

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr.med. J. Hillenkamp

*Die Gleichrichtung von multifokalen visuell
evozierten Potenzialen im pattern-pulse Verfahren
zur Verbesserung der Signalqualität der pattern-onset
VEP Messung*

—

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Roman Martin Pohl

aus Bad Rodach

Würzburg, Februar 2015

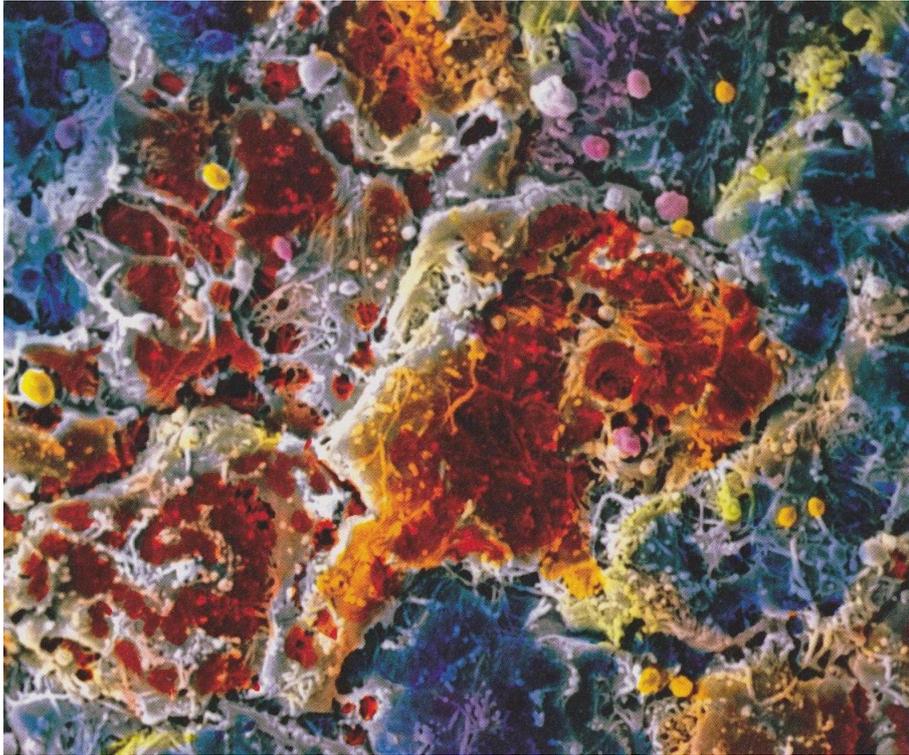
Referent: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Thomas Meigen

Koreferent: Prof. Dr. med. Andreas Warnke

Dekan: Prof. Dr.med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2015

Der Promovend ist Arzt.



[1]

”Weil du die Augen offen hast, glaubst du, du siehst.”

(Johann Wolfgang von Goethe)

Für meine Familie.

Zur vorhergehenden Seite:

Das Bild zeigt Iriszellen des menschlichen Auges (blau und braun), die durch (weiße) Bindegewebsfasern zusammengehalten werden. Kleinere Makrophagen sprenkeln die Oberfläche. Durch die lockere Netzwerkstruktur des Gewebes ist die Iris frei beweglich und steuert so die Lichtmenge, die durch die Pupille auf die Netzhaut fällt [1].

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Das visuelle System | 2 |
| 1.1.1 | Die Retina | 4 |
| 1.1.2 | Potenzialentstehung und -weiterleitung | 4 |
| 1.1.3 | Verarbeitung im visuellen Cortex | 5 |
| 1.2 | Klinische Elektrophysiologie | 6 |
| 1.2.1 | Das Elektroretinogramm (ERG) | 6 |
| 1.2.2 | Das Muster-ERG (PERG) | 8 |
| 1.2.3 | Das multifokale ERG (mfERG) | 8 |
| 1.2.4 | Visuell evozierte Potenziale (VEP) | 9 |
| 1.2.5 | Das multifokale VEP (mfVEP) | 11 |
| 1.2.6 | Die Elektrodenposition | 14 |
| 1.3 | Multifokale Techniken | 15 |
| 1.3.1 | Das Reizmuster und seine Parameter | 15 |
| 1.3.2 | Pattern-Pulse-Stimulation | 17 |
| 1.3.3 | Die M-Sequenz | 18 |
| 1.4 | Auswertung multifokaler Ableitungen | 18 |
| 1.4.1 | Root-mean-square und Signal-Rausch-Verhältnis | 19 |
| 1.4.2 | Die Powerfunktion | 20 |
| 2 | Fragestellung | 23 |
| 3 | Methoden | 25 |
| 3.1 | Versuchspersonen | 25 |
| 3.2 | Visuelle Stimulation | 25 |
| 3.2.1 | Der Reizmonitor | 25 |
| 3.2.2 | Der Aufbau der Reizmuster | 26 |
| 3.2.3 | Stimulationsarten | 27 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3.3 | Versuchsordnung und Messung | 29 |
| 3.3.1 | Die Ableitung | 29 |
| 3.3.2 | Aufzeichnung der Daten | 31 |
| 3.4 | Auswertung der Daten | 32 |
| 3.4.1 | Die Varianzanalyse | 33 |
| 4 | Ergebnisse | 35 |
| 4.1 | Komponenten der Signalantwort | 35 |
| 4.2 | Die Synthese einer neuen Signalantwort | 36 |
| 4.3 | Ergebnisse für die Ableitung $A-Fp_z$ bei Musterreiz | 38 |
| 4.4 | Ergebnisse für die Ableitung $A-D$ bei Musterreiz | 39 |
| 4.5 | Vergleich der Latenzen | 41 |
| 4.6 | Weitere Ergebnisse | 42 |
| 4.6.1 | Ergebnisse für die Ableitung $C-B$ bei Musterreiz | 42 |
| 4.6.2 | Ergebnisse der Blitzreize | 43 |
| 4.6.3 | Ergebnisse der ERG-Messung | 43 |
| 4.7 | Zusammenfassung der Ergebnisse | 44 |
| 5 | Diskussion | 47 |
| 5.1 | Die Grundlagen des Experiments | 47 |
| 5.2 | Diskussion der Messergebnisse | 48 |
| 5.2.1 | Die Amplituden in den einzelnen Kanälen | 49 |
| 5.2.2 | Der Latenzvergleich | 51 |
| 5.3 | Das Reizmuster und seine Präsentation | 52 |
| 5.4 | Schlussfolgerungen | 53 |
| 6 | Zusammenfassung | 55 |
| | Abbildungsverzeichnis | 58 |
| | Literaturverzeichnis | 66 |

Kapitel 1

Einleitung

Das visuell evozierte Potenzial (VEP) entsteht durch die Stimulation der optischen Nervenzellen der Sehrinde im Okzipitallappen des Gehirns durch Lichtimpulse oder Schachbrettmuster. Durch am Hinterkopf angebrachte Elektroden kann das VEP abgeleitet werden und bietet die Möglichkeit, die Funktion der gesamten Sehbahn - einschließlich des visuellen Cortex - objektiv und reproduzierbar abzubilden. Zu diesem Zweck blickt ein Patient bzw. Proband einige Minuten auf ein Schachbrettmuster, das durch konkret festgelegte Parameter definiert und durch die International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) standardisiert ist. Die standardisierte VEP-Messung [2] bildet häufig den ersten Schritt und die Grundlage in der klinischen Diagnostik vieler Erkrankungen des Sehsystems und besitzt einen festen Stellenwert im klinischen Alltag.

Bei bestimmten Fragestellungen ist die VEP-Untersuchung nahezu unentbehrlich geworden, z.B. bei der frühen Diagnostik der multiplen Sklerose. Hinsichtlich anderer Fragestellungen stößt die VEP-Diagnostik dagegen häufig rasch an ihre Grenzen, insbesondere wenn es um Pathologien geht, die lediglich partielle Bereiche des Gesichtsfeldes betreffen, wie sie z.B. im Rahmen einer Glaukomerkrankung auftreten können. Erst relativ neue und exaktere Messmethoden erlauben eine topographische Aufteilung der Netzhaut bzw. des Gesichtsfeldes und erweitern die diagnostischen Möglichkeiten.

Eine dieser jüngeren Untersuchungsmethoden ist die Ableitung des multifokalen VEPs (mfVEP) [3]. Bis zum heutigen Tag ist die Untersuchung des mfVEPs die einzige elektrophysiologische Methode, die eine topographische Darstellung vereinzelter Gesichtsfeldausfälle im Rahmen einer Glaukomerkrankung darzustellen vermag [4]. Die Untersuchung verläuft ähnlich wie die

Standard-VEP-Untersuchung, der Gesichtsfeldbereich wird jedoch in mehrere Sektoren eingeteilt. Das mfVEP ergibt - je nach Einteilung der zu untersuchenden Gesichtsfeldregionen - mehrere Messkurven. Diese zeichnen sich - in den meisten Fällen - verglichen mit der einzelnen Standard-VEP-Messung, durch eine geringere Spannung aus. Die ableitbare Spannung wird jedoch wesentlich von den Reizbedingungen beeinflusst. Während sich die Amplitude einer Standard-VEP-Messkurve in der Regel zwischen 5 bis 30 μV bewegt, lassen sich physiologische mfVEP-Messkurven häufig zwischen 2 bis 8 μV und kleiner ableiten, dies ist jedoch ganz wesentlich von den Reizbedingungen abhängig.

Der Nachteil der mfVEP-Messung ist eine vermehrte Störanfälligkeit durch Muskelpotenziale und Augenbewegungen, sie ist technisch aufwendiger und erfordert besondere Sorgfalt in der Auswertung und Erfahrung, um verlässliche Ergebnisse zu erhalten. Seit Jahren gibt es Bestrebungen, die Signalqualität des mfVEPs durch die Messung verschiedener Kanäle, Elektrodenanordnungen und unterschiedliche Stimuli zu verbessern und seine Aussagekraft zu erhöhen. Die vorliegende Arbeit stellt eine Möglichkeit vor, die einzelnen Signalantworten des mfVEPs gleichzurichten und diese zu einer neuen Ganzfeldantwort zusammenzufügen, die sich gegenüber den ursprünglichen Signalantworten durch eine gesteigerte Amplitude und ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis auszeichnet.

1.1 Das visuelle System

Die Erläuterung der physiologischen Grundlagen des menschlichen Sehsystems soll auf die grundlegenden Mechanismen beschränkt bleiben. Für weitergehende Informationen sei auf die einschlägige Literatur der Physiologie verwiesen. Soweit nicht anders angegeben, entstammen die hier angeführten Informationen v.a. den Physiologie-Lehrbüchern von Schmidt [5], Klinke [6] sowie dem "Taschenatlas der Neuroanatomie des Nervensystems und der Sinnesorgane" [7].

Zur elektrophysiologischen Potenzialentstehung tragen alle Komponenten der Sehbahn, also der neuronalen Verbindungen des optischen Systems vom Auge bis zum Gehirn, bei. Am Beginn der Signalverarbeitung stehen die Rezeptorzellen der Retina (Stäbchen und Zapfen), die das erste Neuron des Leitungssystems darstellen, sowie die nachgeschalteten Neurone innerhalb der Netzhaut (Bipolarzellen, Ganglienzellen, Amakrinzellen und Horizontalzel-

len, siehe Kap.1.1.1). Der Nervus opticus vereinigt die Fortsätze der Ganglienzellen und verlässt das Auge über die Papilla nervi optici und kreuzt mit dem gegenseitigen N.opticus im Chiasma opticum, wobei die nasalen Fasern (etwa die Hälfte aller Fasern) auf die Gegenseite kreuzt. Dort setzen sich die zwei Sehnerven jeweils (jetzt als Tractus opticus) zum Corpus geniculare laterale (CGL) ins Zwischenhirn fort. Auf dem Weg dahin ziehen etwa 1/10 der Tractus-Fasern - ohne das CGL zu erreichen - direkt zum Hypothalamus und Nucleus praectectalis und nehmen nicht aktiv an der visuellen Wahrnehmung teil, sondern sind für Pupillenreflexe, Akkommodation und andere reflektorische Steuerungen verantwortlich. Im CGL erfolgt die nächste neuronale Umschaltung auf die Radiatio optica, die Sehstrahlung, die z.T. auch durch die Capsula interna zieht und in die primäre Sehrinde des Cortex (V_1 , Area 17 nach Brodmann) des Okzipitallappens projiziert. Zur Veranschaulichung dient Abb.1.1 [8].

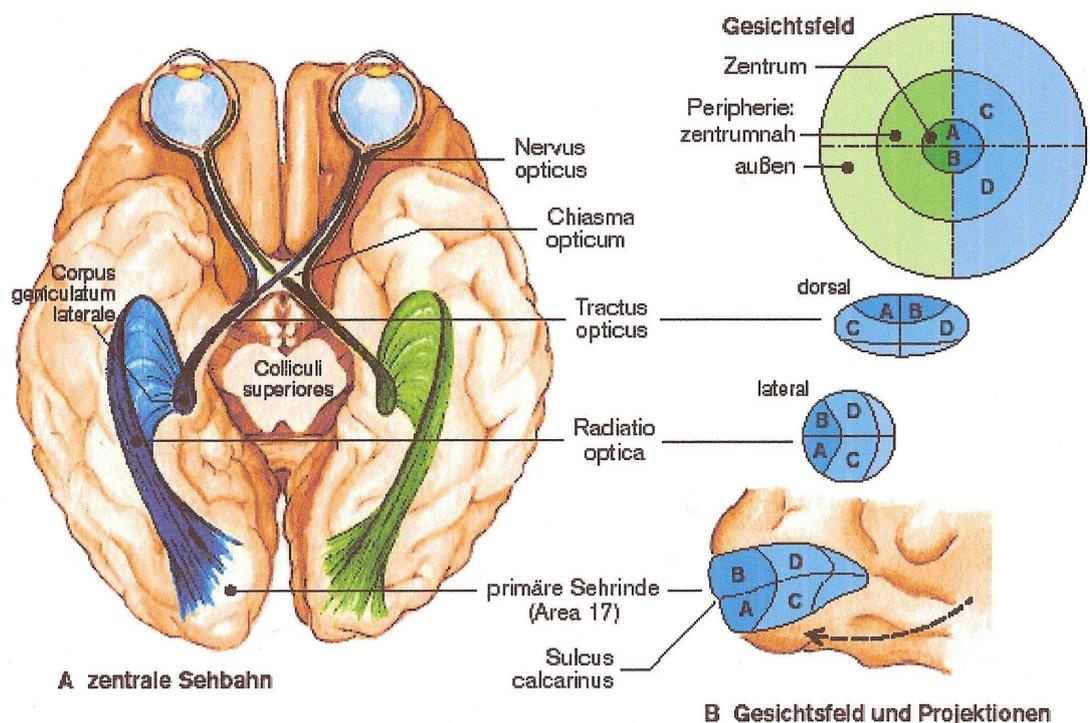


Abbildung 1.1: Überblick über die Sehbahn - (A) zeigt den Verlauf der zentralen Sehbahn, (B) den Verlauf der einzelnen Gesichtsfeldanteile, ihre Projektion in den primären visuellen Cortex kann experimentell nachgewiesen werden (Abb. modif. nach Silverman *et al.* [8]).

1.1.1 Die Retina

Aus embryologischer Sicht entwickelt sich die Netzhaut aus einem vorgelagerten Teil des Zwischenhirns und bildet sich aus zwei Blättern des Augenschalenbechers, die sich später in ein äußeres Stratum pigmenti und in ein inneres Stratum cerebrale differenzieren. So erklärt sich auch eine häufige okuläre Mitbeteiligung bei neurologischen Pathologien. Das Stratum cerebrale gliedert sich in drei verschiedene Schichten. Stäbchen und Zapfen liegen im Stratum neuroepitheliale, der ersten Schicht des Stratum cerebrale. Diese stellen das erste Neuron der visuellen Reizverarbeitung dar. In der darauf folgenden zweiten Schicht des St. cerebrale, dem St. ganglionare retinae, liegen bipolare Schaltzellen, die das zweite Neuron der visuellen Reizverarbeitung darstellen. Diese Bipolarzellen sind das Verbindungsglied zwischen Rezeptorzellen und Horizontalzellen einerseits sowie Ganglienzellen und Amakrinzellen andererseits. Schließlich schließt sich noch die dritte Schicht des St. cerebrale an, das St. ganglionare nervi optici. Hier findet die Umschaltung auf große multipolare Ganglienzellen statt, das dritte Neuron der Sehbahn. Die Dendriten der Ganglienzellen werden im blinden Fleck (Papilla nervi optici) gebündelt und verlassen die Orbita als II. Hirnnerv über den Canalis opticus [7].

1.1.2 Potenzialentstehung und -weiterleitung

Die Rezeptorzellen der Retina (Zapfen und Stäbchen) haben die Aufgabe, die von außen aufgenommenen Lichtreize in ein elektrisches Signal umzuwandeln. Dabei übernehmen die unterschiedlichen Rezeptorzellen spezifische Aufgaben. Stäbchen sind für das skotopische Sehen verantwortlich und sind ca. zwanzig mal häufiger zu finden als Zapfen, die für das photopische Sehen verantwortlich sind. Zapfen sind weniger lichtempfindlich als Stäbchen. Es lassen sich drei Arten von Zapfen unterscheiden, die sich durch spezielle Photopigmente auszeichnen. Damit ermöglichen sie die chromatische Wahrnehmung. Stäbchen besitzen lediglich ein Photopigment, das Licht aller Wellenlängen absorbiert und auch empfindlicher auf Lichtreize reagiert als die Zapfen. Das macht sie für das skotopische Sehen unentbehrlich.

Die Verteilung der beiden Photorezeptoren auf der Netzhaut ist nicht gleichmäßig. Im Zentrum der Netzhaut (Fovea centralis) findet sich eine besonders große Zahl von Zapfen, die zur Peripherie hin abnimmt. Umgekehrt ist die Dichte der Stäbchen im Zentrum niedrig und nimmt zur Peripherie hin zu und erreicht ein Maximum bei ca. 18° Exzentrizität.

Die eigentliche Potenzialentstehung findet durch einen Lichtreiz statt, der über eine photochemische Reaktion in den Rezeptorzellen zu einer Konformationsänderung der Sehpigmente führt. Diese zerfallen in eine Protein- und eine Pigmentkomponente und werden anschließend resynthetisiert (Rhodopsin-Retinin-Zyklus für Stäbchen bzw. Opsin-Retinin-Zyklus für Zapfen). Wird das lichtabsorbierende Retinal durch Licht angeregt, kommt es zu einer G-Protein-gekoppelten Signalkaskade und über cGMP zur Hyperpolarisation der Zelle mit folgender Glutamatausschüttung. Ohne Lichtreiz wird das Rhodopsin bzw. Opsin wieder aufgebaut, die Zelle depolarisiert und die Transmitterfreisetzung erhöht.

Das eigentliche Aktionspotenzial entsteht erst durch die herabgesetzte Transmitterfreisetzung und die weniger starke Hemmung der nachgeschalteten Bipolarzelle, ein postsynaptisches Potenzial wird von der Bipolarzelle an die übergeordnete Ganglienzelle weitergeleitet. Die Impulse der Stäbchen werden nicht direkt auf die Bipolarzellen übertragen sondern über amakrine Zellen erst auf die Bipolarzellen weitergeleitet. Das komplette Schaltsystem der Retina ist insgesamt als sehr kompliziert zu bezeichnen. So verteilt sich das vom Menschen wahrgenommene Gesichtsfeld auf die einzelnen Ganglienzellen mit deren zellulären Einzugsgebieten in rezeptive Felder, die nach peripher größer werden, also eine geringere Auflösung besitzen als die mehr in Richtung Fovea centralis liegenden, kleineren rezeptiven Felder. Dort werden sehr wenige Zellen auf einzelne Bipolarzellen weitergeleitet, was den besseren Visus in zentralen Gesichtsfeldanteilen erklärt.

1.1.3 Verarbeitung im visuellen Cortex

Die Verarbeitung der visuellen Potenziale erfolgt in der primären Sehrinde des Neokortex, der um den Sulcus calcarinus angeordnet ist. In der primären Sehrinde lassen sich, ähnlich wie in übrigen Anteilen des Neokortex, sechs funktionell unterschiedliche Zellschichten unterscheiden. Eingehende Signale erreichen die Sehrinde über die Schichten IV und VI aus dem CGL, während die Schichten III und V v.a. mit der Weitergabe visueller Informationen an übergeordnete Kortexareale befasst sind. Über alle sechs Schichten lässt sich experimentell eine retinotopie Organisation feststellen, welche sich wiederum in ein System von Säulen und Kolumnen zusammenfassen lässt [5, 6, 9].

