Potentiale auf eine On-Bipolarzelle.

Innerhalb der rezeptiven Felder herrscht ein „center-surround“-Antagonismus vor: hat ein rezeptives Feld eine On-Zentrum-Ganglienzelle, wird bei Stimulation des Zentrums eine Erregung ausgelöst. Wird die Peripherie stimuliert, wirkt dieses rezeptive Feld inhibitorisch. Umgekehrt verhält es sich bei einem rezeptiven Feld mit Off-Zentrum-Ganglienzelle. Dieser Antagonismus führt zu einer Kontrastverschärfung.

Ganglienzellen der Retina

Die Ganglienzellschicht ist in 3 Systeme aufgegliedert (Kolb, Linberg et al. 1992, Eysel 2003). Jedes System erfasst unterschiedliche Aspekte des Lichtstimulus:

Die α -Ganglienzellen bilden das **magnozelluläre System**, was für die Kontrastwahrnehmung zuständig ist. Sie können jedoch keine Farben wahrnehmen.

Die b-Zellen des **parvozellulären** Systems haben dagegen ein hohes räumliches Auflösungsvermögen und sind für die Farbwahrnehmung zuständig. Die b-Zellen machen 80% der Ganglienzellen aus, die anderen Systeme jeweils 10%.

Die W-Zellen des **koniozellulären Systems** verarbeiten unabhängig von der Beleuchtung blaue Lichtreize und vermitteln reflektorisch die Blicksteuerung und Pupillenweite.

1.2 Elektrophysiologische Grundlagen

1.2.1 Darstellungsmöglichkeiten retinaler Aktivität

Mithilfe von elektrophysiologischen Messungen lassen sich die Komponenten der Sehbahn Stufe für Stufe untersuchen. Die angewandte Methodik richtet sich in erster Linie nach der Art der Zellen, deren Funktion dargestellt werden soll. Unter Berücksichtigung der klinischen Fragestellung wird die Entscheidung über das Messverfahren, Stimuli und Elektrodenanordnung getroffen. Durch die Ableitung eines **Elektroretinogramms** (ERG) beschreibt man die Aktivität der Retinakomponenten, die an der Verarbeitung von Lichtreizen und der Reizweiterleitung beteiligt sind.

Ein Standardreizverfahren in der Elektrophysiologie ist das **Muster-ERG** (PERG), was die Ganglienzellfunktion darstellt. Ein weiteres etabliertes Verfahren ist das **multifokale ERG**, was spezifisch die Funktion der Macula anzeigt.

Das **Ganzfeld-ERG**, was in Form eines skotopischen oder photopischen ERGs durchgeführt wird, zeigt die Aktivität der Photorezeptoren und Bipolarzellen. Nur das Ganzfeld-ERG gibt die Funktion der gesamten Retinafläche wieder.

Mit einem **VEP** kann die Sehbahn bis zum primär visuellen Kortex dargestellt werden.

Das Ergebnis dieser Methoden hängt von der Qualität der Reizwahrnehmung und -verarbeitung durch die Retina und der Weiterleitung über die neuronalen Bahnen ab. Deshalb werden alle Messungen unter festgelegten Bedingungen durchgeführt, die für das Muster-ERG und andere Methoden durch einen internationalen Standard der International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (**ISCEV**) festgelegt wurden.

1.2.2 Das Muster-ERG

Das Ziel eines Muster-ERGs, auch Pattern-ERG (PERG) genannt, ist es, auf nichtinvasivem und reproduzierbarem Weg die Funktion der retinalen Ganglienzellen darzustellen (Bach, Brigell et al. 2013). Die klassischen Indikationen des PERG sind daher die Glaukomfrüherkennung und die Differentialdiagnostik retinaler und postretinaler Schäden in Verbindung mit dem VEP (Bach and Kellner 2000).

Ableitung eines Muster-ERGs: Elektroden

Ein PERG kann über verschiedene Elektroden abgeleitet werden. Wichtig ist, dass durch die Elektrode keine optische Beeinträchtigung stattfindet.

Häufig dienen **Dawson-Trick-Litzkow-Fadenelektroden** (DTL-Elektroden) als Ableitelektroden. Die Fadenelektrode ist eine metallbedampfte Kunststofffaser, die 1979 das erste Mal von ihren Namensgebern zum Ableiten eines ERGs verwendet wurde (Dawson, Trick et al. 1979). Vorteile der DTL-Elektrode sind neben ihren geringen Kosten der geringe elektrische Widerstand und die relativ geringe Irritation und Unannehmlichkeit für den Probanden bei korrekter Positionierung des Fadens. Sie kann in zwei unterschiedlichen Positionen angebracht werden: direkt auf der Cornea parallel zur Unterlidkante oder etwas weiter kaudal im Bindehautsack.

Auch **Haftschalenelektroden** können zur Ableitung eines Muster-ERGs verwendet werden. Diese Kontaktlinsenelektroden liegen der Cornea ebenfalls direkt an. Bei dieser Elektrodenart besteht jedoch die Gefahr der Traumatisierung der Cornea und sie weisen eine geringere Verträglichkeit auf als DTL-Elektroden.

Neben hohen Anschaffungskosten ist die unsichere Elektrodenlage ein Nachteil von **Goldfolien-Elektroden**. Die in den Bindehautsack eingelegte Goldfolie sitzt der Cornea locker auf (Arden, Hogg et al. 1994).

Neben den corneal positionierten Elektroden werden **Silbernapfelektroden** auf der gereinigten Schläfenhaut des Probanden positioniert. Zur Erdung dient oft eine Silberklemmelektrode.

Der Musterreiz

Den visuellen Reiz beim PERG stellt häufig ein **Schachbrettmuster** dar, welches bei spielender Pupille dargeboten wird. Die Größe der Karos des Schachbretts wird in Grad Sehwinkel angegeben. Die hellen und dunklen Karos werden in einer bestimmten Frequenz invertiert, sodass am Rand der Schachbrettkaros ein Kontrastwechsel entsteht. Da helle und dunkle Bereiche des Schachbrettmusters bei der Stimulation lediglich vertauscht werden, bleibt die mittlere Helligkeit des Musters während der Reizdarbietung gleich.

Jede Musterumkehr erzeugt ein elektrisches Signal retinalen Ursprungs von etwa 1-8 μV (Bach, Brigell et al. 2013). Dieser Amplitudenwert und die Kurvenform der Reizantwort, die bei der Ableitung eines Muster-ERGs erzielt werden, hängen von der Reizfrequenz ab. Es werden niedrigfrequente „transiente“ Muster-ERGs von hochfrequenten „Steady-State“-Muster-ERGs unterschieden.

Das Muster-ERG bei transienter Reizung

Der internationale Standard für klinische Muster-ERG-Reizung der ISCEV definiert die Standard-PERG-Antwort auf einen transienten Reiz als eine Antwort, die abgeklungen sein muss, bevor der nächste Stimulus beginnt. Die Aufzeichnung transienter Reize ermöglicht somit eine Trennung der PERG-Komponenten.

Transiente Reize erscheinen mit bis zu 6 Musterwechseln pro Sekunde (rps), was einer Reizfrequenz von 3 Hz entspricht (Bach, Brigell et al. 2013).

Abbildung 2 zeigt ein klassisches transientes Muster-ERG. Die Reizantwortkurve wird durch 3 Punkte charakterisiert: das erste Potentialminimum, das bei etwa 35 ms auftritt (**N35**), ein positiver Peak bei etwa 50 ms (**P50**) und das negativste Potential bei etwa 95 ms (**N95**) (siehe Abbildung 2).

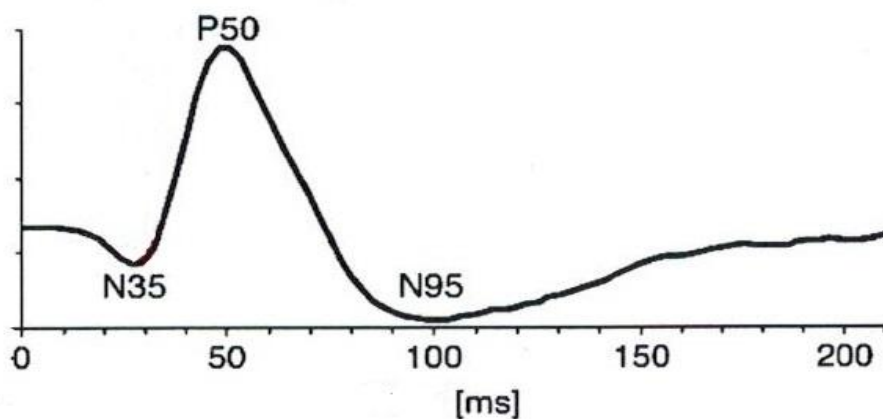


Abbildung 2: Darstellung eines transienten Muster-ERGs mit den Charakteristika N35, P50 und N95. Die Potentialamplitude in μV wird dabei gegen die Zeit in ms aufgetragen. Quelle: Holder, Brigell et al. (2007)

Dabei ist zu beachten, dass der höchste absolute Amplitudenpunkt nicht immer als der P50-Peak betrachtet werden kann, da es zu Artefakten aufgrund von Muskelbewegungen kommen kann. Vielmehr sollte der Peak auf einer geglätteten und idealisierten Kurve konstruiert werden (Bach, Brigell et al. 2013). Die P50-Amplitude wird definiert zwischen dem N35 und dem Peak P50. Die N95-Amplitude entspricht der Spannungsdifferenz zwischen dem P50- und dem N95-Wert (Bach, Brigell et al. 2013).

Das Muster-ERG bei „Steady-State-Reizung“

Eine annähernd sinusförmige Kurvenform zeigt die Antwort auf einen Steady-State-Reiz mit >10 Musterumkehrungen pro Sekunde. Im ISCEV-Standard wird die Reizfrequenz $8 \text{ Hz} \pm 20 \%$ empfohlen. Selten werden Frequenzen oberhalb von 10 Hz gewählt.

Das Steady-State-PERG gibt die Reizantworten auf einen periodisch applizierten Stimulus wieder. Die sinusförmigen Antwortkurven (siehe Abbildung 3) können als Summe mehrerer Reizantworten mit exakter Amplitude und Phase interpretiert werden (Bach and Meigen 1999). Im Gegensatz zur transienten Reizantwort ist hier die Antwort auf einen einzelnen Stimulus nicht erkennbar, da die Antwort auf einen Stimulus bei diesen hohen Reizfrequenzen durch Antwortkomponenten vorheriger, noch nicht ganz abgeklungener Reize überlagert wird. Auch die Diskriminierung der transienten Antwortkomponenten N35, P50 und N95 ist nicht möglich (Hess and Baker 1984). Dafür können sinusförmige Reizantworten durch die sogenannte **Fourier-Analyse** aufgeschlüsselt werden (Bach and Meigen 1999). Abbildung 3 veranschaulicht, dass eine Steady-State-Kurve aus mehreren überlagerten Frequenzanteilen besteht. Jeder Frequenzanteil der Steady-State-Kurve kann als eigene Kurve dargestellt werden (siehe Abbildung 3, linker Abschnitt). Bei der Fourier-Analyse werden die Höhe der Amplitude in Abhängigkeit von der Stimulusfrequenz und die Phasenverschiebung ermittelt. Auch kann das Verhältnis der Signalantwort in Relation zum Hintergrundrauschen (**Signal-Rausch-Verhältnis SNR**) detektiert werden (Bach and Meigen 1999).

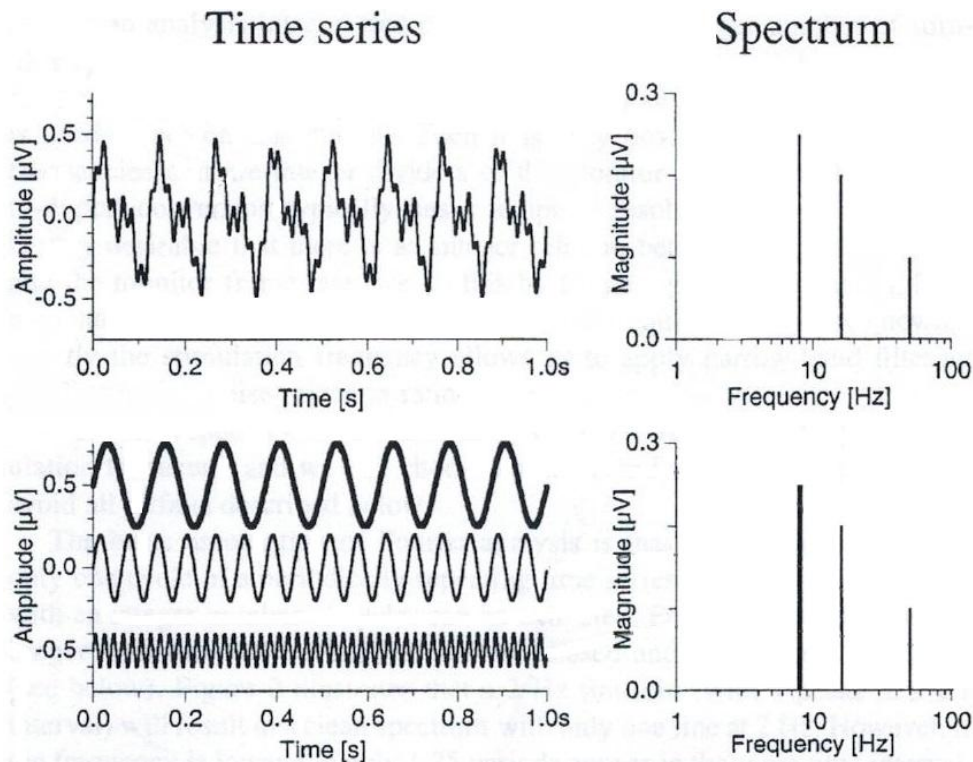


Abbildung 3: Fourier-Analyse. Links oben: eine Steady-State-Antwortkurve mit Anteilen verschiedener Frequenzen; diese Kurvenform lässt sich in die 3 sinusförmigen Kurven des Diagramms darunter aufspalten; rechts: das aufgeschlüsselte Fourier-Spektrum: die gemittelten Steady-State-Antworten werden als Fourierkomponenten in μV logarithmisch gegen die Stimulationsfrequenz aufgetragen. Es entstehen senkrechte Linien auf der Frequenzachse. Die oberste sinusförmige Kurve entspricht der Fourierkomponente bei 8 Hz, die mittlere der Fourierkomponente bei 16 Hz. Die untere Kurve mit Frequenzanteilen bei 50 Hz ist möglicherweise ein Rauschartefakt, das beispielsweise Netzgeräusche wiedergibt. Quelle: Bach and Meigen (1999)

Artefakte im Muster-ERG und Artefaktbeseitigung

Artefakte aufgrund technischer Aspekte wie niederfrequente Störquellen oder der Herzschrittmacher eines Probanden werden durch kleine Potentialausschläge („Rauschen“) sichtbar und sind meist unabhängig vom Stimulus. Artefakte aufgrund von Muskelanspannungen im Kopfbereich oder Bewegungen des Probanden zeigen sich auch in Form von „Rauschen“ oder durch **sehr große Ausschläge**.

Eine im Messprogramm integrierte automatische Artefaktschwelle filtert Signale aus, die als Artefakt betrachtet werden. Sie kann beispielweise bei $90\mu\text{V}$ angesetzt werden, sodass Amplitudenausschläge $> 90\mu\text{V}$ ausgefiltert werden. Wird die Artefaktschwelle während der Messung erreicht, stoppt die Aufzeichnung und der entsprechende Teil der Stimulationssequenz wird wiederholt.

1.2.3 Ursprung der transienten Muster-ERG-Antwortcharakteristika

Seit den frühen 1980er Jahren wurden die Veränderungen des PERGs und des Blitz-ERGs nach Traumatisierung des N.opticus analysiert, um Schlüsse über deren Ursprung zu ziehen. Nachdem von *Groneberg* PERG-Reduktionen bei Patienten mit einseitigen Sehnervtraumata beobachtet wurden (Groneberg 1980), kam kurze Zeit später die Idee auf, an Katzen und Affen Blitz-ERGs und PERGs nach Durchtrennung des N.opticus aufzuzeichnen. Diese Studien von *Fiorentini & Maffei* sowie *Hollander* konnten PERG-Amplitudenreduktionen, jedoch keine Blitz-ERG-Veränderungen nachweisen (Hollander, Bisti et al. 1984, Maffei, Fiorentini et al. 1985). Da mit dem Ausmaß der Ganglienzellschädigung die PERG-Reduktion zunahm, wurden die **Ganglienzellen** fortan als Ursprung des PERGs angesehen. Weitere Untersuchungen bei Menschen mit Atrophien oder Resektionen des Sehnervs bestätigten diese These (Mafei and Fiorentini 1981, Arden, Vaegan et al. 1982, Odom, Maida et al. 1982, Harrison, O'Connor et al. 1987, Neshor and Trick 1991). Erst nach langjährigen Experimenten wurde von *Holder* differenziert, dass der P50-Wert des transienten PERGs eine Art „Mischantwort“ innerer und äußerer Retinabereiche widerspiegelt, wohingegen der N95-Wert nur durch die Funktion der Ganglienzellen entsteht (Holder 1987, Holder 1997, Holder 2001). Im Gegensatz zum N95- zeigt der P50-Wert laut *Holder* nur zu 70% die Optikusfunktion. 30% dieses Werts spiegelt die Funktion der Retina wider (Holder). Die primäre Ganglienzellfunktionsstörung kann deshalb durch verminderte N95- und P50-Amplituden, die Schädigung des N.opticus durch selektive Verminderung des N95-Werts angezeigt werden.

Bei Stimulation mit einem Karomuster mit einheitlicher Ortsfrequenz entsteht durch die konstante mittlere Leuchtdichte keine Blitzantwort. Lineare On- und Off-Komponenten der Ganglienzellantwort, wie sie beim Blitz-ERG vorliegen, heben sich auf (Bach and Kellner 2000). Jedoch besitzt das PERG **nicht-lineare Komponenten**, die in den Ganglienzellen, Bipolarzellen und lateralen Interneuronen generiert werden (Hess and Baker 1984, Porciatti 1987, Brannan, Bodis-Wollner et al. 1992). Die lateralen Interaktionen, die vornehmlich zu Kontrastantworten führen, und nicht-lineare Helligkeitsantworten können selektiv dargestellt werden. Dies wird beispielsweise mithilfe des **lateralen Interaktions-ERGs (liERG)** verwirklicht (Meigen, Prüfer et al.

2005). Durch die Verwendung unterschiedlicher Zeitfrequenzen für benachbarte Karos innerhalb eines Musters konnten lineare von nicht-linearen Komponenten getrennt werden und in einem weiteren Schritt die lateralen Mechanismen selektiv dargestellt werden. In weiterführenden Experimenten konnte die PERG-Amplitude aus den isolierten Komponenten „zusammengerechnet“ werden, indem laterale und direkte Komponenten addiert wurden (Käser 2007). Gleichzeitig bestätigten diese Arbeiten nochmals, dass das PERG sowohl Licht- als auch Kontrastantworten beinhaltet, die sich, wie Sutter 1990 schon feststellte, überlagern (Sutter and Vaegan 1990). Da der Anteil dieser beiden Antwortkomponenten von der Ortsfrequenz abhängt, wird dieser Aspekt im folgenden Abschnitt unter *Der Parameter Karogröße* genauer betrachtet.

1.2.4 Parameter beim Muster-ERG

Wichtige Parameter stellen sowohl Reizfrequenz (transiente oder „Steady-State-Reizung“) als auch Karogröße dar (Bach, Brigell et al. 2013).

Der Bildschirmkontrast soll >80% betragen bei einer konstanten mittleren Helligkeit, was vor jeder Messung überprüft werden sollte. Außerdem ist eine gute Akkommodation und Fixation des Probanden entscheidend für die korrekte optische Abbildung der Muster auf der Retina.

Der Parameter Karogröße

Bei transienter Reizung mit Karos der Größe 0,75 bis 1° wird die größte P50-Amplitude erzeugt (van den Berg and Boltjes 1987, Bach and Holder 1996). Bei kleinerer oder größerer Karogröße nimmt die Amplitude ab. Der Grund hierfür ist das veränderte Verhältnis von der Karogröße zur Größe des rezeptiven Feldes der Retina. Bei Karos <0,5° beispielsweise sind die Karos kleiner als die Zentren der rezeptiven Felder, weshalb die rezeptiven Felder nicht vollständig erregt werden (Bach and Holder 1996). Ein verminderter Kontrast des Bildes auf der Retina ist die Folge. Dies führt wiederum zu einer verringerten Amplitude des PERG (Hess and Baker 1984, Thompson and Drasdo 1989, Zapf and Bach 1999). Auch eine mangelnde Akkommodation oder ein nicht korrigierter Visus <0,8 führen zu einem geringeren Kontrast des Bildes auf der Retina (Leipert and Gottlob 1987, Bartel and Vos 1994, Bach and Kellner 2000). Wenn

sehr große Karos ($>10^\circ$) verwendet werden, spielt die optische Abbildung keine Rolle mehr (Bach and Kellner 2000).

Bei einer Karogröße von 1 bis 15° Sehwinkel nimmt sowohl die P50- als auch die N95-Amplitude nur geringfügig ab (Bach and Holder 1996). Es wurde vermutet, dass eine Karogröße ab etwa 10° zu einem **Leuchtdichte-ERG** führt (Drasdo, Thompson et al. 1987). Jedoch wurde schon bald ein geringer Anteil einer Kontrastantwort auch bei Messungen mit großen Karogrößen nachgewiesen (Thompson and Drasdo 1989, Meigen, Prüfer et al. 2005). Für diese Feststellung spricht auch, dass bei Ganglienzellatrophie das PERG sowohl bei kleinen als auch bei großen Karos geringere Amplituden aufweist. Das Blitz-ERG, eine Leuchtdichteantwort, bleibt aber annähernd gleich (Bach M. 1992, Tian and Slaughter 1995). Heute wird vermutet, dass bei großen und kleinen Karogrößen unterschiedliche Untertypen der Ganglienzellen das PERG generieren (Bach M. 1992). Vermutlich tragen lineare und nicht-lineare neuronale Mechanismen zu einem PERG bei und es verändert sich lediglich die Gewichtung der Mechanismen mit der Karogröße und weiteren Stimulusparametern.

1.3 Glaukomdiagnostik

1.3.1 Glaukom

Der Begriff Glaukom fasst Krankheiten unterschiedlicher Ätiologie zusammen, die gekennzeichnet sind durch die Schädigung der Papilla n. optici. Im weiteren Verlauf werden neben den retinalen **Ganglienzellen** auch deren Axone und die Fasern des N. opticus geschädigt. Pathogenetischer Hauptrisikofaktor ist ein **erhöhter Augeninnendruck**. Der physiologische Augeninnendruck von 10-21 mm Hg setzt ein Gleichgewicht von Abfluss und Produktion des Kammerwassers voraus. Die Steigerung des Augeninnendrucks bei Glaukom entsteht jedoch ausschließlich durch Behinderung des Kammerwasserabflusses im Trabekelwerk, nie durch eine Überproduktion des Kammerwassers (Grehn 2008a). Im Zusammenspiel mit anderen Risikofaktoren führt sie zu einer Atrophie der retinalen Ganglienzellen mit multifaktorieller, noch nicht abschließend geklärter Genese. Mechanische Kompression der Ganglienzellen durch

den erhöhten Augeninnendruck und vaskuläre Dysfunktionen werden diskutiert (Berkelaar, Clarke et al. 1994).

Zu unterscheiden sind das primäre Offenwinkelglaukom, bei dem es zu einer chronischen Verlegung des Trabekelwerks des Processus ciliaris mit hyalinem Material kommt, und das wesentlich seltenere primäre Winkelblockglaukom. Letzteres entsteht durch eine akute Blockade des vorderen Augenwinkels. Fehldifferenzierungen des Trabekelwerks führen zum primär kongenitalen Glaukom des Säuglings (Grehn 2008a).

Welche Ganglienzellen sind bei Glaukomerkrankungen betroffen?

Die Unterteilung der Sehbahn in zwei Hauptkomponenten, das magnozelluläre und das parvozelluläre System, wurde 1987 aufgegriffen (Livingstone and Hubel 1987, Livingstone and Hubel 1988, Livingstone 1990). Etwa zur gleichen Zeit beobachteten *Quigley et al.*, dass in frühen Glaukomstadien vornehmlich große Nervenfasern geschädigt sind (Quigley, Sanchez et al. 1987). Da die großen Ganglienzellaxone dem magnozellulären Part angehören, ging *Quigley* davon aus, dass ein früher Glaukomschaden hauptsächlich diese Zellen betrifft. Einige Jahre herrschte das **„Paradigma des magnozellulären Schadens“** in der Glaukomfrühdiagnostik vor und führte dazu, dass weitere Untersuchungen auf die selektive Stimulation der magnozellulären Ganglienzellen abzielten (Skottun and Skoyles 2007).

Doch bei einer Studie von *Graham* und einer weiteren Studien von *Vickers et al.*, die beide an Affen mit Glaukom durchgeführt wurden, zeigte sich der Schaden in beiden Subkomponenten des visuellen Systems (Graham 1997, Vickers, Hof et al. 1997). Weitere Studien konnten ebenfalls keinen vorwiegend magnozellulären Schaden bestätigen (Crawford, Harwerth et al. 2000, Yucel, Zhang et al. 2001, Yucel, Zhang et al. 2003). Außerdem deutet das früh eintretende blau-grün Defizit bei Glaukompatienten (Sample 2000) auf einen frühen Schaden des parvo- und koniozellulären Systems hin. Neuere Glaukomstudien beziehen die Stimulation des parvo- und des magnozellulären Parts ein (Momose and Kiyosawa 2006, McKendrick, Sampson et al. 2007, Battista, Badcock et al. 2009).

1.3.2 Elektrophysiologische Glaukomdiagnostik

Durch den Überfluss an neuronalen Strukturen wird eine Einschränkung der Sehfähigkeit aufgrund glaukomatös bedingter Ganglienzellatrophie erst spät manifest in der klinischen Diagnostik. Erst ein Ganglienzellverlust von 30% führt zu einer signifikanten Einschränkung des Gesichtsfelds (Kerrigan Baumrind LA 2000). Die Glaukomfrüherkennung und die Früherkennung von erhöhtem Augeninnendruck spielen folglich eine wichtige Rolle. Der Vorteil objektiver elektrophysiologischer Methoden gegenüber ophthalmologischer Methoden wie der Perimetrie ist die Möglichkeit, die Funktion der Ganglienzellen selektiv darzustellen und die Retinabereiche, bei denen bereits Funktionseinschränkungen vorliegen, objektiv zu bestimmen (Bach and Hoffmann 2008).

Meist wird ein **Muster-ERG** zur direkten und funktionellen Glaukomdiagnostik eingesetzt. Es testet vornehmlich das zentrale Gesichtsfeld. Eine PERG-Studie von Hood deutet jedoch darauf hin, dass der frühe Ganglienzellschaden nicht unbedingt mit den Gesichtsfeldeinschränkungen übereinstimmt (Hood, Xu et al. 2005).

Experimente mit **multifokalen PERGs** an Glaukompatienten bestätigten, dass die Amplitudenreduktionen keine direkte Aussage über die Lokalisation und das Ausmaß von Gesichtsfeldeinschränkungen zulassen (Bach, Sulimma et al. 1997, Lindenberg, Horn et al. 2003, Stiefelmeyer, Neubauer et al. 2004).

Hood nutzte auch das **multifokale VEP**, unter anderem zur „objektiven Perimetrie“ bei fortgeschrittenem Glaukom (Hood, Thienprasiddhi et al. 2004, Hood, Chen et al. 2006). Bei **S-cone VEPs** (Korth, Junemann et al. 2000) wird der koniozelluläre Part der Sehbahn getestet (Gouras 2003). S-cone VEPs sind bei Glaukom verändert (Aldebasi, Drasdo et al. 2004). Der Vorteil der VEP-Anwendung gegenüber dem PERG ist, dass Anteile von Helligkeitsantworten der Photorezeptoren und Bipolarzellen ausgeschlossen werden können. Jedoch spiegelt das VEP nicht direkt die Funktion der Ganglienzellen wider, sondern die Funktion der gesamten Sehbahn.

Mit Hilfe weiterer elektrophysiologischer Techniken können Differentialdiagnosen und andere Gründe für eine Sehschwäche abgegrenzt werden (Marmor MF 2004). Mittels **Blitz-ERG** wird die Funktion der Photorezeptoren und Bipolarzellen aufgezeigt

(Marmor, Fulton et al. 2009). Das Blitz-ERG kann daher trotz massiver Optikusathrophie unverändert ausfallen. Jedoch muss angemerkt werden, dass in einigen Studien das photopische Blitz-ERG zur Glaukomdiagnostik genutzt wurde (Colotto, Falsini et al. 2000, Cursiefen, Korth et al. 2001, Drasdo, Aldebasi et al. 2001). Die Idee kam auf, als Studien von *Viswanathan et al.* darauf hindeuteten, dass die PhNR-Komponente (Photopic negative response) des photopischen ERGs in inneren Retinaschichten generiert wird (Viswanathan, Frishman et al. 1999, Viswanathan, Frishman et al. 2001).

1.3.3 Das Muster-ERG bei Glaukom

Eine glaukomatös oder durch mechanische Schädigung des vaskulären Systems verursachte Ganglienzellatrophie schlägt sich in Form einer Amplitudenreduktion des PERGs nieder (Bach, Hiss et al. 1988, Price, Drance et al. 1988, Bach and Speidel-Fiaux 1989, Korth, Horn et al. 1989, Porciatti, Di Bartolo et al. 1997, Bach 2001, Parisi, Manni et al. 2001, Bayer, Maag et al. 2002, Garway-Heath, Holder et al. 2002).

In der Arbeit von *van den Berg et al.*, die als einzige dieser Aussage widerspricht mit der Begründung, dass das abgeleitete Partnerauge keine signifikante Differenz zum glaukomatösen Auge zeigt, wird jedoch nicht berücksichtigt, dass das Partnerauge wohl auch schon eine beginnende glaukomatöse Veränderung mitmacht und somit die Differenz zum erkrankten Auge gering scheint (van den Berg, Riemsdag et al. 1986).

Transiente und Steady-State Antwort des glaukomatös veränderten Auges

Die glaukomatös bedingte Veränderung der neuronalen Antwort auf transiente Reize zeigt sich durch Effekte auf die P50- und N95-Werte (Bach 2001) (siehe Abbildung 4). Bei Steady-State-Stimulation sind signifikantere Amplitudenreduktionen als bei transienten Stimuli (Bach and Speidel-Fiaux 1989, Bach 2001) und eine bessere Sensitivität bei Stimulationsfrequenzen ab 5 Hz (Bach and Hoffmann 2008) festzustellen. Eine zu hohe Frequenz wirkt sich jedoch negativ aus. Bei Frequenzen oberhalb von 9 Hz verhindert vermutlich ein abnehmendes Signal-Rausch-Verhältnis die Diskriminierung der Ganglienzellatrophie (Trick 1985, Hiss and Fahl 1991).

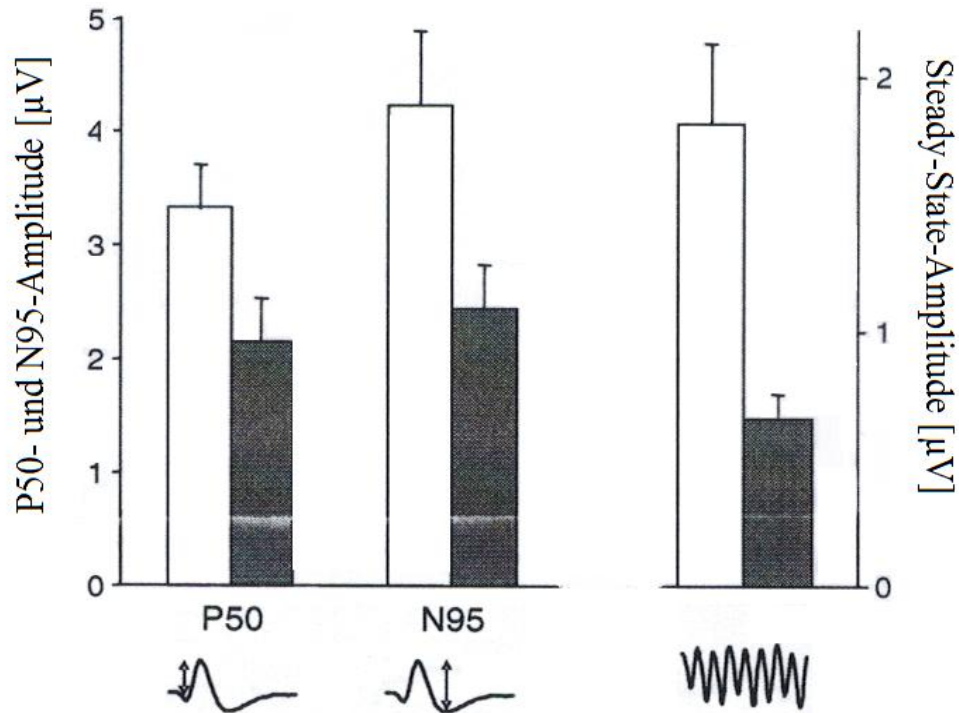


Abbildung 4: P50- und N95-Werte bei transientser Reizung (Balken 1 und 2) und Steady-State-Amplituden (Balken 3) bei Stimulation mit $0,8^\circ$ großen Karos. Die hellen Balken zeigen die Amplituden von Normalpersonen, die dunklen die von Glaukompatienten. Die „Steady-State-Stimulation“ mit 8 Hz zeigt deutlichere Effekte des Glaukom auf die Amplituden als die transiente Reizung. N95 und P50 sind etwa gleich reduziert in der Gruppe der Glaukompatienten. Quelle: Bach (2001)

Effekt der Karogröße

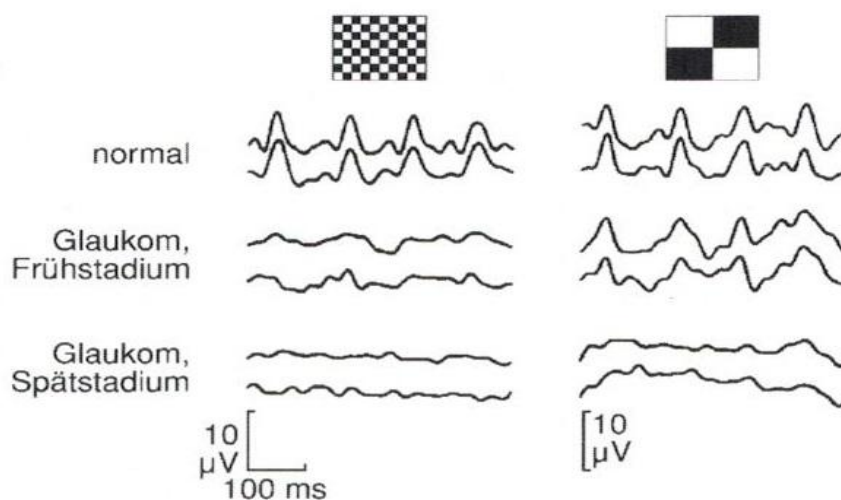


Abbildung 5: Auswirkungen verschiedener Glaukomstadien auf die PERG-Antwort bei Karogröße $0,8^\circ$ (linke Spalte) und 16° (rechte Spalte). Quelle: Bach, Hiss et al. (1988)

Bei der Diagnose eines Glaukoms muss beachtet werden, dass die Messergebnisse eines Patienten mit generell verkleinerten Amplituden oder pathologische Amplitudenreduktionen anderer Genese nicht fehlinterpretiert werden. Deshalb wird bei der Diagnostik pathologischer Ganglienzellveränderungen häufig ein PERG mit der im ISCEV-Standard empfohlenen Karogröße ($0,8^\circ$) mit einem PERG mit sehr großen Karos kombiniert. Ein weiterer Grund für diese Kombination ist, dass je nach Karogröße verschiedene Ganglienzelltypen Anteil an der PERG-Antwort haben (Bach 1992).