1.2 Klinische Elektrophysiologie

Mit der Entwicklung der Enzephalographie legte Hans Berger in den zwanziger Jahren des 20. Jahrhunderts die technischen Grundlagen für die Messung aller evozierten Potenziale. Der nach ihm benannte Berger-Effekt beschreibt bereits eine auffällige Veränderung des EEGs bei Augenöffnung und macht damit visuell evozierte Potenziale, historisch gesehen, zu den ältesten nachgewiesenen Potenzialen. Durch zunehmend bessere Stimulationstechniken und technische Neuerungen in der Detektion von Biosignalen und deren Auswertung sind bis heute unterschiedliche Messverfahren entstanden, die je nach klinischer Fragestellung zum Einsatz kommen. Die wichtigsten werden im folgenden erläutert.

1.2.1 Das Elektretinogramm (ERG)

Das Elektretinogramm gibt die Gesamtantwort der Retina auf visuelle Reize wieder. Jedoch können auch einzelne Zellarten auf ihre Funktion überprüft werden, abhängig vom Reiz und den Umgebungsbedingungen [10, 11, 12].

Prinzipiell werden zwei Arten des ERGs klinisch verwendet, das Ganzfeld-Blitz-Elektretinogramm und das Muster-Elektretinogramm (PERG, s. Kap. 1.2.5), die abhängig von den zu untersuchenden Zellstrukturen und vermuteten Erkrankungen zum Einsatz kommen. Zur Ableitung wird meist eine Fadenelektrode in den unteren Bindehautsack eingelegt und eine Napf-elektrode an der Schläfe gleicher Seite angebracht. Alternativ stehen noch andere Kornealelektroden (z.B. Goldfolien- oder Kontaktlinsenelektroden) zur Verfügung. Diese Elektrodenanordnung bildet die Grundlage für jede Art der Aufzeichnung eines ERG. Mit Hilfe des Blitz-ERGs lassen sich insbesondere die Funktion der Photorezeptoren und der Bipolarzellen untersuchen.

Zur Untersuchung wird eine Mydriasis benötigt, die medikamentös erreicht wird. Eine Hell- oder eine Dunkeladaptation muss der Untersuchung vorausgehen, z.B. bei Bestimmung von stäbchenevozierten Antworten im dunkeladaptierten Auge und um standardisierte Untersuchungsbedingungen zu schaffen. Ist das zu messende Auge helladaptiert, wird bei Blitzreizen eine reine Zapfenantwort gemessen, da die Stäbchen durch die Helligkeit gesättigt werden und so nicht zu einer Potenzialänderung beitragen können. Die Stimulationsfrequenz des Auges mit Blitzreizen bestimmt dabei, ob es sich um

ein Flimmer-ERG handelt ($>30\text{Hz}$, Flickerstimulation). Die erhöhte Stimulationsfrequenz verändert die abgeleiteten Potenziale. Im dunkeladaptierten Auge werden dagegen die evozierten Signale vornehmlich von Stäbchen und ihren Bipolarzellen verursacht.

Bereits 1908 postulierte man, dass ein Lichtreiz (Blitzreiz) eine elektrophysiologische Kettenreaktion auslöst, deren spezifische Wellen alphabetisch *a*-, *b*- und *c*-Welle genannt wurden [13]. Die *a*-Welle stammt vorwiegend von den Photorezeptoren, die *b*-Welle stammt vorwiegend von den Bipolar- und Gliazellen, die *c*-Welle entsteht durch die Aktivität des Pigmentepithels. Nach der *b*-Welle kann die "photopische negative Antwort (*PhNR*)" gemessen werden, die vermutlich aus der Ganglienzellaktivität resultiert, s. Abb. 1.2. Durch Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass die *PhNR* bei einer Glaukomerkrankung im Vergleich zu Gesunden reduziert ist und vermutlich mit der N95 Welle des PERG korreliert [14, 15]. Beim Muster-ERG empfiehlt die International Society for Electrophysiology and Vision (ISCEV) die Nomenklatur *N35*, *P50* und *N95*. Diese markanten Punkte des ERGs werden auch in der vorliegenden Arbeit zur Auswertung herangezogen. Bei einer Vielzahl von weiterer Pathologien spielt eine Veränderung dieser spezifischen Antworten eine Rolle, z.B. Retinitis pigmentosa, Zapfendystrophie oder altersabhängiger Makuladegeneration.

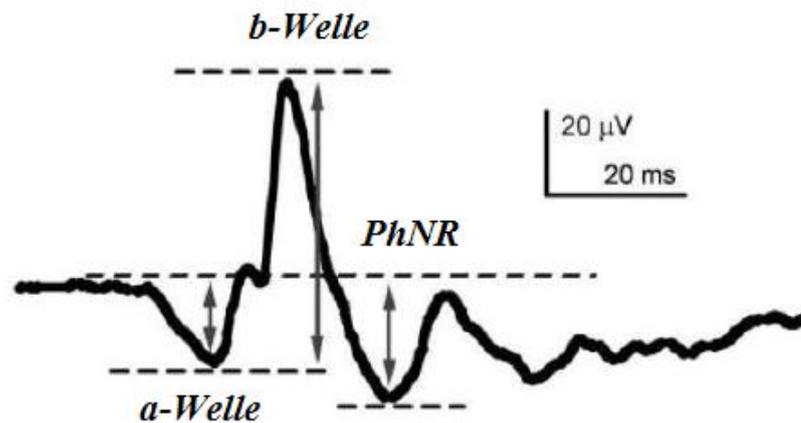


Abbildung 1.2: **Einzelblitz-ERG** mit Kennzeichnung der einzelnen Potenziale, die in der vorliegenden Arbeit ausgewertet wurden (Abb. aus Ueno, Kondo *et al.* [14]).

1.2.2 Das Muster-ERG (PERG)

Das Muster-ERG oder pattern-ERG (PERG) ist eine retinale Antwort, die durch Präsentation von Musterreizen abgeleitet werden kann. Bezeichnend ist dabei, dass der Musterreiz, meist ein Schachbrettmuster, in seiner mittleren Helligkeit konstant bleibt, weil schwarze und weiße Felder des Schachbrettes simultan wechseln. Das PERG hat sich als Standardmessverfahren zur Untersuchung der retinalen Ganglienzellfunktion und der Glaukomfrühdagnostik etabliert [16, 17, 18, 19, 20]. Das Muster selbst kann dabei eckig dargestellt werden, es kann aber auch als Dartscheibe präsentiert werden (s. Abb. 1.4) solange bestimmte Parameter hinsichtlich Leuchtdichte, Kontrast und Karogröße eingehalten werden [20, 21]. Im Zuge der Untersuchung der zellulären Ursprünge des PERG stellte man fest, dass das PERG bei pathologischen Veränderungen der Ganglienzellfunktion (z.B. einer Atrophie der Ganglienzellen) stark abnimmt. In mehreren Studien wurden Veränderungen des PERG bei Patienten mit einer Schädigung des N. opticus beschrieben [17]. Das PERG einer gesunden Normalperson setzt sich aus mehreren Komponenten, die lokalen und lateralen Ursprungs sind, zusammen. Mit Hilfe des liERG-Verfahrens konnten laterale Interaktionskomponenten (z.B. mutmaßlich zur Reizantwort beitragende Bipolarzellen, amakrine Zellen, usw.[22]) isoliert werden. Es gelang, die zwei wesentliche Komponenten, aus denen sich das PERG zusammensetzt, zu identifizieren [23]. Zum einen sind es nicht-lineare Helligkeits-, zum anderen laterale Interaktionsantworten, die in der Summe das ableitbare PERG ergeben. Problematisch ist dabei nach wie vor die Entstehung von lediglich sehr kleinen Potenzialen, die im Bereich von ca. 0,5 bis 8 μV liegen. Dennoch können typische Extrempunkte bei ca. 35ms (N35), 50ms (P50) und 95ms (N95) unterschieden werden, die auch in dieser Arbeit zur Auswertung herangezogen wurden (s. Abb. 1.3) [20].

1.2.3 Das multifokale ERG (mfERG)

Ein Meilenstein in der elektrophysiologischen Diagnostik des Auges bedeutete die Entwicklung des multifokalen ERGs durch Sutter und Tran 1992 [24]. Durch die Entwicklung des mfERG war es erstmals möglich, Netzhautpotenziale orts aufgelöst abzuleiten und disseminierte Netzhautschäden von isolierten Problemen der Makula oder eines bestimmten Areals abzugrenzen. Dabei unterscheidet sich die Potenzialableitung nicht von der des ursprünglichen ERGs, die Elektrodenanordnung bleibt dieselbe. Auch hier kommen Blitz-

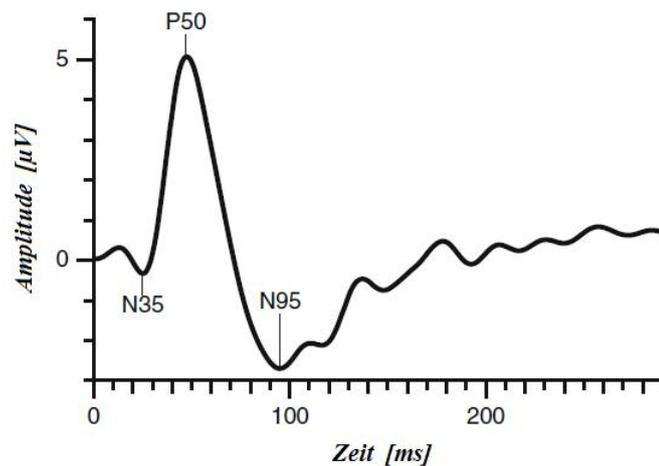


Abbildung 1.3: **Typische Antwort eines Standard-PERG** mit der von der ISCEV empfohlenen Nomenklatur. Die maximale Amplitude von *P50* liegt zwischen 2,0 und 8,0 μV [20].

reize zum Einsatz, lediglich die Reizpräsentation ist eine andere. Statt eines Ganzfeldes blickt der Proband hier auf eine Fläche, die typischerweise in 61 oder 103 Sechsecke eingeteilt wird. Jedes dieser Sechsecke blitzt selbständig in Abhängigkeit einer scheinbar zufälligen Sequenz (siehe Kap. 1.3.3), die mittlere Helligkeit der gesamten Reizfläche bleibt konstant. Durch die Fixation eines bestimmten Punktes auf dem Monitor reizen die Sechsecke mit definierter Fläche bestimmte Areale der Netzhaut, die mit evozierten Potentialen der Photorezeptorzellen, Bipolarzellen und ihrer Ganglienzellen antworten. So ergibt sich eine erhöhte Ortsauflösung, die eine topographische Kartierung möglich macht, da man nun für jedes Hexagon eine definierte Antwortkurve erhält [25, 26]. Durch diese unabhängige gleichzeitige Messung verschiedener Netzhautareale wird die präzise räumliche Verteilung der retinalen Dysfunktion ersichtlich. Dies ist zur Abklärung von Erkrankungen der äußeren Retina klinisch etabliert, beispielsweise bei fovealen Dysfunktionen, hereditären Makuladystrophien wie M. Stargardt oder auch der AMD, bei der sich die pathologischen Veränderungen durch Abnahme der Potenzialdichte und Latenzverlängerungen im mfERG objektivieren lassen [27].

1.2.4 Visuell evozierte Potenziale (VEP)

Visuell evozierte Potenziale sind v.a. in kortikalen Neuronen und in der primären Sehrinde entstehende und durch Elektroden an der Kopfoberfläche ableitbare Spannungsdifferenzen, die infolge der visuellen Wahrnehmung und

Verarbeitung von optischen Reizen entstehen. Erst neuere Mittelungstechniken ermöglichten es 1954, das VEP von der Hintergrundaktivität des EEGs zu trennen [28]. Es zeigte sich, dass das VEP hauptsächlich von zentralen Gesichtsfeldanteilen generiert wird, die kortikal in größerem Maße repräsentiert sind als exzentrische Gesichtsfeldbereiche. Elektrophysiologisch setzt man die VEP-Messung bei Verdacht auf Erkrankungen der Sehbahn und der kortikalen visuellen Strukturen ein. Beispielsweise leitet man das VEP bei Verdacht auf Neuritis nervi optici ab, die in Zusammenhang mit einer multiplen Sklerose auftreten kann und sich durch eine Latenzverlängerung bemerkbar macht. Latenz und Amplitude sind die wesentlichen Kriterien der VEP-Diagnostik. Die Amplitude des VEPs korreliert mit der Anzahl der durch die Reizung angeregten Neuronen im Sinne einer Massenantwort. Je mehr Neuronen durch den Reiz stimuliert werden, umso höher wird das ableitbare Summationspotenzial ausfallen.

Eine reduzierte bzw. völlig fehlende Amplitude kann für einen Leitungsblock sprechen. Die Latenz, der Zeitraum zwischen Reizpräsentation und elektrophysiologischer Antwort, spiegelt die Funktion der Nervenfasern wider. Durch entzündliche bzw. degenerative Schädigungen, z.B. im Rahmen einer demyelinisierenden Erkrankung, kann es zu einer Leitungsverzögerung und damit zu einer Latenzverlängerung kommen.

Unterschieden werden kann die Anwendung des VEP sowohl nach Art des optischen Reizes als auch nach Reizfrequenz. Liegt die Frequenz unter 3 Wiederholungen/s ($<1,5$ Hz) nennt man die Reizdarbietung *transient*, liegt sie darüber, wird sie als *steady-state* bezeichnet [29]. *Transient* bezeichnet dabei das Auftreten und die vollständige Rückbildung des durch den Reiz ausgelösten Potenzials bevor der nächste Reiz gesetzt wird. Dadurch ergibt sich eine interindividuell zwar unterschiedliche, aber in einer Versuchsperson doch sehr reproduzierbare Antwortkurve, die sich durch ein Maximum mit einer Latenz von ca. 100 ms auszeichnet (P100), das von zwei Minima bei ca. 75 ms (N75) und 135 ms (N135) begleitet wird. Im Gegensatz dazu nähert sich bei einer schnellen Stimulation im *steady-state* die Ableitungskurve einer sinusoidalen Schwingung an [30], weil eine erneute Reizung erfolgt, bevor das vorhergehende Potenzial abfallen kann. Dadurch entstehen periodische Signale mit Amplitude und Phase in Abhängigkeit von der Reizfrequenz, die mittels einer Fourier-Analyse relativ leicht ausgewertet werden können [31]. Neben der Frequenz der Stimulation spielt die Art des Reizes eine wichtige

Rolle. Ebenso wie das ERG lässt sich das VEP auch mit Hilfe eines Blitzes ableiten, allerdings meist nur mit vergleichsweise kleiner Amplitude und in der Konsequenz relativ ungünstigem Signal-Rausch-Verhältnis, da bei niedriger Amplitude die Gefahr steigt, Artefakte mit in die Auswertung einzubeziehen. Daher eignet es sich lediglich zur groben Funktionsprüfung der Netzhaut und der Sehbahn mit der Fragestellung ob ein Lichtreiz überhaupt noch verarbeitet wird oder z.B. als objektives Verfahren bei Kindern. Bis heute wird das Blitz-VEP bei keiner Erkrankung klinisch standardmäßig eingesetzt. Beim Blitz-VEP werden maximal 5 ms dauernde Lichtblitze eingesetzt, um eine spezifische Antwort abzuleiten, die von der Blitzlänge und seiner Lichtintensität abhängig ist [32]. Da sich das Blitz-VEP interindividuell sehr variabel zeigt, gestaltet sich die Auswertung bisweilen problematisch. Das Blitz-VEP führt - verglichen mit einem Musterreiz auf kortikaler Ebene - zu einem relativ kleinen Signal, es lassen sich die zur Auswertung herangezogenen markanten Extrempunkte N_2 , P_2 , N_3 unterscheiden [2].

Der Musterreiz kommt, klassischerweise bei Verdacht auf Optikusneuritis aber auch anderen Fragestellungen, zum Einsatz [33]. Das Muster ist dabei typischerweise ein Schachbrettmuster. Dieses kann zum einen als *reversal*-Reiz präsentiert werden, d.h. die Felder des Schachbrettes wechseln in einer definierten Zeit von schwarz nach weiß und umgekehrt. Die Helligkeit des Bildschirms bleibt dabei stets konstant. Zum anderen ist die Präsentation als *onset*-Reiz möglich. Das Schachbrett erscheint hier auf dem Bildschirm aus einem neutralen Hintergrund (z.B. grauer Bildschirm) und verschwindet dann wieder. Die Helligkeit des Bildschirms bleibt konstant. Das pattern-onset VEP zeigt größere interindividuelle Unterschiede als das pattern-reversal VEP, es können drei Extrempunkte unterschieden werden, die auch in vorliegender Arbeit zur Auswertung genutzt wurden. Ein positiver Gipfel C_1 liegt bei ca. 75 ms, ein negativer C_2 bei ca. 125 ms und ein positiver C_3 bei ca. 150 ms. [2].

1.2.5 Das multifokale VEP (mfVEP)

Durch die Weiterentwicklung der elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden kann das VEP seit den 1990er Jahren, ähnlich wie das ERG, multifokal abgeleitet werden [3]. Dadurch wird es möglich, Potenziale auf kortikaler Ebene orts aufgelöst zu messen [34]. Die Messung geschieht durch die unabhängige Stimulation verschiedener Teile des Gesichtsfelds. Dazu wird

das Reizmuster, das einer Dartscheibe ähnelt, in mehrere (normalerweise 60) Felder unterteilt. Zur Stimulation der einzelnen Felder werden meist binäre m-Sequenzen benutzt, die die gleichzeitige Stimulation verschiedener Felder des Gesichtsfeldes erlaubt, s.Kap. 1.3.3. Pro gemessenem Gesichtsfeldanteil ist eine eigene Antwortkurve auf kortikaler Ebene ableitbar. Insgesamt erhält man also z.B. 60 Antwortkurven für das gesamte, in 60 Felder eingeteilte, Reizmuster. Diese Felder werden wiederum unterteilt in mehrere schwarze und weiße Schachbrettfelder, die zur Peripherie des Gesichtsfeldes an Größe zunehmen, also skaliert sind (s. Abb. 1.4, Abb. 3.1 sowie Kap. 1.3.1.). Diese Skalierung beruht auf der Erkenntnis, dass zentrale Anteile des Gesichtsfeldes gegenüber peripheren Anteilen kortikal überrepräsentiert sind [3, 35, 36]. Die Skalierung hat den Vorteil, dass die verschiedenen Antworten aus unterschiedlichen Gesichtsfeldbereichen sich in ihrer Größe entsprechen und besser vergleichbar sind. Dabei ist zu beachten, dass die Polarität der Einzelantworten für die diametral gegenüberliegenden Gesichtsfeldbereiche wechselt. Bereits 1970 teilte Halliday das Gesichtsfeld in acht gleiche Sektoren und konnte in einem Experiment zeigen, dass sich die Polarität des ableitbaren Potenzials in Abhängigkeit des horizontalen und vertikalen Meridians des Gesichtsfeldes ändert [37] (s.Abb. 1.5), dies gilt ebenso für die Sektoren des mfVEP [38].

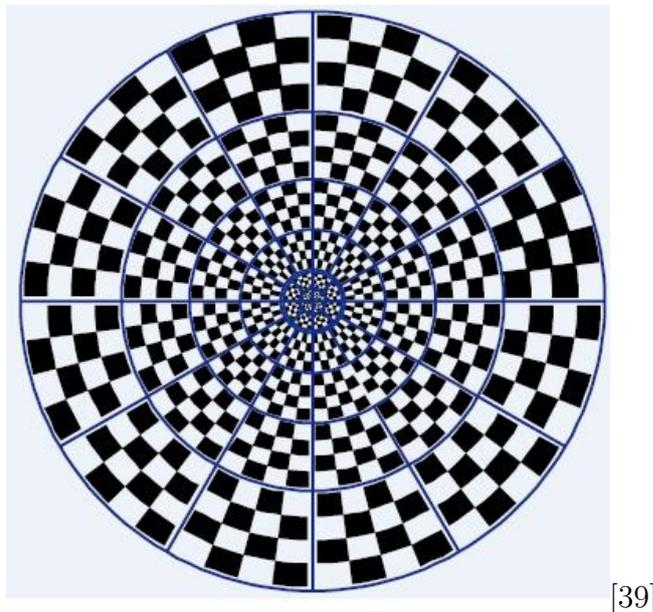


Abbildung 1.4: Das Reizmuster eines mfVEP

Neben der Skalierung beeinflusst auch die Größe des Schachbrettmusters die Entstehung elektrophysiologischer Potenziale. Kurita-Tashima *et al.* und Tobimatsu *et al.* untersuchten zu Beginn der 1990er Jahre wie sich die Amplitude des Standard-(Muster)-VEPs durch verschiedene Karogrößen verändert. 2003 konnte Balachandran *et al.* bestätigen, dass sich auch beim mfVEP Amplitude und Latenz in Abhängigkeit vom Reizmuster und insbesondere der zur Untersuchung eingesetzten Karogröße verändern. In den zentralen Bereichen des Gesichtsfeldes erwies sich eine Karogröße von 15 bis 30 Winkelminuten als optimal, um eine maximale Amplitude zu generieren [40, 41, 42]. Dies entspricht in dem vorgestellten Beispiel in Abb. 1.4 acht schwarzen und acht weißen Karos (pro Feld), die in einem Winkel von 26' bis 140' (Bogenmaß) vom Zentrum zur Peripherie hin gelegen sind, diese sind für das sich ergebende Schachbrettmuster erwiesenermaßen besonders geeignet, um eine möglichst hohe Amplitude und eine möglichst kurze Latenz der evozierten Potenziale zu erreichen [43]. Verringert man die Karogröße weiter, verlängert sich die Latenz im zentralen Gesichtsfeldbereich ohne weiteren Anstieg der Amplitude.