Im Gegensatz zum Glaukominitialstadium, was nur bei $0,8^\circ$ Karogröße signifikante Amplitudenveränderungen zum Vorschein bringt, kann eine fortgeschrittene Glaukomerkrankung auch anhand der Reizung mit Karos der Größe 16° erkannt werden (siehe Abbildung 5).

Die Auswirkung eines frühen Glaukomschadens auf die PERG-Amplitude nimmt mit abnehmender Karogröße zu, was sowohl bei Glaukompatienten (Bach, Hiss et al. 1988) als auch bei Affen nachgewiesen werden konnte (Johnson, Drum et al. 1989). Die Glaukomeffekte nehmen jedoch bei einer Karogröße $<0,5^\circ$ wieder ab (Trick 1985).

Ein nur bei kleinen Karogrößen verändertes PERG muss nicht zwangsläufig auf ein beginnendes Glaukom hindeuten. Auch eine unzureichende optische Abbildung, verursacht durch Katarakt oder mangelnde Mitarbeit, kommen als Ursache in Frage (Leipert and Gottlob 1987, van den Berg and Boltjes 1987, Ver Hoeve, Danilov et al. 1999, Bach and Mathieu 2004). Um ein Glaukom zuverlässig mittels PERG zu diagnostizieren sollte der Visus ≥ 0.8 betragen (Bach and Mathieu 2004).

„PERG-Verhältnis“

Trotz der signifikanten Amplitudenunterschiede zwischen Normalpersonen und Glaukompatienten können durch eine hohe Anzahl an Studienteilnehmern individuelle Amplitudenunterschiede maskiert werden. Deshalb führte die Sektion Funktionelle Sehforschung der Augenklinik Freiburg ein Paradigma ein, das neben der Stimulationsfrequenz von 8 Hz die **Kombination** der Karogrößen $0,8$ und 16° festlegt. Der Quotient der gemessenen Amplituden beider Karogrößen („PERG-Verhältnis“) ermöglicht das Erfassen einer relativen Amplitude, die bereinigt ist von individuellen

Abweichungen der Probanden. Das „PERG-Verhältnis“ kann zudem die karogrößenspezifische Amplitudenreduktion bei frühen Glaukomschäden verdeutlichen.

$$\text{PERG-Verhältnis} = \frac{\text{PERG-Amplitude bei } 0,8^\circ \text{ großen Karos}}{\text{PERG-Amplitude bei } 16^\circ \text{ großen Karos}}$$

„PERGLA“

Das zweite Paradigma der Glaukomdiagnostik mittels PERG von *Porciatti & Ventura* nennt sich „PERGLA“ (Porciatti and Ventura 2004, Ventura and Porciatti 2006). Hierbei wird ein Gitter, welches dem $0,8^\circ$ Schachbrettmuster ähnelt, als Musterreiz verwendet und die Reizantworten werden mittels Hautelektroden abgeleitet. Die hohe Sensitivität von „PERGLA“ in der Glaukomdiagnostik wurde in mehreren Studien bestätigt (Ventura and Porciatti 2005, Ventura, Porciatti et al. 2005, Yang and Swanson 2007, Ventura, Golubev et al. 2013).

1.3.4 Weitere Möglichkeiten der Glaukomdiagnostik

Da ein Glaukom weder mittels **Perimetrie**, noch durch **Augendruckmessung** frühzeitig und zuverlässig diagnostiziert werden kann, werden heutzutage auch Verfahren wie die **Optische Kohärenztomographie (OCT)** eingesetzt. Analog zur B-Scan-Sonographie werden hierbei durch Infrarotstrahlung berührungslos Retinaschnittbilder mit hoher Auflösung erzeugt. Die morphologische Darstellung der Gewebestruktur von Macula, Ganglienzellschicht und den Nervenfasern der Papille ist möglich. Da Retinadicke und –struktur schon vor merkbaren Symptomen verändert sind, können krankhafte Veränderungen damit frühzeitig sichtbar werden (BADC 2013). Eine Vergleichsstudie zwischen PERG, OCT und Perimetrie ergab jedoch, dass das PERG einen Glaukomschaden in Form einer Amplitudenreduktion etwa 8 Jahre früher zeigt als das OCT den Schaden in Form einer dünneren retinalen Ganglienzellschicht darstellt (Banitt, Ventura et al. 2013). Eine Studie an Mäusen über chronische Ganglienzelldysfunktion stellte erneut PERG und OCT gegenüber (Yang, Chou et al. 2013). Das PERG zeigte sofort nach induzierter Ganglienzelldysfunktion Amplitudenreduktionen von 60% an, das OCT erst nach 10-20 Tagen eine Verdünnung der inneren Retinaschicht.

1.4 Deconvolution und m-Sequenzen

Zwei unterschiedliche Methoden geben die Möglichkeit, aus Antworten auf Steady-State-ähnliche Stimuli transiente Antwortkurven zu erhalten. Mit diesen Methoden könnte ein Glaukom mit hochfrequenten PERGs diagnostiziert werden und die Reizantworten erstmals hinsichtlich der transienten Kurvencharakteristika ausgewertet werden. Die **Deconvolution-Methode** (auch CLAD genannt: continuous loop averaging deconvolution), entwickelt von *Delgado et al.*, fand bisher meist in der Elektrophysiologie des Hörsystems Anwendung. Erst 2011 wurde eine Studie dieser Arbeitsgruppe auf einem Kongress vorgestellt, in der mittels CLAD-Technik eine *Deconvolution*, eine Entfaltung der Reizantwort auf PERG-Reize stattfand (Toft-Nielsen, Bohorquez et al. 2011).

Bei der zweiten Methoden werden **m-Sequenzen** zur Stimulation genutzt und die gemessene Reizantwort wird mittels einer Kreuzkorrelation in transiente Antworten verschiedener Ordnungen aufgespalten (Sutter 2000). Beide Techniken werden näher erläutert.

1.4.1 CLAD-Technik: Entfaltung der Gesamtantwort

Eine mathematische Technik, entwickelt von *Delgado & Ozdamar* für die Entfaltung überlappender evozierter Potentiale, wird **CLAD** genannt. Sie ermöglicht es, eigene Stimulationssequenzen zu generieren und durch eine *Deconvolution* die Antworten auf diese Stimuli zu entfalten (Delgado and Ozdamar 2004).

Es werden ausschließlich hohe Reizdarbietungsfrequenzen angewandt. Diese führen zu überlappenden Reizantworten, da die Antwort auf den vorherigen Reiz noch nicht abgeklungen ist, bevor die nächste Reizantwort stattfindet, wie es auch bei der konventionellen „Steady-State-Reizung“ der Fall ist. Bei Anwendung der CLAD-Technik geht man davon aus, dass die gewonnene Antwort die arithmetische Summe der sich überlappenden Antworten auf jeden einzelnen Stimulus ist. Man nimmt an, dass die Antworten auf die einzelnen Stimuli unabhängig voneinander und unabhängig vom zeitlichen Abstand zum letzten Reiz sind, wie es in einem linearen System der Fall wäre. Deshalb ist die Entfaltung der Antwort auf einen einzelnen Stimulus ohne

Überlagerung durch „Restantworten“ der vorhergehenden Stimuli möglich. Die entfalteten Antworten auf verschiedene Reizbedingungen müssten folglich gleich ausfallen (Delgado and Ozdamar 2004).

Mögliche Stimmulationssequenzen

Die Sequenzen einer PERG-Reizbedingung bestimmen die Abfolge der Stimuli, das heißt wann ein Reiz in Form eines Musterwechsels stattfindet und wann das Muster gleich bleibt. Innerhalb einer Sequenz bleibt das Muster gleich. Beginnt eine neue Sequenz, wechselt das Muster. Ein *Durchlauf* einer Reizbedingung besteht aus einer bestimmten Anzahl von Sequenzen. Bei der CLAD-Technik können, im Gegensatz zum konventionellen PERG, nur **nicht-isochrone Sequenzen** verwendet werden. Das bedeutet, dass ein Stimulus beispielsweise im Durchschnitt alle 60 ms stattfindet, die Abstände zwischen zwei Stimuli jedoch zum Beispiel 45, 60 oder 75 ms betragen können. **Isochrone** Sequenzen werden bei konventionellen Steady-State-Messungen verwendet und haben konstante Abstände von beispielsweise immer 60 ms zwischen zwei Stimuli. Sie können bei der CLAD-Technik nicht verwendet werden, da bei dieser Technik zumindest eine kleine Varianz im Zeitpunkt des Stimulus stattfinden muss, damit unterschiedliche Überlagerungen der Antworten erreicht werden (Delgado and Ozdamar 2004). Die **Varianz des Stimulationszeitpunkts** macht die nicht-isochrone Eigenschaft einer Sequenz aus. Die isochrone und die nicht-isochrone Sequenz des Beispiels haben trotzdem die gleiche mittlere Stimulationsfrequenz.

Signal-Rausch-Verhältnis: Sequenz-Selektion und Mittelung

Es kann vorkommen, dass bei manchen Sequenzen durch den Prozess der *Deconvolution* einzelne Frequenzen ungewollt verstärkt werden. Diese verstärkten Rauschkomponenten könnten fälschlicherweise als Reizantwort interpretiert werden. Es kann deshalb nicht jede beliebige nicht-isochrone Sequenz angewandt werden: nur Sequenzen, bei denen keine Rauschkomponenten verstärkt werden, sollten eingesetzt werden. *Bohorquez & Ozdamar* untersuchten 2006, welche Sequenzen demnach angewandt werden können. Sie zeigten mittels Fourier-Analyse alle Frequenzbereiche der Stimulussequenzen auf und berechneten das Signal-Rausch-Verhältnis bei

verschiedenen Deconvolution-Reizbedingungen (Bohorquez and Ozdamar 2006). Zudem wurde ein Verstärkungsfaktor c_{dec} festgelegt, durch den jede Frequenz, bei der Rauschkomponenten durch die Entfaltung der Antwort verstärkt werden, identifizierbar wird. Eine solche Frequenz ist gekennzeichnet durch einen Verstärkungsfaktor $c_{dec} > 1$. Frequenzen, bei denen das Hintergrundrauschen durch den Prozess der *Deconvolution* verringert wird, haben dagegen die Eigenschaft $c_{dec} < 1$ (Bohorquez and Ozdamar 2006).

Delgado et al. halten es bei Anwendung der CLAD-Technik in der Elektrophysiologie des Hörsystems nicht für zwingend nötig, die eingehenden Signale zu mitteln. Dagegen müssen PERG-Amplituden nach dem ISCEV-Standard (Bach, Brigell et al. 2013) gemittelt werden. Der Grund hierfür ist die Artefaktanfälligkeit des PERG. Wird die CLAD-Technik auf das PERG übertragen, werden die *Durchläufe* deshalb immer mehrmals wiederholt und die Reizantworten anschließend gemittelt. Dabei steigt das Signal-Rausch-Verhältnis mit der Zahl der *Durchläufe* (Delgado and Ozdamar 2004).

Datenakquise und mathematische Grundlagen der CLAD-Technik

Bei der CLAD-Technik müssen die Stimuli während einer Messung kontinuierlich und vor allem ohne Unterbrechungen dargeboten werden.

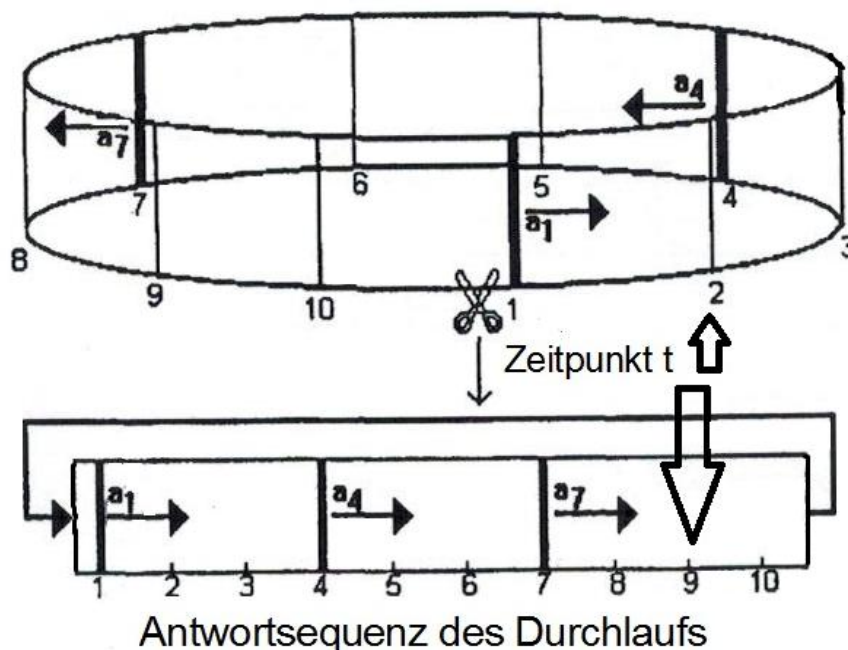


Abbildung 6: Beispiel eines Reizdurchlaufs mit 3 Stimuli zu den Zeitpunkten t_1 , t_4 und t_7 . Es gibt 3 Reizantwortkurven a_1 , a_4 und a_7 . Quelle: Delgado and Ozdamar (2004).

Aufgrund der lückenlosen Stimulation entstehen auch Überlappungen der ersten Antworten des aktuellen *Durchlaufs* mit den letzten Antworten des vorherigen *Durchlaufs* (Delgado and Ozdamar 2004). Durch die nicht-isochrone Eigenschaft der Sequenzen variiert der Stimuluszeitpunkt und es kommen unterschiedliche Überlappungen zu Stande. Das Messergebnis sind lückenlos aneinandergereihte Reizantworten mit unterschiedlichen Überlagerungen. Anhand des vereinfachten Beispiels in Abbildung 6 werden die Grundprinzipien der CLAD-Technik erläutert.

Die Abbildung zeigt einen *Durchlauf* mit 3 Stimuli zu den Zeitpunkten t_1 , t_4 und t_7 . Bei der CLAD-Technik werden die Stimuli während der Messung kontinuierlich dargeboten. Die Zeitpunkte werden durch die Zahlen 1-10 im *Durchlauf* dargestellt und ein Stimuluszeitpunkt wird durch einen dickeren Balken über der Zahl hervorgehoben. In diesem Beispieldurchlauf entstehen 3 Reizantwortkurven: a_1 , die Antwortkurve auf den Stimulus zum Zeitpunkt t_1 , und a_4 und a_7 , die Antwortkurven auf die Stimuli zu den Zeitpunkten t_4 und t_7 . Die Antwortsequenz unterhalb des *Durchlaufs* veranschaulicht dies. Ziel ist es, aus der Gesamtreizantwort eine transiente Antwort zu isolieren.

Wie wird eine transiente Reizantwort gewonnen?

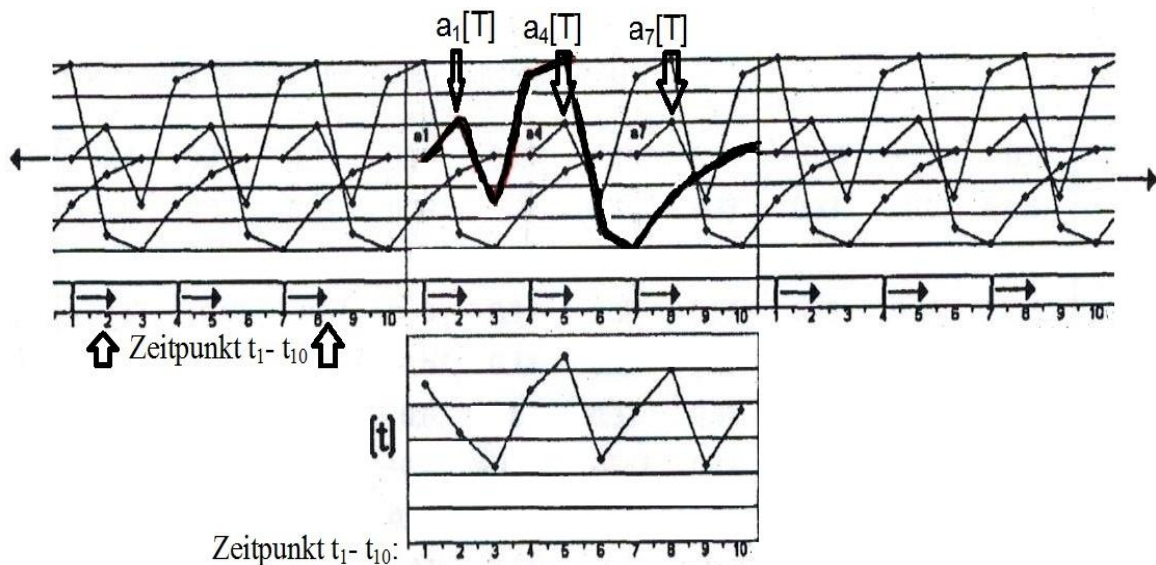


Abbildung 7: Beispielhafte Darstellung der Überlagerung der Reizantwortkurven a_1 , a_4 und a_7 im Verlauf mehrerer Reizdurchläufe. Die Antwortkurve a_1 ist dicker gekennzeichnet. $a_1[T]$, $a_4[T]$ und $a_7[T]$ kennzeichnen jeweils einen Messpunkt T der Antwortkurven a_1 , a_4 und a_7 . Untere Abbildung: die Gesamtreizantwort $v[t]$ während eines Durchlaufs mit $t_1 - t_{10}$.
Quelle: modifiziert nach Delgado and Ozdamar (2004)

Um die transienten Reizantworten $a_1[T]$, $a_4[T]$ und $a_7[T]$ zu erhalten, wird die gemessene Reizantwort als Vektor $v[t]$ dargestellt. $[T]$ gibt dabei einen Messpunkt der Antwortkurven a_1 , a_4 und a_7 an, t den Zeitpunkt, der betrachtet wird (siehe Kennzeichnungen in Abbildung 7). Abbildung 7 zeigt die Überlagerung der Reizantworten im Laufe mehrerer *Durchläufe* und die gemessene Reizantwort $v[t]$. Der Vektor $v[t]$ entsteht durch Überlagerung der Reizantworten $a_1[T]$, $a_4[T]$ und $a_7[T]$.

Für die Reizantwort v zu einem Zeitpunkt t gilt somit:

$$v[t] = a_1[T] + a_4[T] + a_7[T]$$

Da es 10 Zeitpunkte $t_1 - t_{10}$ gibt, kann ein Vektor $v[1] - v[10]$ betrachtet werden.

Delgado et al. nehmen an, dass alle Reizantworten gleich sind ($a_1[T] = a_4[T] = a_7[T] = a[T]$). Für die Zeitpunkte t_1 und t_2 können somit diese Gleichungen formuliert werden:

$$v[1] = a[1] + a[8] + a[5]$$

$$v[2] = a[2] + a[9] + a[5]$$

In Form einer Matrix, die $v[t]$ als die gemessene Reizantwort und $a[T]$ als zu entfaltende transiente Antworten auf die 3 Stimuli enthält, können die Gleichungen aller Zeitpunkte $t_1 - t_{10}$ zusammengefasst werden (siehe Abbildung 8). Die transiente Reizantwort $a[T]$ wird erhalten, indem das Gleichungssystem nach $a[T]$ gelöst wird.

Ist die Matrix (Abbildung 8) einmal erstellt, kann diese für alle Messergebnisse dieser bestimmten nicht-isochronen Sequenz verwendet werden.

$$\begin{bmatrix} v[1] \\ v[2] \\ v[3] \\ v[4] \\ v[5] \\ v[6] \\ v[7] \\ v[8] \\ v[9] \\ v[10] \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} a[1] \\ a[2] \\ a[3] \\ a[4] \\ a[5] \\ a[6] \\ a[7] \\ a[8] \\ a[9] \\ a[10] \end{bmatrix}$$

Abbildung 8: Matrixmultiplikation der Zeitvektoren $v[1] - v[10]$. Eine „1“ steht für eine Reizantwort $a[T]$, eine „0“ für das Fehlen einer Antwort. Quelle: *Delgado and Ozdamar (2004)*

Ist das Gleichungssystem lösbar, kann die Matrix invertiert werden. Bedingung hierfür ist, dass die Reizfolge nicht-isochron ist und unterschiedliche Überlagerungen zu Stande kommen. Abbildung 9 zeigt die invertierte Matrix, aufgelöst nach $a[1]$ - $a[10]$.

$$\begin{aligned}
 a[1] &= [0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ -0,67 \ -0,67 \ -0,67] v[t] \\
 a[2] &= [-0,67 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ -0,67 \ -0,67] v[t] \\
 a[3] &= [-0,67 \ -0,67 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ -0,67] v[t] \\
 a[4] &= [-0,67 \ -0,67 \ -0,67 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33] v[t] \\
 a[5] &= [0,33 \ -0,67 \ -0,67 \ -0,67 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33] v[t] \\
 a[6] &= [0,33 \ 0,33 \ -0,67 \ -0,67 \ -0,67 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33] v[t] \\
 a[7] &= [0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ -0,67 \ -0,67 \ -0,67 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33] v[t] \\
 a[8] &= [0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ -0,67 \ -0,67 \ -0,67 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33] v[t] \\
 a[9] &= [0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ -0,67 \ -0,67 \ -0,67 \ 0,33 \ 0,33] v[t] \\
 a[10] &= [0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ 0,33 \ -0,67 \ -0,67 \ -0,67 \ 0,33] v[t]
 \end{aligned}$$

Abbildung 9: Die invertierte Deconvolution-Matrix, aufgelöst nach $a[T]$ um die transienten Reizantworten zu berechnen. Die Berechnung kann stattfinden, wenn das Gleichungssystem lösbar ist und die Matrix invertiert wurde. Bevor der nächste Wert $a[T]$ berechnet werden kann, muss der Matrix-Vektor zeitverschoben werden, um die Koeffizienten richtig anzuordnen.

1.4.2 Maximum length sequences (m-Sequenzen)

Die zweite Methode, Antworten auf Muster-ERG-Reize mit hohen Reizfrequenzen zu entschlüsseln, kommt ursprünglich aus dem Bereich der multifokalen Reizung. Die 1991 durch *Sutter* eingeführte multifokale Stimulationstechnik nutzt Maximum length sequences, kurz **m-Sequenzen**, zur Stimulation. Die m-Sequenzen wurden ursprünglich eingesetzt um durch die Verwendung mehrerer Felder eine Isolation der Antwort der verschiedenen Gesichtsfeldbereiche zu ermöglichen. Ich nutze die m-Sequenzen jedoch in einem anderen Kontext, denn laut *Sutter* lassen sie es auch zu, den Einfluss der „Reizvorgeschichte“ zu bestimmen. Die Grundlage der folgenden Darstellungen bilden die Arbeiten von *Sutter* zum Thema m-Sequenzen (*Sutter* 2000, *Sutter* 2001).

Was ist eine m-Sequenz?

Die m-Sequenz ist für die Steuerung der gezeigten Reizmuster verantwortlich, indem sie die Reihenfolge der gezeigten Bilder, die Stimulusfolge, festlegt. Dies geschieht durch einen mathematischen Algorithmus. Die Sequenz wird binär dargestellt: sie koordiniert zwei Zustände, welche mit „0“ und „1“ benannt werden. Im Allgemeinen steht eine „1“ für einen Stimulus, bei einer „0“ findet kein Stimulus statt. Beim Muster-ERG beispielsweise legt der Algorithmus somit fest, wann ein Muster invertiert.

Ein *Durchlauf* einer m-Sequenz besteht aus zyklisch aneinandergereihten Stimuli. In den $2^n - 1$ Schritten eines *Durchlaufs* entscheidet sich bei jedem Schritt, ob ein Stimulus stattfindet oder nicht. Die „pseudorandomisierten“ Stimuli geschehen zwar scheinbar zufällig, jedoch durch bestimmte Regeln genau festgelegt (Sutter 2000). Die Chance, dass ein Reiz im folgenden Schritt stattfindet, beträgt 50%. Abbildung 10 zeigt, dass bei 3 m-Sequenzschritten somit 8 verschiedene Stimulussequenzfolgen möglich sind.

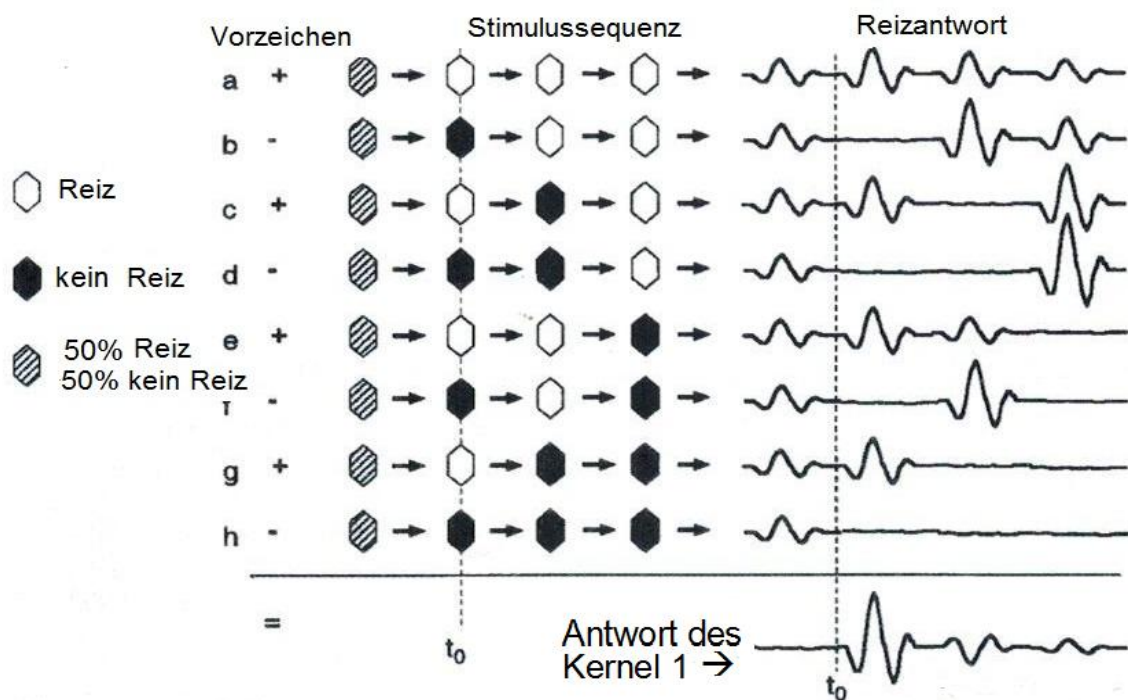


Abbildung 10: 3 m-Sequenzschritte mit den 8 möglichen Stimulussequenzfolgen a-h und die zugehörigen Kurvenformen der Reizantwort. Der Zeitpunkt t_0 stellt den aktuellen Messzeitpunkt dar. Vor t_0 findet in 50% der Fälle ein Reiz statt, gekennzeichnet durch ein gestreiftes Feld. In Sequenz a, c, e und g findet ein Reiz bei t_0 statt, sichtbar durch ein weißes Feld. Ein schwarzes Feld bedeutet, dass kein Reiz stattfindet. Nach Sutter (2000)

Erst wenn alle möglichen Sequenzfolgen eines *Durchlaufs* einmal vorkamen, wiederholt sich eine Sequenzfolge. Von dieser Eigenschaft leitet sich der Name „Maximum length“ sequences ab. Der Startpunkt kann innerhalb der m-Sequenz zeitlich verschoben werden, sodass beispielsweise erst bei der 3. Sequenzfolge gestartet wird. Bei unterschiedlichen Startpunkten innerhalb einer m-Sequenz gibt es keine Korrelation zwischen den Sequenzfolgen, denn durch ihre speziellen Eigenschaften ist die Stimulusfolge der m-Sequenz gegen jegliche Verschiebung orthogonal.

Die Reizsituation vor dem aktuellen Messzeitpunkt t_0 , die „Reizvorgeschichte“ des Messzeitpunkts t_0 , beinhaltet wiederum in 50% der Fälle einen Reiz, da alle 8 Situationen gleich häufig vorkommen. Dies wird in Abbildung 10 deutlich.

Die Antwort auf eine m-Sequenz

Wird eine m-Sequenz mit einer schnellen Frequenz dargeboten, entstehen ständig Antwortpotentiale retinalen Ursprungs, die sich innerhalb eines *Durchlaufs* überlappen. Die Überlappung hängt von der vorausgegangenen Reizsituation ab, jedoch ist durch die bekannte Stimulusfolge nachvollziehbar, zu welchem Zeitpunkt des *Durchlaufs* welche „Reizvorgeschichte“ stattfand. Die gemessene Potentialantwort zum Messzeitpunkt t_0 wird als die Summe mehrerer, streng korrelierter Reizeinflüsse angesehen und kann deshalb in verschiedene Ordnungen, *Kernels* genannt, aufspalten werden. Nicht nur die abgeleitete Summenantwort, auch der Einfluss vorheriger Stimuli auf die Summenantwort lässt sich berechnen. Wenn die gemessenen Antworten vorliegen, können mithilfe einer Kreuzkorrelation alle Ordnungen der Antwort berechnet werden, da alle Ordnungen dieselbe Stimulussequenzfolge haben, jedoch zeitversetzt.

Der *Kernel 1* stellt das Mittel aller Potentialantworten zum Messzeitpunkt t_0 , bei denen ein Stimulus stattfand, dar. Das Beispiel in Abbildung 10 zeigt, wie sich der *Kernel 1* zusammensetzt: die unterste Antwortkurve stellt den *Kernel 1* dar und ist das Mittel der Antwortkurven a, c, e und g. In Sequenz a, c, e und g findet ein Reiz bei t_0 statt, sichtbar durch ein weißes Feld. Die Spalte „Vorzeichen“ zeigt, dass diese Antworten mit dem Vorzeichen „+“ bewertet werden. Findet kein Reiz statt, was das schwarze Feld zum Zeitpunkt t_0 bei den Stimulussequenzen b, d, f und h verdeutlicht, entsteht keine

Antwort. Dies wird durch ein „-“ gekennzeichnet. Der *Kernel 1* ist die erste Ordnung der Reizantwort. Gibt es eine Antwort höherer Ordnung (second oder third order), nehmen die Stimuli, die schon vor der Darbietung des aktuellen Schritts dargeboten wurden (vor t_0), noch Einfluss auf die Antwort zum Zeitpunkt t_0 . In meinem Beispiel entsteht der Einfluss der second order, auch *Kernel 2* genannt, im vorausgegangenen Schritt, der der third order, also des *Kernel 3*, einen weiteren Schritt zuvor. Die Reizeinflüsse höherer Ordnung können zusätzlich in *slices* unterteilt werden. *Sutter* grenzt beispielsweise beim *Kernel 2* einen *second slice* ab, welcher die Interaktionen zwischen Stimuli zeigt, zwischen denen 2 Schritte liegen.

Wie werden die höheren Ordnungen berechnet?

In dem Beispiel in Abbildung 11 sind 4 *Kernels* angegeben: die 1. bis 3. Ordnung (*Kernel slice 1, 2,1 und 3,1*) sowie der *second slice* der 2. Ordnung (*Kernel slice 2,2*). Auch die höheren Ordnungen werden mittels Kreuzkorrelation berechnet. Höhere Ordnungen werden ebenfalls mit „+“ und „-“ bewertet.

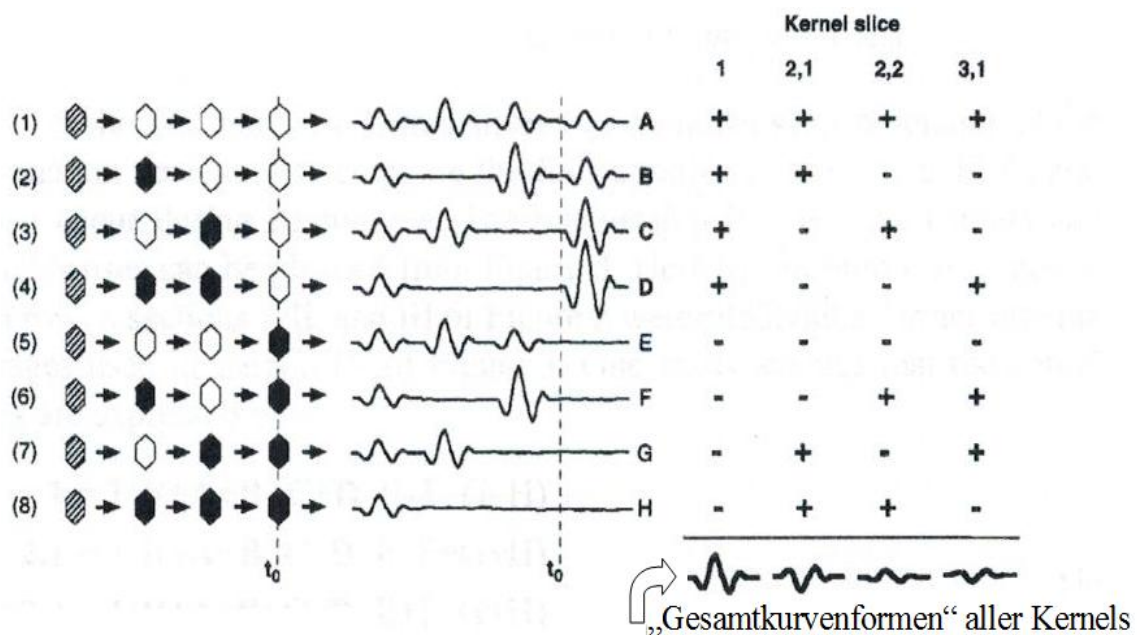


Abbildung 11: 3 *m*-Sequenzschritte mit den 8 möglichen Stimulussequenzen und die höheren Ordnungen der Antworten aller Stimulussequenzen. Bei Betrachtung der Antwortkurven A-H zeigt sich, in welcher Form die höheren Ordnungen auf das Ergebnis der Reizantwort zum Zeitpunkt t_0 und somit auch auf die erste Ordnung Einfluss nehmen und dass der Einfluss davon abhängig ist, ob sich die Reizsituation verändert oder nicht. Rechts ist eine Übersicht über die Berechnung der Kernels 1, 2, 3 und des *second slice* des *Kernel 2* dargestellt sowie die „Gesamtkurvenformen“ der Kernels. Nach *Sutter* (2000)

Bei der Bewertung sind 2 Stimulationssituationen zu unterscheiden:

Gibt es eine Veränderung der Reizsituation (Reiz/ kein Reiz) wie bei **Stimulussequenz C, D, E und F**, wird die zweite Ordnung mit „-“ bewertet (siehe Abbildung 11). Im zweiten Fall, bei **Stimulussequenz A, B, G und H**, bleibt die Reizsituation gleich: der *Kernel 2* wird mit „+“ bewertet. Es wird deutlich, dass die Reizantwort am größten ist, wenn direkt vor t_0 kein Reiz stattfindet (Stimulussequenz C und D).

Die anderen Ordnungen werden auf dieselbe Art bewertet. Die Vorzeichen geben an, wie die Antworten der Stimulussequenzen „verrechnet“ wurden, um die 4 *Kernels* zu berechnen.

Gleichungen 1 veranschaulichen die Berechnung der Antwortamplituden der *Kernels*.

$$\begin{aligned}
 1 &= \frac{1}{4}(A + B + C + D - E - F - G - H) \\
 2,1 &= \frac{1}{4}(A + B - C - D - E - F + G + H) \\
 2,2 &= \frac{1}{4}(A - B + C - D - E + F - G + H) \\
 3,1 &= \frac{1}{4}(A - B - C + D - E + F + G - H)
 \end{aligned}$$

Gleichungen 1: Gleichungen der Antwortamplituden der Ordnungen 1-3 und des second slice des Kernel 2. Quelle: Sutter (2000)

Die Kurvenformen der 4 *Kernels* werden über die 8 möglichen Stimulussequenzfolgen gemittelt. Die resultierende Kurvenform der 4 *Kernels* nenne ich „Gesamtkurvenform“. Sie ist unterhalb der *Kernels* abgebildet.

Wie kann eine bestimmte „Reizvorgeschichte“ selektiert werden?

Die Gleichungen 1 können nach den Sequenzfolgen A-D aufgelöst werden, da die Antworten E-H keine Reizantwort enthalten, weil zum Zeitpunkt t_0 kein Stimulus stattfand (siehe Gleichungen 2). Das bedeutet, man kann aus den berechneten *Kernels* auf die Antworten auf eine bestimmte Sequenzfolge (A-D) zurückschließen.

$$\begin{aligned}
 A &= \frac{1}{4}(1 + 2,1 + 2,2 + 3,1) \\
 B &= \frac{1}{4}(1 + 2,1 - 2,2 - 3,1) \\
 C &= \frac{1}{4}(1 - 2,1 + 2,2 - 3,1) \\
 D &= \frac{1}{4}(1 - 2,1 - 2,2 + 3,1)
 \end{aligned}$$

Gleichungen 2: Berechnung der Reizantworten auf die Stimulussequenzfolgen A-D

Die „Reizvorgeschichte“ wird durch die Stimulussequenzfolge bestimmt. Die Gleichungen 2 zeigen, wie die Antworten auf bestimmte Stimulussequenzfolgen bestimmt werden können und somit eine bestimmte „Reizvorgeschichte“ selektiert werden kann: durch Subtraktion (Sequenzfolge C und D) und Addition (Sequenzfolge A und B) der zweiten Ordnung von der Ersten kann die Antwort auf genau diese Sequenzfolgen betrachtet werden.

Wird also die Kurvenform des *Kernel 2* von der des *Kernel 1* abgezogen, gibt das Ergebnis nur die Antworten auf Sequenzfolgen wieder, bei denen kein Stimulus im vorherigen Schritt stattfand. Bei Addition enthielt die Sequenzfolge im vorherigen Schritt einen Stimulus.

1.5 Fragestellung

Bei transienter Reizung des visuellen Systems durch ein invertierendes Muster zeigt sich bei der Ableitung des Muster-ERG der charakteristische Kurvenverlauf mit den beiden negativen Komponenten N35 und N95 sowie dem positiven Peak P50 bei etwa 50 ms. Durch die langsamen Musterwechsel finden keine Überlagerungen der ERG-Antworten statt, da die Antwort auf den ersten Reiz schon erloschen ist, bevor der zweite Reiz appliziert wird. Bei „Steady-State-Reizung“, die aufgrund ihrer hohen Sensitivität in der Glaukomdiagnostik bevorzugt angewandt wird, „trifft“ die Antwort des folgenden Reizes auf die noch nicht ganz abgeklungene Antwort des ersten Reizes, da die Zeit zwischen zwei Stimuli kürzer ist, als eine Antwort andauert. Es kommt zu einer überlappenden Muster-ERG-Antwort durch die noch anhaltende neuronale Aktivität des vorherigen Reizes.

Die Auswertung der Reizantworten in hochfrequenten Bereichen ist also dadurch limitiert, dass bisher keine transiente Kurvenform aus Antworten auf schnelle Reizfrequenzen gewonnen werden kann. Dies stellt wiederum einen limitierenden Faktor in der Glaukomdiagnostik dar, denn durch die transienten Kurvencharakteristika P50 und N95 könnten Rückschlüsse auf die Beteiligung der inneren und äußeren Retinaschichten an der Reizantwort gezogen werden.

Die beiden beschriebenen Verfahren möchten genau dieses Problem lösen. Die Entwickler der CLAD-Technik gehen davon aus, dass die mit *Deconvolution* entfaltete transiente Reizantwort unabhängig von der „Reizvorgeschichte“ ist. Allerdings ist zu vermuten, dass die Muster-ERG-Antworten auf schnelle Reizung durch den Adaptationszustand der neuronalen Strukturen des Auges beeinflusst werden.

Bei m-Sequenz-Messungen geht man nicht davon aus, dass alle gewonnenen transienten Reizantworten unabhängig von der „Reizvorgeschichte“ sind. Im Gegenteil, es werden höhere Ordnungen isoliert, um den Einfluss der „Reizvorgeschichte“ zu bestimmen. Beide Verfahren versprechen die Isolation transienter Reizantworten aus einer Messung unter schnellen Stimulationsbedingungen.

In dieser Arbeit sollen deshalb folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie unterscheiden sich die mittels CLAD-Technik gewonnenen transienten Reizantworten von tatsächlich gemessenen transienten Reizantworten?
Verglichen werden die transienten Kurvencharakteristika: die Amplitude von P50 und N95, die Latenzzeit des P50, das Verhältnis N95/P50 und die Amplitudenunterschiede zwischen Messungen mit 0,8 und 16° großen Karos.
- Welche Unterschiede sind festzustellen, wenn m-Sequenz-Messergebnisse auf gleiche Weise mit gemessenen Standard-PERG-Messungen verglichen werden?
Davor ist zu klären, welche Ordnungen der Reizantworten eine Rolle spielen.

Die zentrale Frage dieser Arbeit ist jedoch, ob die gewonnene transiente Antwort überhaupt plausibel und zuverlässig ist. Über den Vergleich von Steady-State-Antworten, die aus den gewonnenen transienten Antworten synthetisch zusammengesetzt wurden, mit tatsächlich gemessenen Steady-State-Antworten möchte ich evaluieren, wie die gewonnenen transienten Antworten einzuordnen sind. Der Grund für diesen Umweg ist, dass der Vergleich der gemessenen transienten Reizantwort mit einer entfalteten Antwort auf „Steady-State-Reizung“ aufgrund der unterschiedlichen Frequenzen beider Messungen eigentlich nicht fair ist. Erst der Vergleich synthetisierter Steady-State-Messungen mit gemessenen Steady-State-Antworten stellt Reizantworten gleicher Frequenz gegenüber.

Abschließend kann beurteilt werden, ob die Deconvolution-Methode (CLAD-Technik) oder die Isolation und „Verrechnung“ der *Kernels* von m-Sequenz-Messungen plausiblere transiente Kurvenformen ergibt. Ein möglicher Einsatz der beiden Methoden in der Glaukomdiagnostik wird ebenfalls diskutiert.

Bei meinem Vorexperiment lag der Focus auf der Evaluation von Stimulussequenzen, die bei den *Deconvolution-Messungen* angewandt werden können. Folgende Fragen wurden vorab betrachtet und im Hauptexperiment weiter untersucht:

- Werden mittels CLAD-Technik reproduzierbare transiente Antworten gewonnen?
- Sind die transienten Antworten auf 4 unterschiedliche, nicht-isochrone Reizbedingungen nach Entfaltung der Reizantworten tatsächlich alle gleich? Spielt der Abstand zwischen zwei Stimuli eine Rolle oder ist der Einfluss der „Reizvorgeschichte“ durch Anwendung der CLAD-Technik nicht mehr von Bedeutung?
- Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den entfalteten Antworten, wenn die Reizbedingungen unterschiedliche mittlere Musterumkehrfrequenzen haben?

2. Material und Methoden

2.1 Allgemeine Versuchsdaten

Der Vorversuch

Mit 7 Normalpersonen wurde ein Vorversuch durchgeführt. Die Probanden waren anamnestisch unauffällig und im Alter von 23 bis 58 Jahren. Keiner der Probanden litt an einer Erkrankung des Sehsystems. Der Visus der Probanden lag zwischen 1,0 und 2,0.

Der Versuchszeitraum war vom 29.07.2011 bis zum 10.08.2011. Die Messung eines Probanden nahm bei guter Mitarbeit und exaktem Elektrodensitz 20 bis 30 Minuten in Anspruch. Der Versuchsaufbau und die Vorbereitung der Probanden dauerten ebenfalls etwa 30 Minuten, sodass jede Sitzung etwa eine Stunde in Anspruch nahm.

Der Hauptversuch

Der Hauptversuch unterschied sich vom Vorversuch im Bezug auf die Reizbedingungen und die Anzahl der Probanden. 15 Normalpersonen wurden im Zeitraum vom 09.11.2011 bis zum 23.11.2011 gemessen. Das Alter der Probanden war 17 bis 58 Jahre, im Durchschnitt 32 Jahre. Keiner der Probanden litt an einer Erkrankung des Sehsystems. Myopien und Hyperopien (im Bereich von -2 dpt bis +2,25 dpt) wurden mittels Brillen ausgeglichen.

Die Visusbestimmung ergab für alle Probanden einen Visus zwischen 1,0 und 2,0. Anamnestisch waren 2 Probanden auffällig: eine Probandin nahm Glukokortikoide und β 2-Mimetika zur Therapie eines Asthma bronchiale und ein Proband nahm Blutdrucksenker in Form von Diuretika. Beide Probanden sind seit langem auf die Medikation eingestellt und somit ist nicht von einer Beeinflussung der Messergebnisse auszugehen.

Die Versuchsdauer lag zwischen 50 und 80 Minuten pro Proband und betrug durchschnittlich etwa 60 Minuten. Eine Sitzung dauerte etwa 90 Minute.

2.2 Versuchsbedingungen

2.2.1 Versuchsaufbau

Mithilfe von DTL-Elektroden (siehe Kapitel 1.2.2) wurden **Muster-Elektroretinogramme (PERGs)** abgeleitet. Der Stimulus, welcher die abgeleiteten Potentiale erzeugte, war bei meinen Versuchen ein invertierendes Schachbrettmuster. Es wurde auf einem Monitor vor dem Patienten gezeigt. Ein Reizmonitor zur Reizdarbietung und ein Verstärker, ein Rechner und eine Messkarte zur Signalerfassung waren die technischen Hilfsmittel bei diesen Versuchen.

Die Stimuli wurden durch denselben Rechner generiert, der auch die Messungen erfasste und auf dem die Mittelung der Daten geschah (siehe Abbildung 12). Die Synchronisation von Reizdarbietung und Messwerterfassung geschah ebenso durch diesen Rechner.

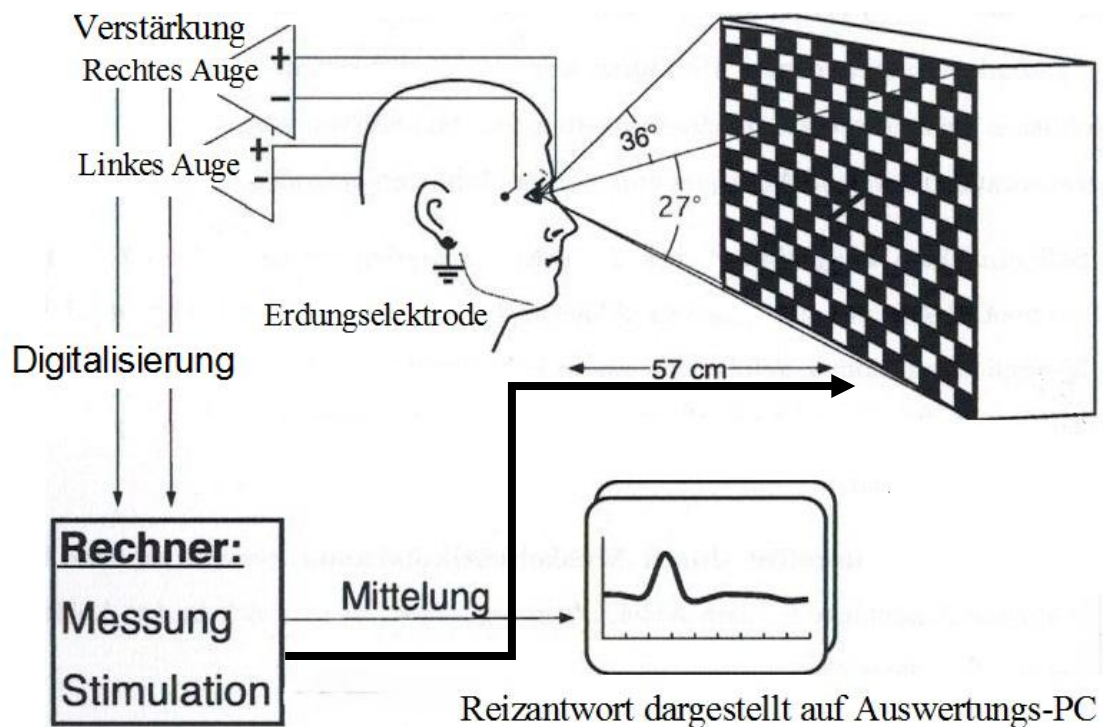


Abbildung 12: Schematischer Versuchsaufbau: auf einem Monitor 57 cm vor dem Patientenaugen wird ein Schachbrettmuster invertiert. Die Stimulation findet computergesteuert statt. Nach Ableitung der Potentialantworten und Verstärkung werden diese durch den Rechner gefiltert, digitalisiert und anschließend gemittelt.

2.2.2. Reizdarbietung

Die Auflösung des zur Reizdarbietung verwendeten 15,8-Zoll Monitor des Typs Multiple Scan 1705 der Firma Apple betrug 640 x 480 Pixel. Die Monitorfrequenz betrug 66,7 Hz. Der Aufbau eines vollständigen Bilds nahm 15 ms in Anspruch. Das bedeutet, dass ein gezeigtes Bild frühestens nach 15 ms wechseln konnte. Der Abstand der Probandenaugen vom Monitor betrug immer 57 cm. Die Reizfläche des Monitors von 36 cm x 27 cm entspricht bei diesem Abstand einer Fläche von $36^\circ \times 27^\circ$. Der Monitor gab die Muster bei einer mittleren Leuchtdichte von 40 cd/ m² wieder. Die Leuchtdichte des Monitors wurde vor jeder Sitzung mit einem Photometer kontrolliert. Der Kontrast betrug konstant 99,8%.

2.3 Vorbereitung der Versuchspersonen

Nach Vorbereitung des Versuchsaufbaus wurde der Proband für den Versuch vorbereitet. Den Grundsätzen der Helsinki-Deklaration entsprechend wurde nach Aufklärung des Probanden über den Sinn der Versuche und den Versuchsablauf sein Einverständnis eingeholt. Für jeden Versuch wurden den Probanden 5 Elektroden angelegt, mithilfe derer ein Elektretinogramm abgeleitet wurde: eine DTL-Elektrode pro Auge, zwei Referenzelektroden und eine Erdungselektrode.

2.3.1 Aufbau und Positionierung der Elektroden

Die verwendete **DTL-Elektrode** bestand aus einem 5,2 cm langen leitfähigen Faden, der an einem bogenförmigen Kunststoffgerüst angebracht war (siehe Abbildung 13). Er war flexibel und stand nicht unter Spannung, sodass er sich der Augenkontur im Bindehautsack anpassen konnte. Die Fadenelektrode wurde unter die Conjunktivalfalte gelegt. Dabei wurde das Unterlid nach kaudal gehalten, sodass der Faden ziemlich genau in seiner späteren Endposition eingebracht wurde. Der Proband fixierte währenddessen einen Punkt an der Decke. Nachdem der Proband das Auge schloss, wurde die Kunststoffapparatur lateral der Augenwinkel mit einem Klebestreifen fixiert und die richtige Position und Lagestabilität der Elektrode überprüft.

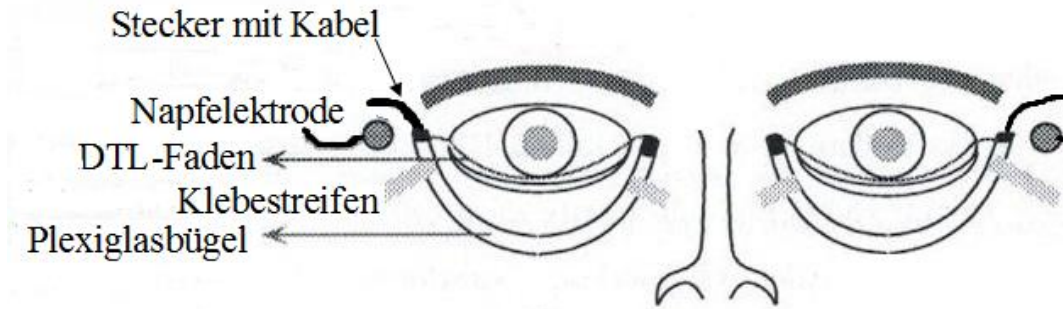


Abbildung 13: Aufbau der DTL-Elektrode und Position der Napf- und DTL-Elektrode am Probanden. Nach Heine (2000)

Die Elektrode sollte den Probanden nicht irritieren. Deshalb sollte der Faden beide Augenwinkel senkrecht verlassen und unter dem Unterlid verschwinden. Zur Fixation und Isolation des Fadens wurden an den Enden des Kunststoffbügels Isolationskappen eingesetzt. An dem Ende des Kunststoffbügels, welches später temporal angebracht wurde, wurde mithilfe eines Steckers der Kontakt zwischen Faden und Verstärker hergestellt und somit die Potentialableitung ermöglicht. Der Stecker wurde in eine Metallbuchse eingebracht und mittels Klebestreifen fixiert. Auch der Faden wurde mit einem Klebestreifen an der nasalen Seite des Kunststoffbügels fixiert. Somit war am lateralen Ende des Kunststoffbügels ein Stecker mit einem Kabel angebracht, welches hinter dem Ohr entlang und über die Schulter des Probanden geführt wurde. Das Kabel endete am Verstärker. Das nasale Ende des Kunststoffbügels wurde mit Klebeband an der Nase, auf Höhe des Augenwinkels befestigt. Das laterale Ende wurde oberhalb der Referenzelektrode befestigt (siehe Abbildung 13).

Die **Referenzelektrode** war eine Silbernapfelektrode. Sie wurde auf der gereinigten Schläfenhaut mit Kontaktgel, welches die Leitfähigkeit unterstützen sollte, angebracht. Die korrekte Position der Elektrode befindet sich auf Höhe des Augenwinkels, im glatten Bereich des Os zygomaticum lateral der Orbital.

Die **Erdungselektrode** wurde am gereinigten Ohrläppchen ebenfalls mit etwas Kontaktgel angebracht. Sie bestand aus einer Silberklemmelektrode. Während des Versuchsaufbaus wurde die Rückmeldung des Probanden über den Sitz der Elektroden eingeholt. Ein zu starkes Fremdkörpergefühl oder Unwohlsein verhindert eine entspannte Messung ohne starke Aktivierung der mimischen Muskulatur.

Vor der DTL-Elektrodenherstellung wurden die Fäden mit UV-Licht bestrahlt um Keimfreiheit zu erzeugen. Vor dem Anbringen der Elektroden wurden alle Elektroden auf ihre Leitfähigkeit geprüft. Die DTL-Elektroden wurden für jeden Probanden neu vorbereitet und die Silberelektroden nach dem Versuch gereinigt und desinfiziert.

2.3.2 Anleitung und Positionierung des Probanden

Nachdem der Proband die Elektroden angelegt bekam und der genaue Versuchsablauf erklärt wurde, wurde sein Verhalten während des Versuchs besprochen. Der Proband sollte ein schwarzes Kreuz in der Mitte des Reizmonitors fixieren. Das schwarze Kreuz befand sich exakt in der Mitte des Schachbrettmusters (siehe Abbildung 12). Der Proband wurde angeleitet, die Frequenz der Lidschläge möglichst in einem normalen Ausmaß zu halten und gefühlte Veränderungen am Sitz der Elektroden oder Störfaktoren wie verstärkten Tränenfluss sofort kenntlich zu machen. Die Probanden sollten eine entspannte Sitzposition einnehmen und die mimische Muskulatur nicht zu stark aktivieren. Bewegungen, vor allem Kopfbewegungen, sollten vermieden werden. Diese Faktoren würden aufgrund der Überlagerung der korneal abgeleiteten Messergebnisse durch die elektrischen Potentiale der aktivierten Muskulatur zu Artefakten führen. Außerdem wurde der Proband darüber aufgeklärt, dass er die Anzahl und Dauer der Pausen nach seinen Bedürfnissen variieren kann und die Messung jederzeit unterbrochen werden kann.

Kinn und Stirn des Probanden lehnten auf der dafür vorgesehenen Kinnstütze auf dem Probandentisch. Um eine entspannte Körperhaltung des Probanden zu fördern, wurden der Tisch und die Apparatur zum Positionieren des Kopfes individuell nach den Probanden ausgerichtet. Gleichzeitig wurde der konstante Abstand zwischen Proband und Monitor mit der Möglichkeit, mit beiden Augen den gesamten Bildschirm überblicken zu können, gewährleistet.

2.4 Versuchsablauf und wichtige Parameter

2.4.1. Die Messungen

Der Vorversuch bestand aus 2 Messungsteilen: einer *Standard-Muster-ERG-Messung* und einer *Deconvolution-Messung*. Der Hauptversuch enthielt zusätzlich einen 3. Messungsteil, die *m-Sequenz-Messung*.

1. Messungsteil: *Standard-Muster-ERG-Messung*

Die *Standard-Muster-ERG-Messung* bestand aus einem *transienten Reiz* mit 1,4 rps und einem *Steady-4-* und *Steady-2-Reiz*. Bei diesen Reizbedingungen stellten 96 Bilder einen *Durchlauf* dar. Ein *Durchlauf* ist die kleinste Einheit, die gemittelt wurde. Er besteht aus *Sequenzen*, die angeben, wie oft ein Bild bis zum Musterwechsel gezeigt wird.

Beim *transienten Reiz* wurden 96 Bilder für je 15 ms gezeigt, was etwa 1440 ms in Anspruch nahm. Das Muster wechselte nach 720 ms.

Bei der *Steady-4-Reizung* mit 16,7 rps wurde ein Bild 4 Mal für je 15 ms gezeigt, bevor eine Musterumkehr stattfand. Das bedeutet, dass die Steady-4-Frequenz $\frac{1}{4}$ der Monitorfrequenz von 66,7 Hz betrug. Nachdem eine *8-Bild-Sequenz* (4 gleiche Bilder vor und nach jedem Musterwechsel) 12 Mal wiederholt wurde, sind ebenfalls 96 Bilder erschienen.

Die *Steady-2-Reizung* hatte eine Frequenz von 33,3 rps. Das bedeutet, dass ein Bild 2 Mal nacheinander für 15 ms gezeigt wurde, bevor das Karomuster umklappte. Es waren hierbei 24 Wiederholungen der *4-Bild-Sequenzen* nötig, um auf 96 Bilder zu kommen. Der *Steady-2-Reiz* wurde nur im Vorexperiment eingesetzt.

10 *Durchläufe* des *transienten Reizes* und jeweils 5 *Durchläufe* der *Steady-State-Reize* bildeten einen Messzyklus (siehe Kapitel 2.4.3). Dieser Messzyklus wurde innerhalb einer Messung 5 Mal wiederholt.

2. Messungsteil: *Deconvolution-Messungen*

Im Hauptexperiment wurden die Reizbedingungen *Reiz 1-7*, *2-6* und *3-5* verwendet. Das Vorexperiment beinhaltete zusätzlich *Reiz 1-3*. Die Abfolge der Stimuli wurde, wie in Kapitel 1.4.1 beschrieben, mit Steady-State-ähnlichen, nicht-isochronen Frequenzen wiedergegeben. Das heißt, es gab nicht nur *4-* oder *8-Bild-Sequenzen* im *Durchlauf*.

Reiz 1-7, 2-6 und 3-5: Ähnlich wie beim *Steady-4-Reiz* wurden mit einer mittleren Frequenz von 16,7 rps im Mittel 4 Bilder je 15 ms lang gezeigt, bevor das Muster invertierte. Ein *Durchlauf* enthielt 24 Musterwechsel und insgesamt 96 Bilder.

Bei ***Reiz 1-7*** variierte der zeitliche Abstand, in dem die Muster umkehrten, zwischen 15 und 105 ms. 105 ms war die längste Sequenzdauer, bei welcher ein Bild 7 Mal für je 15 ms gezeigt wurde bis zum Musterwechsel. Im Mittel wurden 4 Bilder bis zum Musterwechsel gezeigt. Die Bedingung des ***Reiz 2-6*** war, dass die Abstände zwischen zwei Musterwechseln zwischen 2 und 6 Bildern lagen. Das entspricht Zeitabständen von 30 bis 90 ms. Im Mittel wurden auch hierbei 4 Bilder bis zum Musterwechsel gezeigt. Bei ***Reiz 3-5*** wurden zwischen 3 und 5 und im Mittel 4 gleiche Bilder bis zum Musterwechsel gezeigt. Eine Sequenz dauerte 45 bis 75 ms.

Reiz 1-3: Nur der ***Reiz 1-3*** des Vorexperiments, bei dessen Sequenzen 15 bis 45 ms bis zum Musterwechsel vergangen, fällt aus dieser Reihe. Mit durchschnittlich 2 Bildern (zwischen 1 und 3) bis zur Musterinvertierung ähnelt er mit seiner mittleren Frequenz von 33,3 rps der *Steady-2-Reizung*.

Ein *Messzyklus* bestand aus 5 *Durchläufen* pro Reiz. Die *Messzyklen* mit insgesamt 20 *Durchläufen* der 4 Vorversuch-Reize und 15 *Durchläufen* der 3 Hauptversuch-Reize wurden pro Messung wiederum je 5 Mal wiederholt. Der Vorversuch beinhaltete demnach 100 *Durchläufe* pro Proband, der Hauptversuch 75.

Vorselektion der Sequenzen

Es wurden nur Sequenzen verwendet, bei denen in keinem Frequenzbereich eine Verstärkung von Rauschkomponenten stattfand (siehe Kapitel 1.4.1 Signal-Rausch-Verhältnis: Sequenz-Selektion und Mittelung). In der Fourier-Analyse zeigten diese Sequenzen einen Verstärkungsfaktor $c_{dec} < 1$ (siehe Abbildung 14). Dies hatte zur Folge,

dass alle Rauschkomponenten eher kleiner ausfielen als in der Originalmessung und kleiner als sie bei isochronen Messungen der gleichen Frequenz ausgefallen wären.

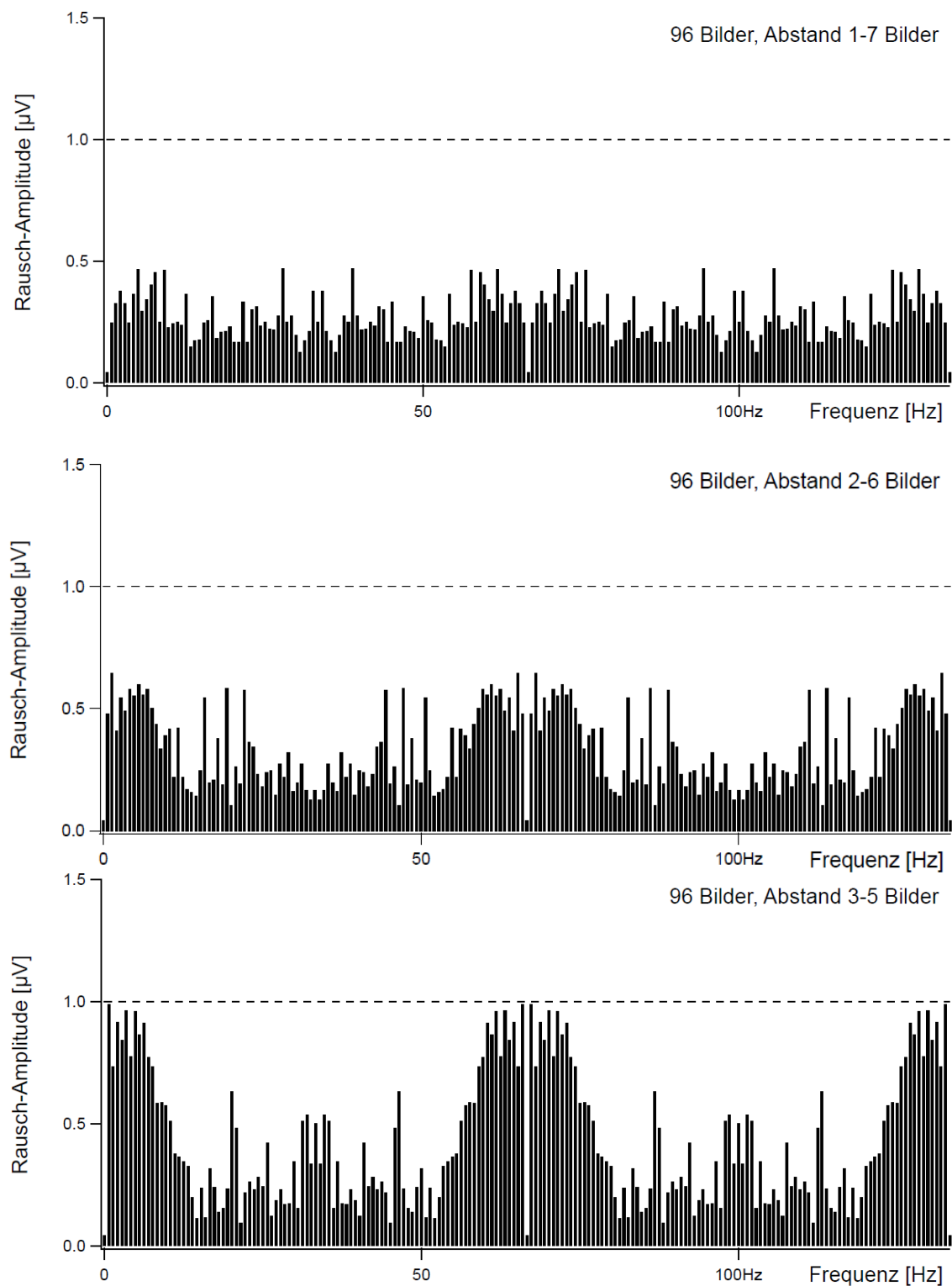


Abbildung 14: Fourier-Analyse der angewandten Reizbedingungen Reiz 1-7 (oben) Reiz 2-6 (Mitte) und Reiz 3-5 (unten): alle Sequenzen zeigten einen Verstärkungsfaktor $c_{dec} < 1$.

3. Messungsteil: *m-Sequenz-Messungen*

Die *m-Sequenz-Messungen* wurden im Hauptexperiment einbezogen, um eine Aufschlüsselung der gewonnenen transienten Reizantworten in Antworten erster und höherer Ordnung durchzuführen.

Die angewandte *m-Sequenz* kodierte in diesem Fall ein monofokales Muster (siehe auch Kapitel 1.4.2). Das eine Feld entsprach dem beschriebenen Schachbrettmuster. Das Umlappen des Musters geschah scheinbar zufällig, jedoch genau durch die *m-Sequenz* kodiert: eine „1“ kodierte einen Musterwechsel, bei einer „0“ blieb das Muster gleich.

Wie bei der *Deconvolution-Messung* invertierte das Muster im Mittel nach 4 gleichen Bildern, die je 15 ms gezeigt wurden. Ein *m-Sequenzschritt* bestand aus 2 Bildern. Da das Muster nur in 50% der Fälle wechselte, fand ein Musterwechsel im Mittel nach 2 Schritten statt. $2^{11}-1$ Schritte mit 32 Schritten Vorlaufzeit bildeten einen *Durchlauf*. Ein *Messzyklus* entsprach einem *Durchlauf*.

2.4.2 Karogröße

Die Messungen des Hauptversuchs wurden für die Karogrößen $0,8^\circ$ und 16° durchgeführt. Jeder Messabschnitt wurde mit den größeren Karos begonnen, wie in Tabelle 1 deutlich wird. Der Vorversuch beschränkte sich auf $0,8^\circ$ große Karos.