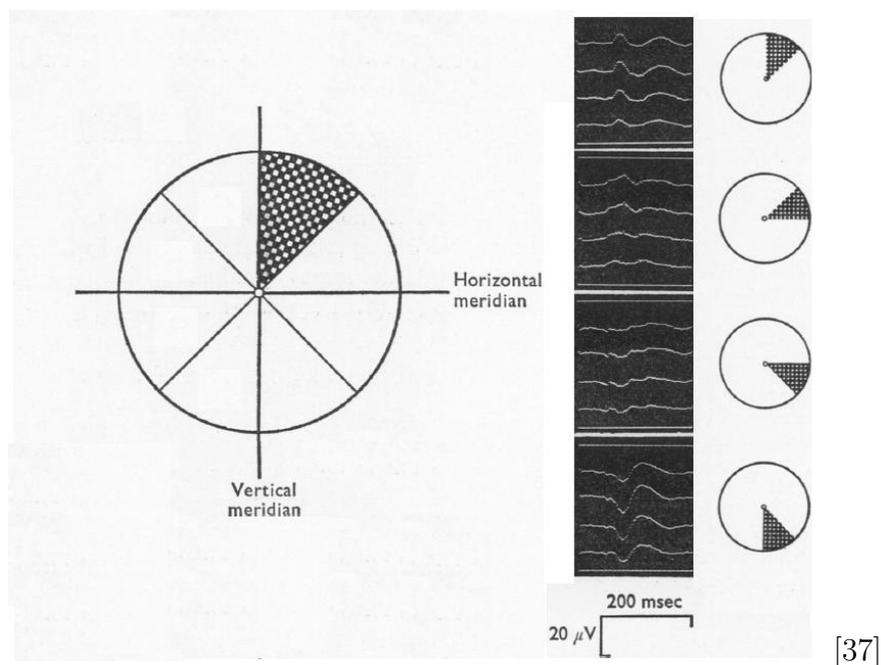


Abbildung 1.5: VEPs in Abhängigkeit des Ortes der Reizpräsentation innerhalb des Gesichtsfeldes - die Polarität der abgeleiteten Potenziale hängt vom Ort der Präsentation ab und ändert sich in Bezug zum vertikalen und horizontalen Meridian des Gesichtsfeldes (Abb. modif. nach Halliday) [37].

Die Antwortpotenziale einzelner Messfelder können in größere keilförmige Sektoren zu einer gemeinsamen Summationsmesskurve zusammengefasst werden [4, 38]. Die Zusammenfassung z.B. zu sechs Sektoren von denen drei in der oberen Hälfte des Gesichtsfelds liegen und drei in der unteren (s. Abb. 1.4. und 1.5.) wäre z.B. sinnvoll, da in diesen Bereichen die abgeleiteten Potenziale die gleiche Polarität besitzen. Dadurch würde man einen Signalverlust durch die Addition der Kurven vermeiden - im Gegensatz zu einer Zusammenfassung anderer Sektoren, in denen sich die Polarität der Potenziale gegensätzlich verhält. Die Reihenfolge des Erscheinens der einzelnen Reizmuster für jeden Gesichtsfeldanteil auf dem Monitor kann dabei auf unterschiedliche Weise gesteuert werden. Eine Möglichkeit ist die Verwendung der o.g. binären m-Sequenztechnik (s. Kap. 1.3.3), eine andere das sog. pattern-pulse Verfahren (s. Kap. 1.3.2) [44]. Die klinische Messung erfolgt meist mittels einer Software und speziellen Testgeräten wie VERISTTM, RetiscanTM, AccuMapTM, MetroVisionTM und anderen kommerziell angebotenen Systemen. Die mfVEP-Messung ist nicht invasiv, erfordert keine Mydriasis, es muss keine Hell-/ Dunkeladaptation erfolgen und die Messzeit beträgt wenige Minuten. Durch die höhere Sensitivität des Messverfahrens im Vergleich zum Standard-VEP ergaben sich in den letzten Jahren vielfältige klinische Anwendungsbereiche [45]. Die mfVEP-Messung eignet sich u.a. zur frühen Diagnostik des Glaukoms, zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der Optikusneuritis (z.B. im Rahmen der multiplen Sklerose), zur Diagnostik von Optikusneuropathien durch hypophysäre Adenome und anderer Retinopathien, z.B. der häufigen diabetischen Retinopathie [46, 47, 48, 49]. Die Reizbedingungen lassen sich den klinischen Fragestellungen anpassen.

1.2.6 Die Elektrodenposition

Ein anerkannter Standard für die Elektrodenanordnung zur Ableitung des mfVEPs existiert - im Gegensatz zu einer Empfehlung der ISCEV für die Anordnung der Elektroden beim Standard-VEP - nicht. Allerdings haben sich bereits einige Studien mit der Frage der optimalen Elektrodenanordnung und mit der Reproduzierbarkeit des mfVEP-Signals beschäftigt. Bei jeder Elektrodenanordnung liegt das Ziel darin, die ableitbaren Signale zu maximieren und die Auswertung zu verbessern. Kikuchi *et al.* stellten fest, dass ein signifikanter Unterschied zwischen einer horizontalen und vertikalen Ableitung besteht [50], da Potenziale, die sich in der Sehrinde senkrecht zur Ableitungsrichtung projizieren, nicht registriert werden. Eine Ableitung,

die in einem geeigneteren Winkel zum Dipol des Potentials steht, ermöglicht es, das Signal zu erkennen [51, 52]. Aus diesem Grund sind die Potentiale mehrerer Kanäle in horizontaler und vertikaler Position abzuleiten. Elektroden, die um das Inion angeordnet sind oder in seiner Nähe liegen, erlauben es, Signalantworten mit günstigerem Signal-Rausch-Verhältnis abzuleiten als fronto-okzipitale Elektrodenanordnungen.

Klistorner und Graham benutzen eine rautenförmige Anordnung 4cm rechts und links des Inions, sowie 2,5 cm darüber und 4,5 cm unterhalb [53]. Ähnlich verfährt Bengtsson ein Jahr später mit einer Anordnung von 4 cm um das Inion, ausgenommen die obere Elektrode, die lediglich 3 cm oberhalb des Inions auf O_z platziert wurde [52]. Hood *et al.* platzierten eine Elektrode auf dem Inion, sowie eine Elektrode 4 cm darüber. Zusätzlich wurden rechts und links 1 cm höher jeweils eine Elektrode in 4 cm Abstand angebracht [54]. Meigen *et al.* konnten zeigen, dass zwei lotrecht aufeinander stehende Ableitungen, die das Inion überspannen, die besten Ergebnisse liefern. Zusätzliche Ableitungen führen nicht zu einer Erhöhung der Sensitivität [55].

1.3 Multifokale Techniken

1.3.1 Das Reizmuster und seine Parameter

Bereits minimale Änderungen des Reizmusters können sich auf die Ableitung evozierter Potentiale auswirken. Ein wesentlicher Faktor ist die Leuchtdichte, also die Lichtstärke pro Fläche, ein Maß für die wahrgenommene Helligkeit einer Fläche. Sie wird in cd/m^2 angegeben und senkrecht zur leuchtenden Fläche gemessen. Die mittlere Leuchtdichte (L_{mittel}) errechnet sich aus den hellen (L_{max}) und dunklen (L_{min}) Bereichen (Schachbrettfeldern) des Reizmusters (s. Formel 1.1).

$$L_{\text{mittel}} = \frac{L_{\text{max}} + L_{\text{min}}}{2} \quad (1.1)$$

Mit zunehmender mittlerer Leuchtdichte nimmt die Amplitude der visuellen Potentiale zu, die Latenz verkürzt sich [19, 56]. Ein weiterer wichtiger Parameter ist der sog. Michelson-Kontrast (C). Er bezeichnet den relativen Leuchtdichteunterschied zwischen hellen (L_{max}) und dunklen (L_{min}) Feldern des Schachbrettes in Prozent (s. Formel 1.2). Er ist nicht zuletzt für die evozierte Antwort maßgeblich, wenn die mittlere Leuchtdichte (s.o.) konstant ist.

$$C[\%] = \frac{L_{max} - L_{min}}{L_{max} + L_{min}} \times 100 \quad (1.2)$$

Mit zunehmendem Kontrast steigen die visuell evozierten Potenziale stark an. Ein stabiles Maximum wird bei einem Kontrast von 80 bis 90% erreicht [57]. Ein hoher Kontrast wirkt sich nicht nur steigernd auf die Amplitude, sondern auch verkürzend auf die Latenz aus, seitens der International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) wird ein Kontrast von mindestens 80% empfohlen. [2, 58].

Aufgrund der Unterschiede in der kortikalen Repräsentation der einzelnen retinalen Abschnitte im primären visuellen Cortex, ist es nötig, das Reizmuster des mfVEPs zu skalieren. Nur so lassen sich Potenziale mit ähnlicher Größe hervorrufen. Die Grundlage für die Berechnung eines solchen Reizmusters ist der kortikale Vergrößerungsfaktor M , der sich indirekt proportional zur Exzentrizität E verhält [35]. Erstmals wurde 1994 daraufhin ein "Dartboard" als Reizmuster konzipiert, das durch sechs konzentrische Ringe den kortikalen Vergrößerungsfaktor berücksichtigte und sowohl für zentrale als auch für weiter peripher gelegene Bereiche des Gesichtsfeldes kortikale Potenziale gleicher Größe entstehen ließ [3]. Begrenzt werden die konzentrischen Ringe - die eine durch den Vergrößerungsfaktor definierte Fläche einnehmen - durch zwei Parameter. Diese sind Δr_{rad} und Δr_{tan} , die den Sektorenwinkel A definieren und die radialen und tangentialen Begrenzungen des von einem Ring gereizten kortikalen Areals begrenzen. Hieraus lässt sich die kortikal gereizte Fläche pro Feld eines bestimmten Ringes [3] ermitteln. Die kortikal gereizte Fläche wird dabei in mm^2 angegeben, A bezeichnet den Sektorenwinkel in Grad, der in Bogengrad durch Multiplikation mit $\frac{2\pi}{360}$ umgerechnet werden kann. E_1 und E_2 bezeichnen die Exzentrizitäten für den inneren (E_1) und den äußeren (E_2) Radius der entsprechenden Fläche n , s. Formel 1.3.

$$Areal = 300 \times \frac{2\pi}{360} \times A \times \left[\frac{0,75 \Delta E}{(E_1 + 0,75)(E_2 + 0,75)} + \ln \left(\frac{E_1 + 0,75}{E_2 + 0,75} \right) \right] \quad (1.3)$$

1.3.2 Pattern-Pulse-Stimulation

Die Potenzialentstehung auf kortikaler Ebene ist auch maßgeblich von der zeitlichen Präsentation des Reizmusters abhängig. James führte 2003 das pattern-pulse Verfahren ein und konnte zeigen, dass sich das SNR (s.Kap. 1.4.1) um den Faktor 1,9 gegenüber einer pattern-reversal Präsentation verbessern lässt, wenn das Reizmuster im pattern-pulse Verfahren dargestellt wird [44, 59]. Das pattern-pulse Verfahren zeigt ein Schachbrettmuster (als pattern-onset Reiz), auf das ein graues Feld für einen zufälligen Zeitraum zwischen 400 und 600 ms folgt. Da dieser Zeitraum zufällig gewählt wird, ergibt sich daraus eine variable Überlagerung der Antworten aller zu einem bestimmten Zeitpunkt aktiven Felder im abgeleiteten Summationspotenzial. Um aus diesem Summationspotenzial die elektrophysiologischen Antworten einzelner Felder gewinnen zu können, bedient man sich der Lösung eines linearen Gleichungssystems mit Hilfe einer Matrix, die die Reihenfolge der Stimulation aller Felder festlegt [44]. 2005 untersuchte Klistorner den Effekt der Exzentrizität auf die Signalantwort des pattern-pulse mfVEP und fand heraus, dass es einen signifikanten Signalzuwachs insbesondere im Bereich des zentralen Gesichtsfeldes gegenüber dem pattern-reversal mfVEP gibt. Dieser Signalzuwachs fällt aber mit zunehmender Exzentrizität ab, obwohl ein erhöhter Effekt auf die Amplitude bis in die Peripherie zu messen war, war dieser ab ca. 15-23° Exzentrizität nicht mehr signifikant und dem pattern-reversal Reiz hinsichtlich der resultierenden Amplitude nicht überlegen [59]. James zeigte, dass die SNR noch weiter verbessert werden konnte, indem man es durch eine niedrigere Stimulationsfrequenz vermied, direkt nebeneinander liegende Bereiche des Gesichtsfeldes kurz nacheinander zu reizen. James nahm an, dass sich so laterale Inhibierungseffekte vermeiden lassen [60]. Maddess untersuchte das SNR und Amplituden der Signalantworten verschiedener pattern-pulse-Stimulationen bei zunehmendem Kontrast und verglich dies mit pattern-reversal Stimuli. Es zeigte sich, dass bei niedrigem Kontrast keine wesentlichen Unterschiede zu messen waren, die Amplituden der pattern-pulse Stimulationen aber stärker zunahmen als die der pattern-reversal-Stimulation sobald der Kontrast erhöht wurde. Dies könnte, nach James und Maddess, auf Kontrast verarbeitende Mechanismen der Retina bzw. Rückkopplung zwischen Cortex und Corpus geniculatum laterale zurückzuführen sein [61]. Hinsichtlich der Latenz zeigt die pattern-pulse Darstellung meist signifikant längere Latenzen und morphologisch variabelere Kurvenformen als Antworten der pattern-reversal-Stimulation [59, 62].

1.3.3 Die M-Sequenz

Ähnlich wie die Pattern-pulse Stimulation ermöglicht die Verwendung von binären m-Sequenzen die gleichzeitige Stimulation multipler Bereiche des Gesichtsfeldes. Die Grundlagen der m-Sequenzen wurden von Zierler [63] 1959 theoretisch beschrieben und wurden damals zunächst noch nicht zur Reizdarbietung eingesetzt. Ab 1987 wurden diese genutzt, um elektrophysiologische Messungen am Auge durchzuführen [3, 64]. Die m-Sequenz beschreibt eine bestimmte Abfolge unterschiedlicher Situationen (z.B. 1 und 0, die für die Präsentation verschiedener Reizmuster stehen) und steuert die Reihenfolge des Erscheinens der Reizmuster für jedes Feld über ein Register mit der definierten Länge $2^n - 1$. Jedes der (z.B. 60) Felder eines mfVEP-Reizmusters wird mit der gleichen m-Sequenz gesteuert, die aber zeitlich gegeneinander verschoben ist und so (bei entsprechender Länge der Sequenz) eine gegenseitige Beeinflussung nebeneinander liegender Felder weitgehend ausschließt. Eine binäre m-Sequenz von z.B. 2^{15} Schritten enthält alle möglichen schwarz-weiß-Kombinationen 15 aufeinander folgender Stimulationsfolgen genau einmal. Jedes Feld des Reizmusters durchläuft den gleichen Zyklus der gleichen m-Sequenz jedoch mit unterschiedlichem Startpunkt. Dabei soll die Verzögerung der m-Sequenz benachbarter Felder länger sein als die Dauer der zu erwartenden Reizantwort. Ein Vorteil der m-Sequenz ist, dass in diesem Verfahren verschiedene sog. *Kerne* berechnet werden können, die nicht nur die elektrophysiologische Antwort auf ein gezeigtes Muster auswertbar machen, sondern z.B. auch die Antwort auf einen Musterwechsel, der für die Antwort des mfVEP entscheidend ist. Die m-Sequenz wird mit der Messung kreuzkorreliert, um die einzelnen Potenziale zu erhalten [65].

1.4 Auswertung multifokaler Ableitungen

Die Auswertung einer multifokalen Ableitung erfordert eine besondere Herangehensweise, da die gemessenen Potenziale bei multifokalen Ableitungen generell kleiner sind als bei Messanordnungen, die mit großen Reizfeldern große Bereiche der Netzhaut und des visuellen Cortex gleichzeitig ansprechen. Deshalb bedient man sich verschiedener Verfahren, um ein gemessenes Signal vom Hintergrundrauschen des EEGs zu trennen. Nur so lässt sich mit einer gewissen Sicherheit sagen, dass es sich beim gemessenen Potenzial um eine Antwort auf das Reizmuster handelt.

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

Mit Hilfe der Root-mean-square-Amplitude (RMS) ist es möglich, das Verhältnis von Hintergrundrauschen und erzeugtem Signal abzuschätzen [66, 67]. Dazu wurde von Hood *et al.* ein Signalfenster zwischen 45 und 150 ms (also ein Zeitbereich in dem vermutlich Hintergrundrauschen und ein hervorgerufenes Signal abgeleitet werden kann [68]) und ein Rauschfenster zwischen 325 und 430 ms (ein Zeitbereich in dem keine kortikale Signalverarbeitung mehr zu erwarten ist) miteinander verglichen, s. Formel 1.4 und 1.5. So lässt sich die Signifikanz des Signals gegenüber dem Hintergrundrauschen feststellen.

$$RMS_{Signal} = \sqrt{\left[\frac{\sum_{t=45}^{150} [r_t - \nu_{45\dots 150}]}{N} \right]^2} \quad (1.4)$$

$$RMS_{Rauschen} = \sqrt{\left[\frac{\sum_{t=325}^{430} [r_t - \nu_{325\dots 430}]}{N} \right]^2} \quad (1.5)$$

Dieses umständliche Verfahren ist notwendig, da alle visuell evozierten Potentiale nur als kleine Komponente des gesamten EEGs zu messen sind und erst von diesem getrennt werden müssen. Für die Auswertung bedeutet das, dass auszuwertende Signale permanent von einem verhältnismäßig großen Anteil Rauschen aus übriger EEG-Aktivität, Muskelpotenzialen, Blinzelartefakten usw. begleitet werden und effektiv nicht in die Auswertung einbezogen werden sollen. Zu diesem Zweck bestimmt man RMS und SNR.

Die RMS-Amplitude errechnet sich, indem man vom abgeleiteten Potenzial r_t für alle Messzeitpunkte zwischen 45 und 150 ms den Amplitudenmittelwert ν_{45-150} subtrahiert. Da die Polarität der mfVEP-Signale invertiert, werden die Ergebnisse quadriert, um nicht zusätzlich zwischen Signalantworten positiver und negativer Polarität differenzieren zu müssen. Diese quadrierten Ergebnisse werden addiert und durch die Anzahl aller Messpunkte N dividiert. Anschließend wird die Wurzel gezogen. Ebenso verfährt man mit den entsprechenden Zeitpunkten zwischen 325 und 430 ms für die Rauschabschätzung, s. Formel 1.5. Aus beiden RMS-Amplituden lässt sich anschließend das Signal-Rausch-Verhältnis bestimmen (in %). Das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) trifft eine Aussage über die Qualität des abgeleiteten Signals. Für jedes Feld des Reizmusters wird das SNR für das Antwortfenster (s. Formel 1.6) und das SNR für das Rauschfenster (s. Formel 1.7) bestimmt. Das mittlere Signal-Rauschverhältnis (mnSNR) für das entsprechende Signal-

fenster ergibt sich aus dem RMS von Feld i für Proband j dividiert durch die, über die Messfelder gemittelten, RMS-Werte im Rauschfenster des selben Probanden, dividiert durch die Anzahl der Felder (z.B. 60). Ebenso verfährt man mit dem entsprechenden Rauschfenster. Eine signifikante Potenzialantwort liegt dann vor, wenn das errechnete SNR des Signalfensters größer als 95 % der errechneten Werte des Rauschfensters ist. Hood erkannte mit diesen Messungen bis zu 80 % signifikante Antworten mit einem abgeleiteten Kanal [54]. Das Erkennen eines kortikalen Potenzials lässt sich durch die Berechnung des Root-mean-squares (RMS) und des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) verbessern. Je nach konkreter Fragestellung kann für jedes gemessene Teilfeld des mfVEPs ein eigenes RMS und SNR berechnet werden. Leitet man Potenziale mehrerer Kanäle ab, werden das RMS und SNR für jeden Kanal separat errechnet. Man erwartet ein gesteigertes SNR bei einer größeren elektrophysiologischen Antwort, z.B. durch die Zusammenfassung mehrerer Teilfelder [54].

$$mnSNR_{ij}(Signal) = \frac{RMS_{ij}(45 - 150ms)}{\frac{\sum_i RMS_{ij}(325-430ms)}{N}} - 1 \quad (1.6)$$

$$mnSNR_{ij}(Rauschen) = \frac{RMS_{ij}(325 - 430ms)}{\frac{\sum_i RMS_{ij}(325-430ms)}{N}} - 1 \quad (1.7)$$

1.4.2 Die Powerfunktion

Da, wie bereits im Kap.1.2.5 beschrieben, die Polarität der mfVEP-Signale invertiert und die physiologische Antwort positive und negative Anteile besitzt, müssen spezielle Auswertungsverfahren herangezogen werden, um nicht bereits durch eine suboptimale Auswertung ein gewonnenes Signal zu verlieren. So ein Verfahren bietet die Power-Funktion an. Mit Hilfe der Powerfunktion werden die mfVEP-Signale quadriert und anschließend gemittelt.