2.4.3 Schematischer Versuchsablauf

Zur Veranschaulichung zeigt Tabelle 1 den Ablauf des Vorversuchs gegenüber dem Hauptversuch. Beide Male wurden die Messungsteile wiederholt. Bei der Wiederholung wurde jedoch mit dem 3. Messungsteil begonnen, sodass der Anfang und das Ende der Versuche jeweils die *Standard-PERG-Messung* war. Der Grund hierfür ist, dass im Laufe der Messungen eine mögliche Ermüdung der Probanden Augen zu berücksichtigen ist. Bei einer identischen Wiederholung der 3 Messungsteile fände beide Male der 3. Messungsteil zuletzt statt. Der gespiegelte Ablauf, bei dem der 1. Messungsteil an erster und letzter Stelle steht, schafft eine ausgeglichene Anordnung der Messungsteile.

| <u>Versuchsteil</u> | <u>Karogröße</u> | <u>Vorversuch</u> | <u>Hauptversuch</u> |
|---------------------------------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| 1. Teil: Standard-PERG-Messung | 16° | | transienter Reiz |
| | 0,8° | <i>transienter Reiz</i> | <i>transienter Reiz</i> |
| | 16° | | Steady-4-Reiz |
| | 0,8° | <i>Steady-4-Reiz</i> | <i>Steady-4-Reiz</i> |
| 2. Teil: Deconvolution-Messung | 16° | | Reiz 1-7, 2-6 und 3-5 |
| | 0,8° | <i>Reiz 1-7, 2-6, 3-5 und 1-3</i> | <i>Reize 1-7, 2-6 und 3-5</i> |
| 3. Teil: m-Sequenz-Messung | 16° | | m-Sequenz |
| | 0,8° | <i>m-Sequenz</i> | <i>m-Sequenz</i> |
| Wiederholung des 3. Teils | 16° | | m-Sequenz |
| | 0,8° | <i>m-Sequenz</i> | <i>m-Sequenz</i> |
| Wiederholung des 2. Teils | 16° | | Reiz 1-7, 2-6 und 3-5 |
| | 0,8° | <i>Reiz 1-7, 2-6, 3-5 und 1-3</i> | <i>Reize 1-7, 2-6 und 3-5</i> |
| Wiederholung des 1. Teils | 16° | | transienter Reiz |
| | 0,8° | <i>transienter Reiz</i> | <i>transienter Reiz</i> |
| | 16° | | Steady-4-Reiz |
| | 0,8° | <i>Steady-4-Reiz</i> | <i>Steady-4-Reiz</i> |
| | 0,8° | <i>Steady-2-Reiz</i> | |

Tabelle 1: Schematische Darstellung des Ablaufs eines Versuchs

2.5 Signalerfassung und Bearbeitung der Messergebnisse

Die gemessenen Muster-ERG-Antworten wurden verstärkt, gefiltert, digitalisiert und schließlich gemittelt.

2.5.1 Signalableitung und -verstärkung

Die eingehenden Signale wurden über 3 Verstärkerkanäle abgeleitet und über einen DC-Verstärker der Firma Tönnies-Jäger geleitet. Die Reizantworten wurden um den Faktor 50000 verstärkt. Ein Hochpass bei 1 Hz sowie ein Tiefpass bei 100 Hz filterten die Frequenzen. Die folgende Tabelle 2 zeigt, welche Signale über die Kanäle abgeleitet wurden. Die Silberklemmelektrode am Ohr des Probanden diente als Erdung.

| Kanal | Auge | Positiver Pol | Negativer Pol |
|-------|--------|---------------|-------------------|
| 0 | Rechts | DTL-Elektrode | Referenzelektrode |
| 1 | Links | DTL-Elektrode | Referenzelektrode |

Tabelle 2: Elektrodenbelegung der Verstärkerkanäle: die getrennte Ableitung und Erfassung der Reizantworten beider Augen war möglich.

2.5.2 Digitalisierung der Messwerte und Datenspeicherung

Die weitere Signalverarbeitung erfolgte digital. Die Datenerfassung wurde von einem Apple-Computer Typ PowerMac 7500/100 übernommen. Die Messkarte PCI-1200 der Firma National Instruments digitalisierte die Daten. Während jedes Bildaufbaus des Reizmonitors wurden 10 Messwerte gewonnen.

Das Messprogramm und die Programme zur Reizdarbietung und Datenspeicherung wurden durch Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Thomas Meigen, dem Leiter des elektrophysiologischen Labors der Augenklinik Würzburg, ausgearbeitet.

2.5.3 Artefaktbeseitigung

Ich rechnete bei diesen Versuchen mit PERG-Amplituden zwischen 1 und 8 μV . Artefakte durch Muskelpotentiale, die sich durch Amplitudenausschläge $>100\mu\text{V}$ zeigten, wurden vom Messprogramm erkannt und nicht in die Datenaufzeichnung einbezogen. Die Artefaktschwelle wurde bei 90 μV angesetzt.

Eine hohe Anzahl an Artefakten korrelierte durch die Wiederholung der betroffenen Messabschnitte mit einer Verlängerung der Messzeit. Die längere Messzeit bedeutet jedoch eine zunehmende Anstrengung für den Probanden und birgt die Gefahr, dass die Artefaktzahl deshalb weiter zunimmt.

Artefakte führten zu einer Wiederholung der betroffenen *Durchläufe* der *Standard-PERG-* und *Deconvolution-Messungen*. Bei der *m-Sequenz-Messung* führte ein Artefakt zum Zurücksetzen der Messung um 320 ms ab dem Artefaktzeitpunkt und zur Wiederholung dieses Abschnitts. Die ersten 40 der 320 ms bestanden aus dem ursprünglichen Messabschnitt, da dieser die korrekte „Reizvorgeschichte“ wiedergab. Nach 40 ms wurden der ursprüngliche und der wiederholte Messabschnitt verrechnet: der Anteil des ursprünglichen Messabschnitts wurde im Verlauf der 320 ms linear verringert und der Anteil des wiederholten Abschnitts nahm kontinuierlich zu. Am Ende der 320 ms, dem Artefaktzeitpunkt, betrug der Anteil der Wiederholungsmessung 100%. Dieses Verfahren sollte eine vollständige, durchgängige Datenaufzeichnung ohne zeitliche Sprünge gewährleisten.

Da die relativ kleinen PERG-Potentialantworten anfällig gegenüber Störfaktoren sind, wird die computergesteuerte Artefaktbeseitigung beim PERG standardmäßig verwendet. Weiterhin konnten die aktuell erzeugten Potentiale während einer Messung auf einem gesonderten Monitor betrachtet werden. Vermehrte Artefakte konnten dadurch simultan festgestellt und die Ursache behoben werden.

2.5.4 Bearbeitung der Rohdaten

Alle *Durchläufe* einer Reizbedingung wurden gemittelt. Da jede Messung für jede Versuchsperson doppelt durchgeführt wurde, wurden die entsprechenden Daten ebenfalls gemittelt. Die beiden Karogrößen und Augen wurden separat bearbeitet.

2.6 Auswertung der gemessenen Potentialantworten

Die Auswertung der Reizantworten wurde mit dem Programm Igor Pro vorgenommen. Die Karogrößen 0,8 und 16° sowie die Messungen des rechten und des linken Probandenauges wurden getrennt betrachtet. Der **1. Messungsteil** wurde bezüglich der P50-Amplitude und -Latenz und des N95-Werts bei transienten Antworten sowie bezüglich der Steady-State-Amplituden ausgewertet. Ein Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen Werten wurde gezogen.

Die Auswertung der **Deconvolution- und m-Sequenz-Reizantworten** glich sich unter anderem in dem Aspekt, dass nach Erzeugung transientser Antwortkurven die Amplituden des P50 und N95, die Latenz des P50 sowie das Verhältnis von P50 zu N95 ausgewertet wurden.

2.6.1 Deconvolution-Messungen: Entfaltung der Reizantworten

Mit der in Kapitel 1.4.1 beschriebenen CLAD-Technik fand die Auswertung des 2. Messungsteils statt. Die 4 *Deconvolution-Reize* des Vorversuchs und die 3 Reize (*Reiz 1-7, 2-6 und 3-5*) des Hauptversuchs wurden einzeln betrachtet. Nachdem die Matrixmultiplikation invertiert wurde, wurden die Gleichungen nach $a[T]$ aufgelöst um die transienten Antworten zu erhalten (siehe Kapitel 1.4.1). Für die 96 gezeigten Bilder pro *Durchlauf* wurden jeweils 10 Datenpunkte gemessen, was einer Matrix mit 96*96 Spalten entspricht.

2.6.2 m-Sequenz-Messungen: Auswertung der Kernels

Aus den Ergebnissen des 3. Messungsteils wurden anhand der in Kapitel 1.4.2 beschriebenen Methode nach *Sutter* transiente Reizantworten gewonnen. Nach den Messungen wurde die Kreuzkorrelation zwischen der Messung und der m-Sequenz berechnet. Eine Aufspaltung der Antworten in die 4 beschriebenen *Kernels*, *Kernel 1, 2, 3*, und den *second slice* des *Kernel 2*, wurde durchgeführt. Wenn es einen Einfluss der second order gab, was sich in einer Amplitude des *Kernel 2* zeigte, bedeutete dies, dass die gemessenen Reizantworten nicht frei von Einflüssen der vorhergegangenen Stimuli waren. Da der *Kernel 2* in den Auswertungen eine Antwort zeigte, wurden diese

Reizeinflüsse bei Analysen berücksichtigt. Dies geschah, wie in den Gleichungen 3 dargestellt, analog zu den Gleichungen 2 in Kapitel 1.4.2.

Summenkernel = *Kernel 1* + *Kernel 2*

Differenzkernel = *Kernel 1* - *Kernel 2*

Gleichungen 3: Summen- und Differenzkernel

Der *Summenkernel* bestand aus Antworten auf Sequenzfolgen, bei denen vor dem Messzeitpunkt t_0 kein Stimulus stattfand. Ein *Differenzkernel* gibt die Antworten auf Sequenzfolgen wieder, bei denen direkt vor t_0 ein Reiz stattfand.

2.6.3 Steady-State-Transformation der transienten Reizantworten

Mithilfe einer von Priv.-Doz. Dr. rer. nat. T. Meigen programmierten Funktion war es möglich, die transienten Antworten der *Deconvolution*- und *m-Sequenz-Messungen* in eine Steady-State-Antwort umzuwandeln. Bei diesem Schritt der Auswertung wurde durch Aneinanderreihung von transienten Antworten mit einem konstanten Zeitsprung von 60 ms eine Steady-State-Antwort synthetisiert. Einmal wurde, wie in der Arbeit von *Delgado et al.*, der gesamte *Durchlauf* einbezogen, sprich die Reizantwort auf 96 Bilder. In einer zweiten Auswertung wurden nur die Antworten auf die ersten 16 Bilder eines *Durchlaufs* in die Matrix-Inversion einbezogen.

Gemessene und synthetisierte Steady-State-Antworten aller 3 Messungsteile wurden mittels Fourier-Analyse ausgewertet.

2.6.4 Grafische Darstellung der Reizantworten

Die transienten Antworten wurden, wie in Kapitel 1.2 und Abbildung 2 erläutert, in einem Diagramm grafisch dargestellt. Dabei wurde die Amplitude in μV gegen die Zeit in ms aufgetragen. Die gemessenen und synthetisierten Steady-State-Antworten wurden ebenfalls in einem solchen Diagramm dargestellt. Die Amplitude der Steady-State-Antworten entspricht der Amplitude im Fourier-Spektrum (siehe Abbildung 3).

Latenzzeiten werden durch die Phasenverschiebung sichtbar.

2.7 Statistische Auswertung

Der erste Schritt der statistischen Auswertung war die **Mittelwertbildung** der Amplitudenwerte des P50 und N95 und der Latenzzeit des P50. Auch wurden zur genaueren Analyse der Kurvenformen Mittelwertgraphen aller Probanden gebildet. Mittels **mehrfaktorieller Varianzanalysen für Messwiederholungen** („ANOVA with repeated measures“) wurden die Amplituden, aufgeteilt nach *Standard-, Deconvolution- und m-Sequenz-Messungen* für beide Augen getrennt statistisch untersucht. Das Statistikprogramm SPSS sowie MS-Office Excel wurden angewandt. Faktoren waren die einzelnen Reize (*Reiz 1-7, 2-6, 3-5* und beim Vorversuch zusätzlich *Reiz 1-3* der *Deconvolution-Messung*, alle *Kernels* der *m-Sequenz-Messung* sowie der *transiente Reiz* und der *Steady-4-Reiz*). Mehrfaktoriell wurde die Analyse durch Berücksichtigung der Karogröße (0,8 und 16°). Auffällige Unterschiede zwischen den einzelnen Reizen, zwischen beiden Augen und den Werten bei beiden Karogrößen können somit deutlich werden.

In **Zweistichproben t-Tests** (Paarvergleichstests) wurde getestet, ob ein *Deconvolution-Reiz* des Vor- oder Hauptexperiments von den anderen *Deconvolution-Reizen* signifikant abweichende P50-Amplituden- oder Latenzwerte aufwies. Damit wurde geklärt, ob alle Reizantworten tatsächlich laut Nullhypothese gleich waren.

Im **Hauptexperiment** wurden die transienten Antworten der 3 *Deconvolution-Reize* und die *Kernels* der *m-Sequenz-Messung* in Steady-State-Antworten transformiert. Auch die synthetisierten Steady-State-Antworten wurden analysiert: die Abweichungen der Amplitudenwerte der synthetisierten Steady-State-Antworten untereinander und die Abweichungen von den Werten der Steady-4-Antworten wurden mittels **Paarvergleichstests** getestet. Ergaben sich signifikante Innersubjekteffekte der Faktoren, wurden diese mit nach Bonferroni-Holm korrigierten **Post-Hoc-Tests** getestet. Die Paarvergleichstests wurden durchgeführt um die Qualität der Deconvolution-Reizantworten zu validieren. Die Fragestellung war, ob und welche der synthetisierten Steady-State-Antworten gut mit den tatsächlich gemessenen Reizantworten übereinstimmten.

Auf gleiche Art wie mit den *Deconvolution-Reizen* wurde mit dem *Kernel 1*, dem *Summen-* und dem *Differenzkernel* der *m-Sequenz-Messung* verfahren. Hier war die Frage, wie die Amplituden zu beurteilen sind und ob der Vergleich mit den Antworten der *Standard-PERG-Messungen* besser ausfällt als bei der *Deconvolution-Methode*.

Auch wurden die einzelnen *Deconvolution-* und *m-Sequenz-Reizantworten* auf signifikante Abweichungen der großen Karogröße von der kleineren getestet.

Herauszufinden, ob die typischen karogrößenspezifischen Unterschiede festzustellen sind, stand dabei im Vordergrund. Zudem wurde das „PERG-Verhältnis“ (siehe Kapitel 1.3.3) der *Steady-State-Amplituden* berechnet. Dieser Wert gibt eine relative Amplitude wieder, die von den individuellen Abweichungen der Probanden bereinigt ist und direkt mit dem in der Literatur beschriebenen und dem in den *Standard-PERG-Messungen* erzielten „PERG-Verhältnis“ verglichen werden kann.

Zur leichteren Interpretation wurden die Mittelwerte aller Probanden in **Balkendiagrammen** dargestellt. Auch wurden die Ergebnisse der beiden Methoden den transienten und *Steady-State-Antworten* der *Standard-PERG-Messungen* gegenübergestellt.

Mit **Bland-Altman-Analysen** können Übereinstimmungen der Werte zweier unterschiedlicher Verfahren überprüft werden. Die Differenz der zu vergleichenden Werte wird dabei in einem Streudiagramm gegen den Mittelwert beider Messergebnisse aufgetragen. Die Standardabweichung $\pm 1,96$ fasst einen Fehlerbereich um den Mittelwert der Differenz beider Messergebnisse (Bland and Altman 2010). Mit dieser Analyse wurde überprüft, wie groß die individuelle Übereinstimmung der synthetisierten mit den gemessenen *Steady-State-Antworten* jedes Probanden war. Im Hinblick auf die Ergebnisse der t-Tests wurde deutlich, ob die für den Mittelwert aller Probanden erzielte Übereinstimmung nur durch die Nivellierung der individuellen Ergebnisse kam. Es wurden diejenigen synthetisierten *Steady-State-Antworten* analysiert, die laut t-Tests die beste Übereinstimmung mit den gemessenen *Steady-State-Antworten* ergaben.

3. Ergebnisse

3.1 Darstellung der Messergebnisse

Durch die Darstellung von Messergebnissen der einzelnen Reizbedingungen aller Messungen soll ein Eindruck von der Qualität der Messungen entstehen. Die Antwortgraphen jeder Reizbedingung werden anhand eines Beispiels jeweils einer Versuchsperson dargestellt. Diese Graphen stellen exemplarisch die Daten dar, die für jede der 15 Versuchspersonen erhalten wurden. Anhand dieser Auswertungen wurden die Mittelwerte aller Versuchspersonen berechnet und die Mittelwertgraphen gebildet. Auch die Statistik wurde mit den gemittelten Daten erhoben.

Abbildung 15 zeigt anhand eines Beispiels die Auswertung der *Standard-Muster-ERG-Messungen*. Es wird deutlich, wie die P50- und N95-Werte berechnet wurden.

Die Messergebnisse der *Deconvolution-* und *m-Sequenz-Messungen* wurden auf die gleiche Art ausgewertet. Beispielmessungen sind in Abbildung 16-18 dargestellt.

Standard-Muster-ERG-Messungen:

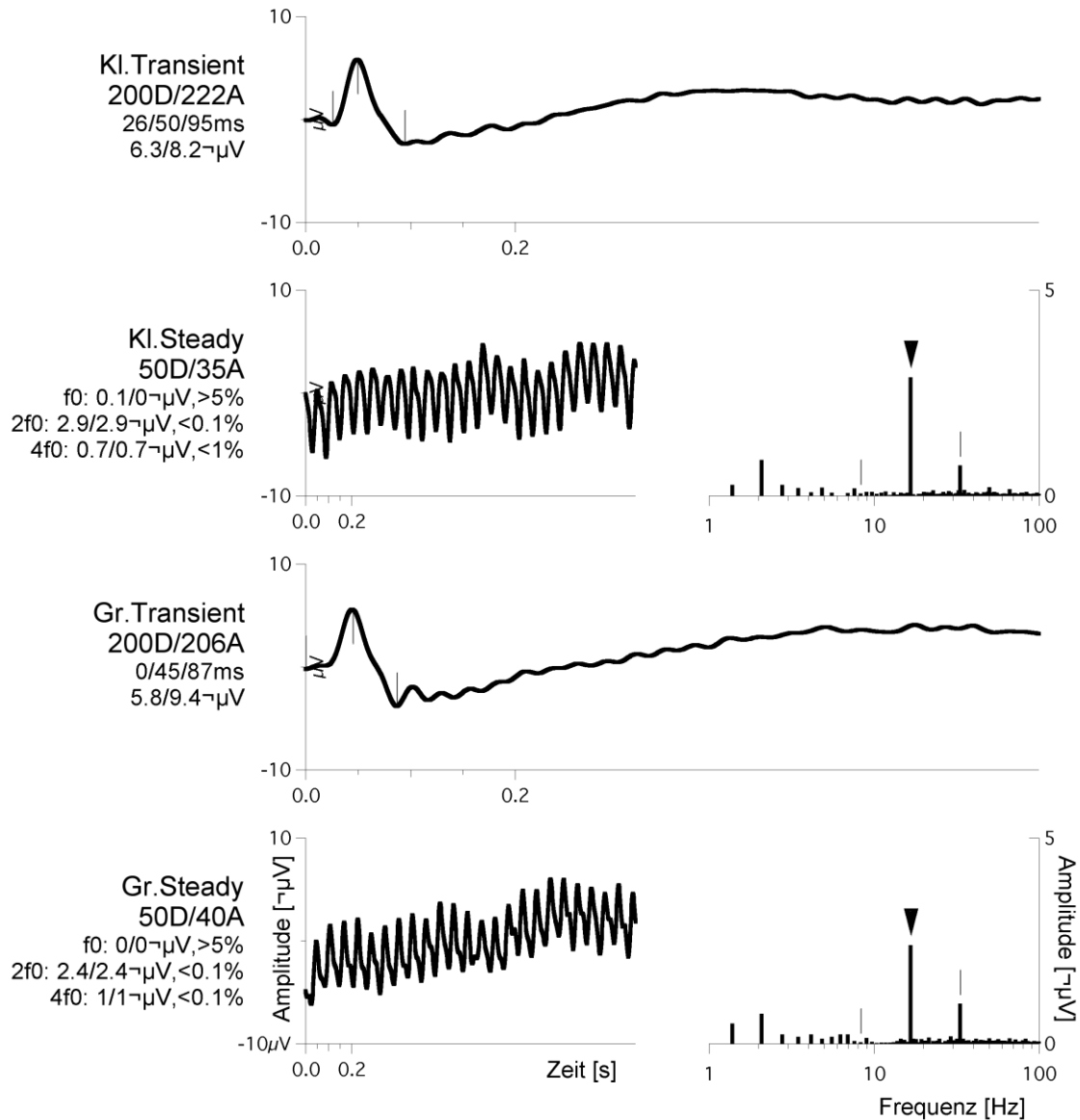


Abbildung 15: Auswertung der Standard-Muster-ERG-Messungen der Versuchsperson 14 des Hauptexperiments: Reizantwort auf den transienten Reiz und den Steady-4-Reiz mit Fourier-Spektrum; Messungen des rechten Auges.

Die Beschriftungen links geben Auskunft über die Karogröße und die Reizfrequenz: Kl. Transient und Kl. Steady zeigen Messungen der Karogröße 0,8°, die Graphen darunter (Gr. Transient und Gr. Steady) Messungen der Karogröße 16°. Die zweite Zeile gibt die Anzahl der Durchläufe und die Artefaktzahl wieder.

Die nächsten Zeilen geben bei den transienten Reizen die Latenzzeiten (Zeitpunkt des N35/ Zeitpunkt des P50/ Zeitpunkt des N95) und die Amplituden des P50 und N95 wieder. Die Messzeitpunkte des N35, P50 und N95 ist innerhalb der Graphen gekennzeichnet.

Die Beschriftung der Steady-State-Kurven gibt die Amplituden bei 8 Hz (f_0), 16 Hz ($2f_0$) und 32 Hz ($4f_0$) wieder. Im Fourier-Spektrum ist die Frequenz 16 Hz mit einem Pfeil gekennzeichnet. Diese Auswertung wurde für jede Versuchsperson und beide Augen durchgeführt. Anhand dieser Daten wurde die Statistik erhoben.

Deconvolution-Messungen:

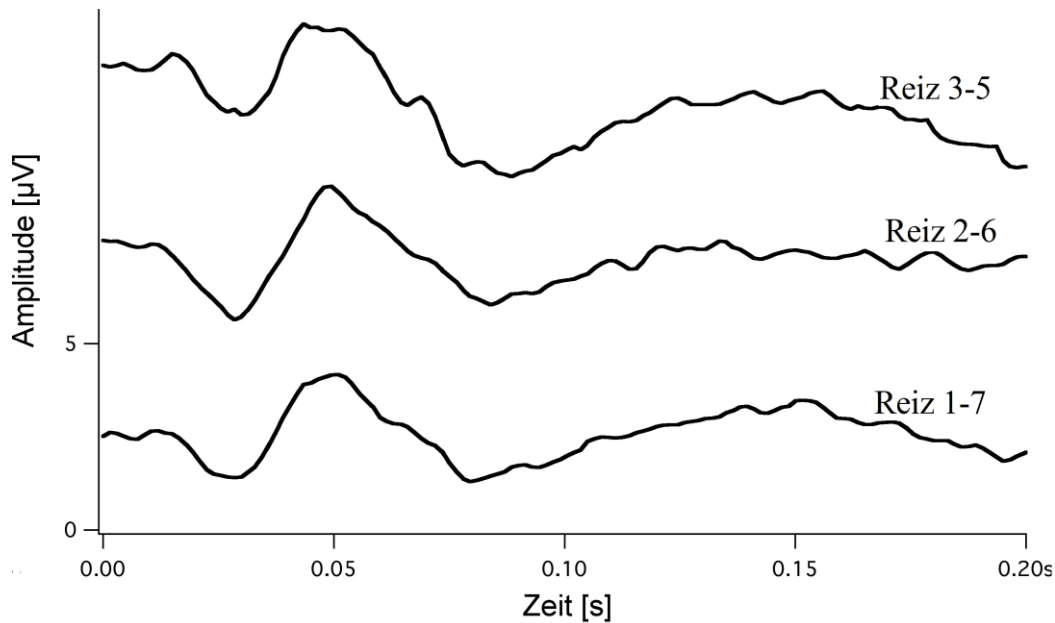


Abbildung 16: Deconvolution-Messungen: Reizantworten der Versuchsperson 15 des Hauptexperiments: Reiz 1-7, 2-6 und 3-5; Messungen des rechten Auges bei der Karogröße 16°. Transiente Reizantwortkurven sind zu erkennen.

m-Sequenz-Messungen:

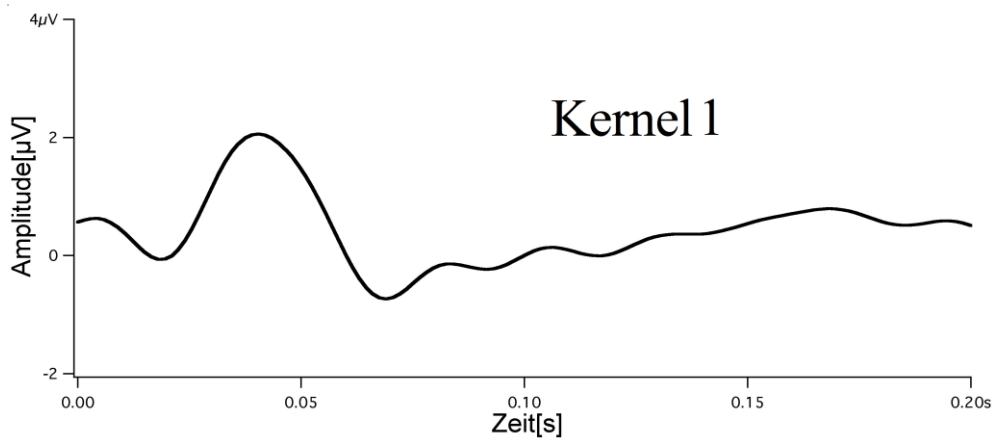


Abbildung 17: m-Sequenz-Messungen: Reizantwort des Kernel 1 der Versuchsperson 5 des Hauptexperiments: Messung des linken Auges bei der Karogröße 16°. Der Kernel 1 stellt das Mittel aller Potentialantworten zum Messzeitpunkt t_0 , bei denen ein Stimulus stattfand, dar. Der Graph zeigt eine klassische Muster-ERG-Antwort.

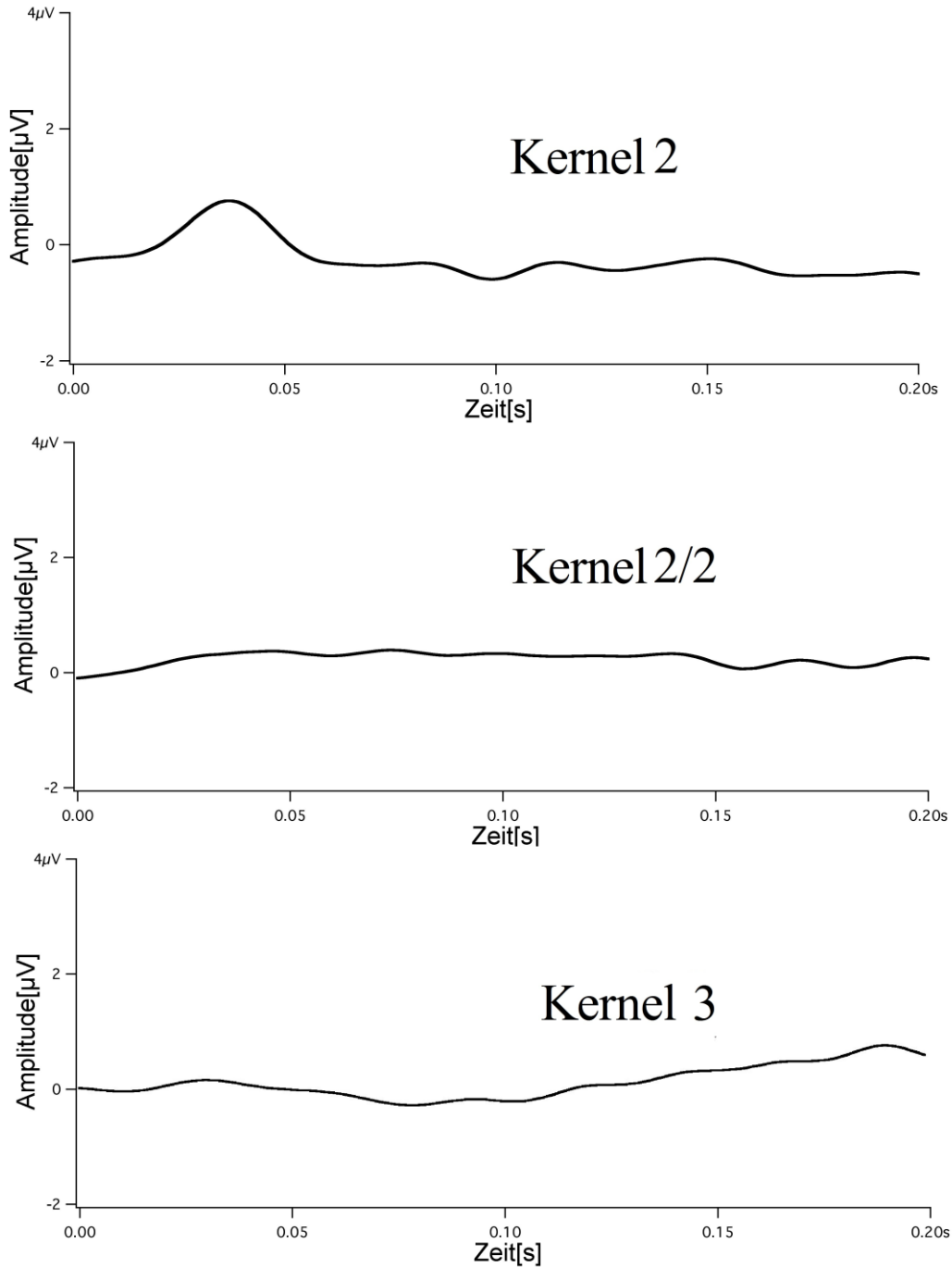


Abbildung 18: m-Sequenz-Messungen: Reizantwort des Kernel 2, des second slice des Kernel 2 und des Kernel 3 der Versuchsperson 5 des Hauptexperiments; Messungen des linken Auges bei der Karogröße 16°. Nur der Kernel 2 zeigte einen deutlich erkennbaren P50-Wert.

Die weitere Analyse der Ergebnisse erfolgte anhand der Mittelwertdaten aller 7 Versuchspersonen des Vorversuchs und aller 15 Versuchspersonen des Hauptversuchs unter Berücksichtigung der individuellen Ergebnisse.

3.2 Auswertung des Vorversuchs

3.2.1 Ergebnisse der *Standard-Muster-ERG-Messungen*

Der *transienten Reiz* der *Standard-Muster-ERG-Messungen* ergab bei allen Probanden ein Muster-ERG mit typischem Verlauf. Die P50-Amplituden lagen bei etwa $4,5 \mu\text{V} \pm 1,5 \mu\text{V}$ (Mittelwert \pm SD; n=7) (siehe Tabelle 3) und die P50-Latenzzeiten bei etwa 50 ms gemittelt über alle Probanden. Die *Steady-4-Reize* erzeugten mit etwa $2 \mu\text{V} \pm 0,7 \mu\text{V}$ (Mittelwert \pm SD; n=7) eine höhere Amplitude als die *Steady-2-Reize* mit nur etwa $0,5 \mu\text{V} \pm 0,3 \mu\text{V}$ (Mittelwert \pm SD; n=7) (siehe Tabelle 3).

3.2.2 Ergebnisse der *Deconvolution-Messungen*

| Auge | Wert | trans. Reiz | Steady-4-Reiz | Steady-2-Reiz | Reiz 1-3 | Reiz 2-6 | Reiz 3-5 | Reiz 1-3 |
|--------|------------|-------------|---------------|---------------|------------|------------|------------|------------|
| rechts | Mittelwert | 4,57 | 2,07 | 0,47 | 2,64 | 3,23 | 3,57 | 2,12 |
| | SD | $\pm 1,44$ | $\pm 0,63$ | $\pm 0,29$ | $\pm 0,87$ | $\pm 1,19$ | $\pm 1,36$ | $\pm 0,67$ |
| | SEM | $\pm 0,54$ | $\pm 0,24$ | $\pm 0,11$ | $\pm 0,33$ | $\pm 0,45$ | $\pm 0,51$ | $\pm 0,25$ |
| links | Mittelwert | 4,39 | 2,01 | 0,49 | 3,00 | 3,75 | 3,33 | 2,37 |
| | SD | $\pm 1,6$ | $\pm 0,75$ | $\pm 0,32$ | $\pm 1,1$ | $\pm 1,32$ | $\pm 1,3$ | $\pm 0,67$ |
| | SEM | $\pm 0,61$ | $\pm 0,28$ | $\pm 0,12$ | $\pm 0,42$ | $\pm 0,5$ | $\pm 0,49$ | $\pm 0,25$ |

Tabelle 3: P50-Amplituden der Standard-PERG- und Deconvolution-Reize in μV ; Mittelwerte aller 7 Probanden mit Standardabweichung SD und Standardfehler SEM. Die Amplitudenwerte der 4 Deconvolution-Reize waren unterschiedlich.

Die **P50-Amplituden** aller Reizantworten der *Deconvolution-Messungen* sind in Tabelle 3 dargestellt. Die 4 Amplituden unterschieden sich laut ANOVA signifikant ($p=0,023$). In Post-Hoc-Tests, die nach Bonferroni-Holm korrigiert wurden, zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen *Reiz 2-6* und *Reiz 3-5* ($p>0,04$). Die ANOVA ergab außerdem keine signifikanten Abweichungen des rechten vom linken Auge ($p=0,49$).

Die entfalteten transienten Antworten hatten geringere P50-Amplituden als die gemessenen transienten Antworten der *Standard-PERG-Messungen*. Die P50-Amplitude des *Reiz 3-5* kam dem P50-Wert des *transienten Reizes* am nächsten.