Durch die Anwendung der Powerfunktion erhält man eine einzige Kurve, die keine negativen Anteile mehr besitzt und ihren ursprünglichen Charakter mit typischen Extrempunkten einer mfVEP-Antwort verloren hat. Die sich in der Powerfunktion abbildenden Werte stellen keine absoluten Messwerte dar, sondern ein Signal-Rausch-Verhältnis zwischen evozierten Potenzialen und Hintergrundaktivität des Gehirns. An den Extrempunkten der Powerfunktion ist das Verhältnis von Signal und mitgemessener Hintergrundakti-

vität des Gehirns - und die gemessene Amplitude im Verhältnis zum Rauschen - am größten. Ein steiler Anstieg, bzw. eine große Amplitude der Funktion spricht für eine hohe Güte der gemessenen Potenziale, d.h. je eindeutiger bei der Messung das zu messende Signal vom Hintergrundrauschen getrennt werden kann, umso höher und steiler verhält sich die Power-Funktion.

Die Powerfunktion lässt durch ihren Verlauf eine Einschätzung der Qualität der Messung zu und zeigt deutlich, zu welchen Zeitpunkten die gemessene Signalstärke am höchsten ist. Der Beginn der kortikalen Verarbeitung führt zu einem Potenzialanstieg der Powerfunktion. Unter anderem wird die Funktion auch zur Bestimmung des Beginns der kortikalen Verarbeitung und Aktivität, der sog. frühen Latenz, benutzt [39, 65].

Kapitel 2

Fragestellung

Aus Untersuchungen mit dem mfVEP weiß man, dass sich elektrophysiologische Signale aus verschiedenen Bereichen des Gesichtsfeldes auf kortikaler Ebene auslöschten und die Signalqualität der Untersuchung beeinträchtigen können [69, 70].

Bei jeder Untersuchung ist eine möglichst gute Signalqualität (SNR) wünschenswert, d.h. eine hohe Signalstärke mit wenig Artefakten. Eine gute Signalqualität zeichnet sich durch ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis aus, das u.a. erzielt werden kann, indem man das Nutzsignal deutlicher vom Hintergrundrauschen abgrenzt oder störende Artefakte vermindert, s. Kap.1.4.1 und 1.4.2. In diesem Zusammenhang präsentierte James 2003 eine Arbeit über das pattern-pulse-mfVEP (s. Kap.1.2.4 und 1.2.5.), in der eine bis zu 15-fach höhere Amplitude der abgeleiteten Signale bei gleichzeitiger Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) um den Faktor 1,9 gegenüber dem pattern-onset Verfahren festgestellt wurde [44]. Der Grund für den Amplitudenzuwachs wurde in Mechanismen der Kontrastwahrnehmung vermutet, obwohl ungeklärt ist, wo diese genau entstehen [61].

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die Signalqualität der pattern-onset Messmethode für VEPs verbessert werden kann, indem man die einzelnen multifokalen pattern-pulse-Antworten nutzt. Diese kleineren mfVEP-Antworten waren einzeln zugänglich, d.h. man erhielt keine Summationsantwort über das ganze Gesichtsfeld (wie beim Ganzfeldreiz) sondern jeweils eine kleinere Antwortkurve für jeden Teilbereich der 'Dartscheibe'. Man kann sich diese mfVEP-Antworten als 'Rohkurven' vorstellen, die sich nicht auslöschten und die, wenn man sie addiert, ein mit der größeren Ganzfeldantwort identisches Potenzial ergeben sollten.

Insbesondere wurde untersucht, ob die Signalqualität verbessert werden kann, indem man einzelne, definierte Teilfelder des pattern-pulse mfVEPs gleichrichtet und anschließend zu einer 'synthetischen' Ganzfeldantwort zusammenzieht.

Diese aus den mfVEP-Antworten neu generierten Ganzfeldantworten wurden mit der elektrophysiologischen Antwort auf den Ganzfeldreiz hinsichtlich Latenz und Amplitude, SNR und Variabilität der Kurvenformen verglichen. Zudem wurde parallel eine mfERG-Messung mit identischen Reizmustern durchgeführt, um zu überprüfen, ob diese multifokalen Techniken auch für das mfERG gelten und auf dieses übertragen werden können.

Kapitel 3

Methoden

3.1 Versuchspersonen

Insgesamt wurden für das Hauptexperiment 20 Normalpersonen im Alter zwischen 22 und 59 Jahren gemessen, davon waren 6 männlich und 14 weiblich. Im Durchschnitt waren die Probanden 30 Jahre alt. Voraussetzung für die Teilnahme am Versuch war neben der Normsichtigkeit (min. Visus 0,8) auch die Gesundheit der Augen und der Sehbahn. Die Messung wurde immer monokular am rechten Auge durchgeführt. Das linke Auge wurde mit einem Augenpflaster abgeklebt und zusätzlich mit einer schwarzen Augenklappe verdeckt. Dabei wurde die Pupille des rechten Auges mit Tropicamid (Mydriatikum-Stulln[©]) dilatiert. Die Visusbestimmung erfolgte mit Normsehzeichen für Sehtests (*Landoltringen*) und wurde bei Bedarf, nach der Anwendung des Mydriatikums, mit Sehhilfen korrigiert. Alle Testpersonen erreichten nach Korrektur einen Visus von 1,0 oder besser. Bei allen Probanden handelte es sich um gesunde Normalpersonen, dies wurde neben einer persönlichen Befragung auch durch eine Standard-VEP Messung, die dem eigentlichen Experiment voranging, sichergestellt.

3.2 Visuelle Stimulation

3.2.1 Der Reizmonitor

Alle Reize wurden auf einer 30° großen runden Reizfläche auf einem Monitor dargestellt. Die Probanden befanden sich in 40 cm Abstand zum Reizmonitor. Zur Reizdarbietung diente ein Nortech Messmonitor Typ UHL-21L mit einer Bildschirmdiagonale von 21 Zoll, einer Auflösung von 1024 × 768 Pixeln

und einer Bildfrequenz von 75 Hz. Der Messmonitor wurde vor jeder Messung mit Hilfe eines Leuchtdichtemessgerätes kalibriert und die Leuchtdichte gemessen. Die mittlere Leuchtdichte betrug $50,1 \text{ cd/m}^2$ bei einem Kontrast von 99,6%, wie aus Formel 1.2 an Hand der gemessenen Werte berechnet werden konnte (siehe Kap. 1.3.1).

3.2.2 Der Aufbau der Reizmuster

Als Grundgerüst zur Messung diente ein 30° großes, auf die kortikale Repräsentation skaliertes Kreisfeld (Dartboard), das zunächst in sechs konzentrische Ringe und 57 Teilfelder unterteilt wurde. Vorversuche legten nahe, dass eine Zusammenfassung zu insgesamt sechs Kreissektoren, jeweils drei ober- und drei unterhalb des horizontalen Meridians, aus mehreren Gründen für die Versuchsanordnung sinnvoll ist, s.Abb. 3.4. Die Polarität der auf den drei oberen und unteren Kreissektoren entstehenden Potenziale war jeweils gleich (vgl.Kap.1.2.5, Grundlagen), durch jeden Kreissektor wurden durch die Skalierung gleichgroße Potenziale hervorgerufen. Der innerste Ring diente gleichzeitig als Fixationsmarke. Das in Abb. 3.1 abgebildete Kreisfeld und seine Einteilung diente als Grundgerüst für die Präsentation aller in der Untersuchung angewendeten Reizmuster zur (mf)ERG und (mf)VEP-Messung. Der Hintergrund wurde für die einzelnen Präsentationen angepasst, entweder einheitlich grau für die Musterreize, für die Blitzreize war das Kreisfeld schwarz und der Hintergrund weiß (s. Abb. 3.1 und Kap.3.2.3).

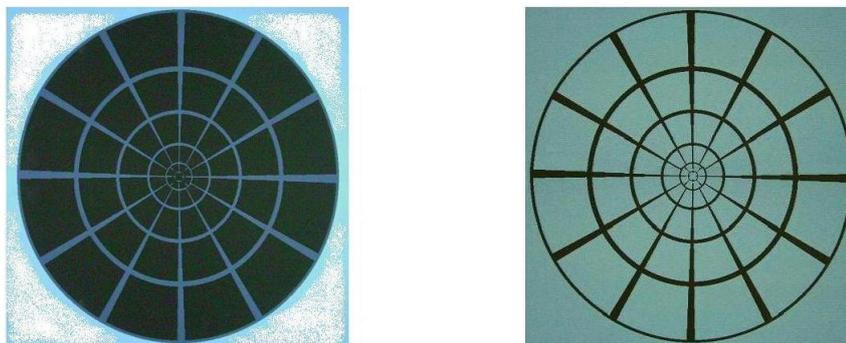


Abbildung 3.1: Das Grundgerüst der Reizmuster - Die Abbildung zeigt das Reizmustergrundgerüst auf dem Blitz- (links) und Musterreize (rechts) präsentiert wurden im inaktiven Zustand.

3.2.3 Stimulationsarten

Der gesamte Versuchsablauf umfasste für jeden Probanden die Messung von vier verschiedenen Reizen, zwei waren Blitz-, zwei waren Musterreize. Bei der Messung eines Probanden wurde diese vier Reize jeweils zweimal auf dem in Kap.3.2.2 beschriebenen Grundgerüst gezeigt und deren gemessene Potenziale gemittelt. Der Musterreiz des mfVEP ist in dieser Versuchsanordnung ein onset-Reiz. Das heißt, aus dem in Abb.3.1 gezeigten Grundgerüst erscheint aus einem homogenen grauen Hintergrund ein Schachbrettmuster und verschwindet wieder (erst als Teilfeld- und später als Ganzfeldreiz), die mittlere Helligkeit bleibt dabei stets konstant. Die zeitlichen Parameter der Musterreize unterschieden sich nicht von denen der Blitzreize.

Konkret bestand jede Messung aus 2400 Einzelbildern, sog. *frames*, die auf einem Monitor mit 75 Hz Bildfrequenz dargestellt wurden. So ergab sich für die Einzelbilddarstellung auf dem Monitor eine Dauer von 13,3 ms, eine einzelne pattern-onset Stimulation bzw. ein Blitzreiz bestand aus 2 *frames* mit einer Dauer von $2 \times 13,3$ ms. Im Falle der Präsentation eines Teilfeldreizes waren (randomisiert) 0 bis 6 Kreissektoren (vgl. Abb.3.4) aktiv. Der zeitliche Abstand zwischen zwei Bilddarstellungen innerhalb eines Feldes betrug randomisiert zwischen min. 400 ms (entspricht 30 Bildern à 13,3ms) und max. 600 ms (entspricht 45 Bildern à 13,3ms), s. Abb.3.2. Bevor wieder der gleiche Kreissektor aktiv wurde, also während der 400 bis 600 ms, wurden neutrale graue bzw. schwarze Bilder (*frames*) in diesem Kreissektor gezeigt. War beispielsweise *frame* 0 und 1 ein Schachbrettmuster, folgte frühestens bei *frame* 30, jedoch spätestens bei *frame* 45 wieder ein Schachbrettmuster, usw., s. Abb.3.2. Die mittlere Stimulationsfrequenz lag damit bei 2 Hz.

Zur Präsentation wurden keine binären m-Sequenzen, sondern eine pseudozufällige pattern-pulse Sequenz [44] verwendet (s.Kap. 1.3.2), in der die Stimulation jedes Feldes genau vorher festgelegt war, wenn auch diese Sti-

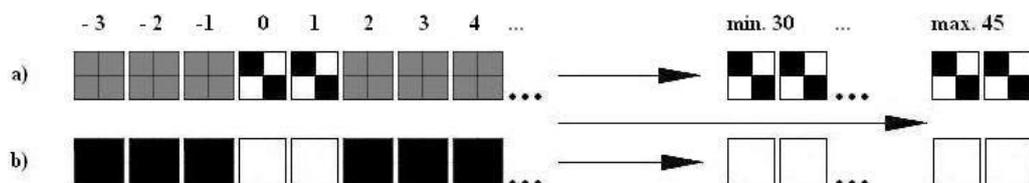


Abbildung 3.2: Die Reizmustersequenz a) Sequenz des Musterreizes b) Sequenz des Blitzreizes

mulation randomisiert war. Die Abb.3.3 zeigt beispielhaft die Stimulation der einzelnen sechs Teilfelder und deren Überlagerung zu einem abgeleiteten Summationspotenzial. Durch Matrixinversion und multiple Regression können mathematisch die Potenziale der einzelnen Felder aus dem Summationspotenzial gewonnen werden.

In gleicher Weise wurde der Ganzfeldreiz präsentiert, die sechs Teilfelder wurden hierfür jedoch gleichzeitig aktiv, sodass das abgeleitete Summationspotenzial der Signalantwort auf das Ganzfeld entsprach. Die zeitlichen Parameter der Präsentation entsprachen denen der Teilfelder (s.o.).

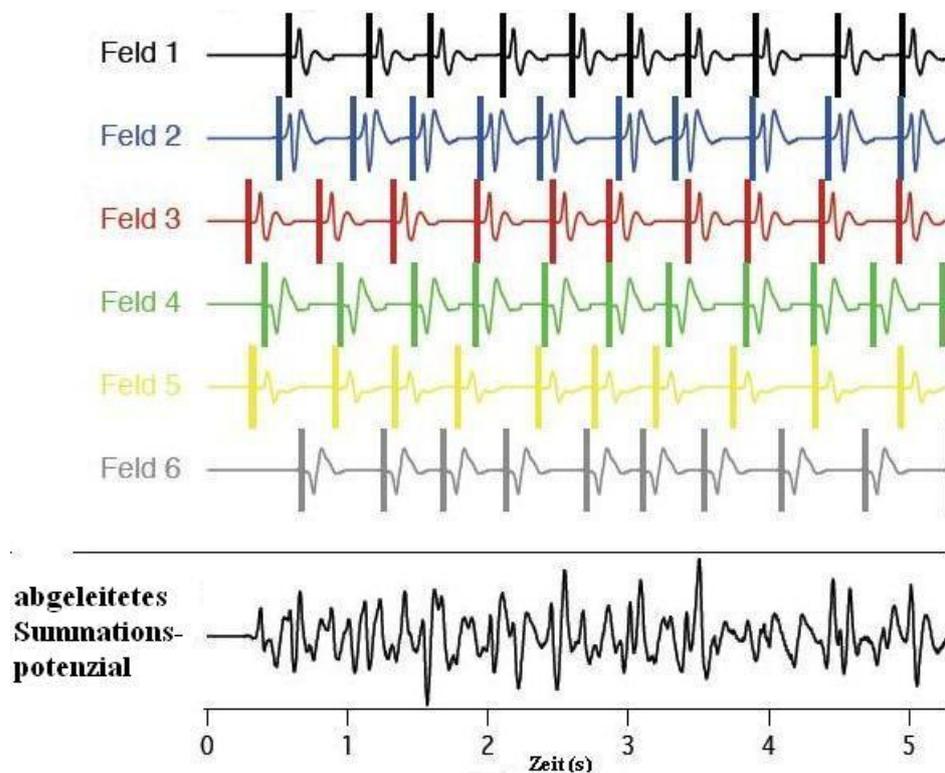


Abbildung 3.3: Die pattern-pulse Präsentation - Die Abbildung zeigt beispielhaft die Stimulation der einzelnen sechs Felder sowie das aus ihrer Überlagerung abgeleitete Summationspotenzial. Die Reize werden durch senkrechte Striche symbolisiert. Mit Hilfe einer inversen Matrix lässt sich aus dem abgeleiteten Summationspotenzial die Signalantwort jedes einzelnen Feldes gewinnen.

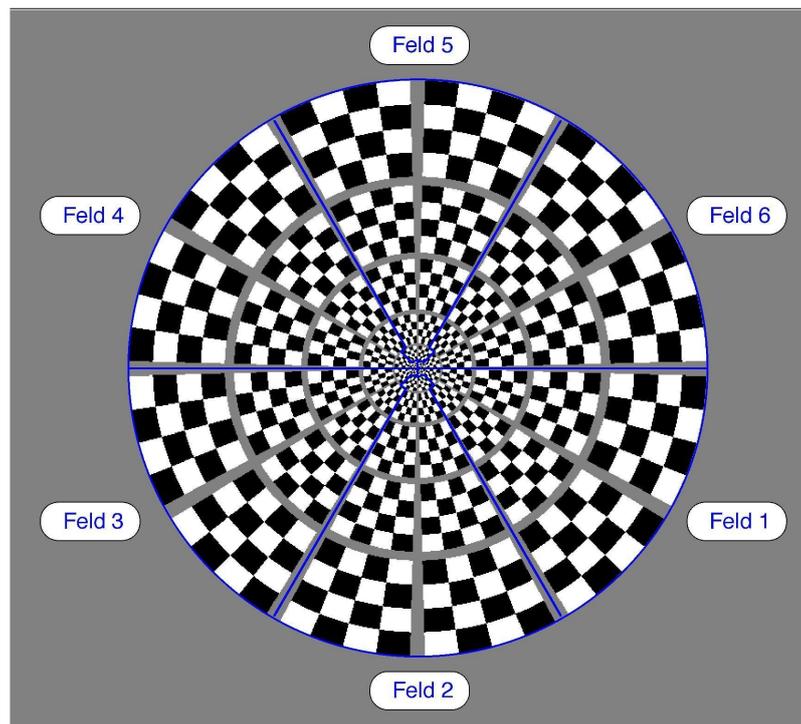


Abbildung 3.4: Das zur Messung verwendete Reizmuster des mfVEP - Die Abbildung zeigt das Reizmuster im aktiven Zustand während der Präsentation eines Ganzfeldreizes (vgl. Abb.3.1).

3.3 Versuchsanordnung und Messung

Die Reihenfolge aller gezeigten Reizmuster blieb stets für jeden Probanden gleich, wobei die zuerst gezeigte Reizbedingung auch die letzte war, um Effekte auf die Messung auszuschließen, die durch Ermüdung oder Adaptation an den Reiz auftreten könnten. Oft wird dieses Vorgehen auch als 'ABBA-Schema' bezeichnet. Sowohl der Blitz- als auch der Musterreiz dienten zur gleichzeitigen Ableitung des mfERGs und des mfVEPs. Die Reizfrequenz und Geometrie der Teilfeldreize unterschied sich von denen der Ganzfeldreize in keiner Weise.

3.3.1 Die Ableitung

Bei der Planung und Durchführung der Experimente wurden die zum Zeitpunkt der Messung aktuellen Leitlinien der ISCEV [29, 71, 72] berücksichtigt, soweit diese für die angewandten Verfahren existierten. Bislang existieren

keine Leitlinien zur Durchführung des mfVEP. Nach Aufklärung und Einwilligung der Probanden in die Messung wurde zunächst das rechte Auge medikamentös dilatiert, um zum Beginn der eigentlichen Messung volle Mydriasis zu erreichen (s.Kap. 3.1), weil man weiß, dass bei mfERG und mfVEP-Messungen eine Verkleinerung des Pupillendurchmessers (z.B. durch einen Blitzreiz) zu einer verminderten Amplitude und einer längeren Latenz führen kann [56].

Zur Unterstützung der Entspannung v.a. der Nackenmuskulatur und zur Minimierung von Artefakten wurde jeder Proband auf die Notwendigkeit einer möglichst entspannten und ruhigen Sitzposition hingewiesen und der Kopf während der Messung in eine Kinn-Stirn-Stütze gelegt. Vor Anbringung der Napfelektroden wurde die Haut mit Flüssigseife gereinigt, um den physiologischen Fettfilm der Haut zu entfernen und den Hautwiderstand zu vermindern. Die Elektroden wurden immer in der gleichen Reihenfolge befestigt, die erste an der rechten Schläfe. Vier weitere Elektroden (A bis D) wurden am Hinterkopf der Probanden angebracht. Dabei bildete das Inion den Mittelpunkt einer gedachten Raute, an deren Eckpunkten in jeweils 4 cm Abstand eine Elektrode befestigt wurde (siehe auch Abb. 3.5). Das waren im einzelnen:

1. A (4 cm senkrecht über dem Inion)
2. B (4 cm links des Inion)
3. C (4 cm rechts des Inion)
4. D (4 cm senkrecht unterhalb des Inion)

Die Masseelektrode wurde am rechten Ohrläppchen befestigt. Abschließend wurde zur Ableitung des mfERGs eine DTL-Faden-Elektrode in den unteren Bindehautsack des rechten Auges eingelegt. Durch die vollständig angelegten Elektroden ergaben sich vier Kanäle. Zur Veranschaulichung dient Abb. 3.5.

- Kanal 1: ERG: DTL - Schläfe
- Kanal 2: VEP: A - Fp_z
- Kanal 3: VEP: A - D
- Kanal 4: VEP: C - B

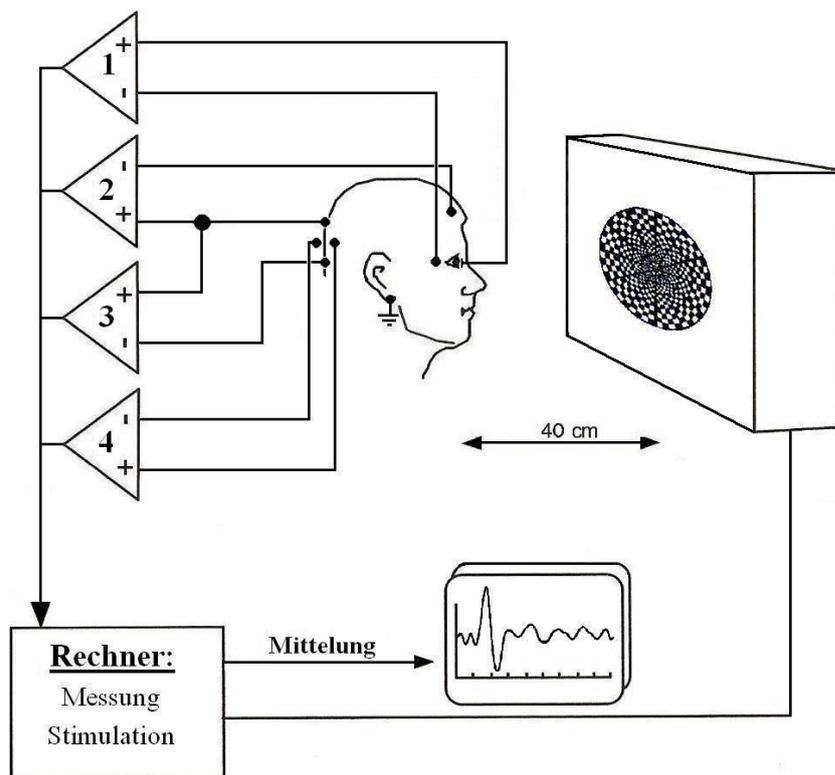


Abbildung 3.5: Die Versuchsanordnung

Die Elektroden wurden mit Hilfe eines EEG-Kontaktgels befestigt. Nachdem das linke Auge mit Hilfe eines Augenpflasters und einer darüber gelegten Augenklappe abgedeckt wurde, wurden die Probanden dazu aufgefordert, während der ganzen Messung den innersten Kreis des Reizmusters zu fixieren und sich möglichst wenig zu bewegen, um eine störungsfreie Aufzeichnung der Daten sicherzustellen. Die abgeleiteten Potentiale wurden separat für jeden der vier Kanäle von einem Verstärker der Firma Tomey (MAYO RA-200) um den Faktor 10^5 verstärkt und mit einem Bandpassfilter zwischen 1 und 100 Hz verstärkt.

3.3.2 Aufzeichnung der Daten

Die durch diese vier Kanäle abgeleiteten Potentiale wurden von einer internen 12bit (entspricht einer Auflösung von 4096 verschiedenen Messpunkten) Messkarte PCI-1200 der Firma National Instruments erfasst und digitalisiert. Ein Apple-Power-Macintosh 7500/100 mit MAC OS D1-7.6 Betriebssystem diente zur Steuerung der Reizpräsentation und zur anschließenden Auswertung. Das laborinterne Messprogramm zur Erfassung der visuell evozierten

Potenziale wurde von PD Dr.rer.nat. Thomas Meigen programmiert. Es erfasste Artefakte, die durch den Lidschlag des Probanden entstanden, entfernte diese aus der Messung und wiederholte dieselbe Reizmustersequenz während der der Proband geblinzelt hatte. Dies hatte den Vorteil, dass Artefakte durch den Lidschlag von vornherein nicht in die Auswertung eingingen, die Probanden die Reizmustersequenz vollständig gesehen hatten und die Daten vollständig zur Auswertung zur Verfügung standen. Aus dem abgeleiteten Summationspotenzial (s.Abb. 3.3) konnten durch Matrixinversion und multiple Regression die Potenziale der sechs einzelnen mfVEP-Felder aus dem Summationspotenzial gewonnen werden [44]. Das Auswertungsprogramm PERG&VEP 4.0 (auf IGOR 3.12 basierend) wurde zur Amplituden- und Latenzbestimmung der einzelnen Messpunkte der mfVEP-Antworten herangezogen. Anschließend wurden die Daten zur weiteren Bearbeitung und Auswertung exportiert.

3.4 Auswertung der Daten

Die Auswertung der Daten fand auf einem Apple-Power-Macintosh mit Mac OS X (Ver.10.4.11) Betriebssystem statt. Als Auswertungsprogramm diente IGOR 5.1. Ganzfeldreize (GF) ergaben für jeden Kanal jeweils eine relativ große einzelne Messkurve. Die Teilfeldreize (TF) ergaben ihrerseits jeweils sechs unterschiedliche, relativ kleine Messkurven für jeden Kanal (jeweils eine Messkurve pro gereiztem Teilfeld).

Am Beginn der Auswertung stand für das mfVEP die Anwendung der Powerfunktion (s.Kap. 1.4.2) auf alle sechs Teilfelder, um den Zeitpunkt der maximalen Signalantwort zu bestimmen. Aus dem Ergebnis der Powerfunktion wurde anschließend bestimmt, welche Teilfelder gleichgerichtet werden mussten, um eine Amplitude mit möglichst hohem Signalzugewinn im Zeitbereich der höchsten Signalstärke - also auch der höchsten kortikalen Verarbeitung - zu erhalten. Die Gleichrichtung eines Teilfelds entspricht in der rechnerischen Umsetzung einem Vorzeichenwechsel. Die sechs Teilfelder wurden zunächst ohne Vorzeichenwechsel bzw. ohne Gleichrichtung summiert und mit der Ganzfeldantwort mittels einer Varianzanalyse (s.Kap. 3.4.1) auf signifikanten Signalzuwachs verglichen.

Anschließend erfolgte in gleicher Weise die Addition aller Teilfelder, von denen einige (genau definierte Felder) vorher das Vorzeichen wechselten. Die

Summation der Potenziale der Teilfelder mit unterschiedlichen Vorzeichen erfolgte sowohl für die Optimierung früher als auch später Komponenten immer in gleicher Weise für alle Probanden. Diese wurden dann wiederum mit der Ganzfeldantwort und auch der Summe der Teilfeldantworten ohne Vorzeichenwechsel verglichen.

Um auszuschließen, dass die zeitlich versetzte Darstellung der Teilfelder auf dem Monitor einen Einfluss auf die Messung haben könnte, wurden die Teilfelder (ohne Vorzeichenwechsel) zusätzlich unter Berücksichtigung eines zeitlichen Korrekturfaktors (der den Zeitraum zwischen Darstellung des Reizmusters auf dem Bildschirm und Messung kompensieren sollte) summiert und anschließend ebenfalls mit der Ganzfeldantwort und der Teilfeldantwort mit und ohne Vorzeichenwechsel verglichen.

Abschließend wurde ein Vergleich der Latenzen zwischen der Signalantwort des Ganzfeldes, der Summe der Teilfelder ohne Vorzeichenwechsel und der Summe der Teilfelder mit verändertem Vorzeichen durchgeführt. Da eine Gleichrichtung und Addition mit unterschiedlichen Vorzeichen aus physiologischen Gründen für das ERG keinen Sinn macht, erfolgte für das ERG nur der Vergleich des Ganzfeldes mit der Summe der Teilfelder ohne geändertes Vorzeichen.

3.4.1 Die Varianzanalyse

Zur Untersuchung des Einflusses der verschiedenen Reizmuster auf Latenz und Amplitude kam eine Varianzanalyse (engl. analysis of variance, ANOVA) zum Einsatz. Mit der ANOVA wurde untersucht, ob die Latenzen und Amplituden signifikant von den Reizbedingungen beeinflusst wurden bzw., ob sich die einzelnen Gruppen der Reizbedingungen signifikant voneinander unterscheiden ($p < 0.05$) oder nicht ($p \geq 0.05$). Dabei wurde ein übliches Signifikanzniveau von $p < 0.05$ zu Grunde gelegt. Wenn die ANOVA eine Signifikanz gezeigt hat, wurde ein Scheffé post-hoc Test durchgeführt. Dieser post-hoc Test betrachtet die Gruppen in ihrem Gesamtgefüge und führt multiple Vergleiche durch. Dies ist jedoch nur erlaubt bei zuvor erwiesener Signifikanz durch die Varianzanalyse. Durch den post-hoc Test kann durch Teilgruppenvergleiche ermittelt werden, welche Werte sich signifikant voneinander unterscheiden. Konkret handelte es sich in dem hier vorgestellten Experiment (sowohl für Blitz- als auch für Musterreize) um folgende Auswertungen, die anschließend paarweise miteinander verglichen wurden.

- Auswertung des Ganzfeldes (GF)
- Auswertung der Summe der Teilfelder (TF) ohne Gleichrichtung / Vorzeichenwechsel
- Auswertung der Summe der TF ohne Gleichrichtung aber mit Einbeziehung eines zeitlichen Korrekturfaktors (im Folgenden TFk), der den Zeitraum zwischen Darstellung des Reizmusters auf dem Bildschirm und Messung kompensieren sollte, s. Kap.3.4
- Auswertung der Summe der gleichgerichteten TF zur Optimierung zeitlich früher Komponenten
- Auswertung der Summe der gleichgerichteten TF zur Optimierung zeitlich später Komponenten

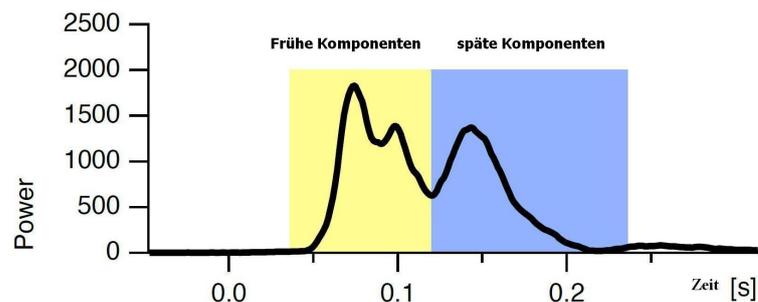
Kapitel 4

Ergebnisse

4.1 Komponenten der Signalantwort

Bei Untersuchung aller mfVEP-Antworten aller Probanden fanden sich in allen VEP-Kanälen zwei markante Zeitintervalle, während deren ein besonders günstiges Verhältnis zwischen gemessenem Signal und Hintergrundrauschen nachgewiesen werden konnte. Dort zeigte die Powerfunktion (s. auch Kap.1.4.2) ihre Extrempunkte als Hinweis für die stattfindende kortikale Signalverarbeitung, s. Abb.4.1. Die frühen und späten Komponenten der Signalverarbeitung sind in Abb.4.1 farblich unterschiedlich unterlegt. Die Synthese neuer Ganzfeldantworten zur Verbesserung des pattern-onset VEPs aus den sechs mfVEP-Antworten konzentrierte sich auf ein frühes Zeitintervall zwischen 35 und 115 ms und ein spätes Zeitintervall zwischen 115 und 235 ms mit besonders hoher SNR. Die mit der Power-Funktion berechneten Ergebnisse geben ein Signal-Rausch-Verhältnis der abgeleiteten Potenziale wieder und werden deshalb ohne Einheiten bezeichnet.

Abbildung 4.1: Die multifokale Powerfunktion ist die Summe aller quadrierten und gemittelten mfVEP-Signale aller sechs Teilfelder und kennzeichnet die Zeitintervalle früher und später Komponenten der Signalantwort (hier über alle Probanden gemittelt, 3.Kanal, s. Kap.1.4.2).



4.2 Die Synthese einer neuen Signalantwort

Für die Auswertung des mfVEPs wurde die Grenze zwischen frühen und späten Komponenten entsprechend dem unteren Extremwert der Powerfunktion bei 115 ms gezogen, s. Abb.4.1. Somit ergab sich für frühe Komponenten ein Zeitbereich von 35 bis 115 ms, für späte Komponenten ergab sich ein Zeitbereich von 115 bis 235 ms. Als Ergebnis der Analyse der Powerfunktion wurden zur Steigerung der Antwort im frühen Bereich die Felder 4, 5 und 6 gleichgerichtet und die mfVEP-Teilfelder 4 bis 6 mit umgekehrtem Vorzeichen addiert, s. Abb.4.2.

Zur Signalverbesserung der späten Komponenten wurden in gleicher Weise nach Analyse der Powerfunktion zur Steigerung der Antwort im späten Bereich die Felder 1, 3 und 5 gleichgerichtet und mit negativem Vorzeichen mit den übrigen Potenzialen summiert, die hieraus resultierende Kurvenform zeigt eine gesteigerte Antwort im späten Zeitintervall und ist in Abb.4.3 zu sehen.

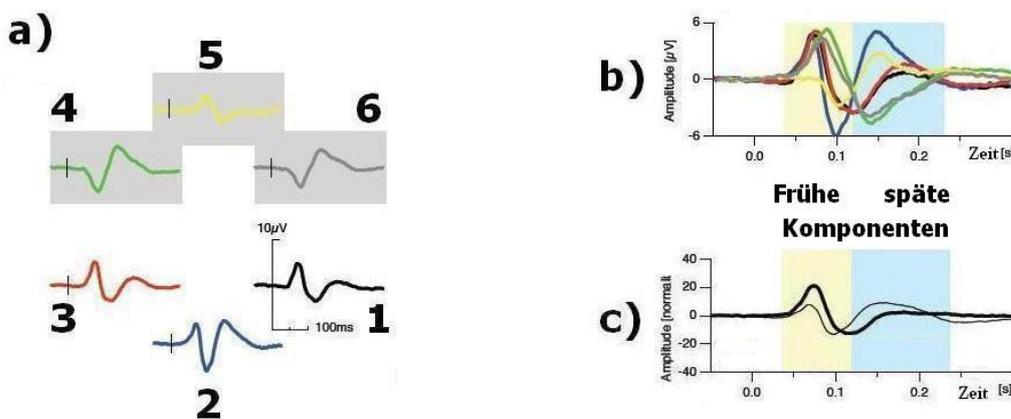


Abbildung 4.2: Die Abb. zeigt die Summation der TF-Antworten zur Optimierung *früher* Komponenten. a) zeigt die abgeleiteten Antworten der TF-Reize, zur Optimierung wurden die farblich unterlegten Potenziale mit negativem Vorzeichen summiert, b) zeigt die daraus resultierenden Kurvenformen, c) zeigt das sich daraus ergebende Summationspotenzial der mfVEPs vor (dünne Linie) und nach (dicke Linie) der Gleichrichtung. Die Antwort steigt nach Gleichrichtung im frühen Bereich.

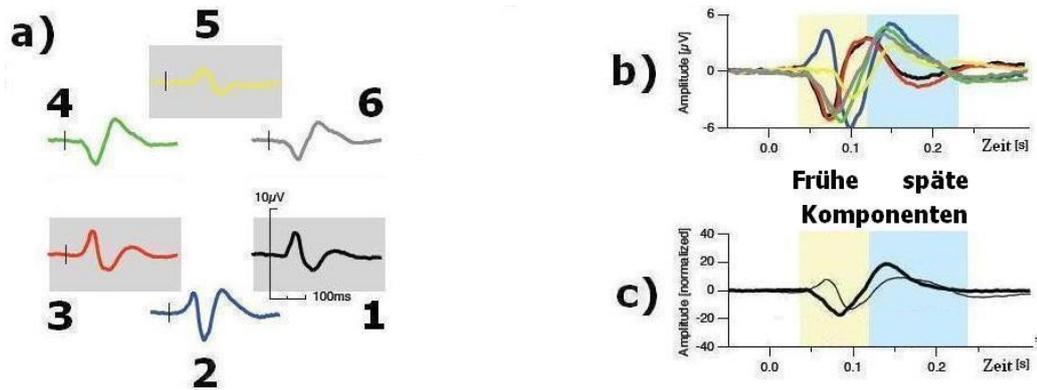


Abbildung 4.3: Die Abb. zeigt die Summation der TF-Antworten zur Optimierung *später* Komponenten. a) zeigt die abgeleiteten Antworten der TF-Reize, zur Optimierung wurden die farblich unterlegten Potenziale mit negativem Vorzeichen summiert, b) zeigt die daraus resultierenden Kurvenformen, c) zeigt das sich daraus ergebende Summationspotenzial der mfVEPs vor (dünne Linie) und nach (dicke Linie) der Gleichrichtung. Die Antwort steigt nach Gleichrichtung im späten Bereich.

Die Summation der Potenziale der Teilfelder mit unterschiedlichen Vorzeichen erfolgte sowohl für die Optimierung früher als auch später Komponenten immer in gleicher Weise für alle Probanden. Nach Synthese der zwei neuen Antwortkurven ergaben sich insgesamt 5 Signalantworten für den Musterreiz pro VEP-Kanal für jeden Probanden, beispielhaft für einen Probanden in Abb.4.4 dargestellt.

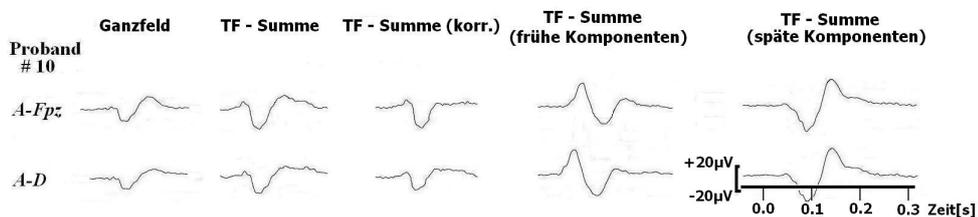


Abbildung 4.4: Potenziale eines Probanden nach Synthetisierung einer neuen Signalantwort für frühe und späte Komponenten im Kanal 2 und 3 bei Musterreiz (s.Kap.3.3.1). Anschließend wurde ein Vergleich dieser Signalantworten hinsichtlich Latenz und Amplitude durchgeführt.

4.3 Ergebnisse für die Ableitung A-Fp_z bei Musterreiz

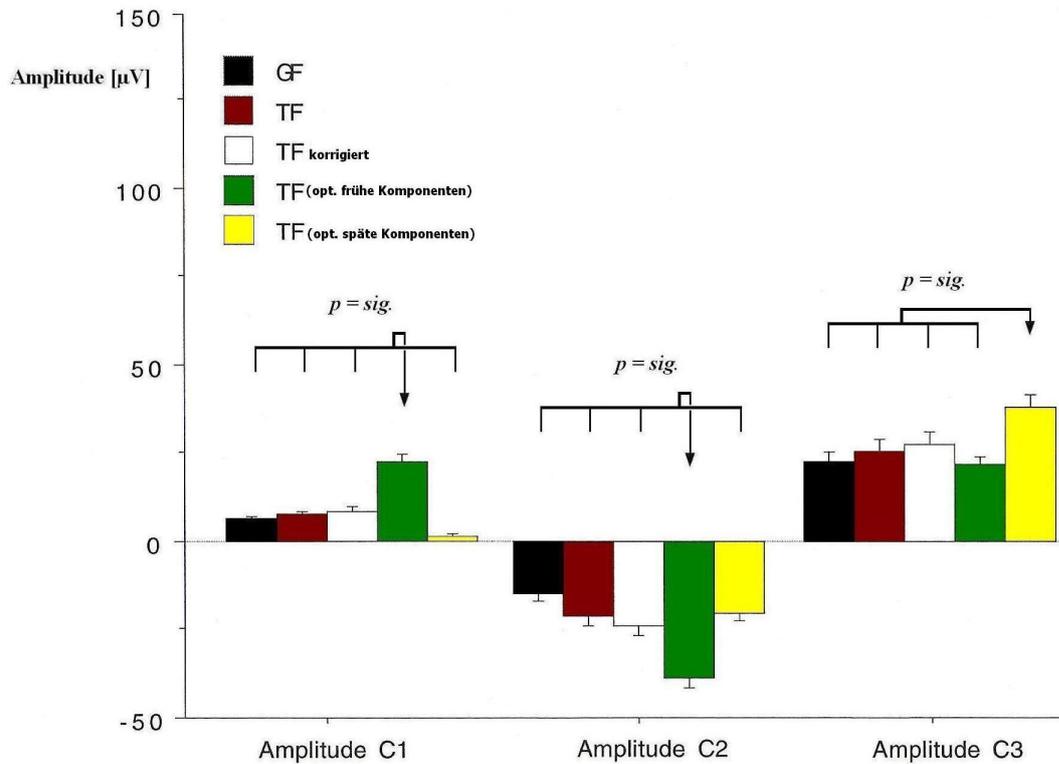


Abbildung 4.5: Vergleich der synthetisierten Potenziale mit den übrigen Signalantworten - nach Optimierung früher Komponenten zeigt C₁ und C₂ signifikant höhere Amplituden, nach Optimierung später Komponenten C₃ gegenüber allen anderen gemessenen Reizbedingungen. Die Pfeilspitze kennzeichnet ein signifikantes Ergebnis im Vergleich mit einem Ergebnis, das ohne Spitze markiert wird.