Mit 56 ms war die Latenzzeit des *Reiz 1-3* am längsten. Gegenüber dem *transienten Reiz* leicht verlängerte Latenzzeiten mit etwa 53-54 ms wiesen *Reiz 2-6* und *3-5* auf.

Da in Haupt- und Vorexperiment 3 gleiche Reizbedingungen dargeboten wurden (*Reiz 1-7*, *Reiz 2-6* und *Reiz 3-5*), wurden die Ergebnisse des Vorexperiments bei der Auswertung des Hauptexperiments als Hintergrundwissen und Vergleichsmöglichkeit genutzt. Die Zuverlässigkeit der Messergebnisse für die Karogröße $0,8^\circ$ und die Schwankungen unter den Probanden konnten durch den Vergleich der Amplituden- und Latenzwerte beider Experimente eingeordnet werden. Die Amplituden der 3 Probanden, die an beiden Experimenten teilnahmen, ergaben Schwankungen von etwa $\pm 1 \mu\text{V}$ beim Vergleich beider Experimente.

Um zu beurteilen, ob Potentialüberlagerungen und Antwortkomponenten vorheriger Stimuli nach der Entfaltung der Reizantworten mittels *Deconvolution* nicht mehr vorhanden sind, wurden die Antwortkurven aller Probanden und die Mittelwertgraphen analysiert. Die Reizantwortgraphen des Vor- und Hauptexperiments waren sehr ähnlich. Die Reizantwortgraphen des *Reiz 1-7* zeigten eine klassische transiente Muster-ERG-Antwort während der ersten 100 ms. Nach dem N95 erschienen jedoch konstant kleinere Amplitudenausschläge, die untypisch für eine transiente Antwort sind. Dies zeigt Abbildung 19, in der die Reizantwort des *Reiz 1-7* über 1,0 s dargestellt ist.

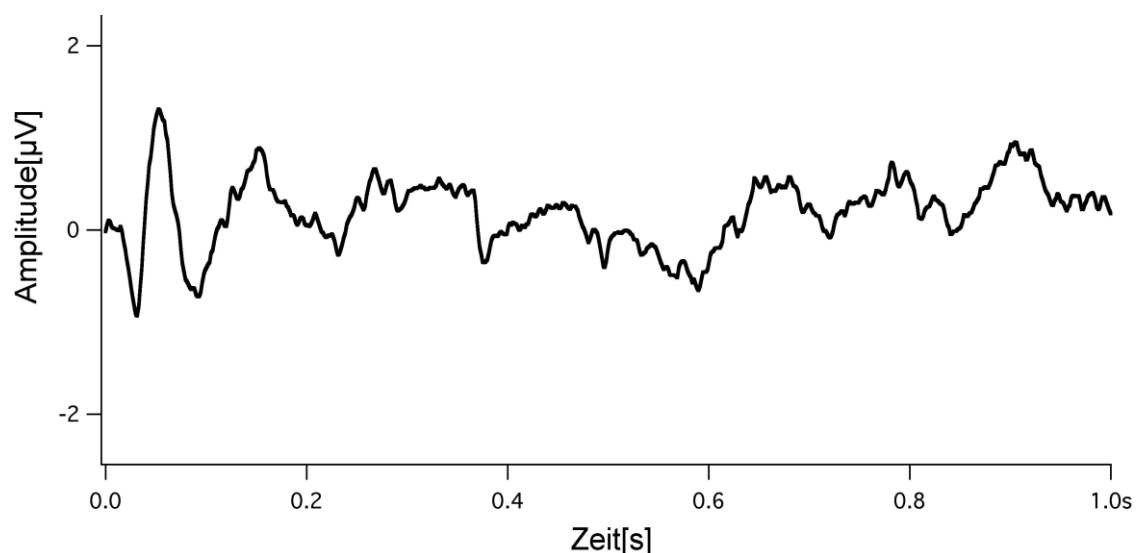


Abbildung 19: Mittelwertgraph des *Reiz 1-7* aller 7 Probanden des Vorexperiments für das rechte Auge; Karogröße $0,8^\circ$. „Nachschwingende Potentialantworten“ nach 100 ms fallen auf.

Bei der Analyse der Antwort des **Reiz 2-6** waren Muster-ERG-Antworten mit klar definierten Kurvencharakteristika zu erkennen, was der Beispielgraph des **Reiz 2-6** der Versuchsperson 15 des Hauptexperiments in Abbildung 16 verdeutlicht.

Die Graphen des **Reiz 3-5** zeigten ebenfalls eine klassische transiente Muster-ERG-Antwort (siehe Abbildung 16).

Die Reizantworten des **Reiz 1-3** mit der mittleren Frequenz 33,3 rps unterschieden sich deutlich von den Reizantworten der anderen *Deconvolution-Messungen*. Sie zeigten keine Ähnlichkeit mit weder einer transienten noch einer klassischen Steady-State-Antwort (siehe Abbildung 20). Die Kurvenform zeigte ein extrem negatives N35-Tal, dafür ein kaum ausgeprägtes N95-Tal. Die Amplitude des N95 war folglich stark verringert. Eine klassische transiente Antwort war bei dieser Reizbedingung nicht zu finden, jedoch erschienen im Verlauf der Reizantwort viele „nachschiebende Potentialantworten“.

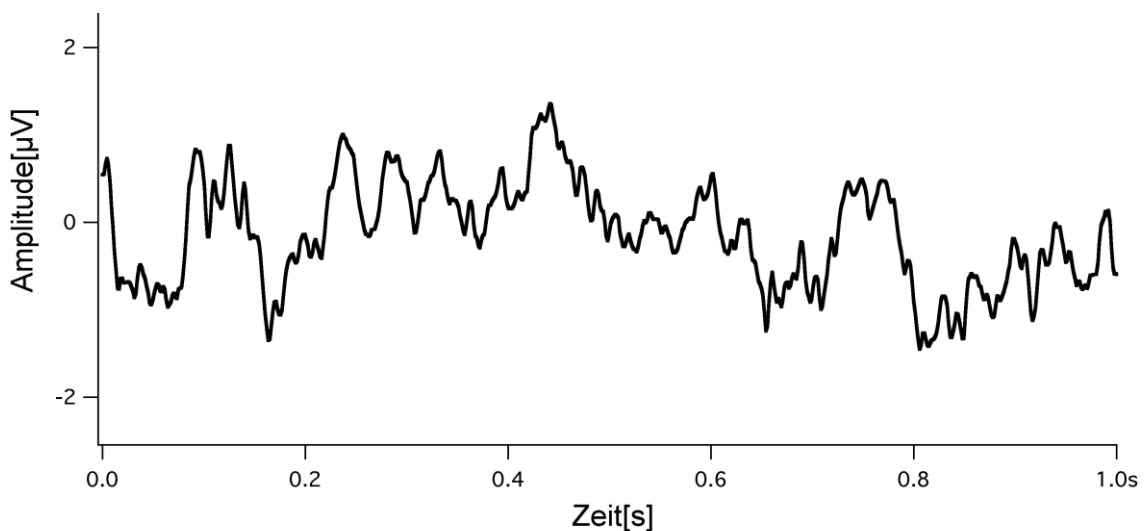


Abbildung 20: Mittelwertgraph des **Reiz 1-3** aller 7 Probanden des Vorexperiments für das rechte Auge; Karogröße 0,8°. Ein extrem negatives N35-Tal ist zu erkennen.

Nach dem Vorexperiment schien eine Frequenz von **16,6 rps** klassische PERG-Kurvenformen mit eindeutigen P50- und N95-Komponenten zu ergeben. Da die Reizbedingungen mit einer mittleren Frequenz von 33,3 rps (*Steady-2-Reiz* und *Reiz 1-3*) keine klassische transiente Antwort erzeugten und die Amplitudenwerte sehr gering waren, wurde im Hauptexperiment kein Reiz dieser Frequenz mehr verwendet.

3.3 Auswertung des Hauptversuchs

3.3.1 Ergebnisse der *Standard-Muster-ERG-Messungen*

Die Antwortamplitude des *transienten Reizes* betrug für die Messungen mit $0,8^\circ$ Karogröße etwa $4,5 \mu\text{V} \pm 1,5 \mu\text{V}$ (Mittelwert \pm SD; $n=15$) (siehe Tabelle 4 und Abbildung 21). Die *Steady-4-Messung* ergab eine Amplitude von etwa $2,1 \mu\text{V} \pm 0,8 \mu\text{V}$ (Mittelwert \pm SD; $n=15$) (siehe Tabelle 4 und Abbildung 23 a und b).

Dieser Teil des Hauptversuchs ergab, ausgehend von den Mittelwertdaten aller Probanden, ähnliche Ergebnisse wie der Vorversuch (vergleiche Tabelle 3).

Die Reize, die mit 16° Karogröße dargeboten wurden, erzeugten kleinere Amplituden als die Reize mit $0,8^\circ$ Karogröße: die *Steady-4-Messung* ergab eine Amplitude von etwa $1,6 \mu\text{V} \pm 0,5 \mu\text{V}$ (Mittelwert \pm SD; $n=15$), die Messung des *transienten Reizes* eine Amplitude von etwa $4,2 \mu\text{V} \pm 1,2 \mu\text{V}$ (Mittelwert \pm SD; $n=15$) (siehe Tabelle 4 und Abbildung 21).

Der transiente P50-Peak erschien nach etwa 48 ms bei $0,8^\circ$ Karogröße und etwas früher, nach etwa 44-47 ms, bei Messungen der Karogröße 16° (siehe Tabelle 5).

3.3.2 Ergebnisse der *Deconvolution-Messungen*

Amplitude und Latenz des P50-Peaks

| Karogröße | Auge | | transienter Reiz | Steady-4-Reiz | Reiz 1-7 | Reiz 2-6 | Reiz 3-5 |
|-----------|--------|------------|------------------|---------------|----------|----------|----------|
| 16° | rechts | Mittelwert | 4,1387 | 1,5893 | 3,3927 | 3,5765 | 3,8043 |
| | | SD | ±1,2563 | ±0,4272 | ±0,8142 | ±1,0864 | ±1,0346 |
| | | SEM | ±0,3358 | ±0,1142 | ±0,2176 | ±0,2904 | ±0,2776 |
| | links | Mittelwert | 4,3147 | 1,6893 | 3,3289 | 3,7677 | 4,0721 |
| | | SD | ±1,1761 | ±0,4861 | ±0,771 | ±1,026 | ±1,4214 |
| | | SEM | ±0,3037 | ±0,1255 | ±0,1991 | ±0,2648 | ±0,367 |
| 0,8° | rechts | Mittelwert | 4,5640 | 1,9740 | 3,1945 | 3,7604 | 3,6706 |
| | | SD | ±1,4746 | ±0,6309 | ±0,8116 | ±1,1542 | ±0,9088 |
| | | SEM | ±0,3807 | ±0,1629 | ±0,2096 | ±0,298 | ±0,2347 |
| | links | Mittelwert | 4,4987 | 2,1293 | 3,1118 | 3,7604 | 3,8474 |
| | | SD | ±1,5843 | ±0,8696 | ±0,9199 | ±1,2884 | ±1,055 |
| | | SEM | ±0,4901 | ±0,2245 | ±0,2375 | ±0,3327 | ±0,2724 |

Tabelle 4: P50-Amplituden der *Deconvolution-Messungen*, des transienten Reizes und des Steady-4-Reizes in μV ; Mittelwerte aller 15 Probanden mit Standardabweichung SD und Standardfehler SEM. Die Amplitude des Reiz 3-5 war der Amplitude des transienten Reizes am ähnlichsten. Die anderen *Deconvolution-Reize* erzeugten geringere Antwortamplituden.

Die Messungen mit Karogröße 16° ergaben ähnliche Amplituden wie die Messungen mit 0,8° Karogröße, was Tabelle 4 zu entnehmen ist. Der *Reiz 3-5* erzeugte die größte Antwortamplitude. In der ANOVA der *Deconvolution-Reize* unterschieden sich die 3 *Deconvolution-Reizbedingungen* signifikant ($p \leq 0,005$). In daraufhin durchgeführten Post-Hoc-Tests waren *Reiz 2-6* und *Reiz 3-5* bei beiden Karogrößen nicht signifikant unterschiedlich nach Bonferroni-Holm-Korrektur ($p > 0,16$). Die Post-Hoc-Tests zeigten jedoch signifikante Unterschiede zwischen *Reiz 1-7* und *Reiz 3-5* ($p < 0,015$).

Eine ANOVA zeigte keine signifikanten Abweichungen zwischen dem rechten und linken Auge ($p \geq 0,59$) bei den *Standard-* und *Deconvolution-Messungen*.

Auch bei den *Deconvolution-Messungen* wurden im Hauptversuch im Vergleich zum Vorversuch größere Amplituden erzielt. Über beide Augen gemittelt sind die Amplituden der 3 Reizbedingungen um etwa 0,3 μV größer als beim Vorversuch (siehe Tabelle 4). Dies mag daran liegen, dass nur 3 Personen an beiden Versuchen teilnahmen und spiegelt die individuellen Messergebnisse der einzelnen Probanden wider.

| Karogröße | Auge | | transienter Reiz | Reiz 1-7 | Reiz 2-6 | Reiz 3-5 |
|-----------|--------|------------|------------------|----------|----------|----------|
| 16° | rechts | Mittelwert | 47,25 | 45,03 | 45,03 | 44,93 |
| | | SD | ±2,24 | ±2,16 | ±2,51 | ±3,07 |
| | | SEM | ±0,57 | ±0,56 | ±0,65 | ±0,79 |
| | links | Mittelwert | 43,6 | 45,23 | 45,73 | 45,33 |
| | | SD | ±2,29 | ±3,05 | ±3,05 | ±3,06 |
| | | SEM | ±0,59 | ±0,79 | ±0,79 | ±0,79 |
| 0,8° | rechts | Mittelwert | 48,4 | 52,54 | 54,64 | 52,94 |
| | | SD | ±3,07 | ±3,72 | ±3,14 | ±4,6 |
| | | SEM | ±0,79 | ±0,96 | ±0,81 | ±1,19 |
| | links | Mittelwert | 48,4 | 52,64 | 54,94 | 53,34 |
| | | SD | ±2,92 | ±3,86 | ±3,46 | ±3,91 |
| | | SEM | ±0,76 | ±1 | ±0,89 | ±1,01 |

Tabelle 5: P50-Latenzzeiten des transienten Reizes und der Deconvolution-Reize in ms; Mittelwerte der 15 Probanden mit Standardabweichung SD und Standardfehler SEM. Der P50-Peak erschien bei Messungen mit der Karogröße 16° früher als bei der kleineren Karogröße.

Die Antwort auf das invertierende Muster mit 0,8° Karogröße erschien mit einer Latenzzeit von etwa 53 ms bei *Reiz 1-7* und etwas später bei den anderen beiden Reizbedingungen, was Tabelle 5 zu entnehmen ist. Bei Karogröße 16° erschienen die Reizantworten früher als bei 0,8° (siehe Tabelle 5).

Auswertung der entfalteten transienten Kurvenformen

Die Analyse der entfalteten Kurvenformen erbrachte ähnliche Ergebnisse wie beim Vorexperiment. Der Graph des *Reiz 3-5* war bei beiden Karogrößen dem klassischen Muster-ERG und der Antwort auf den *transienten Reiz* im Bezug auf Kurvenform und -charakteristika am ähnlichsten (siehe Abbildung 21). Im Vergleich mit den transienten Antworten fällt das größere N35-Tal und das kleinere N95-Tal der Deconvolution-Reizantworten auf.

Die Antwort des *Reiz 1-7* war, wie beim Vorexperiment, nicht frei von Potentialausschlägen nach dem N95, die sich nicht als Hintergrundrauschen erklären lassen (siehe Abbildung 19).

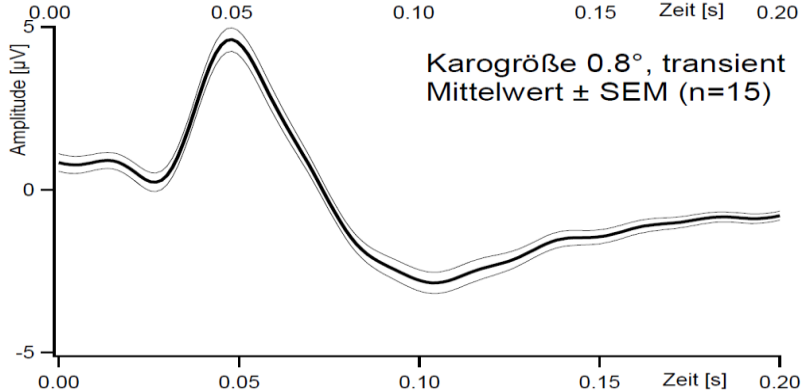
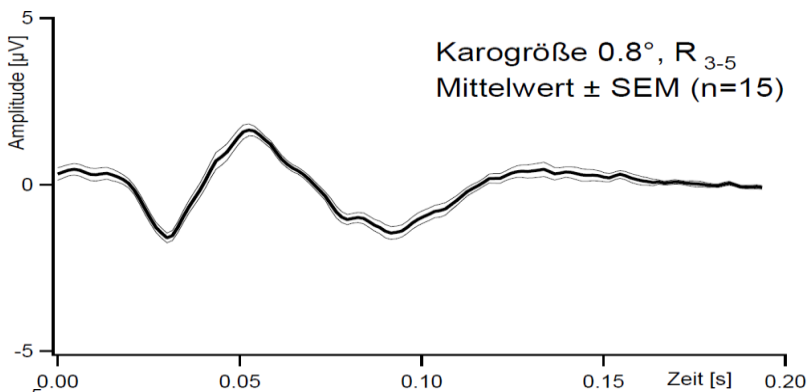
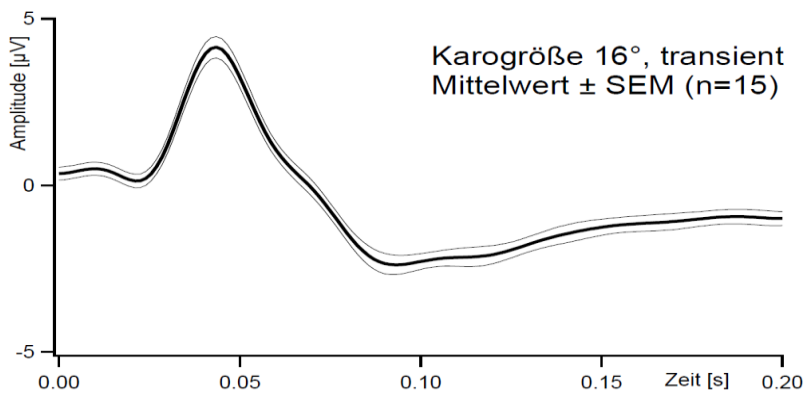
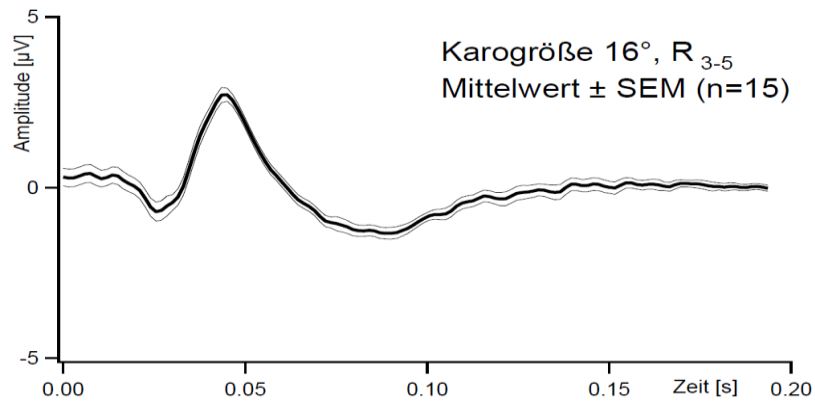


Abbildung 21: Mittelwertgraphen des Reiz 3-5 aller 15 Probanden im Vergleich mit dem Mittelwertgraphen des transienten Reizes der Standard-PERG-Messung (jeweils darunter). Messungen des rechten Auges mit SEM für beide Karogrößen 16° und 0,8°. Die Ähnlichkeiten der Deconvolution-Reizantworten mit den transienten Reizantworten sind zu erkennen.

Verhältnis N95/P50

Die transienten Antworten der *Standard-PERG-Messungen* waren geprägt durch einen deutlichen N95-Wert (siehe Abbildung 21). Das zeigte sich in einem N95/P50-Verhältnis von $1,64 \pm 0,19$ und $1,7 \pm 0,27$ (Mittelwert des linken und rechten Auges \pm SD; n=15) bei 16° Karogröße und $1,8 \pm 0,29$ und $1,76 \pm 0,42$ (Mittelwert des linken und rechten Auges \pm SD; n=15) bei $0,8^\circ$ Karogröße (siehe Abbildung 22).

Bei allen *Deconvolution-Messungen* mit 16° großen Karos war der **N95-Amplitudenwert** größer als der P50. Das Verhältnis N95/P50 betrug bei *Reiz 3-5* beispielsweise $1,29 \pm 0,35$ (Mittelwert \pm SD; n=15). Dagegen überwog bei den Messungen mit $0,8^\circ$ Karogröße oft der **P50-Wert**. Dies wurde in einem N95/P50-Verhältnis deutlich, das häufig <1 war (siehe Abbildung 22). Die Ursache dafür scheinen geringere N95-Amplituden bei kleiner Karogröße zu sein, was auch in Abbildung 21 deutlich wird.

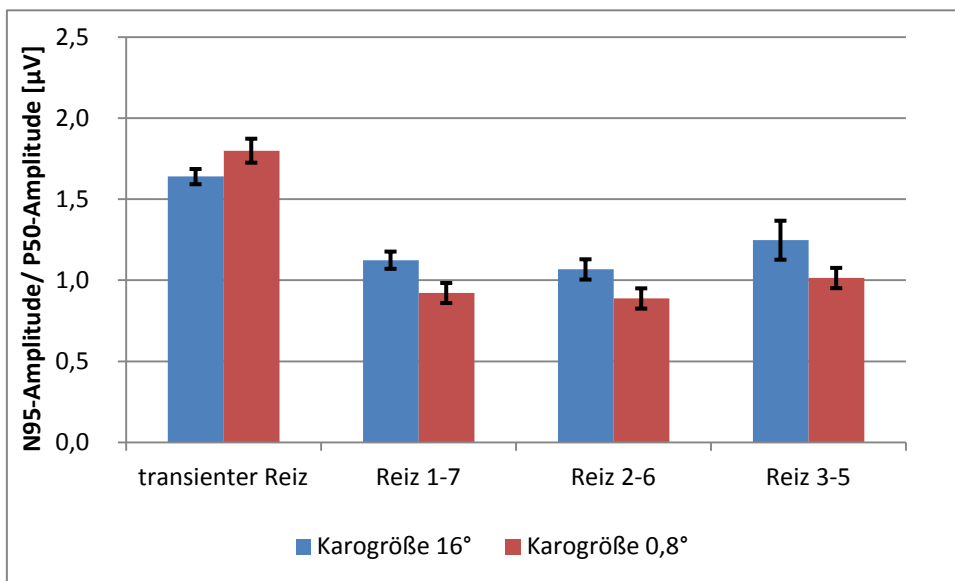


Abbildung 22: Verhältnis N95-Amplitude/ P50-Amplitude des transienten Reizes und der 3 Deconvolution-Reize mit Standardfehler SEM für das linke Auge; Amplituden in μ V. Das Verhältnis N95/P50 der Deconvolution-Reize war deutlich geringer als das Verhältnis des transienten Reizes.

Karogrößenspezifität des P50-Werts

Anders als bei den *Standard-PERG-Messungen* ergaben die *Deconvolution-Messungen* mit 16° Karogröße größere **P50-Amplituden** als die Messungen mit 0,8° großen Karos. Die P50-Werte der *Deconvolution-Messungen* wiesen in der ANOVA keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf die Karogröße auf ($p > 0,2$).

Bei den *Deconvolution-Messungen* mit 16° Karogröße erschien der **P50-Peak** signifikant früher als bei denen mit 0,8° großen Karos (ANOVA: $p < 0,00001$).

Steady-State-Transformation der *Deconvolution-Messungen*

Die durch *Deconvolution* entfalteten Antworten wurden auf 2 unterschiedliche Weisen in Steady-State-Antworten umgewandelt: einmal wurden nur die ersten 16 Bilder, einmal alle 96 Bilder eines *Durchlaufs* in die Steady-State-Transformation einbezogen (siehe Kapitel 2.6.3). Der Grund für die Auswertung mit nur 16 Bildern ist die Annahme, dass die bei den transienten Reizantworten nach 100 ms auftretenden „nachschießenden Potentiale“ bei dieser Auswertung nicht einbezogen werden.

Die synthetisierten Steady-State-Graphen glichen klassischen Steady-State-Antworten (siehe Abbildung 23a und b). Sowohl bei den synthetisierten als auch bei den gemessenen Steady-State-Antworten der *Standard-PERG-Messungen* zeigten sich Frequenzanteile, die von den sinusförmigen Hauptamplituden bei 16 Hz abwichen. Diese „Oberwellen“ sind auch in den Fourier-Spektren in den Abbildungen 23a und b rechts zu erkennen. Die Fourierkomponente der Hauptamplitude ist im Spektrum gekennzeichnet und der Amplitudenwert ist angegeben.

Karogröße 16°

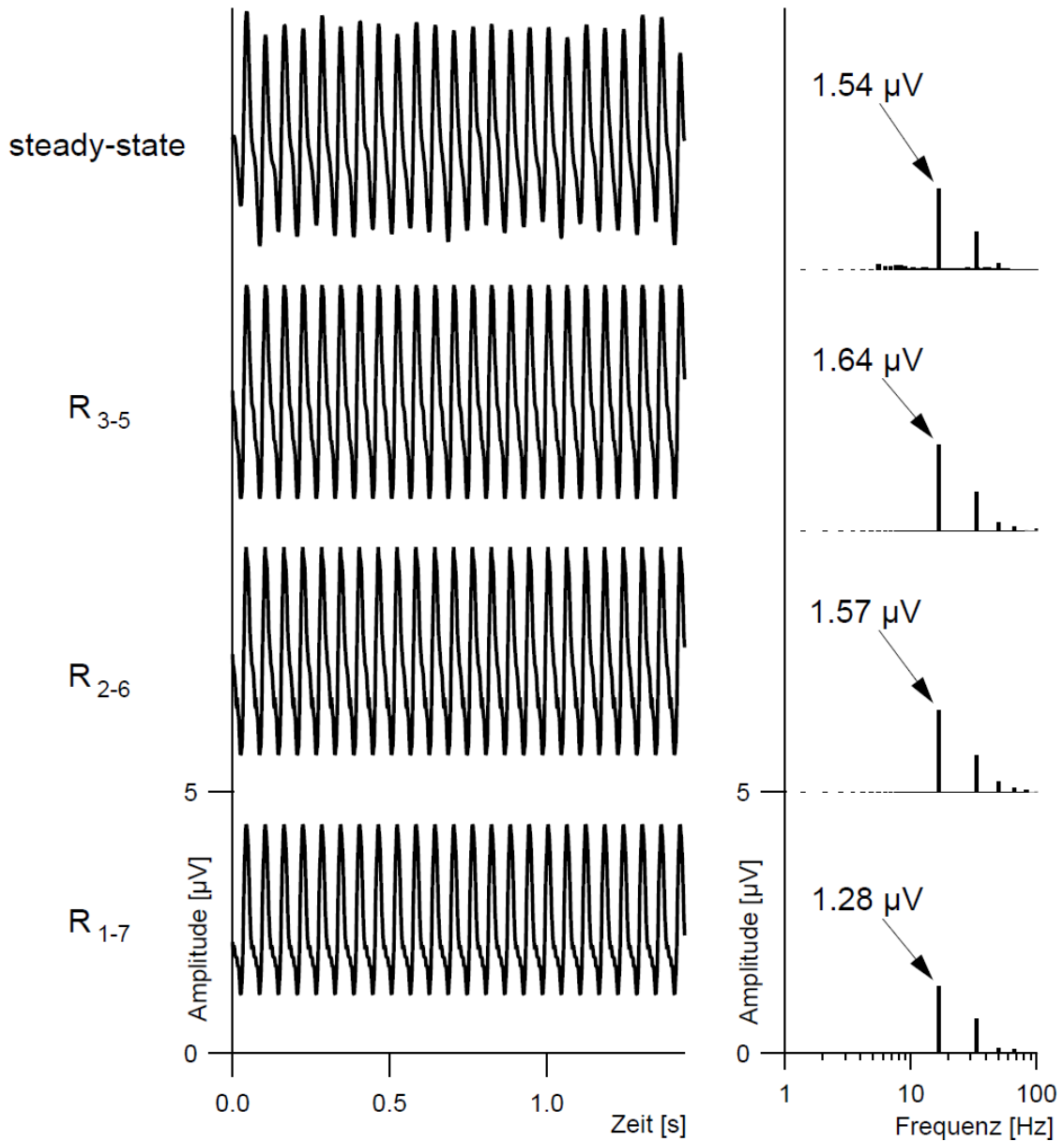


Abbildung 23a: Mittelwertgraphen der gemessenen Steady-State-Antworten der Standard-PERG-Messung und der synthetisierten Steady-State-Antworten des Reiz 1-7, 2-6 und 3-5 (Transformation mit 16 Bildern); Messungen des rechten Auges für die Karogröße 16°. Rechts davon das jeweilige Fourier-Spektrum des Mittelwertgraphen. Die Hauptamplitude bei 16 Hz ist im Spektrum gekennzeichnet. Frequenzen, die von der Sinusschwingung der Hauptamplitude abweichen, sind im Graphen und im Fourier-Spektrum zu erkennen. Die große Ähnlichkeit der gemessenen und synthetisierten Steady-State-Antworten wird deutlich.

Karogröße 0.8°

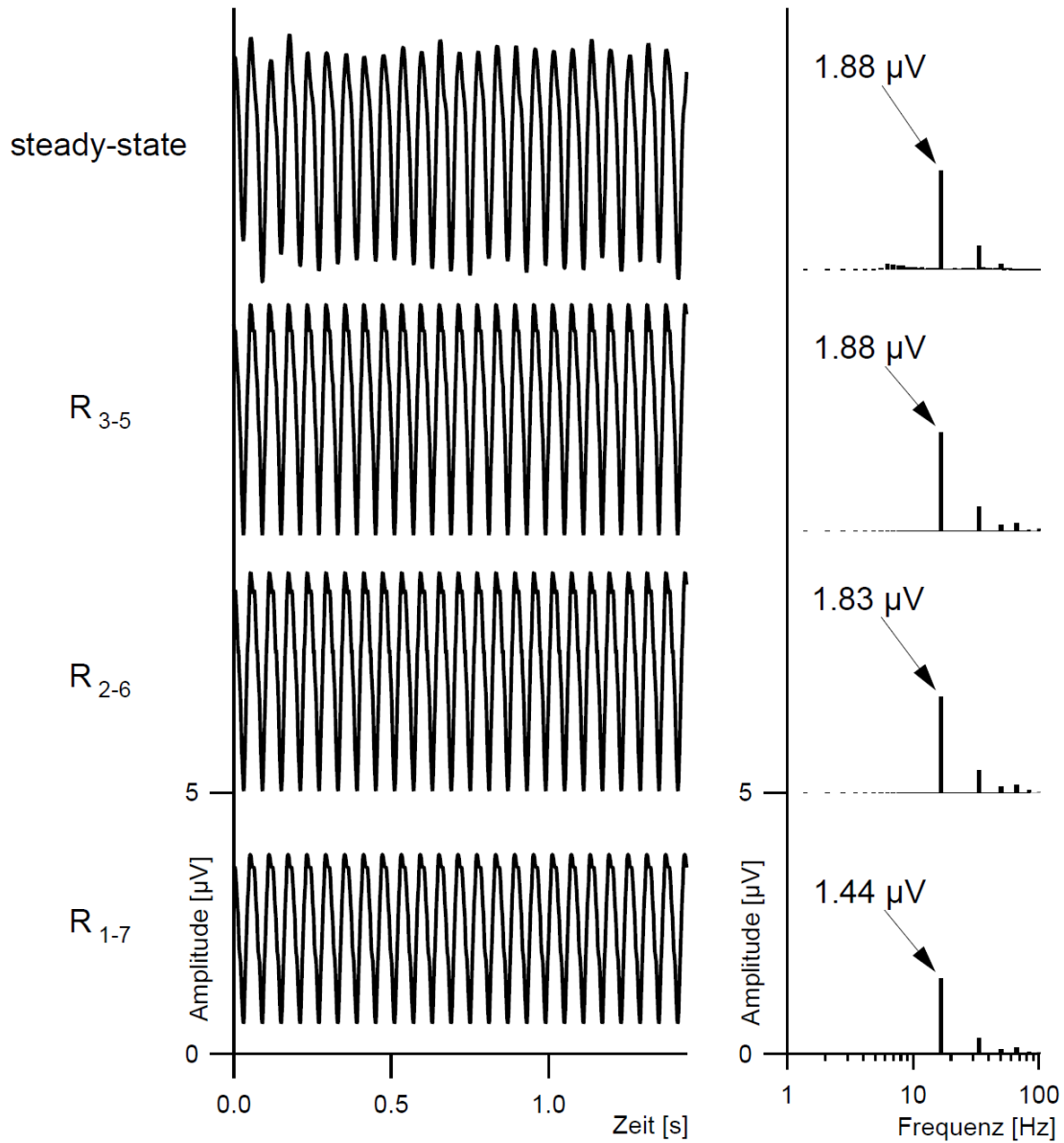


Abbildung 23b: Mittelwertgraphen der gemessenen Steady-State-Antworten der Standard-PERG-Messung und der synthetisierten Steady-State-Antworten des Reiz 1-7, 2-6 und 3-5 (Transformation mit 16 Bildern); Messungen des rechten Auges für die Karogröße 0,8°. Rechts davon das jeweilige Fourier-Spektrum des Mittelwertgraphen. Die Hauptamplitude bei 16 Hz ist im Spektrum gekennzeichnet. Frequenzen, die von der Sinusschwingung der Hauptamplitude abweichen, sind im Graphen und im Fourier-Spektrum zu erkennen. Die große Ähnlichkeit der gemessenen und synthetisierten Steady-State-Antworten wird deutlich.