Die Summe der Teilfelder ergab eine Antwortkurve, die der Ganzfeldantwort sehr ähnlich war, s. Abb.4.4. Die Signalantwort der Summe der Teilfeldreize unterschied sich hinsichtlich der Amplitude nicht signifikant von der Signalantwort des Ganzfeldreizes. Auch die Einführung eines Korrekturfaktors, der die zeitlich unterschiedliche Darstellung der einzelnen Teilfelder auf dem Monitor berücksichtigte, änderte daran nichts. Auch im Vergleich mit den übrigen Signalantworten zeigten die synthetisierten Potenziale signifikant erhöhte Amplituden gegenüber allen anderen Potenzialen, für C₁ und C₂ (Scheffé, $p < 0.001$) sowie C₃ (Scheffé, $p < 0.013$), s. Abb.4.5.

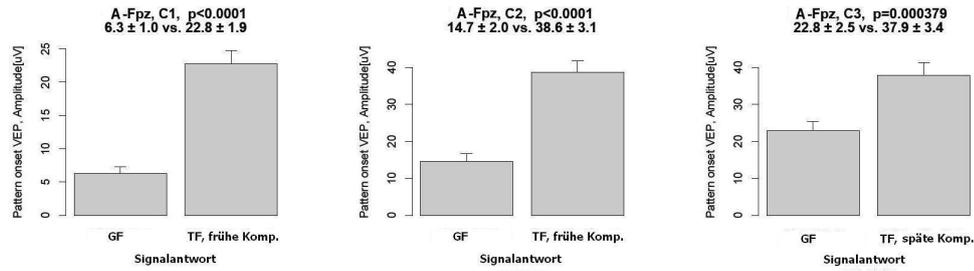


Abbildung 4.6: Vergleich der Amplituden für C1 bis C3 des Ganzfeldes mit den synthetisierten Antwortpotenzialen in der Ableitung $A-Fp_z$.

Im Vergleich der Ganzfeldantwort mit den synthetisierten Antwortkurven ergab sich eine hochsignifikant gesteigerte Amplitude der synthetisierten Potenziale sowohl für die frühen Komponenten C_1 und C_2 (Scheffé, $p < 0.001$) als auch die späten mit C_3 (Scheffé, $p < 0.001$), s. Abb. 4.5 und 4.6.

Vergleicht man die einzelnen Messwerte der Amplituden, zeigt sich eine Zunahme der gemessenen Amplitude wenigstens um das 1,68-fache gegenüber der gemessenen Ganzfeldantwort sowohl bei Optimierung früher Komponenten als auch bei Optimierung später Komponenten, s. Tab. 4.1.

| MEAN ± SEM | AMPL. (GF) | AMPL. (FRÜHE BZW. SPÄTE KOMP.) |
|--------------|------------|--------------------------------|
| C1, $A-Fp_z$ | 6,3±1,0µV | 22,8±1,9µV (Frühe Komp.) |
| C2, $A-Fp_z$ | 14,7±2,0µV | 38,6±3,1µV (Frühe Komp.) |
| C3, $A-Fp_z$ | 22,8±2,5µV | 37,9±3,4µV (Späte Komp.) |

Tabelle 4.1: **Amplituden für $A-Fp_z$** - tabellarischer Vergleich der gemessenen Amplituden des Ganzfeldes (GF) im Vergleich mit den Amplituden bei Optimierung früher bzw. später Komponenten, 2.Kanal.

4.4 Ergebnisse für die Ableitung $A-D$ bei Musterreiz

In der Ableitung $A-D$ fanden sich ähnliche Ergebnisse wie in der vorhergehenden. Die Amplitude der Ganzfeldantwort unterschied sich nicht signifikant von der Summe der Teilfelder bzw. ihrer korrigierten Summe. Im Vergleich mit den übrigen Signalantworten zeigten die synthetisierten Potenziale hochsignifikant erhöhte Amplituden gegenüber allen anderen Potenzialen, für C_1 und C_2 (Scheffé, $p < 0.001$) sowie C_3 (Scheffé, $p < 0.013$), s. Abb. 4.7.

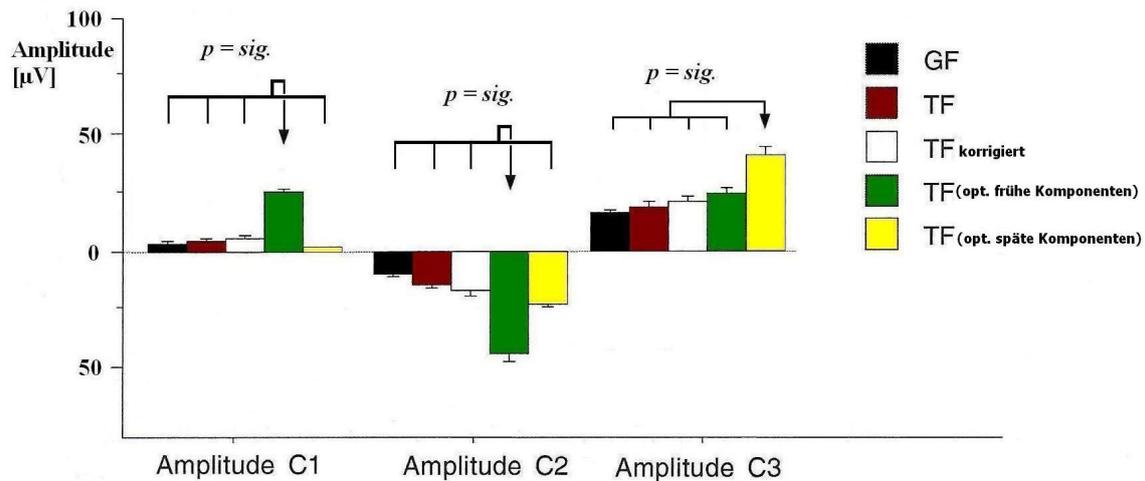


Abbildung 4.7: Vergleich der synthetisierten Potenziale mit den übrigen Signalantworten im 3.Kanal - nach Optimierung früher Komponenten zeigt C_1 und C_2 signifikant höhere Amplituden, nach Optimierung später Komponenten C_3 gegenüber allen anderen gemessenen Reizbedingungen. Die Pfeilspitze kennzeichnet ein signifikantes Ergebnis im Vergleich mit einem Ergebnis, das ohne Spitze markiert wird.

Im Vergleich der Ganzfeldantwort mit den synthetisierten Antwortkurven ergab sich eine hochsignifikant gesteigerte Amplitude der synthetisierten Potenziale sowohl für die frühen Komponenten C_1 und C_2 (Scheffé, $p < 0.001$) als auch die späten mit C_3 (Scheffé, $p < 0.001$), s.Abb.4.8.

Vergleicht man die einzelnen Messwerte der Amplituden im Kanal A-D, zeigt sich eine Zunahme der gemessenen Amplitude bis zum 6,61-fachen gegenüber der gemessenen Ganzfeldantwort. Ein Amplitudenzuwachs findet sich sowohl bei Optimierung früher Komponenten (insbes. für C_1 und C_2 in Tab.4.2) aber auch bei Optimierung später Komponenten (insbes. für C_3), s.Tab.4.2.

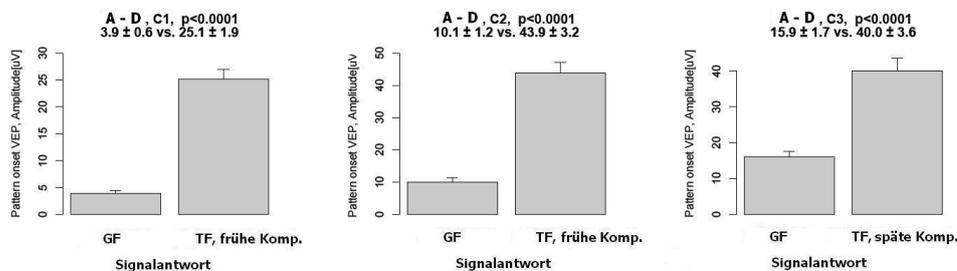


Abbildung 4.8: Vergleich der Amplituden für C_1 bis C_3 des Ganzfeldes mit den synthetisierten Antwortpotenzialen in der Ableitung A-D.

| MEAN \pm SEM | AMPL. (GF) | AMPL. (FRÜHE BZW. SPÄTE KOMP.) |
|----------------|------------------------|--------------------------------------|
| C1, A-D | 3,9 \pm 0,6 μ V | 25,1 \pm 1,9 μ V (Frühe Komp.) |
| C2, A-D | 10,1 \pm 1,2 μ V | 43,9 \pm 3,2 μ V (Frühe Komp.) |
| C3, A-D | 15,9 \pm 1,7 μ V | 40,0 \pm 3,6 μ V (Späte Komp.) |

Tabelle 4.2: **Amplituden für A-D** - tabellarischer Vergleich der gemessenen Amplituden des Ganzfeldes (GF) im Vergleich mit den Amplituden bei Optimierung früher bzw. später Komponenten, 3. Kanal.

4.5 Vergleich der Latenzen

Im Vergleich der Latenzen zwischen der Ganzfeldantwort und der synthetisierten Potenziale ergaben sich signifikant geringere Latenzen bei den durch Summation der Teilfelder mit Vorzeichenwechsel gewonnenen Potenzialen (Scheffé, $p < 0.016$). Auf Grund der veränderten Kurvenformen durch die Summation spricht eine verkürzte Latenz zunächst weder für noch gegen die Signalqualität. Bei Bestimmung des Standardfehlers des Mittelwertes (SEM) für konstruierte Signalantworten und Signalantworten des Ganzfeldes, zeigt sich jedoch ein deutlich niedrigerer SEM für die synthetisierten Signalantworten außer in C₂ in der Ableitung A-Fp_z. Dies spricht für eine geringere Variabilität (Streuung) der Latenzen der synthetisierten Signalantworten im Vergleich zum Ganzfeld in vergleichbaren Zeitintervallen, s.Tab.4.3 und Abb.4.9.

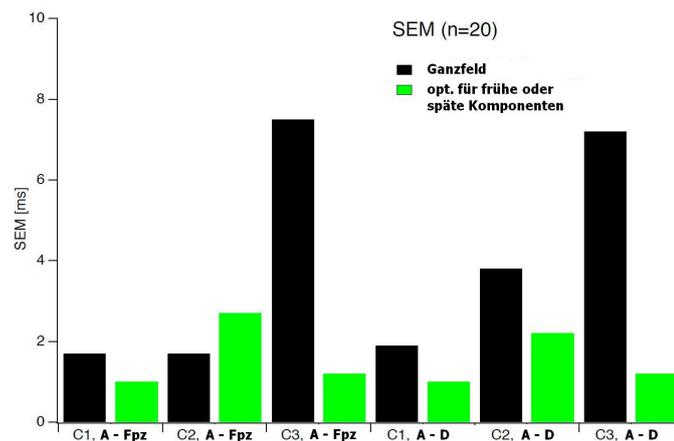


Abbildung 4.9: Vergleich der SEM der Latenzen des Ganzfeldes und der synthetisierten Signalantworten für frühe bzw. späte Komponenten im 2. und 3. Kanal aller Probanden. Die gleichgerichteten Antworten zeigen in fünf von sechs Referenzpunkten einen niedrigeren SEM als das GF.

| MEAN \pm SEM | LATENZ (GF) | LATENZ (FRÜHE BZW. SPÄTE KOMP.) |
|----------------|-------------------|---------------------------------|
| C1, $A-Fp_z$ | 69,7 \pm 1,7ms | 74,5 \pm 1,0ms (Frühe Komp.) |
| C2, $A-Fp_z$ | 96,8 \pm 1,7ms | 115,1 \pm 2,7ms (Frühe Komp.) |
| C3, $A-Fp_z$ | 158,2 \pm 7,5ms | 140,3 \pm 1,2ms (Späte Komp.) |
| C1, $A-D$ | 71,3 \pm 1,9ms | 74,8 \pm 1,0ms (Frühe Komp.) |
| C2, $A-D$ | 102,6 \pm 3,8ms | 120,7 \pm 2,2ms (Frühe Komp.) |
| C3, $A-D$ | 166,1 \pm 7,2ms | 140,4 \pm 1,2ms (Späte Komp.) |

Tabelle 4.3: Latenzen für $A-Fp_z$ und $A-D$ - tabellarischer Vergleich der gemessenen Latenzen des Ganzfeldes und der gleichgerichteten Signalantworten und deren Streuung für den 2. und 3.Kanal. Auffällig ist die geringere Streuung der Latenzen der gleichgerichteten Potenziale, s. auch Abb.4.9.

4.6 Weitere Ergebnisse

4.6.1 Ergebnisse für die Ableitung $C-B$ bei Musterreiz

Im vierten Kanal, s. Kap.3.3.1, ließen sich die gleichen Effekte nachweisen wie in den Kanälen 2 und 3, jedoch weniger prägnant. Es fand sich ebenfalls eine hochsignifikante Steigerung der Amplituden nach Gleichrichtung (s.Kap.4.2) einzelner Signalantworten für frühe und späte Komponenten (Scheffé, $p < 0.001$), jedoch unterschieden sich frühe und späte Komponenten im Vergleich miteinander in ihrer Amplitude nicht signifikant in den einzelnen Messpunkten, s.Abb.4.10.

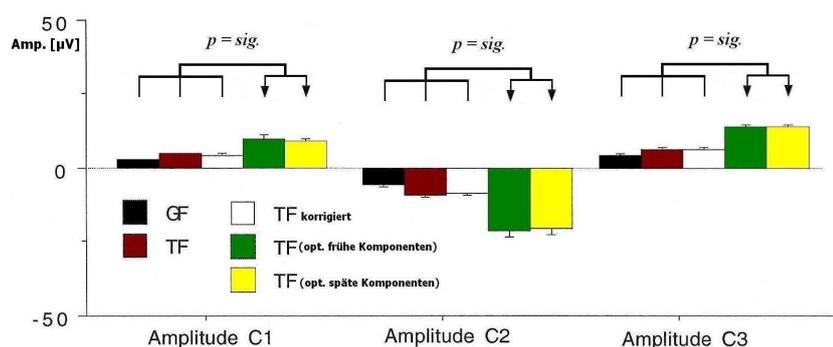


Abbildung 4.10: Vergleich der synthetisierten Potenziale mit den übrigen Signalantworten im 4.Kanal - nach Gleichrichtung einzelner Potenziale zeigt sich ebenfalls eine gesteigerte Amplitude für frühe und späte Komponenten. Die Pfeilspitze kennzeichnet ein signifikantes Ergebnis im Vergleich mit einem Ergebnis, das ohne Spitze markiert wird (z.B. schwarz verglichen mit grün ist signifikant, grün verglichen mit gelb jedoch nicht).

4.6.2 Ergebnisse der Blitzreize

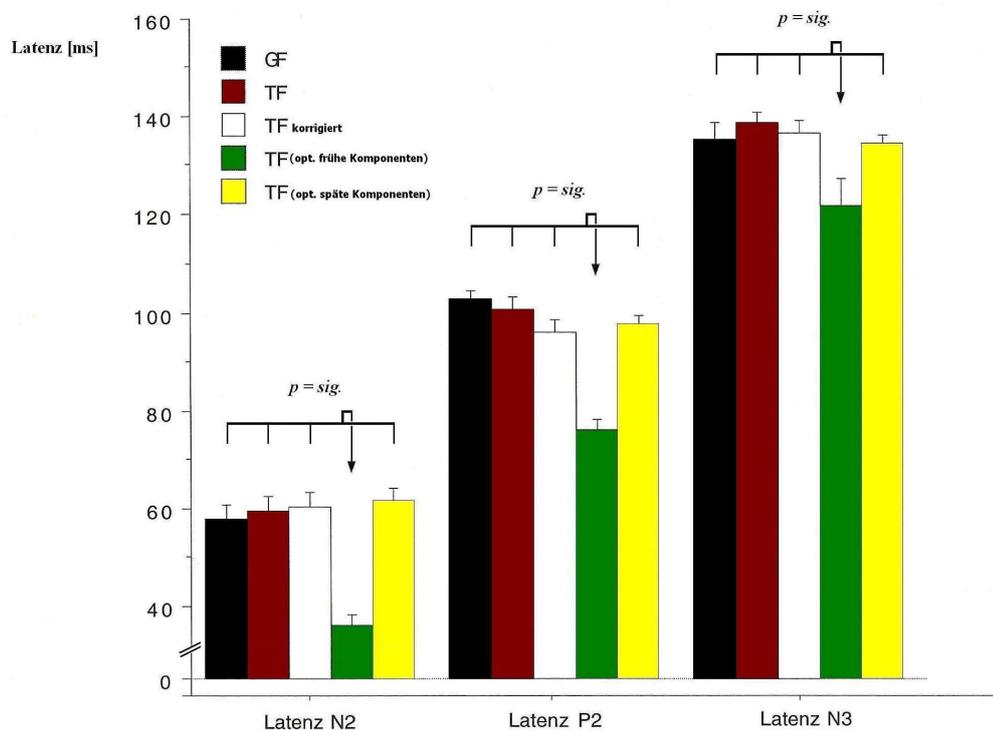


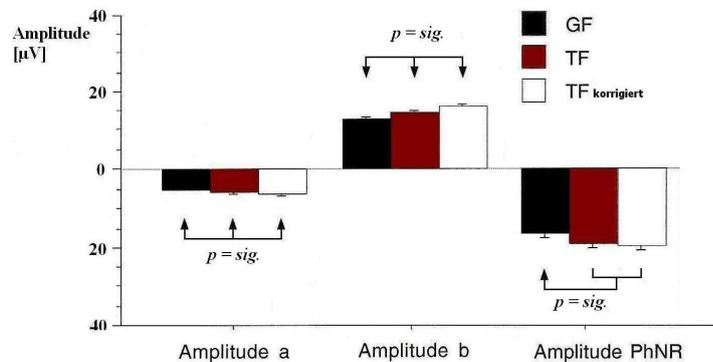
Abbildung 4.11: Vergleich der Latenzen der synthetisierten Potenziale mit den übrigen Signalantworten bei Blitzreiz im 3.Kanal - nach Gleichrichtung zeigt sich eine signifikant kürzere Latenz bei Optimierung früher Komponenten. Die Pfeilspitze kennzeichnet ein signifikantes Ergebnis im Vergleich mit einem Ergebnis, das ohne Spitze markiert wird.

In den VEP-Kanälen konnte bei Blitzreiz im Vergleich der einzelnen Signalantworten kein signifikanter Effekt auf die Amplitude festgestellt werden. Hinsichtlich der Latenzen zeigte sich isoliert im 3.Kanal (s.Kap.3.3.1) eine signifikant kürzere Latenz in allen drei Messpunkten bei Optimierung früher Signalkomponenten (Scheffé, $p < 0.048$), s.Abb.4.11.

4.6.3 Ergebnisse der ERG-Messung

Im 1. Kanal (ERG), s.Kap.3.3.1, ergab sich bei Musterreiz keine signifikante Änderung von Latenz und Amplitude im Vergleich von GF, TF und TFk. Bei Blitzreiz fand sich eine signifikante Zunahme der Amplituden nach Präsentation des Teilfeldreizes (Scheffé, $p < 0.028$) und für die Referenzpunkte *a* und *b* erneut nach zeitlicher Korrektur der Bildschirmdarstellung (TFk) (Scheffé, $p < 0.047$), s.Abb.4.12.

Abbildung 4.12: Vergleich der Amplituden bei Blitzreiz im 1.Kanal - ERG - Die Amplituden des Ganzfeldes und der Teilfelder unterscheiden sich alle (außer TF von TFk für PhNR) signifikant voneinander, s.Text. Die Pfeilspitze kennzeichnet ein signifikantes Ergebnis im Vergleich mit einem Ergebnis, das ohne Spitze markiert wird.