Bei beiden Transformationen (16 und 96 Bilder) ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den 3 transformierten Steady-State-Antworten (ANOVA: $p < 0,025$). Nach Bonferroni-Holm-Korrektur der Post-Hoc-Tests waren die Abweichungen zwischen *Reiz 2-6* und *Reiz 3-5* jedoch nicht signifikant ($p > 0,016$). Auch *Reiz 1-7* wurde gegenüber *Reiz 2-6* und *Reiz 3-5* mit Post-Hoc-Tests getestet. Die Tests ergaben jedoch signifikante Unterschiede zwischen diesen Reizbedingungen ($p < 0,004$).

Die gemessenen Steady-4-Antworten wurden den synthetisch erzeugten Steady-State-Antworten in Post-Hoc-Tests mit Bonferroni-Holm-Korrektur gegenübergestellt. Bei beiden Transformationen (16 und 96 Bilder) wich nur der **Reiz 1-7** bei beiden Karogrößen und Augen signifikant von den analogen *Steady-4-Messungen* ab ($p \leq 0,005$ bei 16° Karogröße und $p < 0,00008$ bei $0,8^\circ$ Karogröße). *Reiz 2-6* und *3-5* zeigten in den Post-Hoc-Tests keine signifikanten Abweichungen von den gemessenen Steady-4-Antworten ($p \geq 0,034$). Abbildung 24 veranschaulicht den Vergleich der aus 96 Bildern synthetisierten Steady-State-Antworten mit den Steady-4-Reizantworten. Auffallend ist die kleine Amplitude des *Reiz 1-7*, die deutlich geringer ausfiel als die gemessene Steady-4-Antwortamplitude und die Amplituden des *Reiz 2-6* und des *Reiz 3-5*. Die Antworten des *Reiz 3-5* waren dagegen größer als die Steady-4-Antworten.

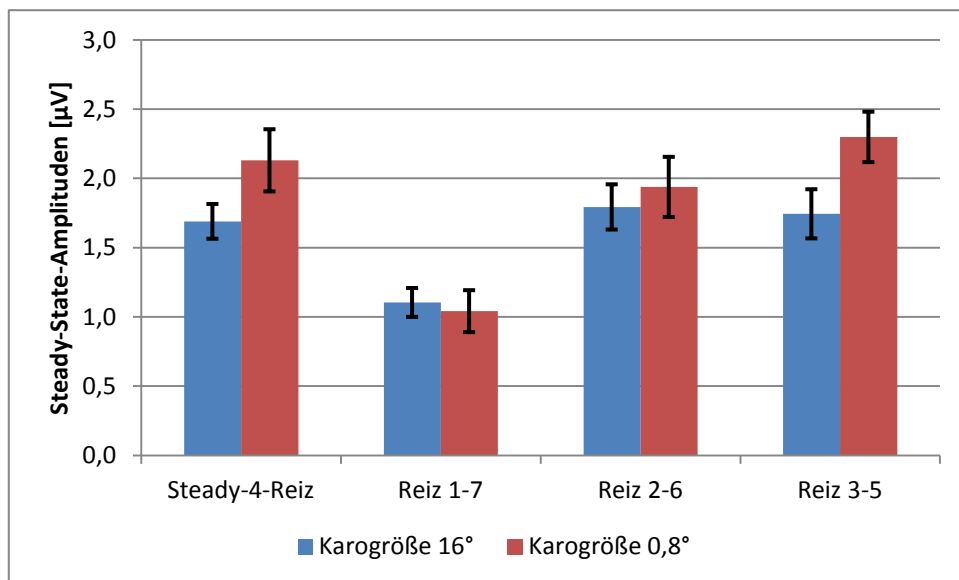


Abbildung 24: Steady-4-Reizantwort und die aus 96 Bildern synthetisierte Steady-State-Antwort der Deconvolution-Messungen mit Standardfehler (SEM); Messungen des linken Auges. Reiz 2-6 und 3-5 ergaben ähnliche Steady-State-Amplituden wie die analogen Steady-4-Antworten.

3.3.3 Ergebnisse der *m*-Sequenz-Messungen

Auswertung der transienten Kurvenformen, P50-Amplituden und –Latenzen

| Karo | Auge | | Kernel 1 | Kernel 2 | Kernel 2/2 | Kernel 3 | Summenk. | Differenzk. |
|------|--------|------------|----------|----------|------------|----------|----------|-------------|
| 16° | rechts | Mittelwert | 3,4049 | 1,1417 | 0,2893 | 0,2306 | 4,2743 | 2,6909 |
| | | SD | ±1,1212 | ±0,2747 | ±0,1697 | ±0,0946 | ±1,2317 | ±1,0335 |
| | | SEM | ±0,2895 | ±0,709 | ±0,4380 | ±0,0244 | ±0,318 | ±0,2668 |
| | links | Mittelwert | 3,3378 | 1,1304 | 0,2567 | 0,2549 | 4,1934 | 2,7150 |
| | | SD | ±0,9609 | ±0,5346 | ±0,1428 | ±0,1286 | ±1,1019 | ±1,0435 |
| | | SEM | ±0,2481 | ±0,1380 | ±0,0369 | ±0,03321 | ±0,2845 | ±0,2694 |
| 0,8° | rechts | Mittelwert | 3,5994 | 1,3541 | 0,2263 | 0,4190 | 4,1528 | 4,0421 |
| | | SD | ±1,1828 | ±0,3263 | ±0,0959 | ±0,1963 | ±1,2142 | ±1,4281 |
| | | SEM | ±0,3054 | ±0,0842 | ±0,0247 | ±0,0507 | ±0,3135 | ±0,3687 |
| | links | Mittelwert | 3,7407 | 1,4924 | 0,2426 | 0,4654 | 4,4654 | 4,3937 |
| | | SD | ±1,2941 | ±0,6032 | ±0,1307 | ±0,1831 | ±1,3967 | ±1,6470 |
| | | SEM | ±0,3341 | ±0,1557 | ±0,3376 | ±0,0473 | ±0,3606 | ±0,4253 |

Tabelle 6: P50-Amplituden der *m*-Sequenz-Messungen in μV ; Mittelwerte aller 15 Probanden mit Standardabweichung SD und Standardfehler SEM. Der Kernel 1 sowie der Summen- und Differenzkernel zeigten deutliche P50-Amplituden.

Die P50-Werte aller *Kernels* sind in Tabelle 6 dargestellt. Laut ANOVA wichen die P50-Amplituden der *Kernels* signifikant voneinander ab ($p < 10^{-38}$). Da der *Kernel 2* einen klaren P50-Wert zeigte (siehe Abbildung 18), wichen die Amplituden des *Summen-* und *Differenzkernels* in Post-Hoc-Tests signifikant von der Amplitude des *Kernel 1* ab ($p < 0,007$).

Zudem ergaben der *Kernel 1*, der *Summen-* und der *Differenzkernel* klassische Muster-ERG-Kurvenformen mit eindeutigen, klar definierbaren P50-Werten (siehe Abbildung 25-27). In Abbildung 18 war der deutliche P50-Wert des *Kernel 2* zu erkennen. Der *Kernel 3* und der *second slice* des *Kernel 2* zeigten kaum abschätzbare Kurvencharakteristika und niedrige P50-Amplituden (siehe Abbildung 18). Die niedrigen, unklaren P50-Amplituden dieser *Kernels* deuteten darauf hin, dass diese *Kernels* wohl nur sehr geringen Einfluss auf die Summenantwort hatten. Beide *Kernels* wurden nicht weiter analysiert.

Bei Betrachtung der Kurvenform des *Kernel 1* fiel auf, dass die N95-Amplitude bei der kleineren Karogröße geringer war als der P50-Wert (siehe Abbildung 25).

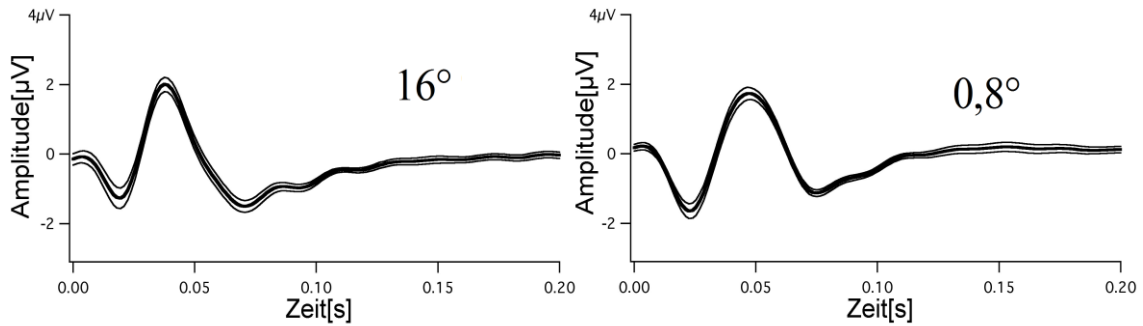


Abbildung 25: Mittelwertgraphen des Kernel 1 aller 15 Probanden. Links: Karogröße 16°, rechts: Karogröße 0,8°; Messungen des rechten Auges mit Standardfehler SEM. Der Kernel 1 zeigt eine PERG-Antwort mit deutlichen transienten Kurvencharakteristika.

Der *Summenkernel* gab nur Antworten auf Reizsituationen ohne Musterwechsel direkt vor t_0 wieder. Er zeigte den Kurvenverlauf eines klassischen transienten Muster-ERGs mit einem deutlichen N95-Tal (siehe Abbildung 26).

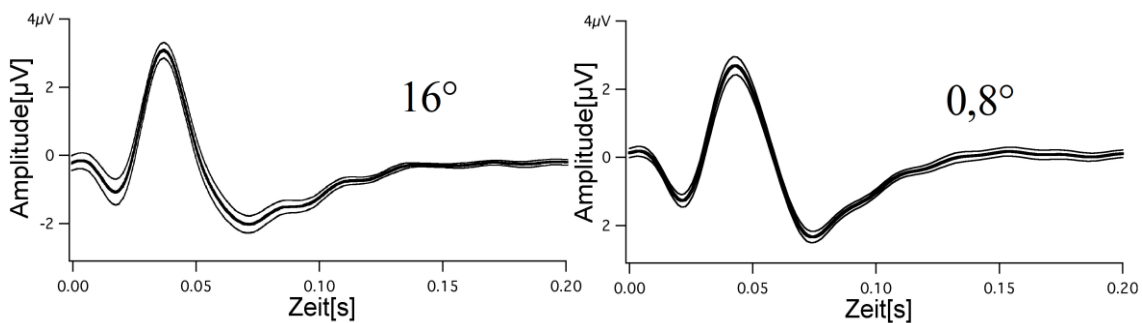


Abbildung 26: Mittelwertgraphen des Summenkernels aller 15 Probanden. Links: Karogröße 16°, rechts: Karogröße 0,8°; Messungen des rechten Auges mit Standardfehler SEM. Der Summenkernel zeigt den Kurvenverlauf eines klassischen transienten Muster-ERGs.

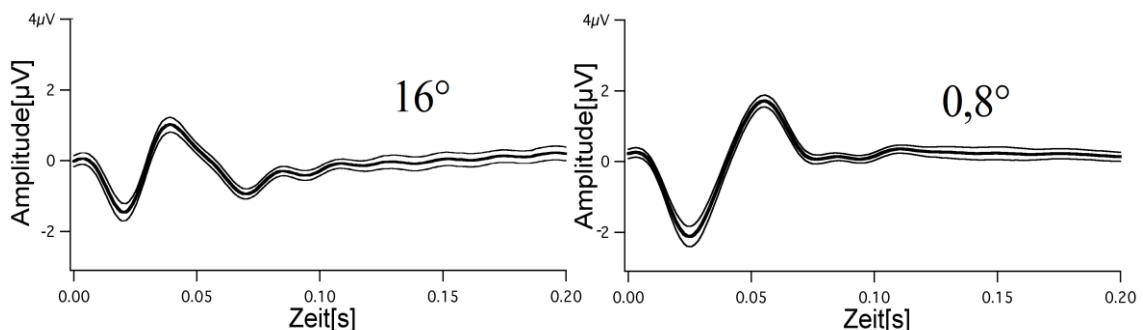


Abbildung 27: Mittelwertgraphen des Differenzkernels aller 15 Probanden. Links: Karogröße 16°, rechts: Karogröße 0,8°; Messungen des rechten Auges mit Standardfehler SEM. Ein tiefes N35-Tal und ein kaum ausgeprägtes N95-Tal waren bei diesem Kernel festzustellen.

Der Graph des *Differenzkernels* (siehe Abbildung 27), der selektiv die Antworten auf Reizsituationen mit Musterwechsel direkt vor t_0 zeigte, schien im Bezug auf P50- und N95-Amplitude spiegelbildlich zu den Werten des *Summenkernels* zu sein.

Die Latenzzeiten des P50 von *Kernel 1* und *Summenkernels* unterschieden sich bei 16° Karogröße kaum (siehe Tabelle 7). Der *Differenzkernel* erreichte sein Potentialmaximum nach etwa 48 ms, bei $0,8^\circ$ Karogröße erst nach >55 ms. Bei der Karogröße $0,8^\circ$ waren die Latenzzeiten des *Kernel 1*, des *Summenkernels* und des *Differenzkernels* länger als die des *transienten Reizes* (siehe Tabelle 7).

| Karo | Auge | | transient | Kernel 1 | Kernel 2 | Kernel 2/2 | Kernel3 | Summenk. | Differenzk. |
|-------------|--------|------------|------------|------------|------------|-------------|------------|------------|-------------|
| 16° | rechts | Mittelwert | 47,25 | 45,84 | 42,84 | 44,54 | 42,74 | 45,14 | 47,64 |
| | | SD | $\pm 2,24$ | $\pm 2,25$ | $\pm 2,31$ | $\pm 10,46$ | $\pm 8,99$ | $\pm 2,01$ | $\pm 4,5$ |
| | | SEM | $\pm 0,57$ | $\pm 0,58$ | $\pm 0,59$ | $\pm 2,70$ | $\pm 2,32$ | $\pm 0,51$ | $\pm 1,15$ |
| | links | Mittelwert | 43,6 | 46,04 | 42,94 | 43,84 | 38,94 | 44,94 | 48,04 |
| | | SD | $\pm 2,29$ | $\pm 2,36$ | $\pm 2,04$ | $\pm 8,93$ | $\pm 3,74$ | $\pm 1,86$ | $\pm 4,49$ |
| | | SEM | $\pm 0,59$ | $\pm 0,61$ | $\pm 0,52$ | $\pm 2,3$ | $\pm 0,96$ | $\pm 0,48$ | $\pm 1,15$ |
| $0,8^\circ$ | rechts | Mittelwert | 48,4 | 54,65 | 45,74 | 42,34 | 42,64 | 50,64 | 62,45 |
| | | SD | $\pm 3,07$ | $\pm 4,04$ | $\pm 2,5$ | $\pm 4,78$ | $\pm 3,46$ | $\pm 3,31$ | $\pm 3,04$ |
| | | SEM | $\pm 0,79$ | $\pm 1,06$ | $\pm 0,65$ | $\pm 1,24$ | $\pm 0,89$ | $\pm 0,86$ | $\pm 0,79$ |
| | links | Mittelwert | 48,40 | 54,65 | 53,84 | 53,63 | 53,42 | 54,31 | 55,47 |
| | | SD | $\pm 2,92$ | $\pm 4,02$ | $\pm 2,24$ | $\pm 10,25$ | $\pm 4,32$ | $\pm 2,77$ | $\pm 3,18$ |
| | | SEM | $\pm 0,76$ | $\pm 1,03$ | $\pm 0,58$ | $\pm 2,65$ | $\pm 1,11$ | $\pm 0,71$ | $\pm 0,82$ |

Tabelle 7: Latenzzeiten des P50-Peaks des transienten Reizes der Standard-PERG-Messung und aller Kernels der m-Sequenz-Messung in ms mit Standardabweichung SD und Standardfehler SEM. Bei Kernel 1 und 2, dem Summen- und Differenzkernel und dem transienten Reiz erschien der P50-Peak bei der größeren Karogröße früher als bei $0,8^\circ$ großen Karos.

Karogrößenspezifität des P50-Werts

Die P50-Werte von *Kernel 1*, *Summen-* und *Differenzkernel* waren bei $0,8^\circ$ Karogröße größer als bei großer Karogröße (siehe Tabelle 6). Die ANOVA zeigte bei den 3 betrachteten *Kernels* signifikante Unterschiede der P50-Amplituden zwischen beiden Karogrößen ($p \leq 0,002$). Die nach Bonferroni-Holm korrigierten t-Tests wiesen nur für den *Differenzkernel* signifikante Unterschiede zwischen beiden Karogrößen auf ($p < 0,0002$), der *Kernel 1* und der *Summenkernel* ergaben p-Werte $> 0,033$.

Die Latenzzeiten der 3 *Kernels* wiesen signifikante Unterschiede zwischen den Karogrößen 16° und $0,8^\circ$ auf (ANOVA: $p < 10^{-21}$).

Verhältnis N95/P50

Die N95-Amplituden des *Kernel 1*, des *Summen-* und *Differenzkernels* waren bei beiden Karogrößen im Vergleich zur N95-Amplitude des *transienten Reizes* der *Standard-PERG-Messungen* geringer. Dies führte zu einem N95/P50-Verhältnis, das stark vom Verhältnis des *transienten Reizes* abwich.

Abbildung 28 stellt das Verhältnis N95/P50 bei beiden Karogrößen gegenüber. Das Verhältnis des *Summenkernels* war dem Verhältnis des *transienten Reizes* am ähnlichsten. Es betrug $1,27 \pm 0,18$ und $1,3 \pm 0,12$ (Mittelwert des rechten und linken Auges \pm SD; n=15) bei 16° Karogröße und $1,1 \pm 0,28$ und $1,3 \pm 0,2$ (Mittelwert des rechten und linken Auges \pm SD; n=15) bei $0,8^\circ$ großen Karos.

Das Verhältnis N95/P50 des *Differenzkernels* war bei beiden Karogrößen $<0,87 \pm 0,24$ (Mittelwert \pm SD; n=15). Es war somit wesentlich geringer als das Verhältnis des *transienten Reizes*.

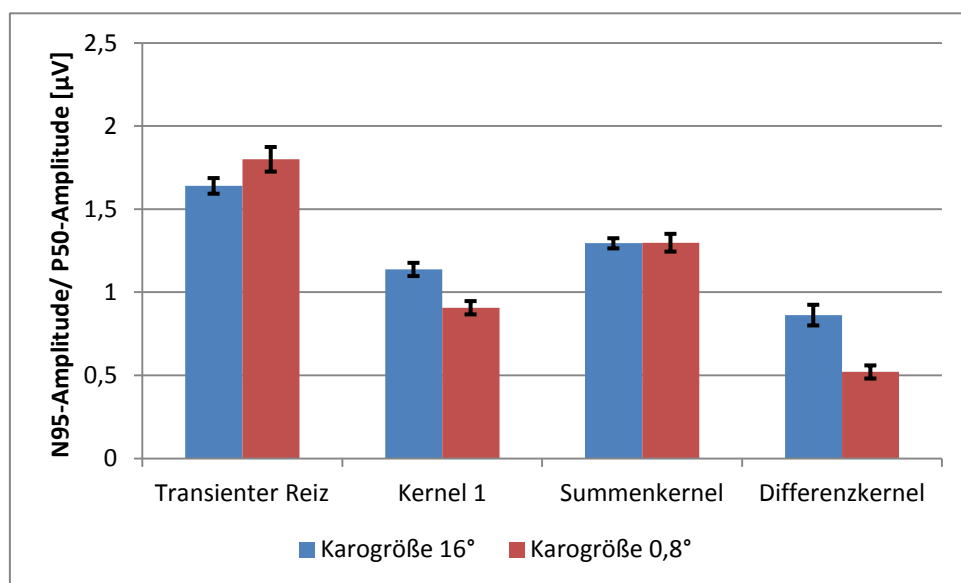


Abbildung 28: Verhältnis N95-Amplitude/ P50 Amplitude des transienten Reizes und der m-Sequenz-Messungen mit Standardfehler SEM für das linke Auge; Amplituden in µV. Das Verhältnis des Summenkernels war dem Verhältnis des transienten Reizes am ähnlichsten.

Steady-State-Transformation der *m*-Sequenz-Messungen

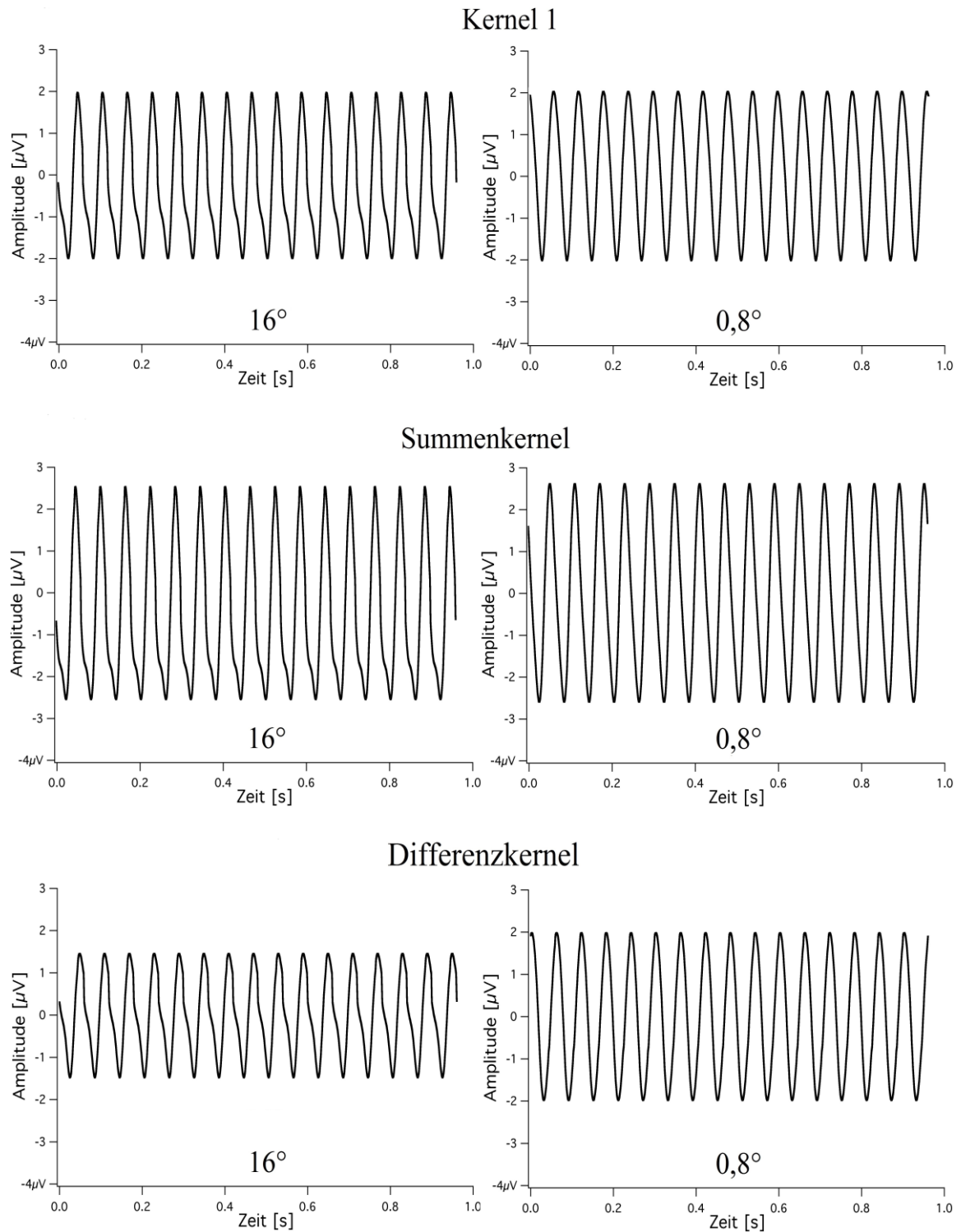


Abbildung 29: synthetisierte Steady-State-Antworten des Kernel 1, des Summen- und Differenzkernels; Messungen des rechten Auges für die Karogrößen 16° und 0,8°. Klassische Steady-State-Antworten wurden erzeugt. Vor allem bei 16° Karogröße fielen „Oberwellen“ in Form von Abweichungen von der Sinuskurve auf. Auch bei den gemessenen Steady-4-Antworten waren „Oberwellen“ zu sehen.

Die Graphen der synthetisierten Steady-State-Antworten der *m-Sequenz-Messungen* entsprachen klassischen Steady-State-Antworten, wie in Abbildung 29 zu erkennen ist. Die Graphen der 3 *Kernels* ließen „Oberwellen“ in Form von Abweichungen von der Sinuskurve erkennen, wie die gemessenen Steady-4-Antworten auch. Dies war vor allem bei der Karogröße 16° der Fall. Laut ANOVA ergaben sich auch nach Transformation der m-Sequenz-Antworten in Steady-State-Antworten signifikante Unterschiede zwischen den 3 Reizantworten ($p < 0,03$).

Die Abweichungen der synthetisierten Steady-State-Antworten von den Steady-4-Antworten wurden mit Post-Hoc-Tests mit Bonferroni-Holm-Korrektur überprüft. Dabei wick nur der *Summenkernel*, der die Reizsituationen wiedergab, in denen direkt vor t_0 kein Stimulus stattfand, von den analogen Steady-4-Antworten ab ($p < 0,002$). Dieser Unterschied wird auch in Abbildung 30 deutlich, die den synthetisierten Antworten die gemessenen Steady-State-Antworten gegenüberstellt.

Die Abweichungen des *Kernel 1* und des *Differenzkernels* von den Steady-4-Antworten waren laut Post-Hoc-Tests etwa gleich (*Kernel 1*: $p > 0,107$ bei 16° und $p > 0,046$ bei 0,8° Karogröße; *Differenzkernel*: $p > 0,084$ bei 16° und $p > 0,144$ bei 0,8° Karogröße).

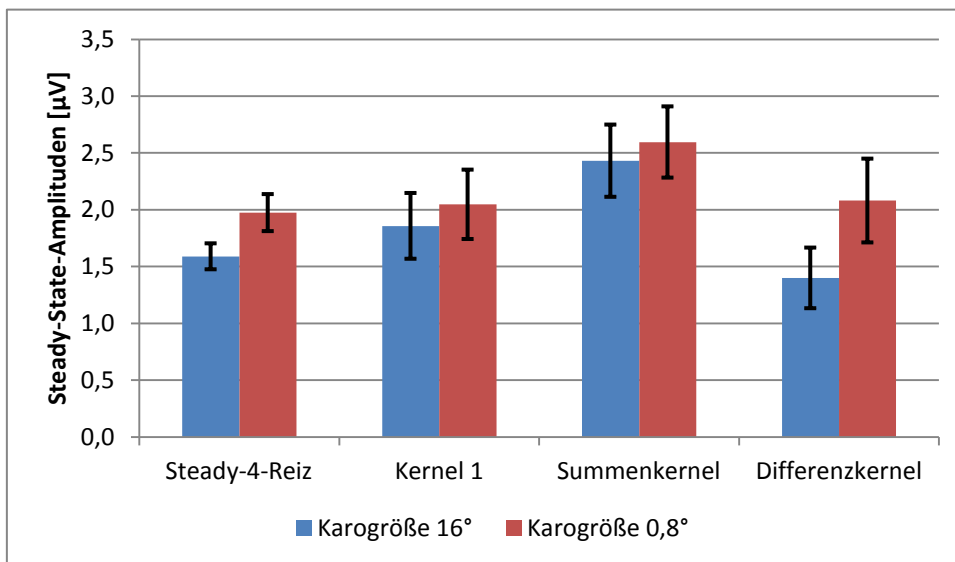


Abbildung 30: Reizantworten auf den Steady-4-Reiz und die synthetisierten Steady-State-Antworten der *m-Sequenz-Messungen* (Kernel 1, Summen- und Differenzkernel); Messungen des rechten Auges mit Standardfehler SEM. Die Abweichungen des Kernel 1 und des Differenzkernels von den Steady-4-Antworten waren in etwa gleich.

3.4 Bland-Altman-Analysen der synthetischen Steady-State-Ergebnisse

Um herauszufinden, ob die *Deconvolution-Messungen* oder die *m-Sequenz-Messungen* bessere individuelle Übereinstimmungen mit den gemessenen Steady-4-Antworten hatten, wurden Bland-Altman-Analysen angewandt. Außerdem konnte damit überprüft werden, ob sich die für den Mittelwert aller Probanden erzielte Übereinstimmung nur durch die Nivellierung der individuellen Ergebnisse ergab.

Bei den *Deconvolution-Messungen* wurde der **Reiz 3-5** in einem Bland-Altman-Plot untersucht, bei den *m-Sequenz-Messungen* der **Kernel 1** und der **Differenzkernel**, welcher selektiv die Antworten auf Reizsituationen mit Stimulus direkt vor t_0 zeigte.

Im Bland-Altman-Plot des **Reiz 3-5** wurde die Differenz der zu vergleichenden Messergebnisse (des *Reiz 3-5* und des *Steady-4-Reizes*) gegen den Mittelwert beider Messergebnisse aufgetragen (siehe Abbildung 31). In Tabelle 8 sind die 95% Übereinstimmungsintervalle der Bland-Altman-Analyse aufgelistet.

Wurden alle 96 Bilder des *Durchlaufs* in die Transformation des *Reiz 3-5* in eine Steady-State-Antwort einbezogen, ergaben die Bland-Altman-Analysen sehr große 95% Übereinstimmungsintervalle, da die Standardabweichungen des Mittelwerts der Differenz beider Messungen $\geq \pm 0,77$ waren. Bei den Steady-State-Antworten, bei denen nur die ersten 240 ms des *Durchlaufs* (16 Bilder) einbezogen wurden, war die Übereinstimmung besser (siehe Tabelle 8).

| | 240 ms (16 Bilder) | | 1440 ms (96 Bilder) | |
|-----------|--------------------|---------------|---------------------|---------------|
| Karogröße | rechtes Auge | linkes Auge | rechtes Auge | linkes Auge |
| 16° | -0,114 ± 0,30 | -0,066 ± 0,27 | -0,349 ± 1,13 | -0,054 ± 1,13 |
| 0,8° | 0,004 ± 0,26 | 0,031 ± 0,46 | -0,214 ± 0,77 | -0,170 ± 1,04 |

Tabelle 8: Bland-Altman-Analyse der synthetisierten Steady-State-Ergebnisse des Reiz 3-5 bei 16 und 96 einbezogenen Bildern: 95% Übereinstimmungsintervalle (Mittelwert der Differenz beider Messergebnisse (der synthetisierten und der gemessenen Steady-State-Antworten) ± Standardabweichung $SD * 1,96$ in μV). Die transformierten Steady-State-Antworten, bei denen nur 16 Bilder einbezogen wurden, stimmten besser mit den gemessenen Steady-4-Antworten überein.

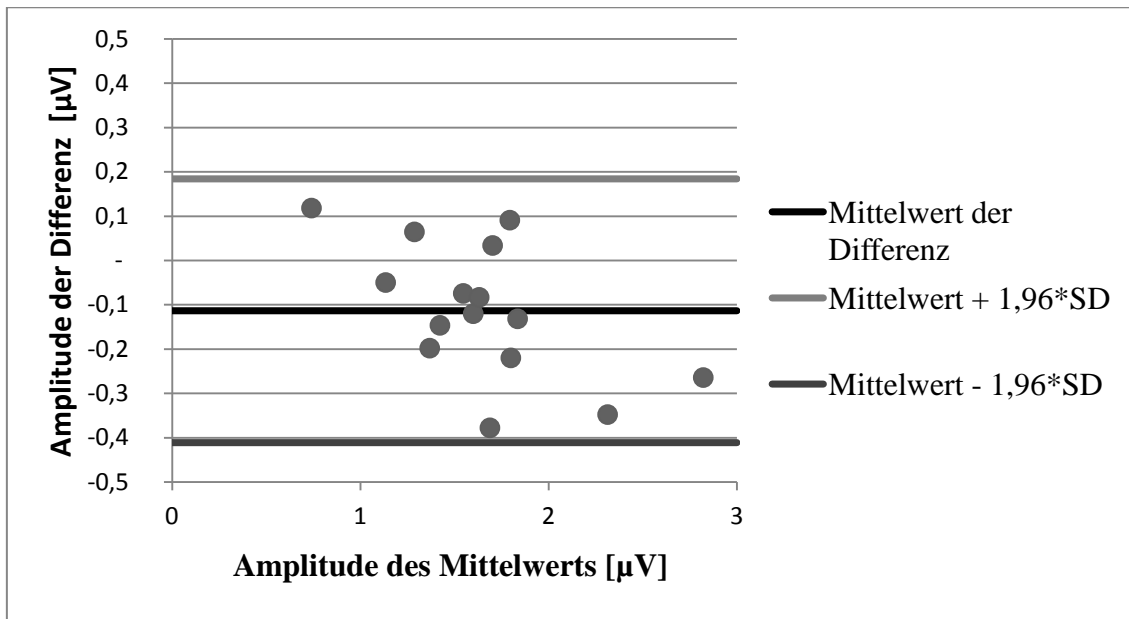


Abbildung 31: Bland-Altman-Plot des Reiz 3-5: Messungen des rechten Auges bei der Karogröße 0,8°; die Differenz der Steady-4-Amplitude und der synthetisierten Steady-State-Amplitude (Transformation mit 16 Bildern) des Reiz 3-5 wurde gegen den Mittelwert beider Messungen aufgetragen. Die große Übereinstimmung der Messwerte ist deutlich zu erkennen.

Der Plot in Abbildung 31 veranschaulicht die Übereinstimmung der synthetisierten Antwort des Reiz 3-5 mit den Steady-4-Antworten bei 0,8° Karogröße am rechten Auge, wenn 16 Bilder in die Transformation einbezogen wurden.

Bei den *m-Sequenz-Messungen* war die Übereinstimmung mit den gemessenen Steady-4-Antworten beim **Kernel 1** am besten (siehe Tabelle 9). Die Übereinstimmungen des Reiz 3-5 mit den Steady-4-Antworten waren jedoch besser als die des *Kernel 1*.

Der Bland-Altman-Plot in Abbildung 32 stellt die individuelle Übereinstimmung der synthetisierten Steady-State-Antworten des *Kernel 1* mit den gemessenen Steady-4-Antworten bei 0,8° großen Karos am rechten Auge dar.

| | Kernel 1 | | Differenzkernel | |
|-------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|
| | rechtes Auge | linkes Auge | rechtes Auge | linkes Auge |
| 16° | -0,268 ± 1,18 | -0,058 ± 0,67 | 0,190 ± 0,97 | 0,392 ± 0,96 |
| 0,8° | -0,073 ± 0,54 | -0,121 ± 0,42 | -0,106 ± 0,67 | -0,179 ± 0,88 |

Tabelle 9: Bland-Altman-Analyse der synthetisierten Steady-State-Ergebnisse des Kernel 1 und des Differenzkernels: 95% Übereinstimmungsintervalle (Mittelwert der Differenz beider Messergebnisse (der synthetisierten und der gemessenen Steady-State-Antworten) ± Standardabweichung SD*1,96 in µV). Die Übereinstimmung mit den gemessenen Steady-4-Antworten war beim Kernel 1 besser als beim Differenzkernel.

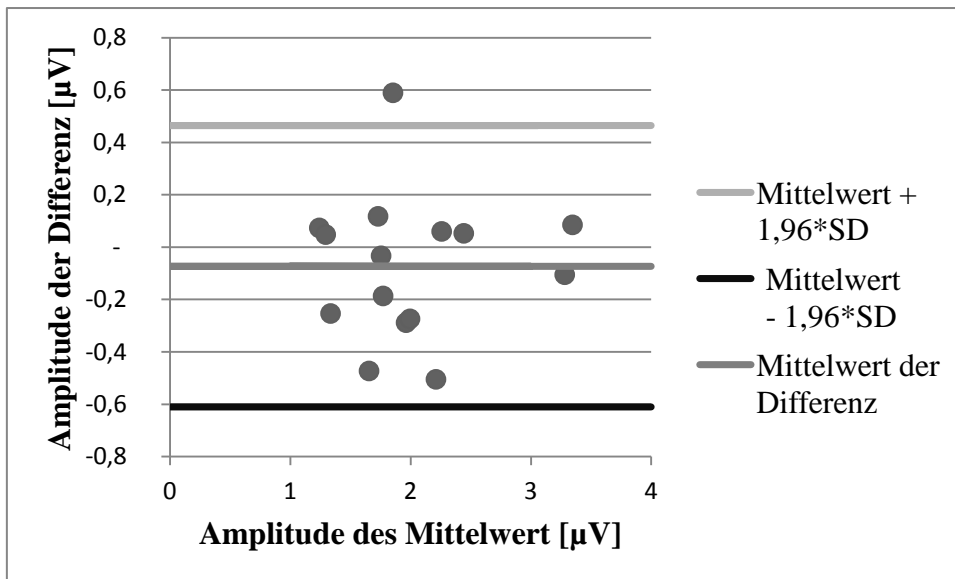


Abbildung 32: Bland-Altman-Plot des Kernel 1; Messungen des rechten Auges bei der Karogröße 0,8°: die Differenz der gemessenen und synthetisierten Steady-State-Amplituden wurde gegen den Mittelwert beider Messungen aufgetragen. Die Übereinstimmung mit den Steady-4-Antworten war beim Kernel 1 geringer als bei Reiz 3-5 der Deconvolution-Messungen.

3.5 „PERG-Verhältnis“ der synthetischen Steady-State-Ergebnisse

Das „PERG-Verhältnis“ ermöglicht das Erfassen eines Amplitudenwerts, der von den individuellen Abweichungen der Probanden bereinigt ist (siehe Kapitel 1.3.3). Tabelle 10 beinhaltet das „PERG-Verhältnis“ des *Steady-4-Reizes* und der synthetisierten Steady-State-Antworten. Die *Reize 2-6* und *3-5* und der *Kernel 1* hatten ein ähnliches „PERG-Verhältnis“ wie der *Steady-4-Reiz*.

| rechtes Auge | Steady-4-Reiz | Reiz 1-7 | Reiz 2-6 | Reiz 3-5 | Kernel 1 | Summenk. | Differenzk. |
|--------------------|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|-------------|
| Mittelwert | 1,25 | 1,10 | 1,24 | 1,20 | 1,18 | 1,18 | 1,68 |
| SD | ± 0,23 | ± 0,24 | ± 0,29 | ± 0,29 | ± 0,26 | ± 0,33 | ± 0,58 |
| SEM | ± 0,06 | ± 0,06 | ± 0,08 | ± 0,08 | ± 0,07 | ± 0,09 | ± 0,15 |
| linkes Auge | | | | | | | |
| Mittelwert | 1,26 | 1,26 | 1,21 | 1,22 | 1,33 | 1,28 | 2,38 |
| SD | ± 0,29 | ± 0,44 | ± 0,34 | ± 0,27 | ± 0,26 | ± 0,32 | ± 1,64 |
| SEM | ± 0,07 | ± 0,11 | ± 0,09 | ± 0,07 | ± 0,07 | ± 0,08 | ± 0,42 |

Tabelle 10: „PERG-Verhältnis“ des *Steady-4-Reizes* und der synthetisierten Steady-State-Antworten (die *Deconvolution-Antworten* beziehen sich auf die Transformation mit 16 Bildern); Mittelwerte aller Probanden mit Standardabweichung *SD* und Standardfehler *SEM*. Die *Reize 2-6* und *3-5* und der *Kernel 1* hatten ähnliche Karogrößenverhältnisse wie der *Steady-4-Reiz*. Die Werte des Differenzkerns wichen stark von den Werten des *Steady-4-Reizes* ab.

4. Diskussion

Bei dieser Arbeit wurden zwei Verfahren dazu genutzt, eine transiente Muster-ERG-Kurvenform aus Antworten auf schnelle Reizfrequenzen zu gewinnen. Bisher konnten die transienten Kurvencharakteristika nur bei langsamer Muster-ERG-Reizung erkannt werden. Dies stellt einen limitierenden Faktor in der klinischen Diagnostik dar, denn durch die transienten Kurvencharakteristika P50 und N95 können Rückschlüsse auf die Beteiligung innerer und äußerer Retinaschichten an der Reizantwort gezogen werden.

Das Vorexperiment zeigte, dass durch die Entfaltung der Antworten auf hohe Reizfrequenzen mittels CLAD-Technik tatsächlich klassische transiente Antwortkurven gewonnen werden. Jedoch lies der Vergleich der entfalteten transienten Antworten, die durch schnelle Reizung entstanden, mit gemessenen transienten Antworten keine direkte Aussage über die Plausibilität der entfalteten Antworten zu. Deshalb wurden aus den entfalteten transienten Antworten Steady-State-Antworten synthetisiert. Erst der Vergleich synthetisierter und gemessener Steady-State-Antworten stellte Antworten gleicher Frequenz gegenüber. Zudem deuteten „nachschiebende Potentialantworten“ im Verlauf der entfalteten Muster-ERGs nach 100 ms auf Einflüsse vorheriger Stimuli hin. Der Einfluss dieser Stimuli auf die Reizantwort, die „Reizvorgeschichte“, wurde mit *m-Sequenz-Messungen* derselben mittleren Frequenz überprüft. Bei *m-Sequenz-Messungen* lässt man zu, dass Antworten mit unterschiedlich langen Zeitabständen zwischen zwei Stimuli aufgrund der nicht-linearen Eigenschaften der Retina Unterschiede aufweisen. Höhere Ordnungen der Reizantworten wurden isoliert. Damit sollten die Ungleichheiten, die bei Antworten mit unterschiedlich langen Stimulusabständen zu erwarten sind, bestimmt werden.

Um eine Referenz für die Ergebnisse der *Deconvolution*- und *m-Sequenz-Messungen* zu haben, wurden **Standard-PERG-Messungen** mit einem *transienten Reiz*, einem *Steady-4-* und *Steady-2-Reiz* durchgeführt. Diese Messungen ergaben klassischen PERG-Antworten und die P50- und N95-Amplituden des *transienten Reizes* sowie die Steady-State-Amplitudenwerte stimmten mit den in der Literatur vorgegebenen Werten überein (siehe Kapitel 3.2.1 und Kapitel 3.3.1). Sie konnten somit als Referenz für die entfalteten transienten und synthetisierten Steady-State-Antworten gelten.

4.1 Evaluation der CLAD-Technik

Bei der **CLAD-Technik** (continuous loop averaging deconvolution) findet eine Entfaltung (*Deconvolution*) der Antworten auf zyklisch wiedergegebene, nicht-isochrone Stimuli statt. *Delgado et al.* entwickelten diese Methode ursprünglich für den Einsatz in der Elektrophysiologie des Hörsystems. Diese Arbeitsgruppe führte auch die bisher einzige Studie über die Anwendung der CLAD-Technik beim Muster-ERG durch (Toft-Nielsen, Bohorquez et al. 2011).

4.1.1 Evaluation der entfalteten transienten Reizantworten

Die **synthetisierten Steady-State-Antworten** der 3 Reizbedingungen des Hauptexperiments zeigten unterschiedliche Übereinstimmungen mit den gemessenen Antworten im Bezug auf Amplitude und Kurvenform (siehe Abbildungen 23a und b, Abbildung 24 und Abbildung 31). Damit wurde abschätzbar, dass die entfalteten Antworten in unterschiedlichem Maße plausible transiente Kurvenformen wiedergeben: wurden nur **16 Bilder** eines *Durchlaufs* in die Steady-State-Transformation einbezogen, ergaben *Reiz 2-6* mit Bildwechselln nach 30 bis 90 ms und besonders *Reiz 3-5* mit Bildwechselln nach 45 bis 75 ms große Übereinstimmungen der Amplituden (siehe Tabelle 8). Die Graphen des *Reiz 3-5* und *2-6* wiesen zudem ähnliche „**Oberwellen**“ wie die Steady-4-Antwort auf und glichen der gemessenen Reizantwort somit auch im Bezug auf die Kurvenform (siehe Abbildungen 23a und b). Für *Reiz 1-7* waren die Übereinstimmungen geringer. Wurden, wie von *Delgado et al.* angewandt, alle 96 Bilder eines *Durchlaufs* in die Transformation einbezogen, waren die Ergebnisse weniger überzeugend: Abbildung 24 deutete zwar auf eine gute Übereinstimmung des *Reiz 3-5* und *2-6* mit den gemessenen Steady-4-Antworten für den Mittelwert aller Probanden hin, jedoch zeigten die Bland-Altman-Analysen in Kapitel 3.4, dass das für die individuellen Ergebnisse nicht gilt. Der Grund hierfür ist möglicherweise, dass innerhalb von 240 ms (16 Bildern) weniger Potentialüberlagerungen und Einflüsse anderer Stimuli stattfinden können als während 1440 ms (96 Bildern). Somit entstehen weniger Fremdeinflüsse auf die entfaltete transiente Reizantwort, die die Ergebnisse der Steady-State-Transformation verfälschen.

Auch die entfalteten **transienten Antworten** der *Reize 2-6* und *3-5* zeigten bezüglich der Amplituden- und Latenzwerte eine typische transiente Muster-ERG-Antwort (siehe Abbildung 16, Abbildung 21, Tabelle 4 und Tabelle 5).

Die Antworten auf die Reizbedingungen *Reiz 3-5* und *Reiz 2-6* geben somit eine plausible und akkurate transiente Kurvenform wieder. Folglich kann die CLAD-Technik auch beim Muster-ERG erfolgreich angewandt werden.

Sind alle entfalteten transienten Antworten gleich?

Die CLAD-Technik basiert auf der Annahme, dass alle entfalteten Reizantworten gleich ausfallen, selbst wenn sie eine unterschiedliche „Reizvorgeschichte“ aufweisen (Delgado and Ozdamar 2004). Die konkrete Sequenz der Stimuli, ob 1 bis 7 oder nur 3 bis 5 Bilder bis zum Musterwechsel gezeigt werden, sollte demnach keine Rolle spielen.

Die 3 Reizbedingungen des Hauptexperiments und die 4 Reizbedingungen des Vorexperiments unterschieden sich jedoch: es zeigten sich **signifikante Unterschiede der P50-Amplituden** in der ANOVA und in Post-Hoc-Tests (siehe Kapitel 3.2.2 und Kapitel 3.3.2). Nur die Amplituden des *Reiz 3-5* und des *Reiz 2-6* ergaben keinen signifikanten Unterschied. Die geringere Amplitude des *Reiz 1-7* könnte ihre Ursache darin haben, dass die kurzen Sequenzen, bei denen nur 1 oder 2 Bilder bis zum Musterwechsel vorkamen, negativen Einfluss auf die Antwortamplitude nehmen. Vermutlich zeigen die retinalen Zellen bei schnell aufeinanderfolgenden Stimuli ein anderes Adaptationsverhalten als bei transienter Reizung.

Die Analyse des *Reiz 1-3* des Vorexperiments, bei dem die Muster nach 1-3 Bildern wechselten, bestätigte dies. *Reiz 1-3* hatte die doppelte mittlere Musterumkehrfrequenz von 33,3 rps und fiel aufgrund der geringen Antwortamplitude und ungewöhnlichen Kurvenform auf (siehe Abbildung 20). Es war nicht mit Gewissheit möglich, eine separate Antwort zu erkennen und unsignifikantes Rauschen von „nachschiegenden Potentialen“ abzugrenzen. Bei der Entfaltung der Reizantworten mit der Deconvolution-Methode scheint die mittlere Reizfrequenz ebenso Auswirkungen auf die Amplitude zu haben wie bei konventionellen Steady-State-Messungen, bei denen Antworten auf 33,3 rps auch schwer vom Hintergrundrauschen abzugrenzen sind.

Die Reize 1-7 und 1-3 schienen zudem nicht frei von Einflüssen anderer Stimuli zu sein, da immer wieder Potentialausschläge im PERG-Verlauf auftraten (siehe Abbildung 19 und 20). Die Frage, ob diese „**nachschwingenden Potentiale**“ verstärktes Rauschen sein kann, kann jedoch verneint werden. Es fand eine „**Vorselektion**“ der verwendeten Sequenzen statt (siehe Kapitel 1.4.1 und Abbildung 14), sodass nur Sequenzen verwendet wurden, bei denen keine Frequenzanteile durch den Deconvolution-Prozess in ihrer Amplitude verstärkt wurden. Die Potentialausschläge sind als tatsächlich gemessene Potentialantwortkomponenten durch vorhergegangene Stimuli einzuordnen und eine Verstärkung von Rauschelementen ist auszuschließen.

Die Kurvencharakteristika der entfalteten transienten Reizantworten

Die *Deconvolution-Messungen* gaben klassische transiente Kurvenformen wieder. Die Charakteristika dieser Antwortkurven werden im Vergleich mit konventionellen Muster-ERG-Ergebnissen dargestellt.

Das **N95/P50-Verhältnis** der *Deconvolution-Messungen* ($N95/P50 < 1,35$) war kleiner als das Verhältnis der *Standard-Messungen* ($N95/P50 > 1,64$). Das Verhältnis war zudem bei $0,8^\circ$ Karogröße geringer als bei 16° , da vor allem die **N95-Werte**, aber auch die P50-Werte bei der kleinen Karogröße stärker reduziert waren im Vergleich zu den *Standard-Messungen* (siehe Abbildung 21 und Abbildung 22). Der N95-Wert spiegelt fast ausschließlich eine Ganglienzellantwort wider (siehe Kapitel 1.2.3). Deshalb kann vermutet werden, dass die Ganglienzellen bei diesen Messungen anders adaptieren als die Bipolarzellen, die nur am P50-Wert beteiligt sind. *Bach & Holder* beschrieben nach Muster-ERG-Studien andere Amplitudenveränderungen bei verschiedenen Karogrößen: sowohl die P50- als auch die N95-Amplitude nahm bei großer Karogröße geringfügig ab (Bach and Holder 1996). Auch bei den *Standard-PERG-Messungen* in dieser Studie nahmen beide Amplitudenwerte bei der größeren Karogröße ab. Auch der N35 Wert, die erste Komponente der transienten Reizantwort, erschien bei den Deconvolution-Antworten vergrößert. Vermutlich ist dieser Wert, wie der P50 und N95-Wert, durch ein anderes Adaptationsverhalten der Ganglienzellen bei schneller Reizung verändert.

Wie in der Literatur beschrieben (Arden, Vaegan et al. 1982, Bach and Holder 1996) fanden sich bei allen Messungen kürzere **P50-Latenzzeiten** bei großer Karogröße.

4.2 Evaluation der *m*-Sequenz-Messungen

4.2.1 Welche Ordnungen spielen eine Rolle?

Bei der Auswertung der *Kernels* einer *m*-Sequenz-Reizantwort möchte man wissen, ob Antworten höherer Ordnungen entstehen und diese nicht-linearen Veränderungen der antwortgebenden Komponenten darstellen. Laut *Sutter* korrespondieren die verschiedenen Ordnungen der Reizantwort zwar nicht mit speziellen Retinaabschnitten, jedoch können Informationen über die nicht-linearen Einflüsse aller teilhabenden Retinakomponenten gewonnen werden (*Sutter* 2000). Der *Kernel 1*, der ein Mittel der Reizantworten auf Situationen mit Musterwechsel zum Zeitpunkt t_0 darstellt (siehe Kapitel 1.4.2), und die nächsthöhere Ordnung, der *Kernel 2*, ergaben charakteristische Muster-ERG-Kurvenformen (siehe Abbildung 17, 18 und 25). Da eine second order deutlich zu erkennen war, wurde der Einfluss der „Reizvorgeschichte“ durch die Bildung des *Summen-* und *Differenzkernels* (siehe Kapitel 2.6.2) untersucht. Da der *Kernel 3* und der *second slice* des *Kernel 2* kaum abschätzbare Kurvencharakteristika und niedrige P50-Amplituden hatten (siehe Abbildung 18), wurde für die Berücksichtigung der „Reizvorgeschichte“ nur der *Kernel 2* einbezogen.

4.2.2 Evaluation der gewonnenen transienten Reizantworten

Der Vergleich der synthetisierten Steady-State-Antworten mit den gemessenen Steady-4-Antworten zeigte, dass die transienten Antworten des *Kernel 1* und des *Differenzkernels* als plausibel einzuordnen sind (siehe Abbildung 29 und Abbildung 30). Die Übereinstimmungen der synthetisierten und gemessenen Steady-State-Antworten waren nach Bland-Altman-Analysen beim *Kernel 1* etwas größer als beim *Differenzkernel* (siehe Tabelle 9). Die Steady-State-Kurven dieser *Kernels* zeigten „Oberwellen“, die ähnlich auch bei den gemessenen Steady-4-Antworten auftraten (siehe Abbildung 29). Beide *Kernels* erzeugten zudem klassische transiente Muster-ERG-Antworten (siehe Abbildung 25 und 27, Tabelle 6 und Tabelle 7). Der *Kernel 1* gab den Mittelwert aller Reizantworten mit Musterwechsel zum Zeitpunkt t_0 wieder, der *Differenzkernel* dagegen beinhaltet nur die Antworten auf Reizsituationen mit Musterumkehr im Schritt direkt vor t_0 (siehe Kapitel 2.6.2). Die Frequenz und die

„Reizvorgeschichte“ des *Differenzkernels* (Musterwechsel direkt vor einem Musterwechsel) entsprach damit der des Steady-4-Reizes und eine große Übereinstimmung beider Reizantworten war naheliegend.

Der *Summenkernel* gab Antworten mit einer anderen „Reizvorgeschichte“ wieder: direkt vor t_0 fand kein Reiz statt. Der Vergleich der synthetisierten und gemessenen Steady-State-Antwort zeigte einen Unterschied zwischen beiden Reizbedingungen. Zwar entsprach die transiente Antwort des *Summenkernels* einer klassischen PERG-Antwort (siehe Abbildung 26, Tabelle 6 und Tabelle 7), jedoch wich die synthetisierte Steady-State-Antwort des *Summenkernels* im statistischen Vergleich signifikant von den gemessenen Antworten ab (siehe Kapitel 3.3.3, Abbildung 29 und Abbildung 30).

Die Kurvencharakteristika der transienten Reizantworten

Da auch die *m-Sequenz-Messungen* klassische transiente Kurvenformen erzeugten, werden die Charakteristika dieser Antwortkurven im Vergleich mit konventionellen Muster-ERG-Ergebnissen dargestellt.

Das N95/P50-Verhältnis der *m-Sequenz-Messungen* ($N95/P50 \leq 1,3$) war kleiner als das Verhältnis der *Standard-Messungen* ($N95/P50 > 1,64$) (siehe Abbildung 28). Wie bei den *Deconvolution-Messungen* ergab sich bei 16° Karogröße ein größeres N95/P50-Verhältnis als bei der kleineren Karogröße, da die N95-Amplituden bei $0,8^\circ$ Karogröße noch deutlicher reduziert waren als bei 16° großen Karos (siehe Tabelle 6). Auch bei den *m-Sequenz-Messungen* fiel die große N35-Amplitude auf.

Wie bei den *Deconvolution-Messungen* ist wohl das andere Adaptationsverhalten der Ganglienzellen bei schnellen Reizfrequenzen als Grund für die veränderten N35-, N95- und P50-Amplituden der m-Sequenz-Reizantworten zu betrachten.

Die P50-Amplituden des *Differenzkernels*, die sich zwischen beiden Karogrößen signifikant unterschieden, sind zu bemerken (siehe Tabelle 6 und Abbildung 27). Da der P50-Wert eine Mischantwort innerer und äußerer Retinaschichten darstellt, ist der Ursprung dieses Unterschieds wohl in den Bipolarzellen zu suchen, denn der N95-Wert, die reine Ganglienzellantwort, zeigte kaum Unterschiede zwischen beiden Karogrößen.

4.3 Deconvolution vs. m-Sequenz: Einflüsse der „Reizvorgeschichte“?

Die Reizfrequenz und die konkreten Abstände zwischen zwei Stimuli charakterisieren eine Reizbedingung. Gleichzeitig zeigten diese beide Faktoren deutlich die Grenzen beim Einsatz der CLAD-Technik in der elektrophysiologischen Auswertung, da die „Reizvorgeschichte“ eine Rolle spielt bei der Entfaltung der transienten Antworten.

Bei den *m-Sequenz-Messungen* zeigte die second order, dass es eine „Reizvorgeschichte“ gab, die Einfluss auf die Messergebnisse nahm. Der *Differenzkernel* hatte dieselbe „Reizvorgeschichte“ wie der *Steady-4-Reiz*, da nur die Antworten auf Reizsituationen mit Musterwechsel im Schritt direkt vor t_0 berücksichtigt wurden und sollte demnach am besten mit den gemessenen Steady-4-Antworten übereinstimmen. Jedoch kam die Antwort des *Kernel 1*, der einen Mittelwert mehrerer Antworten mit unterschiedlicher „Reizvorgeschichte“ wiedergab, der gemessenen Reizantwort näher.

Die Möglichkeit, nach Reizung mit Steady-State-Frequenzen eine transiente Muster-ERG-Antwort zu gewinnen, ist mit Einschränkungen durch beide Methoden gegeben. Der Einsatz von m-Sequenzen in der Elektrophysiologie ist etablierter als die CLAD-Technik. Letztendlich stimmten jedoch synthetisierte Steady-State-Antworten der *Deconvolution-Messungen* am besten mit den gemessenen Steady-4-Antworten überein (siehe Tabelle 8 und Tabelle 9).

Eine Erklärung für die bessere Übereinstimmung der *Deconvolution-Messungen* ist nach diesen Studien noch nicht ersichtlich. Ebenso muss das Adaptationsverhalten der retinalen Zellkomponenten bei schneller Reizung mit beiden Methoden noch genauer untersucht werden, um die Unterschiede der transienten Kurvencharakteristika (Verhältnis N95/P50) im Vergleich mit den typischen transienten Kurvencharakteristika genauer zu erklären.

4.4 Ausblick: was könnte in künftigen Studien berücksichtigt werden?

4.4.1 Deconvolution-Methode

Obwohl *Delgado et al.* den gesamten *Reizdurchlauf* in die Steady-State-Transformation einbeziehen, sollte in weiteren Studien die Steady-State-Transformation nur einen Ausschnitt des *Durchlaufs* beinhalten. Bei den Experimenten dieser Arbeit wurden gute Ergebnisse erzielt, wenn die ersten 16 Bilder des *Durchlaufs* verwendet wurden (siehe Kapitel 3.4). Mit dem Ziel die Ergebnisse zu optimieren könnten künftig weitere Steady-State-Transformationen, die unterschiedlichen Anteile des *Durchlaufs* berücksichtigen, verglichen werden.

Um genauer zu untersuchen, wie sich die Muster-ERG-Kurvenform in Abhängigkeit von der Frequenz ändert, könnten in weiteren Experimenten mehrere unterschiedliche mittlere Reizfrequenzen einbezogen werden, beispielsweise im Bereich zwischen 5 und 32 Hz. Man könnte dadurch auch erkennen, ab welcher Frequenz keine transiente Antwort mehr entfaltet werden kann.

Selbst eine gute Übereinstimmung der synthetisierten Steady-State-Antworten mit den gemessenen Antworten beweist die Zuverlässigkeit der Kurvencharakteristika nur indirekt, denn die abgeleiteten Potentialantworten sind Summensignale, die in mehreren nachgeschalteten Nervenzellen entstehen. Möchte man einzelne Retinaschichten separat betrachten, so ist dies nur auf tierexperimentellem Wege möglich. In Tierexperimenten könnten beispielsweise vor Muster-ERG-Messungen selektiv einzelne Retinaabschnitte toxikologisch blockiert werden. Somit könnte der genaue Ursprung der Kurvencharakteristika ausgemacht werden und die Zuverlässigkeit der mit *Deconvolution* entfalteten transienten Antworten direkt überprüft werden.

Ein direkter Beweis für die Beteiligung retinaler Zellen an P50 und N95 wurde im Zuge von PERG-Studien an Affen erbracht: bei Hemmung der Ganglienzellaktivität mittels Tetrodotoxin und bei induziertem Glaukom war der N95-Wert stark reduziert oder eliminiert, was die überwiegende Beteiligung der Ganglienzellen am N95 direkt bestätigte (Viswanathan, Frishman et al. 2000). Der P50-Wert dagegen war durch das induzierte Glaukom stärker reduziert als durch das Nervengift, was zeigte, dass neben den Ganglienzellen auch andere Zellen zum P50-Wert beitragen.

Auf den bei diesen Experimenten verwendeten Reizmonitoren dauerte es 15 ms, bis ein vollständiges Bild entstand. Das bedeutet, dass der Abstand zwischen 2 Musterwechseln mindestens 15 ms betrug. *Delgado et al.* verwendeten LED-Monitore, wodurch ein Bildwechsel zu jedem Zeitpunkt möglich war und kürzere Sequenzen <15 ms genutzt werden konnten. Im Vorfeld meiner Experimente wurde jedoch deutlich, dass es bei Sequenzen ohne feste Bildwechselrate zu starken Signalverstärkungen bei einzelnen Frequenzen kommen kann ($c_{dec}>1$) (siehe Kapitel 2.4.1). Somit wäre ein Einsatz dieser Sequenzen beim Muster-ERG nicht sinnvoll.

4.4.2 m-Sequenz-Messungen

Der *Kernel 1* ergab eine bessere Übereinstimmung mit den gemessenen Steady-4-Antworten als die *Kernels*, bei denen die „Reizvorgeschichte“ in Form der second order einbezogen wurde. Die Frage, ob und inwiefern höhere Ordnungen doch einen Einfluss auf die Reizantwort nehmen, bleibt zu beantworten.

Auch bei m-Sequenz-Messungen könnten die Kurvenformen der Reizantworten bei verschiedenen Frequenzen untersucht werden. Eine Studie von *Hoffmann et al.* mit multifokalen Muster-ERGs zeigte, dass die mittlere Frequenz 16,7 rps größere Amplituden erzeugt als schnellere Frequenzen (Hoffmann and Flechner 2008). *Hoffmann* folgerte daraus, dass die Ganglienzellfunktion bei 16,7 rps besser untersucht werden kann. Ob dies auch für unifokale m-Sequenz-Messungen gilt, könnte eine Studie mit dem direkten Vergleich mehrerer Frequenzen zeigen.

4.5 Ausblick: klinische Anwendungsbereiche

4.5.1 Glaukomdiagnostik

Meist wird ein Steady-State-PERG zur elektrophysiologischen Glaukomdiagnostik eingesetzt, da Stimulationsfrequenzen ab 5 Hz eine bessere Sensitivität der Amplitudenveränderung erreichen als niedrigere Frequenzen (Bach and Speidel-Fiaux 1989). Im Gegensatz zur Deconvolution-Methode wurden m-Sequenzen schon in der Glaukomdiagnostik eingesetzt, jedoch bei multifokalen ERGs (siehe Kapitel 1.3.2).

2004 wurde beispielsweise ein Model für die Glaukomfrühdagnostik mit hoher Sensitivität und Spezifität abgeleitet, basierend auf dem prognostischen Wert der P50- und N95-Amplitudenreduktionen bei m-Sequenz-Messungen (Stiefelmeyer, Neubauer et al. 2004).

Beide in dieser Studie untersuchten Methoden ergaben akkurate und plausible transiente Reizantworten auf Stimulation mit hohen Frequenzen. Somit könnten künftig Experimente mit Glaukompatienten durchgeführt werden um zu sehen, wie sich die Antworten bei glaukomatös veränderten Augen zeigen. Bei der Auswertung und Bewertung der gewonnenen Antworten sollten jedoch die Unterschiede zu konventionell erzeugten Muster-ERG-Antworten beachtet werden:

N95- und P50-Amplituden

Anhand des Verhältnisses von N95 zu P50 können Rückschlüsse über die Beteiligung der retinalen Zellkomponenten an der Reizantwort gezogen werden (siehe Kapitel 1.2.3 und Kapitel 1.3.3). Bei den *Deconvolution*- und *m-Sequenz-Messungen* wurden andere N95/P50-Verhältnisse erreicht als bei den *Standard-Muster-ERG-Messungen*. Folglich können bei Anwendung dieser Methoden die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse nicht einfach auf die Ergebnisse einer *Deconvolution*- oder *m-Sequenz-Messung* übertragen werden. Vielmehr müssen die Charakteristika der Ergebnisse beider Methoden berücksichtigt werden und neue Confidence-Intervalle zur Abgrenzung von Normalpersonen und Glaukompatienten festgelegt werden.

Bach geht aufgrund seiner eigenen Studien davon aus, dass N95 und P50 bei Glaukom gleich reduziert sind. Das Verhältnis N95/P50 bei Glaukompatienten sollte also in etwa dem von Normalpersonen entsprechen (Bach 2001). Die Studien von *Hood et al.* ergaben N95/P50-Verhältnisse von etwa 1,5 bei Normalpersonen und etwa 1,3 bei Glaukompatienten (Hood, Xu et al. 2005). Es zeigten sich jedoch bei beiden Gruppen große Schwankungsbreiten (N95/P50= 1,1-2,1 bei Glaukompatienten und 1,2-1,9 bei Normalpersonen).

Erst wenn der exakte retinale Ursprung der N95- und P50-Werte der *Deconvolution*- und *m-Sequenz-Messungen* geklärt ist, können daraus Schlüsse über das Verhältnis N95/P50 bei Glaukompatienten gezogen werden.

Der Faktor Karogröße

Die Messungen dieser Studie wurden mit zwei Karogrößen durchgeführt, da in der Glaukomdiagnostik die Kombination der Karogrößen 0,8 und 16° zum Ausschluss von generalisiert reduzierten Amplituden und zur Abgrenzung von beginnenden und manifesten Glaukomerkrankungen etabliert ist (Bach and Kellner 2000) (siehe Kapitel 1.3.3). Dadurch konnte das „PERG-Verhältnis“ (siehe Kapitel 1.3.3) gebildet werden, was unter anderem die vor allem bei 0,8° Karogröße auftretende Amplitudenreduktion bei frühen Glaukomschäden verdeutlichen kann.

Da das „PERG-Verhältnis“ der synthetisierten Steady-State-Antworten ähnlich dem des *Steady-4-Reizes* war (siehe Tabelle 10), ist bei beiden Methoden die Verwendung beider Karogrößen vermutlich von diagnostischem Wert.

4.5.2 Blitz-ERG

Auch beim Blitz-ERG könnte sich die Anwendung der Deconvolution-Methode als vorteilhaft erweisen, da aus Antworten auf niedrige Reizfrequenzen Informationen über die Bipolarzell- und Photorezeptoraktivität gewonnen werden können. Werden beim Flimmer-ERG Blitzreize mit etwa 30 Hz dargeboten, wird eine reine Zapfenantwort evozieren (Bach and Kellner 2000). Die Antwort auf einen einzelnen Blitzreiz, die als helladaptiertes ERG mit charakteristischer a- und b-Welle dargestellt werden kann, kann möglicherweise aus der Antwort auf Flimmer-Reize entfaltet werden.

4.5.3 Differentialdiagnostik

Durch die kombinierte Ableitung einer Deconvolution-PERG-Messung und eines konventionellen multifokalen VEPs könnten nicht nur Funktionseinschränkungen der Retina, sondern auch Pathologien auf Ebene der Sehbahn erkannt werden und der Ursprungsort des Schadens nachgewiesen werden. Auch könnte das multifokale VEP zur Einteilung verschiedener Glaukomstadien helfen.

5. Zusammenfassung

Das Muster-Elektroretinogramm (PERG) kann die Funktion der Retina in Form von elektrischen Potentialantworten auf visuelle Reize zeigen. Die Antwort bei niedrigfrequenten transienten PERGs hat einen charakteristischen Verlauf mit 3 Komponenten, die auf den retinalen Ursprung der Antwort schließen lassen. Der N95-Wert beispielsweise entsteht hauptsächlich in den Ganglienzellen, weshalb er in der Glaukomdiagnostik eine wichtige Rolle spielt. In der Glaukomdiagnostik wird jedoch meist ein „Steady-State-PERG“ mit hohen Frequenzen angewandt, was die transienten Charakteristika nicht zu erkennen gibt. Mit der sogenannten Deconvolution-Methode (CLAD) entfalten Delgado et al. 2004 akustisch evozierte transiente Antworten aus hochfrequenten Messungen. 2011 übertrug diese Arbeitsgruppe CLAD erstmals auf PERG-Ableitungen.

In dieser Arbeit wird die CLAD-Technik beim PERG validiert um herauszufinden, ob bei Messungen mit hohen Reizfrequenzen deutliche transiente Antworten entfaltet werden. Auch wurden die Unterschiede zu konventionellen PERG-Antworten bezüglich der Kurvencharakteristika untersucht. Bei CLAD-Messungen können nur nicht-isochrone Stimuli angewandt werden. Deshalb wurden 3 Reizbedingungen verglichen, bei denen der Abstand zwischen 2 Stimuli variierte: er betrug zwischen 15 und 105 ms (*Reiz 1-7*), 30 und 90 ms (*Reiz 2-6*) oder 45 und 75 ms (*Reiz 3-5*), im Mittel waren jedoch immer 60 ms Abstand zwischen 2 Stimuli. Das entspricht der mittleren Frequenz 16,7 rps.