4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend lassen sich folgende wesentlichen Ergebnisse dieses Experiments festhalten:

- Die Teilfelder des mfVEPs in pattern-pulse Darstellung lassen sich zu einer Signalantwort summieren, die in wesentlichen Gesichtspunkten der Signalantwort auf einen Ganzfeldreiz gleicht. Hinsichtlich Latenz und Amplitude lassen sich zwischen der Signalantwort auf den Ganzfeldreiz und der Signalantwort auf die Summe der Teilfelder ohne Vorzeichenwechsel keine Unterschiede nachweisen.
- Die Powerfunktion (Kap.1.4.2, Kap.4.1, Abb.4.1) zeigt bei Untersuchung der mfVEPs zwei Zeitintervalle, die sich durch ein besonders hohes Signal-Rausch-Verhältnis auszeichnen als Hinweis für eine in diesen Zeiträumen stattfindende, kortikale Verarbeitung visueller Reize. Diese zwei Zeitintervalle werden durch einen Zeitpunkt mit geringem Signal-Rausch-Verhältnis voneinander getrennt, der die Grenze zwischen *frühen* und *späten* Komponenten der kortikalen visuellen Verarbeitung markiert. Dieser Zeitpunkt liegt bei etwa 115 ms , s. Abb.4.1.
- Durch die Gleichrichtung einzelner Teilfelder des mfVEPs (durch einen Vorzeichenwechsel) lassen sich neue Signalantworten synthetisieren, die

mit der Signalantwort auf einen Ganzfeldreiz vergleichbar sind, sich jedoch durch eine stark erhöhte Amplitude früher (C_1 und C_2) bzw. später Komponenten der Signalverarbeitung (C_3) auszeichnen. Der Amplitudenzuwachs reicht dabei vom 1,68-fachen (C_3 , 2.Kanal, $p < 0.001$) bis zum 6,61-fachen (C_1 , 3.Kanal, $p < 0.001$) der ursprünglichen Ganzfeldantwort.

- Die Latenzen der neu synthetisierten Signalantworten ergaben eine geringere Variabilität in nahezu allen Messpunkten (ausgenommen C_2 , $A-Fpz$) im Vergleich zum Ganzfeld in vergleichbaren Zeitintervallen, s.Abb.4.9.
- Bei Blitzreiz konnte in den VEP-Kanälen keine relevante Änderung der Signalantwort hinsichtlich der Amplitude im Vergleich des Ganzfeldes, Teilfelds und korrigiertem Teilfeld festgestellt werden.
- Im ERG ergab sich bei Musterreiz keine nachweisbare Änderung von Latenz und Amplitude im Vergleich des Ganzfeldes, Teilfelds und korrigiertem Teilfeld.

Kapitel 5

Diskussion

Diese Untersuchung konnte zeigen, dass die Signalqualität des pattern-onset VEPs verbessert werden kann, indem man einzelne multifokale VEP (mfVEP)-Antworten gleichrichtet. Im Folgenden sollen Methoden und Ergebnisse mit Hinblick auf bereits veröffentlichte Literatur untersucht und diskutiert werden. Zudem sollen die Verbesserungen hinsichtlich der klinischen Anwendbarkeit, die die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit erbringen können, dargestellt werden.

5.1 Die Grundlagen des Experiments

Bei der Standard-VEP-Messung werden Summationspotenziale über der primären Sehrinde am Okzipitalpol abgeleitet. Diese Summationspotenziale ergeben sich aus den einzelnen Teilbereichen des gesamten Gesichtsfeldes. Durch die Ableitung von multifokalen visuell evozierten Potenzialen (mfVEP) können kortikale Potenziale orts aufgelöst abgeleitet werden und auch kleine Teilbereiche des Gesichtsfeldes beurteilt werden. Zur Beurteilung des mfVEPs gelten die gleichen Kriterien des Ganzfeld-(pattern-onset) VEPs wie z.B. Abnahme der Amplitude und Latenzverlängerung, die sich häufig im Rahmen pathologischer Veränderungen des Auges und der Sehbahn nachweisen lassen [73, 74]. Das mfVEP stellt ein effektives Werkzeug in der ophthalmologischen Diagnostik dar. Eine feine Ortsauflösung ist sowohl zur weiterführenden Forschung als auch zur Verbesserung der klinischen Diagnostik von Interesse [4, 45, 75]. Zur Verbesserung der Aussagekraft der mfVEP-Messung gibt es Bestrebungen, das Signal-Rausch-Verhältnis zu erhöhen [44, 76].

Es wurde untersucht, ob das Signal-Rausch-Verhältnis durch die Gleichrichtung einiger definierter Potenziale der mfVEP-Messung erhöht werden kann. Nach Gleichrichtung erfolgte die Synthese von neuen Ganzfeldantworten aus den pattern-pulse mfVEPs. Die Amplituden und Latenzen der Ganzfeldantwort und der synthetisierten Kurvenformen wurden miteinander verglichen.

In der Durchführung wurden die von der ISCEV publizierten und zum Zeitpunkt des Experiments aktuellen Standards zur elektrophysiologischen Diagnostik berücksichtigt [29, 71, 72]. Diese systematisch entwickelten und wissenschaftlich begründeten Leitlinien gaben die Rahmenbedingungen der Versuchsanordnung wie z.B. Kontrast und Leuchtdichte für das ERG und VEP vor. Da ein Standard zum mfVEP bisher nicht existiert, wurden die Parameter der mfVEP-Messung der Empfehlung zur VEP-Messung angeglichen.

Zur Standard-VEP-Messung wird meist ein pattern-reversal Musterreiz benutzt und auch für mfVEP-Studien kommt dieser am häufigsten zum Einsatz [3, 4, 77]. Das mfVEP wurde mit einem pattern-onset Musterreiz und einem Blitzreiz, jeweils in Ganzfeld- und Teilfelddarstellung abgeleitet. Mehrere Studien haben auf Grund der klinischen Bedeutung das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) eines pattern-reversal mfVEP mit der SNR von Potenzialen, die durch andere Reizmuster hervorgerufenen wurden, verglichen. Häufig wurde von gesteigerten Amplituden bzw. einer verbesserten SNR bei Einsatz des pattern-onset-Reizes berichtet [44, 78, 79]. Zur Ableitung des mfVEPs wurde, auf Grund kürzlich zurückliegender Veröffentlichungen, ebenfalls vom ISCEV-Standard für das Standard-VEP abgewichen und bipolare Ableitungen mit fünf Messelektroden benutzt [55].

5.2 Diskussion der Messergebnisse

Eine Zielsetzung der Untersuchung war es, das Signal-Rausch-Verhältnis der VEP-Messung zu verbessern, indem man einzelne mfVEP-Antworten gleichrichtet. Hierfür wurden vier Reizmuster (ein pattern-onset Musterreiz und ein Blitzreiz, jeweils in Ganzfeld- und Teilfelddarstellung) eingesetzt, um Potenziale zu evozieren, deren Amplituden und Latenzen für jeden Kanal errechnet wurden. Einzelne mfVEP-Antworten wurden nach Vorzeichenwechsel zu neuen 'Summationspotenzialen' zusammengefasst und mit den Potenzialen ohne Vorzeichenwechsel verglichen. Durch den Vergleich der Amplituden kann der Signalzugewinn quantifiziert werden.

5.2.1 Die Amplituden in den einzelnen Kanälen

Der statistische Vergleich der einzelnen Amplituden erfolgt mit der ANOVA, s.Kap. 3.4.1. Bei Ansicht der gemessenen Amplituden im 2.Kanal (dem 1.VEP-Kanal) fällt auf, dass sich die Amplitude des Ganzfeldes nicht signifikant von der Summe der Teilfelder unterscheidet, s.Abb.4.6. Dies gilt ebenso für alle anderen VEP-Kanäle, s.Abb.4.8 und Abb.4.10.

MfVEP-Antworten unterschieden sich in Ihrer Morphologie, abhängig vom horizontalen und vertikalen Meridian des Gesichtsfeldes [33] und den individuellen anatomischen Strukturen, die zur elektrophysiologischen Potenzialentstehung der Signalantwort beitragen [69]. Man weiß, dass sich visuell evozierte Potenziale aus unterschiedlichen Gesichtsfeldbereichen störend beeinflussen und auslöschen können. Diese Beeinflussung ist multifaktoriell. Es wird einerseits vermutet, dass das Auslöschen der Signalantwort auf zelluläre Mechanismen wie intrakortikale bzw. cortico-geniculare Rückkopplungen zurückzuführen ist [61, 80]. Andererseits wird die Ableitung auch durch anatomische Strukturen beeinflusst, wie die kortikale Gyrierung der Sehrinde, die dazu führen kann, dass sich die (durch die visuelle Stimulation entstehenden) Dipole unzureichend auf die Ableitungsrichtung abbilden bzw. sich das Signal durch gleichzeitig eintreffende gegenläufige Dipole auslöscht [69, 70].

Letztendlich führen alle diese Faktoren zu einer erheblichen inter-individuellen Variabilität des Standard-Ganzfeld-VEPs. Die Amplitude der Summe der Teilfeldreize unterschied nicht signifikant von der Amplitude des Ganzfeldes. Dieses Ergebnis legt nahe, dass die Ergebnisse der Teilfeldmessung auf die Ganzfeldantwort übertragen werden können. Die Gleichrichtung einzelner (vorher durch Analyse der Ergebnisse festgelegter) Teilfelder führte zu einem ausgeprägten Anstieg der Amplitude und Abnahme der Variabilität der durch Gleichrichtung entstandenen Signalantwort. Dementsprechend könnte eine weitere Ursache der interindividuellen Variabilität in der Auslöschung relativ großer und wenig variabler Komponenten der Signalantwort liegen.

Da die Darstellung weiter unten gelegener Teilfelder auf dem Monitor - technisch bedingt - später erfolgt, als die Darstellung oben gelegener Teilfelder, wurde zur Vermeidung eines systematischen Fehlers ein Korrekturfaktor, der die zeitlich versetzte Darstellung berücksichtigte, eingeführt. Die Amplituden, die unter Berücksichtigung des Korrekturfaktors, gemessen wurden, unterscheiden sich ebenfalls in allen VEP-Kanälen nicht signifikant von der Amplitude des Ganzfeldes bzw. der Summe der Teilfelder ohne Korrekturfaktor,

s. Abb. 4.6., 4.8 und Abb. 4.10. Daraus lässt sich folgern, dass die unterschiedliche zeitliche Darstellung der einzelnen Teilfelder auf dem Monitor für die Auswertung der Amplitude des VEPs in dieser Versuchsanordnung irrelevant ist.

Zieht man die Powerfunktion als Indikator für die Signalqualität heran, s. Kap. 1.4.2 und Kap. 4.1, zeigen sich zwei zeitliche Intervalle, innerhalb derer eine besonders gesteigerte SNR auffällig ist, s. Kap. 1.4.1. und Abb. 4.1. Es zeigen sich zwei Maxima, bei etwa $75ms$ und $150ms$, die durch einen unteren Extremwert bei $115ms$ getrennt werden. Eine optimierte Auswertung der mfVEPs, bei der man versucht, möglichst wenig Signal durch Subtraktionseffekte zu verlieren, muss sich somit auf zwei zeitliche Zielbereiche fokussieren, s. Abb. 4.1. Die Abb. 4.2 zeigt, dass die Auswertung der einzelnen mfVEP-Signale zu einer deutlichen Steigerung der Amplituden der frühen Komponenten (zwischen $35ms$ und $115ms$) für jeden Probanden führt, wenn die Summation der Felder 1 bis 3 mit positivem Vorzeichen und der Felder 4 bis 6 mit negativem Vorzeichen erfolgt, s. Tab. 4.1 und 4.2 sowie Abb. 4.5 und 4.6. In gleicher Weise, s. Abb. 4.3, führt die Summation der Felder 2, 4 und 6 mit positivem Vorzeichen und der Felder 1, 3 und 5 mit negativem Vorzeichen zu gesteigerten Amplituden im späten Zeitintervall von $115ms$ bis $235ms$, s. Tab. 4.1 und 4.2 sowie Abb. 4.7 und 4.8. Durch die gezielte Gleichrichtung und Summation der einzelnen mfVEP-Teilfelder mit veränderten Vorzeichen ergibt sich jeweils eine neue, 'synthetische' Ganzfeldantwort für jedes Zeitintervall mit hochsignifikantem Signalzuwachs für frühe bzw. späte Komponenten.

Dieser Signalzuwachs lässt sich auch im 4. Kanal (s. Kap. 3.3.1 und Abb. 3.5) noch nachweisen. Die Amplituden von C_1 und C_2 sind bei Optimierung früher Komponenten erhöht messbar, sowie C_3 für späte Komponenten, s. Abb. 4.10. Die Amplituden der synthetisierten Potenziale für frühe und späte Komponenten unterscheiden sich jedoch nicht mehr signifikant untereinander, was am ehesten auf die horizontale Anordnung der Elektroden beidseits lateral des Inions und auf Höhe der Fissura calcarina zurückzuführen ist.

Im 1. Kanal (ERG) konnte bei Präsentation des Musterreizes keine erhöhte Amplitude bei Summation der Teilfelder gegenüber dem Ganzfeld gemessen werden. Einige Studien haben sich um eine simultane Ableitung des mfERGs und mfVEPs mit einem einzigen Reizmuster bemüht [81]. Jedoch ist der Zwiespalt zwischen retinaler oder kortikaler Optimierung des Reizmusters

bislang nicht optimal zu lösen, ohne dass die Signalqualität des mfERGs oder mfVEPs davon beeinträchtigt wird [20, 69]. Auch der Musterreiz im vorliegenden Experiment wurde für das mfVEP, s.Kap.1.2.5, optimiert. Bei Blitzreiz zeigte sich nach Summation der Teilfelder ein signifikanter Anstieg der mfERG-Amplitude gegenüber dem Ganzfeldreiz, jedoch im niedrigen einstelligen μV -Bereich, s.Abb.4.12.

5.2.2 Der Latenzvergleich

Im Vergleich der Latenzen zwischen der Ganzfeldantwort und der synthetisierten Potenziale ergeben sich signifikant geringere Latenzen bei den durch Summation der Teilfelder mit Vorzeichenwechsel gewonnenen Potenzialen. Durch die Synthetisierung von neuen Ganzfeldantworten (s.Kap.4.2) ist der direkte Vergleich mit der regulären Ganzfeldantwort problematisch, da durch die Addition einzelner Teilfelder mit unterschiedlichem Vorzeichen ein neues, synthetisch errechnetes Summationspotenzial entsteht und das ursprüngliche Erscheinungsbild des ursprünglich abgeleiteten Summationspotenzials verändert wird (s. Abb.4.2, 4.3 und 4.4).

Dennoch zeigten die synthetisierten Ganzfeldantworten in den Referenzpunkten, die man für eine Auswertung der Latenz heranzieht, eine signifikant geringere zeitliche Schwankung und Variabilität als die Komponenten des regulären Ganzfeldes, s.Abb.4.9. Bei Berechnung des SEM (mittleren Standardfehlers) ergaben sich, ausgenommen für C_2 in der Ableitung A-Fpz, deutlich niedrigere SEM-Werte für synthetisierte Signalantworten, s.Tab.4.3. Die ISCEV räumt ein, dass ein genauer Vergleich der Latenzen zwischen einzelnen Elektrophysiologielaboren und abweichenden Messbedingungen schwierig sein kann und gibt die Empfehlung, Latenzen statistisch deskriptiv zu vergleichen und laborinterne Normwerte zu etablieren [2].

Trotz der Veränderung der Kurvenform sprechen die Ergebnisse aus Abb.4.9 und Tab.4.3 auf Grund geringerer SEM bzw. niedrigerer Variabilität in vergleichbaren Zeitintervallen für eine exaktere Latenzbestimmung durch die synthetisierten Signalantworten als durch die Ganzfeldantwort. Diese Ergebnisse legen nahe, dass reproduzierbare Anteile des VEPs existieren, die sich durch die Gleichrichtung nicht auslöschen und ausgewertet werden können und zu einer Signalantwort führen, die sich (neben einer gesteigerten Amplitude) durch weniger variable Latenzen auszeichnet.

Bei Präsentation der Blitzreize ist lediglich im 3.Kanal ein Effekt auf die Latenzen feststellbar, s.Abb.4.11. Jedoch führte hier die Optimierung früher Antworten auch zu einer signifikant kürzeren Latenz im Bereich der späten Komponenten, sodass hier am ehesten eine morphologische Veränderung der Kurvenform als Ursache für dieses Ergebnis verantwortlich zu machen ist.

5.3 Das Reizmuster und seine Präsentation

Zur Stimulation wurde ein eigens für diesen Versuch konstruiertes, 30° großes, skaliertes Dartboard-Feld benutzt, s.Abb.3.4. Dieses wurde nach Vorversuchen in sechs Teilfelder unterteilt, da so ein Kompromiss zwischen günstigem Signal-Rausch-Verhältnis und multifokaler Ortsauflösung gefunden wird.

In der Literatur wird das mfVEP-Reizmuster häufig in 60 Teilfelder unterteilt [44, 82, 83]. Dadurch wird die Ortsauflösung größer, aber das Signal-Rausch-Verhältnis ungünstiger. In jedem der sechs Teilfelder wurden skalierte Schachbrettmuster mit einer mittleren Leuchtdichte von 50 cd/m^2 , einem Kontrast von 99% und einer durchschnittlichen Frequenz von 2 Hz präsentiert (s. Kap.3.2.2 und 3.2.3, sowie Abb.3.3). Als Reizmuster wurde der pattern-onset Reiz mit pattern-pulse Stimulation (s. Kap.1.3.2) gewählt. Der pattern-onset Reiz wurde von Hoffmann et al. bereits 2003 zur Messung des mfVEPs eingesetzt [78]. Der pattern-onset Reiz stellt ein Schachbrettmuster dar, das aus einem homogenen Hintergrund auftaucht und wieder verschwindet. Verschiedene Untersuchungen fanden im Vergleich mehrerer Reizbedingungen und -muster häufig höhere Amplituden bei pattern-onset Reiz verglichen mit anderen Reizmustern [78, 79, 84].

James stellte 2003 mit dem pattern-pulse Reiz eine spezielle Variante des pattern-onset Reizes vor. Hier wird das Schachbrett pseudozufällig zwischen 0,4 und 0,6 s präsentiert und nicht über m -Sequenzen (s.Kap.1.3.3) gesteuert. James berichtete zudem über einen deutlichen Zuwachs der Amplituden unter pattern-pulse Stimulation und konnte zeigen, dass sich die SNR um den Faktor 1,9 gegenüber einer pattern-reversal Präsentation verbessern lässt, wenn das Reizmuster im pattern-pulse Verfahren dargestellt wird [44, 59].

5.4 Schlussfolgerungen

Die Amplitude des mfVEP wird von zahlreichen unterschiedlichen inter- und intraindividuellen Faktoren beeinflusst. Die Amplitude verhält sich in ihrer Polarität vom oberen zum unteren Gesichtsfeld meist gegenläufig [3], verändert sich in Abhängigkeit der Elektrodenposition relativ zur Sehrinde und der Gyrierung der Sehrinde selbst [68, 85] und weist geschlechtsspezifische Unterschiede auf [65]. Die einzelnen elektrophysiologischen, zum mfVEP beitragenden, Komponenten sind bis heute nicht restlos geklärt.

In diesem Experiment zeigt sich ein beträchtlicher Signalzuwachs durch Gleichrichtung einzelner Signalkomponenten sowie eine Abnahme der Variabilität der Latenzen der synthetisierten Ganzfeldantworten im Vergleich mit der herkömmlichen Ganzfeldantwort. Dieser Signalzuwachs war in allen VEP-Ableitungen signifikant nachweisbar. Der erhebliche Amplitudenzuwachs kann auf große und wenig variable Komponenten der Signalantwort aus unterschiedlichen Bereichen des Gesichtsfeldes hinweisen. Diese scheinen sich bei Ableitung der Ganzfeldantwort des pattern-onset VEPs regelhaft auszulöschen. Durch die Gleichrichtung dieser Komponenten - also durch die Verhinderung der Auslöschung - kommt es zu einem beachtlichen Signalzuwachs. Eine zu Beginn der Experimente angestrebte Verknüpfung von mfERG und mfVEP konnte nicht hergestellt werden, da die Messergebnisse des mfERGs auf Musterreizung, bzw. die Ergebnisse des mfVEPs auf Blitzreizung hinter den Erwartungen zurückblieben.

Die multifokale Ableitung der VEP-Signale kann zukünftig die klinische Aussagekraft der Untersuchungsmethode erhöhen und - ergänzend zur Perimetriemessung - wesentlich zur Beurteilung von Pathologien beitragen, die einzelne Gesichtsfeldanteile betreffen. Die multifokale Ableitung des VEP könnte an die Stelle der Standard-(Ganzfeld)VEP-Messung treten, da das mfVEP dem Standard-VEP bei gleicher Messzeit hinsichtlich Dynamikumfang und klinischer Aussagekraft überlegen ist.