CLAD basiert auf der Annahme, dass die Vorgeschichte eines Stimulus keine Rolle spielt. Diese Annahme wurde mit m-Sequenz-Messungen mit ebenfalls 16,7 rps mittlerer Frequenz überprüft. Bei m-Sequenz-Messungen wird angenommen, dass Antworten mit unterschiedlichen Stimulusabständen wegen der nicht-linearen Eigenschaft der Retina Unterschiede aufweisen. Auch wurde durch die Selektion von Antworten mit bestimmten „Reizvorgeschichten“ die Rolle der „Reizvorgeschichte“ beim Entfalten transienter Antworten untersucht. Zudem wurden konventionelle transiente und Steady-State-Messungen (16,7 rps) als Referenz durchgeführt. Bei allen Messungen wurden die in der Glaukomdiagnostik etablierten Karogrößen 0,8 und 16° verwendet. Aufgrund der schnellen Reizfrequenz der CLAD- und m-Sequenz-Messungen war die Plausibilität der entfaltenen transienten Antworten durch den Vergleich mit den transienten Referenzmessungen nicht zu beurteilen. Zur Validierung der entfaltenen Antworten

wurden Messungen gleicher Frequenz gegenübergestellt. Dazu wurden aus den transienten CLAD- und m-Sequenz-Antworten Steady-State-Antworten synthetisiert und diese mit der tatsächlich gemessenen Steady-State-Referenzmessung verglichen.

Sowohl die CLAD- als auch die m-Sequenz-Messungen ergaben deutlich erkennbare transiente PERG-Antworten. Die mit CLAD entfaltenen transienten Kurvenformen zeichneten sich im Vergleich mit der Referenzmessung durch eine verkleinerte N95-Amplitude und ein verändertes Verhältnis N95/P50 aus. Jedoch bestätigte die große Übereinstimmung der synthetisierten Steady-State-Antworten mit der Referenzmessung im Bezug auf Steady-State-Amplitude und -Kurvenform, dass die entfaltenen transienten Antworten „trotz“ der Abweichungen von konventionellen PERG-Antworten plausibel sind. Allerdings hatte der konkrete Stimulusabstand Einfluss auf die PERG-Antwort: die Amplituden der 3 CLAD-Reizbedingungen wichen signifikant voneinander ab und bei *Reiz 1-7* traten im Verlauf der Reizantworten Einflüsse vorheriger Stimuli auf, sichtbar durch Potentialausschläge nach 150 ms. Zudem zeigte eine höhere Ordnung der Reizantwort bei den m-Sequenz-Messungen einen Einfluss der „Reizvorgeschichte“ bei 16,7 Frequenz an. Trotz der bereits großen Übereinstimmungen der synthetisierten m-Sequenz- Steady-State-Antworten stimmte letztlich aber die synthetische CLAD-Reizantwort des *Reiz 3-5* am besten mit der Steady-State-Referenzmessung überein.

In dieser Studie wurde die Anwendung von CLAD beim PERG erstmals validiert mit dem Ergebnis, dass die mit CLAD entfaltenen Reizantworten plausibel sind hinsichtlich der transienten N95- und P50-Werte. Somit ist davon auszugehen, dass durch CLAD die Funktion einzelner Retinaschichten mit Messungen hoher Frequenz untersucht werden kann. Beim Einsatz von CLAD sollten keine kurzen Stimulusabstände gewählt werden, da schnell aufeinanderfolgende Stimuli eine ungünstige „Reizvorgeschichte“ darstellen. Ob der Einsatz von CLAD Vorteile in der Glaukomfrühdagnostik erbringt, ist in künftigen Studien zu validieren. Bei der Bewertung der glaukomatös bedingten Amplitudenveränderungen sollten jedoch die Unterschiede zu konventionell erzeugten transienten PERG-Antworten beachtet werden, die wohl auf ein anderes Adaptationsverhalten der Ganglienzellen bei schnellen CLAD-Messungen zurückzuführen sind. Durch CLAD könnte es in Zukunft möglich werden, auf elektrophysiologischem Wege den Beitrag der einzelnen Retinaschichten bei Retinopathologien genauer aufzuzeigen.

Literaturverzeichnis

Aldebasi, Y. H., N. Drasdo, J. E. Morgan and R. V. North (2004). "S-cone, L + M-cone, and pattern, electroretinograms in ocular hypertension and glaucoma." Vision Res **44**(24): 2749-2756.

Arden, G. B., C. R. Hogg and G. E. Holder (1994). "Gold foil electrodes: a two-center study of electrode reliability." Doc Ophthalmol **86**(3): 275-284.

Arden, G. B., Vaegan and C. R. Hogg (1982). "Clinical and experimental evidence that the pattern electroretinogram (PERG) is generated in more proximal retinal layers than the focal electroretinogram (FERG)." Ann N Y Acad Sci **388**: 580-607.

Bach, M. (2001). "Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma." Eur J Ophthalmol **11 Suppl 2**: S41-49.

Bach, M., M. G. Brigell, M. Hawlina, G. E. Holder, M. A. Johnson, D. L. McCulloch, T. Meigen and S. Viswanathan (2013). "ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update." Doc Ophthalmol **126**(1): 1-7.

Bach, M., P. Hiss and J. Rover (1988). "Check-size specific changes of pattern electroretinogram in patients with early open-angle glaucoma." Doc Ophthalmol **69**(3): 315-322.

Bach, M. and M. B. Hoffmann (2008). "Update on the pattern electroretinogram in glaucoma." Optom Vis Sci **85**(6): 386-395.

Bach, M. and G. E. Holder (1996). "Check size tuning of the pattern electroretinogram: a reappraisal." Doc Ophthalmol **92**(3): 193-202.

Bach, M. and U. Kellner (2000). "Electrophysiological diagnosis in ophthalmology." Ophthalmologie **97**(12): 898-920.

Bach, M. and M. Mathieu (2004). "Different effect of dioptric defocus vs. light scatter on the pattern electroretinogram (PERG)." Doc Ophthalmol **108**(1): 99-106.

Bach, M. and T. Meigen (1999). "Do's and don'ts in Fourier analysis of steady-state potentials." Doc Ophthalmol **99**(1): 69-82.

Bach, M. and A. Speidel-Fiaux (1989). "Pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension." Doc Ophthalmol **73**(2): 173-181.

Bach, M., F. Sulimma and J. Gerling (1997). "Little correlation of the pattern electroretinogram (PERG) and visual field measures in early glaucoma." Doc Ophthalmol **94**(3): 253-263.

Bach M., G. J., Geiger K (1992). "Optic atrophy reduces pattern-electroretinography for both fine and coarse stimulus patterns." Clin Vision Sci **7**: 327-333.

BADC (2013). "OCT – Optische Kohärenz Tomographie." [Internet]. 06/2013 [zitiert am 04.06.2013]. URL: http://www.badc.de/index.php?option=com_content&task=view&id=70&Itemid=104

Banitt, M. R., L. M. Ventura, W. J. Feuer, E. Savatovsky, G. Luna, O. Shif, B. Bosse and V. Porciatti (2013). "Progressive loss of retinal ganglion cell function precedes

structural loss by several years in glaucoma suspects." Invest Ophthalmol Vis Sci **54**(3): 2346-2352.

Bartel, P. R. and A. Vos (1994). "Induced refractive errors and pattern electroretinograms and pattern visual evoked potentials: implications for clinical assessments." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **92**(1): 78-81.

Battista, J., D. R. Badcock and A. M. McKendrick (2009). "Spatial summation properties for magnocellular and parvocellular pathways in glaucoma." Invest Ophthalmol Vis Sci **50**(3): 1221-1226.

Bayer, A. U., K. P. Maag and C. Erb (2002). "Detection of optic neuropathy in glaucomatous eyes with normal standard visual fields using a test battery of short-wavelength automated perimetry and pattern electroretinography." Ophthalmology **109**(7): 1350-1361.

Berkelaar, M., D. B. Clarke, Y. C. Wang, G. M. Bray and A. J. Aguayo (1994). "Axotomy results in delayed death and apoptosis of retinal ganglion cells in adult rats." J Neurosci **14**(7): 4368-4374.

Bland, J. M. and D. G. Altman (2010). "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement." International Journal of Nursing Studies **47**(8): 931-936.

Bohorquez, J. and O. Ozdamar (2006). "Signal to noise ratio analysis of maximum length sequence deconvolution of overlapping evoked potentials." J Acoust Soc Am **119**(5 Pt 1): 2881-2888.

Brannan, J. R., I. Bodis-Wollner and R. L. Storch (1992). "Evidence for two distinct nonlinear components in the human pattern ERG." Vision Res **32**(1): 11-17.

Colotto, A., B. Falsini, T. Salgarello, G. Iarossi, M. E. Galan and L. Scullica (2000). "Photopic negative response of the human ERG: losses associated with glaucomatous damage." Invest Ophthalmol Vis Sci **41**(8): 2205-2211.

Crawford, M. L., R. S. Harwerth, E. L. Smith, 3rd, F. Shen and L. Carter-Dawson (2000). "Glaucoma in primates: cytochrome oxidase reactivity in parvo- and magnocellular pathways." Invest Ophthalmol Vis Sci **41**(7): 1791-1802.

Cursiefen, C., M. Korth and F. K. Horn (2001). "The negative response of the flash electroretinogram in glaucoma." Doc Ophthalmol **103**(1): 1-12.

Dawson, W. W., G. L. Trick and C. A. Litzkow (1979). "Improved Electrode for Electroretinography." Investigative Ophthalmology & Vis Sci **18**(9): 988-991.

Delgado, R. E. and O. Ozdamar (2004). "Deconvolution of evoked responses obtained at high stimulus rates." J Acoust Soc Am **115**(3): 1242-1251.

Drasdo, N., Y. H. Aldebasi, Z. Chiti, K. E. Mortlock, J. E. Morgan and R. V. North (2001). "The s-cone PHNR and pattern ERG in primary open angle glaucoma." Invest Ophthalmol Vis Sci **42**(6): 1266-1272.

Drasdo, N., D. A. Thompson, C. M. Thompson and L. Edwards (1987). "Complementary components and local variations of the pattern electroretinogram." Invest Ophthalmol Vis Sci **28**(1): 158-162.

- Eysel, U. (2003). "Sehsystem". In: Silbernagl, S, Hrsg. Lehrbuch der Physiologie. 4. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 605-632.
- Garway-Heath, D. F., G. E. Holder, F. W. Fitzke and R. A. Hitchings (2002). "Relationship between electrophysiological, psychophysical, and anatomical measurements in glaucoma." Invest Ophthalmol Vis Sci **43**(7): 2213-2220.
- Gouras, P. (2003). "The role of S-cones in human vision." Doc Ophthalmol **106**(1): 5-11.
- Graham, S. L. (1997). "Selective nerve fibre loss in glaucoma: magnocellular or parvocellular." Aust N Z J Ophthalmol **25**(3): 189-191.
- Grehn, F. (2008). "Augenheilkunde". 30. Aufl. Heidelberg: Springer Verlag, 3-15.
- Grehn, F. (2008a). "Glaukom". In: Augenheilkunde. 30. Aufl. Heidelberg: Springer Verlag, 296-318.
- Groneberg, T. T., C. (1980). "Topodiagnostik von Sehstörungen durch Ableitung retinaler und kortikaler Antworten auf Umkehr-Kontrastmuster." Ber. Dt. Ophthalmol. Ges. **77**: 409-415.
- Harrison, J. M., P. S. O'Connor, R. S. Young, M. Kincaid and R. Bentley (1987). "The pattern ERG in man following surgical resection of the optic nerve." Invest Ophthalmol Vis Sci **28**(3): 492-499.
- Heine, M. (2000). "Ableitung des Muster-Elektroretinogramms an Normalpersonen bei Halbfeldreizung: Die Abhängigkeit der Halbfeld-Differenzen von naso-temporalen Asymmetrien und verschiedenen Fixationssituationen" [Dissertation]. Würzburg: Fachbereich Medizin der Julius-Maximilians-Universität.
- Hess, R. F. and C. L. Baker, Jr. (1984). "Human pattern-evoked electroretinogram." J Neurophysiol **51**(5): 939-951.
- Hiss, P. and G. Fahl (1991). "[Changes in the pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension are dependent on stimulus frequency]." Fortschr Ophthalmol **88**(5): 562-565.
- Hoffmann, M. B. and J. J. Flechner (2008). "Slow pattern-reversal stimulation facilitates the assessment of retinal function with multifocal recordings." Clin Neurophysiol **119**(2): 409-417.
- Holder, G. E. The pattern electroretinogram. In: Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG (eds) Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway., American Academy of Ophthalmology.
- Holder, G. E. (1987). "Significance of abnormal pattern electroretinography in anterior visual pathway dysfunction." Br J Ophthalmol **71**(3): 166-171.
- Holder, G. E. (1997). "The pattern electroretinogram in anterior visual pathway dysfunction and its relationship to the pattern visual evoked potential: a personal clinical review of 743 eyes." Eye (Lond) **11** (Pt 6): 924-934.
- Holder, G. E. (2001). "Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis." Prog Retin Eye Res **20**(4): 531-561.

- Holder, G. E., M. G. Brigell, M. Hawlina, T. Meigen, Vaegan and M. Bach (2007). "ISCEV standard for clinical pattern electroretinography - 2007 update." Doc Ophthalmol **114**(3): 111-116.
- Hollander, H., S. Bisti, L. Maffei and R. Hebel (1984). "Electroretinographic responses and retrograde changes of retinal morphology after intracranial optic nerve section. A quantitative analysis in the cat." Exp Brain Res **55**(3): 483-493.
- Hood, D. C., J. Y. Chen, E. B. Yang, C. Rodarte, A. S. Wenick, T. M. Grippo, J. G. Odel and R. Ritch (2006). "The role of the multifocal visual evoked potential (mfVEP) latency in understanding optic nerve and retinal diseases." Trans Am Ophthalmol Soc **104**: 71-77.
- Hood, D. C., P. Thienprasiddhi, V. C. Greenstein, B. J. Winn, N. Ohri, J. M. Liebmann and R. Ritch (2004). "Detecting early to mild glaucomatous damage: a comparison of the multifocal VEP and automated perimetry." Invest Ophthalmol Vis Sci **45**(2): 492-498.
- Hood, D. C., L. Xu, P. Thienprasiddhi, V. C. Greenstein, J. G. Odel, T. M. Grippo, J. M. Liebmann and R. Ritch (2005). "The pattern electroretinogram in glaucoma patients with confirmed visual field deficits." Invest Ophthalmol Vis Sci **46**(7): 2411-2418.
- Hopkins JM, B. B. (1995). "Synapses between cones and diffuse bipolar cells of a primate retina." J. Neurocytol. **24**: 680-694.
- Johnson, M. A., B. A. Drum, H. A. Quigley, R. M. Sanchez and G. R. Dunkelberger (1989). "Pattern-evoked potentials and optic nerve fiber loss in monocular laser-induced glaucoma." Invest Ophthalmol Vis Sci **30**(5): 897-907.
- Käser, E. (2007). "Die Trennung von lateralen Interaktionsantworten und Helligkeitsantworten im Muster-Elektroretinogramm des Menschen" [Dissertation]. Würzburg: Fachbereich Medizin der Julius-Maximilians-Universität.
- Kerrigan Baumrind LA, Q. H., Pease ME, et al. (2000). "Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same person." Invest Ophthalmol Vis Sci **41**: 741-748.
- Kolb, H., K. A. Linberg and S. K. Fisher (1992). "Neurons of the human retina: a Golgi study." J Comp Neurol **318**(2): 147-187.
- Korth, M., F. Horn, B. Storck and J. Jonas (1989). "The pattern-evoked electroretinogram (PERG): age-related alterations and changes in glaucoma." Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **227**(2): 123-130.
- Korth, M. J., A. M. Junemann, F. K. Horn, A. Bergua, C. Cursiefen, I. Velten, W. M. Budde, M. Wisse and P. Martus (2000). "[Synopsis of various electrophysiological tests in early glaucoma diagnosis--temporal and spatiotemporal contrast sensitivity, light- and color-contrast pattern-reversal electroretinogram, blue-yellow VEP]." Klin Monbl Augenheilkd **216**(6): 360-368.
- Leipert, K. P. and I. Gottlob (1987). "Pattern electroretinogram: effects of miosis, accommodation, and defocus." Doc Ophthalmol **67**(4): 335-346.
- Lindenberg, T., F. K. Horn and M. Korth (2003). "[Multifocal steady-state pattern-reversal electroretinography in glaucoma patients]." Ophthalmologe **100**(6): 453-458.

- Livingstone, M. (1990). "Segregation of form, color, movement, and depth processing in the visual system: anatomy, physiology, art, and illusion." Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis **67**: 119-138.
- Livingstone, M. and D. Hubel (1988). "Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception." Science **240**(4853): 740-749.
- Livingstone, M. S. and D. H. Hubel (1987). "Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement, and depth." J Neurosci **7**(11): 3416-3468.
- Mafei, L. and A. Fiorentini (1981). "Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve." Science **211**(4485): 953-955.
- Maffei, L., A. Fiorentini, S. Bisti and H. Hollander (1985). "Pattern ERG in the monkey after section of the optic nerve." Exp Brain Res **59**(2): 423-425.
- Marmor, M. F., A. B. Fulton, G. E. Holder, Y. Miyake, M. Brigell and M. Bach (2009). "ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update)." Doc Ophthalmol **118**(1): 69-77.
- Marmor MF, H. G., Seeliger MW et al. (2004). "Standart for clinical electroretinography (2004 update)." Doc Ophthalmol **108**: 107-114.
- McKendrick, A. M., G. P. Sampson, M. J. Walland and D. R. Badcock (2007). "Contrast sensitivity changes due to glaucoma and normal aging: low-spatial-frequency losses in both magnocellular and parvocellular pathways." Invest Ophthalmol Vis Sci **48**(5): 2115-2122.
- Meigen, T., R. Prüfer, S. Reime and A. Friedrich (2005). "Contributions from lateral interaction mechanisms to the human ERG can be studied with a two-frequency method." Vision Res **45**(22): 2862-2876.
- Momose, K. and M. Kiyosawa (2006). "Nonlinear characteristics of visual evoked potential in glaucoma patients and their correlation with the visual responses on magnocellular and parvocellular pathways." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc **1**: 4568-4571.
- Nesher, R. and G. L. Trick (1991). "The pattern electroretinogram in retinal and optic nerve disease. A quantitative comparison of the pattern of visual dysfunction." Doc Ophthalmol **77**(3): 225-235.
- Odom, J. V., T. M. Maida and W. W. Dawson (1982). "Pattern evoked retinal response (PERR) in human: effects of spatial frequency, temporal frequency, luminance and defocus." Curr Eye Res **2**(2): 99-108.
- Parisi, V., G. Manni, M. Centofanti, S. A. Gandolfi, D. Olzi and M. G. Bucci (2001). "Correlation between optical coherence tomography, pattern electroretinogram, and visual evoked potentials in open-angle glaucoma patients." Ophthalmology **108**(5): 905-912.
- Porciatti, V. (1987). "Non-linearities in the focal ERG evoked by pattern and uniform-field stimulation. Their variation in retinal and optic nerve dysfunction." Invest Ophthalmol Vis Sci **28**(8): 1306-1313.

- Porciatti, V., E. Di Bartolo, N. Nardi and A. Fiorentini (1997). "Responses to chromatic and luminance contrast in glaucoma: a psychophysical and electrophysiological study." Vision Res **37**(14): 1975-1987.
- Porciatti, V. and L. M. Ventura (2004). "Normative data for a user-friendly paradigm for pattern electroretinogram recording." Ophthalmology **111**(1): 161-168.
- Price, M. J., S. M. Drance, M. Price, M. Schulzer, G. R. Douglas and B. Tansley (1988). "The pattern electroretinogram and visual-evoked potential in glaucoma." Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **226**(6): 542-547.
- Quigley, H. A., R. M. Sanchez, G. R. Dunkelberger, N. L. L'Hernault and T. A. Baginski (1987). "Chronic glaucoma selectively damages large optic nerve fibers." Invest Ophthalmol Vis Sci **28**(6): 913-920.
- Sample, P. A. (2000). "Short-wavelength automated perimetry: it's role in the clinic and for understanding ganglion cell function." Prog Retin Eye Res **19**(4): 369-383.
- Skottun, B. C. and J. R. Skoyles (2007). "Some remarks on the use of visually evoked potentials to measure magnocellular activity." Clin Neurophysiol **118**(9): 1903-1905.
- Stiefelmeyer, S., A. S. Neubauer, T. Berninger, G. B. Arden and G. Rudolph (2004). "The multifocal pattern electroretinogram in glaucoma." Vision Res **44**(1): 103-112.
- Sutter, E. (2000). "The interpretation of multifocal binary kernels." Doc Ophthalmol **100**(2-3): 49-75.
- Sutter, E. E. (2001). "Imaging visual function with the multifocal m-sequence technique." Vision Res **41**(10-11): 1241-1255.
- Sutter, E. E. and Vaegan (1990). "Lateral interaction component and local luminance nonlinearities in the human pattern reversal ERG." Vision Res **30**(5): 659-671.
- Thompson, D. and N. Drasdo (1989). "The effect of stimulus contrast on the latency and amplitude of the pattern electroretinogram." Vision Res **29**(3): 309-313.
- Tian, N. and M. M. Slaughter (1995). "Correlation of dynamic responses in the ON bipolar neuron and the b-wave of the electroretinogram." Vision Res **35**(10): 1359-1364.
- Toft-Nielsen, J., J. Bohorquez and O. Ozdamar (2011). "Innovative pattern reversal displays for visual electrophysiological studies." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc **2011**: 2009-2012.
- Trick, G. L. (1985). "Retinal potentials in patients with primary open-angle glaucoma: physiological evidence for temporal frequency tuning deficits." Invest Ophthalmol Vis Sci **26**(12): 1750-1758.
- van den Berg, T. J. and B. Boltjes (1987). "The point-spread function of the eye from 0 degrees to 100 degrees and the pattern electroretinogram." Doc Ophthalmol **67**(4): 347-354.
- van den Berg, T. J., F. C. Riemsdag, G. W. de Vos and H. F. Verduyn Lunel (1986). "Pattern ERG and glaucomatous visual field defects." Doc Ophthalmol **61**(3-4): 335-341.

- Ventura, L. M., I. Golubev, W. J. Feuer and V. Porciatti (2013). "Pattern electroretinogram progression in glaucoma suspects." J Glaucoma **22**(3): 219-225.
- Ventura, L. M. and V. Porciatti (2005). "Restoration of retinal ganglion cell function in early glaucoma after intraocular pressure reduction: a pilot study." Ophthalmology **112**(1): 20-27.
- Ventura, L. M. and V. Porciatti (2006). "Pattern electroretinogram in glaucoma." Curr Opin Ophthalmol **17**(2): 196-202.
- Ventura, L. M., V. Porciatti, K. Ishida, W. J. Feuer and R. K. Parrish, 2nd (2005). "Pattern electroretinogram abnormality and glaucoma." Ophthalmology **112**(1): 10-19.
- Ver Hoeve, J. N., Y. P. Danilov, C. B. Kim and P. D. Spear (1999). "VEP and PERG acuity in anesthetized young adult rhesus monkeys." Vis Neurosci **16**(4): 607-617.
- Vickers, J. C., P. R. Hof, R. A. Schumer, R. F. Wang, S. M. Podos and J. H. Morrison (1997). "Magnocellular and parvocellular visual pathways are both affected in a macaque monkey model of glaucoma." Aust N Z J Ophthalmol **25**(3): 239-243.
- Viswanathan, S., L. J. Frishman and J. G. Robson (2000). "The uniform field and pattern ERG in macaques with experimental glaucoma: removal of spiking activity." Invest Ophthalmol Vis Sci **41**(9): 2797-2810.
- Viswanathan, S., L. J. Frishman, J. G. Robson, R. S. Harwerth and E. L. Smith, 3rd (1999). "The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma." Invest Ophthalmol Vis Sci **40**(6): 1124-1136.
- Viswanathan, S., L. J. Frishman, J. G. Robson and J. W. Walters (2001). "The photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open angle glaucoma." Invest Ophthalmol Vis Sci **42**(2): 514-522.
- Welsch, U. (2006). "Sobotta Lehrbuch Histologie. Zytologie Histologie Mikroskopische Anatomie". 2. Aufl. München: Elsevier Verlag, 594.
- Yang, A. and W. H. Swanson (2007). "A new pattern electroretinogram paradigm evaluated in terms of user friendliness and agreement with perimetry." Ophthalmology **114**(4): 671-679.
- Yang, X., T. H. Chou, M. Ruggeri and V. Porciatti (2013). "A new mouse model of inducible, chronic retinal ganglion cell dysfunction not associated with cell death." Invest Ophthalmol Vis Sci **54**(3): 1898-1904.
- Yucel, Y. H., Q. Zhang, R. N. Weinreb, P. L. Kaufman and N. Gupta (2001). "Atrophy of relay neurons in magno- and parvocellular layers in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma." Invest Ophthalmol Vis Sci **42**(13): 3216-3222.
- Yucel, Y. H., Q. Zhang, R. N. Weinreb, P. L. Kaufman and N. Gupta (2003). "Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma." Prog Retin Eye Res **22**(4): 465-481.
- Zapf, H. R. and M. Bach (1999). "The contrast characteristic of the pattern electroretinogram depends on temporal frequency." Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol **237**(2): 93-99.

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Schematischer Aufbau der Retina. | 4 |
| Abbildung 2: Darstellung eines transienten Muster-ERGs mit den Charakteristika N35, P50 und N95. | 8 |
| Abbildung 3: Fourier-Analyse..... | 10 |
| Abbildung 4: P50- und N95-Werte bei transienter Reizung (Balken 1 und 2) und Steady-State-Amplituden (Balken 3) bei Stimulation mit $0,8^\circ$ großen Karos. | 17 |
| Abbildung 5: Auswirkungen verschiedener Glaukomstadien auf die PERG-Antwort bei Karogröße $0,8^\circ$ (linke Spalte) und 16° (rechte Spalte)..... | 17 |
| Abbildung 6: Beispiel eines Reizdurchlaufs mit 3 Stimuli zu den Zeitpunkten t_1 , t_4 und t_7 | 22 |
| Abbildung 7: Beispielhafte Darstellung der Überlagerung der Reizantwortkurven a_1 , a_4 und a_7 im Verlauf mehrerer Reizdurchläufe..... | 23 |
| Abbildung 8: Matrixmultiplikation der Zeitvektoren $v[1]$ - $v[10]$ | 24 |
| Abbildung 9: Die invertierte Deconvolution-Matrix, aufgelöst nach $a[T]$ um die transienten Reizantworten zu berechnen. | 25 |
| Abbildung 10: 3 m-Sequenzschritte mit den 8 möglichen Stimulussequenzfolgen a-h und die zugehörigen Kurvenformen der Reizantwort. | 26 |
| Abbildung 11: 3 m-Sequenzschritte mit den 8 möglichen Stimulussequenzfolgen und die höheren Ordnungen der Antworten aller Stimulussequenzfolgen..... | 28 |
| Abbildung 12: Schematischer Versuchsaufbau..... | 34 |
| Abbildung 13: Aufbau der DTL-Elektrode und Position der Napf- und DTL-Elektrode am Probanden. | 36 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 14: Fourier-Analyse der angewandten Reizbedingungen <i>Reiz 1-7</i> (oben) <i>Reiz 2-6</i> (Mitte) und <i>Reiz 3-5</i> (unten)..... | 40 |
| Abbildung 15: Auswertung der <i>Standard-Muster-ERG-Messungen</i> der Versuchsperson 14 des Hauptexperiments..... | 50 |
| Abbildung 16: <i>Deconvolution-Messungen</i> : Reizantworten der Versuchsperson 15 des Hauptexperiments | 51 |
| Abbildung 17: <i>m-Sequenz-Messungen</i> : Reizantwort des <i>Kernel 1</i> der Versuchsperson 5 des Hauptexperiments..... | 51 |
| Abbildung 18: <i>m-Sequenz-Messungen</i> : Reizantwort des <i>Kernel 2</i> , des <i>second slice</i> des <i>Kernel 2</i> und des <i>Kernel 3</i> der Versuchsperson 5 des Hauptexperiments..... | 52 |
| Abbildung 19: Mittelwertgraph des <i>Reiz 1-7</i> aller 7 Probanden des Vorexperiments .. | 54 |
| Abbildung 20: Mittelwertgraph des <i>Reiz 1-3</i> aller 7 Probanden des Vorexperiments .. | 55 |
| Abbildung 21: Mittelwertgraphen des <i>Reiz 3-5</i> aller 15 Probanden im Vergleich mit dem Mittelwertgraphen des <i>transienten Reizes</i> der <i>Standard-PERG-Messung</i> | 59 |
| Abbildung 22: Verhältnis N95-Amplitude/ P50-Amplitude des <i>transienten Reizes</i> und der 3 <i>Deconvolution-Reize</i> mit Standardfehler SEM..... | 60 |
| Abbildung 23a und b: Mittelwertgraphen der gemessenen <i>Steady-State-Antworten</i> der <i>Standard-PERG-Messung</i> und der synthetisierten <i>Steady-State-Antworten</i> des <i>Reiz 1-7, 2-6</i> und <i>3-5</i> (Transformation mit 16 Bildern)..... | 62 |
| Abbildung 24: <i>Steady-4-Reizantwort</i> und die aus 96 Bildern synthetisierte <i>Steady-State-Antwort</i> der <i>Deconvolution-Messungen</i> mit Standardfehler (SEM) | 64 |
| Abbildung 25: Mittelwertgraphen des <i>Kernel 1</i> aller 15 Probanden..... | 66 |
| Abbildung 26: Mittelwertgraphen des <i>Summenkernels</i> aller 15 Probanden..... | 66 |
| Abbildung 27: Mittelwertgraphen des <i>Differenzkernels</i> aller 15 Probanden | 66 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 28: Verhältnis N95-Amplitude/ P50 Amplitude des <i>transienten Reizes</i> und der <i>m-Sequenz-Messungen</i> mit Standardfehler SEM | 68 |
| Abbildung 29: synthetisierte Steady-State-Antworten des <i>Kernel 1</i> , des <i>Summen-</i> und <i>Differenzkernels</i> | 69 |
| Abbildung 30: Reizantworten auf den <i>Steady-4-Reiz</i> und die synthetisierten Steady-State-Antworten der <i>m-Sequenz-Messungen</i> | 70 |
| Abbildung 31: Bland-Altman-Plot des <i>Reiz 3-5</i> | 72 |
| Abbildung 32: Bland-Altman-Plot des <i>Kernel 1</i> | 73 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Schematische Darstellung des Ablaufs eines Versuchs | 42 |
| Tabelle 2: Elektrodenbelegung der Verstärkerkanäle | 43 |
| Tabelle 3: P50-Amplituden der <i>Standard-PERG</i> - und <i>Deconvolution-Reize</i> in μV ; Mittelwerte aller 7 Probanden mit Standardabweichung SD und Standardfehler SEM.. | 53 |
| Tabelle 4: P50-Amplituden der <i>Deconvolution-Messungen</i> , des <i>transienten Reizes</i> und des <i>Steady-4-Reizes</i> in μV ; Mittelwerte aller 15 Probanden mit Standardabweichung SD und Standardfehler SEM. | 57 |
| Tabelle 5: P50-Latenzzeiten des <i>transienten Reizes</i> und der <i>Deconvolution-Reize</i> in ms; Mittelwerte der 15 Probanden mit Standardabweichung SD und Standardfehler SEM.. | 58 |
| Tabelle 6: P50-Amplituden der <i>m-Sequenz-Messungen</i> in μV ; Mittelwerte aller 15 Probanden mit Standardabweichung SD und Standardfehler SEM. | 65 |
| Tabelle 7: Latenzzeiten des P50-Peaks des <i>transienten Reizes</i> der <i>Standard-PERG-</i> <i>Messung</i> und aller <i>Kernels</i> der <i>m-Sequenz-Messung</i> in ms mit Standardabweichung SD und Standardfehler SEM. | 67 |
| Tabelle 8: Bland-Altman-Analyse der synthetisierten Steady-State-Ergebnisse des <i>Reiz</i> <i>3-5</i> bei 16 und 96 einbezogenen Bildern. | 71 |
| Tabelle 9: Bland-Altman-Analyse der synthetisierten Steady-State-Ergebnisse des <i>Kernel 1</i> und des <i>Differenzkernels</i> | 72 |
| Tabelle 10: „PERG-Verhältnis“ des <i>Steady-4-Reizes</i> und der synthetisierten Steady- State-Antworten (die <i>Deconvolution</i> -Antworten beziehen sich auf die Transformation mit 16 Bildern); Mittelwerte aller Probanden mit Standardabweichung SD und Standardfehler SEM. | 73 |

Danksagung

Ich danke ganz herzlich Herrn Priv.-Doz. Dr. T. Meigen für die Überlassung des Themas und für die sehr gute Betreuung bei dieser Arbeit. Durch ihr Engagement, die konstruktive Kritik, einige Denkanstöße aber auch lobende Worte hat die Arbeit an diesem Thema viel Spaß gemacht.

Für die Übernahme des Korreferates bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Wischmeyer.

Ebenso danke ich Frau Anneliese Friedrich, die mich als medizinisch-technische Assistentin der Abteilung für Elektrophysiologie der Augenklinik in die Praxis der Elektrophysiologie einarbeitete und mich während der ganzen Zeit mit ihrer herzlichen Art unterstützte und motivierte.

Danke an meine Doktorandenkollegen für die freundliche Zusammenarbeit, den Austausch und die gegenseitige Unterstützung.

Frau Sabine Karl, wissenschaftliche Mitarbeiterin des Lehrstuhls für Mathematik VIII – Statistik der Universität Würzburg, danke ich für ihre Hilfe im Rahmen der *Studentischen Statistischen Beratung* der Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

Danke an alle Versuchspersonen für die Bereitschaft, an den Versuchen teilzunehmen. Danke für euren Mut, eure Geduld und das mir entgegengebrachte Vertrauen!

Ich möchte diese Arbeit meiner Familie widmen und ihr gleichermaßen danken für ihre uneingeschränkte Unterstützung auf meinem Lebensweg, welche mir diese Dissertation erst ermöglicht hat.