Kapitel 6

Zusammenfassung

Das multifokale VEP ist eine nicht invasive Messmethode kortikaler Potenziale die, im Gegensatz zur Standardmessung des Ganzfeld-VEPs eine orts aufgelöste Ableitung kortikaler Potenziale erlaubt. Es ist eine sich weiter entwickelnde Technik, deren klinische Anwendbarkeit in der Diagnostik und Verlaufskontrolle ophtalmologischer und neurologischer Erkrankungen mit wachsendem Kenntnisstand zunimmt. Deshalb ist eine Erhöhung des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) und eine verbesserte Reproduzierbarkeit der Signalantworten wünschenswert.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob die Signalqualität (SNR) des Muster-onset VEPs erhöht und die Reproduzierbarkeit der Signalantworten mit Hilfe des mfVEPs verbessert werden kann, indem man die multifokalen Antworten (mfVEPs) gleichrichtet. Zu diesem Zweck wurde an 20 Normalpersonen das mfVEP mit einem Blitz- und Musterreiz, jeweils in Ganz- und Teilfelddarstellung gemessen. Zusätzlich wurde das mfERG mit zwei Elektroden abgeleitet, um auch Rückschlüsse auf das mfERG zu ziehen. Zur Messung wurde ein eigens konstruiertes und kortikal skaliertes Reizmuster von 30° Größe verwendet und die evozierten Potenziale mit fünf Elektroden für das mfVEP abgeleitet. Nach der Erfassung folgte die Quadrierung, Summierung und Mittelung der gemessenen Potenziale über alle Probanden (Powerfunktion). Es zeigten sich zwei zeitliche Intervalle mit besonders hoher SNR als Ausdruck der kortikalen Signalverarbeitung. Ein früher Zeitbereich mit hoher SNR zwischen 35 und 115 ms wurde durch einen unteren Extremwert bei ca. 115 ms von einem späteren Zeitbereich mit hoher SNR zwischen 115 und 235 ms getrennt. Durch die Gleichrichtung (Vorzeichenwechsel) einzelner mfVEP-Antworten gelang es, jeweils eine Antwortkurve für den frühen und den späten Zeitbereich zu synthetisieren, die der Signal-

antwort des Ganzfeld-VEPs in SNR und Variabilität überlegen war. Es fand sich ein hochsignifikanter Amplitudenzuwachs sowohl im Bereich der frühen als auch der späten Komponenten im Vergleich zur regulären Ganzfeldantwort. Der Amplitudenzuwachs reichte vom 1,68-fachen ($C_3, A - Fpz$) bis zum 6,61-fachen ($C_1, A - D$) der gemessenen Amplitude für das Ganzfeld. Die Summe der Teilfelder ohne Vorzeichenwechsel ergab keinen signifikanten Unterschied zur Ganzfeldantwort, folglich erscheinen die Ergebnisse der Summe der Teilfelder auf die Ganzfeldantwort übertragbar zu sein. Da sich durch die Synthese von neuen Ganzfeldantworten die Kurvenform veränderte, schien ein direkter Vergleich bezüglich der Latenzen problematisch. Dennoch zeigten 83% der zur Auswertung herangezogenen Referenzpunkte eine signifikant geringere Variabilität (SEM) als die Signalantworten auf den Ganzfeldreiz in vergleichbaren Zeitintervallen. Eine zu Beginn des Experiments angestrebte zusätzliche Verknüpfung zwischen Signalantwort des mfERGs und mfVEPs gelang auf Grund unzureichender Resonanz des mfVEPs auf Blitzreizung nicht.

Somit ist es gelungen, die Signalqualität des Muster-onset VEPs durch Gleichrichtung der mfVEP-Antworten und Synthetisierung neuer Ganzfeldantworten zu verbessern und es wurde ein Beitrag zu Verbesserung des Messverfahrens geleistet. Unter Berücksichtigung dieser Untersuchungsergebnisse kann der Dynamikumfang (und damit die Sensitivität in der klinischen Anwendung) des mfVEPs verbessert werden und könnte es erlauben, visuelle Dysfunktionen besser zu untersuchen als mit der Ganzfeldmessung des Standard-VEP.

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|------|--|----|
| 1.1 | Überblick über die Sehbahn | 3 |
| 1.2 | Einzelblitz-ERG | 7 |
| 1.3 | Standard-PERG | 9 |
| 1.4 | Das Reizmuster eines mfVEP | 12 |
| 1.5 | VEPs in Abhängigkeit des Ortes der Reizpräsentation | 13 |
| 3.1 | Das Grundgerüst der Reizmuster | 26 |
| 3.2 | Die Reizmustersequenz | 27 |
| 3.3 | Die pattern-pulse Präsentation | 28 |
| 3.4 | Das zur Messung verwendete Reizmuster des mfVEP | 29 |
| 3.5 | Die Versuchsanordnung | 31 |
| 4.1 | Die multifokale Powerfunktion | 35 |
| 4.2 | Summation der TF-Antworten zur Optimierung früherer Komponenten | 36 |
| 4.3 | Summation der TF-Antworten zur Optimierung späterer Komponenten | 37 |
| 4.4 | Neu synthetisierte Potenziale eines Probanden | 37 |
| 4.5 | Vergleich der synthetisierten Potenziale mit den übrigen Signalantworten, 2.Kanal | 38 |
| 4.6 | Vergleich der Amplituden $A-Fp_z$ | 39 |
| 4.7 | Vergleich der synthetisierten Potenziale mit den übrigen Signalantworten, 3.Kanal | 40 |
| 4.8 | Vergleich der Amplituden $A-D$ | 40 |
| 4.9 | Vergleich der SEM der Latenzen | 41 |
| 4.10 | Vergleich der synthetisierten Potenziale mit den übrigen Signalantworten, 4. Kanal | 42 |
| 4.11 | Vergleich der Latenz der synthetisierten Potenziale mit den übrigen Signalantworten, 3.Kanal | 43 |
| 4.12 | Vergleich der Amplituden bei Blitzreiz im 1. Kanal (ERG) | 44 |

Literaturverzeichnis

- [1] P. Motta. Iriszellen des Auges. *Science Photo Library, National Geographic*, 1:197, 2007.
- [2] Brigell M Holder GE McCulloch DL Tormene AP Vaegan Odom JV, Bach M. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials(2009 update). *Documenta Ophthalmologica*, 120:111–119, 2010.
- [3] Sutter E. E. Klein S. A. Carney T. Baseler, H. A. The topography of visual-evoked response properties across the visual-field. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 90:65–81, 1994.
- [4] Graham S. L. Grigg J. R. Billson F. A. Klistorner, A. I. Multifocal topographic visual evoked potential: Improving objective detection of local visual field defects. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 39:937–950, 1998.
- [5] Lang F. G. Thews Schmidt, R. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. *Springer-Verlag, Berlin*, 29, 2004.
- [6] Silbernagl S. Klinke, R. Lehrbuch der Physiologie. *Thieme, Stuttgart*, 5, 2005.
- [7] W. Kahle. Taschenatlas der Anatomie - Nervensystem und Sinnesorgane. *Thieme, Stuttgart*, 8., korrigierte Auflage, 2002.
- [8] Silverman M. Switkes E. De Valois R. Tootell, R. Desoxyglucose analysis of retinotopic organization in primate striate cortex. *Science*, 218:902–904, 1982.
- [9] T.N. Wiesel Hubel, D.H. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *Journal of Physiology-London*, 195:215–243, 1968.

-
- [10] M.F. Marmor et al. Standard for clinical electroretinography. *Documenta Ophthalmologica*, 108(2):107–114, 2004 update.
- [11] N. Tian and M.M. Slaughter. Correlation of dynamic-responses in the on bipolar neuron and the b-wave of the electroretinogram. *Vision Research*, 35(10):1359–1364, 1995.
- [12] Armingto.Jc. Electrophysiology of visual and perceptual activity. *Journal of Psychiatric Research*, 8(3-4):309–&, 1971.
- [13] Jolly W. Einthoven, W. The form and magnitude of the electrical response of the eye to stimulation by light at various intensities. *Exp. Physiology*, 1:373–416, 1908.
- [14] Kondo M. Piao C. Ikenoya K. Miyake Y. Terasaki H. Ueno, S. Selective Amplitude Reduction of the PhNR after Macular Hole Surgery: Ganglion Cell Damage Related to ICG-Assisted ILM Peeling and Gas Tamponade. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, 47:3545–3549, 2006.
- [15] Frishman L. Robson J. Walters J. Viswanathan, S. The photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open angle glaucoma. 42:514–522, 2001.
- [16] Hawlina M. Holder G. Marmor M. Meigen T. Vaegan Miyake Y. Bach, M. Standard for pattern electroretinography. *Doc Ophthalmol.*, 101:11–18, 2000.
- [17] G. E. Holder. Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Progress in retinal and eye research*, 20:531–561, 2001.
- [18] Bach M. Barber C. Moskowitz A. Robson J. Isece Brigell, M. Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. *Documenta Ophthalmologica*, 107:185–193, 2003.
- [19] Bach M. Barber C. Kawasaki K. Kooijman A. Brigell, M. Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. *Documenta Ophthalmologica*, 95:1–14, 1998.
- [20] Brigell M. Hawlina M. Holder G. Bach, M. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography - 2012 update. *Documenta Ophthalmologica*, 126:1–7, 2013.

- [21] Holder G. E. Porciatti V. Trick G. L. Zrenner E. Marmor, M. F. Guidelines for basic pattern electroretinography - Recommendations by the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. *Documenta Ophthalmologica*, 91:291–298, 1995.
- [22] S. Bloomfield. Relationship between receptive and dendritic field size of amacrine cells in the rabbit retina. *J Neurophysiol*, 68:711–725, 1992.
- [23] T. Meigen et al. Contributions from lateral interaction mechanisms to the human ERG can be studied with a two-frequency method. *Vision Research*, 45(22):2862–2876, 2005.
- [24] E.E. Sutter and D. Tran. The field topography of ERG components in man - I. The photopic luminance response. *Vision Research*, 32(3):433–446, 1992.
- [25] D.C. Hood. Assessing retinal function with the multifocal technique. *Progress in Retinal and Eye Research*, 19(5):607–646, 2000.
- [26] E.E. Sutter. The fast m-transform - a fast computation of cross-correlations with binary m-sequences. *Siam Journal on Computing*, 20(4):686–694, 1991.
- [27] Jurklies B. Kellner U. Palmowski A. Bach M. Kretschmann U. Seeliger, M. Multifokale Elektroretinographie (mfERG). *Ophthalmologe*, 98:1112–1129, 2001.
- [28] G.D. Dawson. A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 6(1):65–84, 1954.
- [29] J.V. Odom et al. Visual evoked potentials standard (2004). *Documenta Ophthalmologica*, 108(2):115–123, 2004.
- [30] D. Regan. Some characteristics of average steady-state and transient responses evoked by modulated light. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 20(3):238–&, 1966.
- [31] Bach M. Meigen, T. On the statistical significance of electrophysiological steady-state responses. *Documenta Ophthalmologica*, 98:207–232, 1999.
- [32] D. Regan and H. Spekreijse. Evoked-potentials in vision research 1961–86. *Vision Research*, 26(9):1461–1480, 1986.

- [33] J. Mushin Halliday, A.M. and W.I. McDonald. Delayed visual evoked-response in optic neuritis. *Lancet*, 1(7758):982-&, 1972.
- [34] E. Sutter. Field topography of the visual evoked response. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, 29:433, 1988.
- [35] Hoyt W. F. Horton, J. C. The representation of the visual-field in human striate cortex- a revision of the classic holmes map. *Archives of Ophthalmology*, 109:816–824, 1991.
- [36] Sutter E. Baseler, H. M and P components of the VEP and their visual field distribution. *Vision Research*, 37:675–790, 1997.
- [37] Michael W. Halliday, A. Changes in pattern-evoked responses in man associated with the vertical and horizontal meridians of the visual field. *The Journal of Physiology*, 208:499–513, 1970.
- [38] Hood D. C. Zhang, M. A principal component analysis of multifocal pattern reversal VEP. *Journal of Vision*, 4:32–43, 2004.
- [39] Meigen T. Unterlauff, J. D. Early latency in pattern-reversal and flash mfVEP. *Ophthalmologe*, 105:1135–1141, 2008.
- [40] M. Harter. Evoked cortical responses to checkerboard patterns: effect of checksize as a function of retinal eccentricity. *Vision Research*, 10:1365–76, 1970.
- [41] Kurita-Tashima S. Nakayama-Hiromatsu M. Akazawa K. Kato M. Tobimatsu, S. Age-related changes in pattern visual evoked potentials: differential effects of luminance, contrast and check size. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 88:12–9, 1993.
- [42] Tobimatsu S. Nakayama-Hiromatsu M. Kurita-Tashima, S. Effect of check size on the pattern reversal visual evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 80:161–6, 1991.
- [43] Klistomer A. I. Graham-S. L. Balachandran, C. Effect of stimulus check size on multifocal visual evoked potentials. *Documenta Ophthalmologica*, 106:183–188, 2003.
- [44] A.C. James. The pattern-pulse multifocal visual evoked potential. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 44(2):879–890, 2003.

- [45] Klistorner A. Grigg Jr. Graham, S. Objective VEP perimetry in glaucoma: asymmetry analysis to identify early deficits. *Journal of glaucoma*, 9(1):10–19, 2000.
- [46] Zhang X. Greenstein V. Hood, D. An interocular comparison of the multifocal VEP: a possible technique for detecting local damage to the optic nerve. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, 41(6):1580–7, 2000.
- [47] Hood D. Rodarte C.-Zhang X. Yang, E. Improvement in conduction velocity after optic neuritis measured with the multifocal VEP. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, 48(2):692–698, 2007.
- [48] Fraser C. Garrick R.-Graham S. Klistorner, A. Correlation between full-field and multifocal VEPs in optic neuritis. *Documenta ophthalmologica*, 116(1):19–27, 2008.
- [49] Bearnse Jr. Barez S. Wolff, B. Multifocal VEP reveals abnormal neuronal delays in diabetes. *Documenta ophthalmologica*, 121(3):189–196, 2010.
- [50] Yoshii M. Yanashima K.-Enoki T. Ide T. Sakemi F. Okisaka S. Kikuchi, Y. Multifocal visual evoked potential is dependent on electrode position. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 46:533–539, 2002.
- [51] Graham S. Klistorner A. Goldberg, I. Multifocal objective perimetry in the detection of glaucomatous field loss. *American Journal of Ophthalmology*, 133:29–39, 2002.
- [52] B. Bengtsson. Evaluation of VEP perimetry in normal subjects and glaucoma patients. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 80:620–626, 2002.
- [53] Graham S. L. Klistorner, A. I. Electroencephalogram-based scaling of multifocal visual evoked potentials: Effect on intersubject amplitude variability. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 42:2145–2152, 2001.
- [54] Zhang X. Hong-J. E. Chen C. S. Hood, D. C. Quantifying the benefits of additional channels of multifocal VEP recording. *Documenta Ophthalmologica*, 104:303–320, 2002.
- [55] Kramer M. Meigen, T. Optimizing electrode positions and analysis strategies for multifocal VEP recordings by ROC analysis. *Vision Research*, 47(11):1445–1454, 2007.

- [56] Waltenspiel S. Bühler B.-Röver J. Bach, M. Sehbahndiagnostik mit simultaner Registrierung der retinalen und kortikalen Musterpotentiale. *Fortschritte der Ophthalmologie*, 82:398–401, 1985.
- [57] Bodiswollner I. Chatrian-G. E. Harding G. F. A. Sokol S. Spekreijse H. Celesia, G. G. Recommended standards for electroretinograms and visual-evoked potentials - report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 87:421–436, 1993.
- [58] Kriss T. Shawkat, F. S. Effects of contrast change: a means of studying the transition between pattern onset reversal and offset VEP components. *Perception*, 26:775–775, 1997.
- [59] A.I. Klistorner and S.L. Graham. Effect of eccentricity on pattern-pulse multifocal VEP. *Documenta Ophthalmologica*, 110(2-3):209–218, 2005.
- [60] Maddess T. Goh X. James, A. Spatially sparse pattern-pulse stimulation enhances multifocal visual evoked potential analysis. *Ivest Ophthalmol Vis Sci*, 46, 2005.
- [61] James A. Maddess, T. Contrast response of temporally sparse dichoptic multifocal visual evoked potentials. *Visual neuroscience*, 22(2):153–62, 2005.
- [62] Graham S. Sriram P. Klistorner, A. Reproducibility of multifocal VEP latency using different stimulus presentations. *Doc Ophthalmol*, 125:43–49, 2012.
- [63] N. Zierler. Linear recurring sequences. *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics*, 7:31–48, 1959.
- [64] E. E. Sutter. A practical nonstochastic approach to nonlinear time-domain analysis. *Proceedings, Biomedical Stimulations Resource, Advanced Methods of Physiological System Modeling*, page 303–315, 1987.
- [65] Kraemer M. Meigen, T. Evaluation of the transmission time of visual evoked potentials to the visual cortex by multifocal recordings. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 46:3601, 2005.
- [66] Hood D. C. Chen-C. S. Hong J. E. Zhang, X. A signal-to-noise analysis of multifocal VEP responses: an objective definition for poor records. *Documenta Ophthalmologica*, 104:387–402, 2002.

- [67] Zhang X. Hong-J. E. Chen C. S. Hood, D. C. Quantifying the benefits of additional channels of multifocal VEP recording. *Documenta Ophthalmologica*, 104:303–320, 2002.
- [68] Zhang X. Hood, D. C. Multifocal ERG and VEP responses and visual fields: comparing disease-related changes. *Doc Ophthalmol.*, 100:115–137, 2000.
- [69] Greenstein V.C. Hood, D.C. Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research*, 22:201–251, 2003.
- [70] Graham Klistorner. Multifocal pattern VEP perimetry: analysis of sectorial waveforms. *Documenta Ophthalmologica*, 98:183–196, 1999.
- [71] Bach M. Keating D. Hood, G. ISCEV Guidelines for clinical electroretinography (2007 edition). *Doc Ophthalmol.*, 114:111–116, 2007.
- [72] Brigell M. Hawlina M.-Meigen T. Vaegan Bach M. Holder, G. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography - 2007 update. *Doc Ophthalmol.*, 114:111–116, 2007.
- [73] Alshowaier D. Yiannikas C.-Garrick R. Graham S. Klistorner, A. Latency of multifocal visual evoked potentials in nonoptic neuritis eyes of multiple sclerosis patients associated with optic radiation lesions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 55(6):3758–64, 2014.
- [74] Musch D. Niziol L.-Khan N. Weizer, J. Multifocal visual evoked potentials for early glaucoma detection. *Ophthalmic surgery, lasers and imaging*, 43(4):335–40, 2012.
- [75] Odel J. Zhang X. Hood, D. Tracking the recovery of local optic nerve function after optic neuritis: a multifocal VEP study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41:4032–4038, 2000.
- [76] Waberski T. Weinberger A.-Walter P. Mazinani, B. Improving the quality of multifocal visual evoked potential results by calculating multiple virtual channels. *Jpn J Ophthalmol*, 55:396–400, 2011.
- [77] Cheng H. Zhang B. Laron, M. The effect of eccentricity on the contrast response function of multifocal visual evoked potentials (mfVEPs). *Vision Res.*, 49(14):1711–1716, 2009.

- [78] M.B. Hoffmann, S. Straube, and M. Bach. Pattern-onset stimulation boosts central multifocal VEP responses. *Journal of Vision*, 3(6):432–439, 2003.
- [79] Demirel S. Bui B. Fortune, B. Multifocal visual evoked potential responses to pattern-reversal, pattern-onset, pattern-offset, and sparse pulse stimuli. *Visual Neuroscience*, 26(2):227–235, 2009.
- [80] E. Sutter. The interpretation of multifocal binary kernels. *Documenta ophthalmologica*, 100(2-3):49–75, 2000.
- [81] Abe H. Hasegawa, S. Mapping of glaucomatous visual field defects by multifocal VEPs. *Ivest Ophthalmol Vis Sci*, 42:3341–3348, 2001.
- [82] Greenstein V. C. Kanadani-F. N. Grippo T. M. Liebmann J. M. Ritch R. Hood D. C. Wangsupadilok, B. A method to detect progression of glaucoma using the multifocal visual evoked potential technique. *Documenta Ophthalmologica*, 118:139–150, 2009.
- [83] Hood D. C.-Ghadiali Q. Grippo T. M. Wenick A. S. Greenstein V. C. Behrens M. M. Odel J. G. Grover, L. K. A comparison of multifocal and conventional visual evoked potential techniques in patients with optic neuritis/multiple sclerosis. *Documenta Ophthalmologica*, 117:121–128, 2008.
- [84] Delahunt P. Crognale M.-Werner J. Gerth, C. Topography of the chromaticpattern-onset VEP. *Journal of vision*, 3(2):171–82, 2003.
- [85] Supek S. George J. et al. Aine, C. Retinotopic organization of human visual cortex: departures from the classical model. *Cerebr. Cortex*, 6(3):354–361, 1996.

Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle Herrn PD Dr. rer. nat. Thomas Meigen von Herzen für die freundliche, kompetente und allzeit geduldige Unterstützung bei Planung, Durchführung und schriftlicher Ausarbeitung dieser Arbeit danken. Ferner möchte ich allen Probanden danken, die durch ihren Einsatz erst die Experimente ermöglichten. Ich möchte mich auch bei Anneliese Friedrich bedanken, die mich häufig bei den Versuchen unterstützte. Mein Dank gilt auch meinen lieben Eltern, Rudolf und Brigitte Pohl, die mich lange Jahre in allen Lebenslagen förderten. Auch meiner lieben Freundin Anisha möchte ich für die moralische Unterstützung danken.