

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

**Ein adaptives Verfahren zur Ermittlung der
Kontrastwahrnehmungsschwelle mittels Visuell Evozierter
Potenziale**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von
Stefanie Eva Karl
aus Frankfurt am Main
Würzburg, Juni 2006**

Für meine lieben Eltern

Referent: Priv.-Doz. Dr. Thomas Meigen

Koreferent: Prof. Dr. Andreas Warnke

Dekan: Prof. Dr. Georg Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 05.12.2006

Die Promovendin ist Ärztin

Inhalt

1	EINLEITUNG	1
2	GRUNDLAGEN	3
2.1	DIE GESCHICHTE DER ELEKTROPHYSIOLOGIE	3
2.2	VISUELL EVOZIERTE POTENZIALE (VEP)	3
2.2.1	Auswertung mittels Fourieranalyse	5
2.2.2	Schwellenbestimmung	6
2.3	PSYCHOPHYSIK	7
2.4	REIZPARAMETER	8
2.4.1	Karogröße / Ortsfrequenz	9
2.4.2	Mittlere Leuchtdichte	11
2.4.3	Musterkontrast	12
2.4.4	Musterwechselfrequenz	13
3	FRAGESTELLUNG	15
4	MATERIAL UND METHODEN	16
4.1	UNTERSUCHUNGSMETHODEN	16
4.2	VERSUCHSPERSONEN	16
4.3	APPARATIVES	16
4.4	VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	17
4.5	VISUELL EVOZIERTE POTENZIALE (VEP)	19
4.5.1	VEP- Ableitung und Apparatives	20
4.5.2	Nicht-adaptives VEP	22
4.5.3	Adaptives VEP	25
4.6	PSYCHOPHYSIK	28
4.7	STATISTISCHE METHODEN	30
4.7.1	Nullhypothese	31
4.7.2	t-Test für verbundene Stichproben	31
4.7.3	Statistische Signifikanz – der p-Wert	31
4.7.4	Maximum-Likelihood Methode	32

5	ERGEBNISSE	34
5.1	VERGLEICH NICHT-ADAPTIVES VEP MIT ADAPTIVEM VEP	34
5.1.1	VEP Messung einer Versuchsperson	34
5.1.2	VEP Messung aller Versuchspersonen	35
5.2	VERGLEICH VEP MIT PSYCHOPHYSIK	39
5.3	UNTERSUCHUNGSZEIT BEI DER SCHWELLENBESTIMMUNG	40
6	DISKUSSION	42
6.1	VERGLEICH NICHT-ADAPTIVES VEP MIT ADAPTIVEM VEP	42
6.2	VERGLEICH VEP MIT PSYCHOPHYSIK	43
6.3	EINFLUSS DER ORTSFREQUENZEN.....	44
6.4	ZEITERSPARNIS.....	45
6.5	KRITISCHE ASPEKTE UND AUSBLICK.....	46
6.5.1	Wahl der Karogrößen	46
6.5.2	Untersuchte Altersgruppe	46
6.5.3	Übertragbarkeit auf die Visusbestimmung	47
7	ZUSAMMENFASSUNG	48
8	LITERATURVERZEICHNIS	49
	ANHANG	56
	DANKSAGUNG	56
	LEBENS LAUF	57

1 Einleitung

Im Rahmen dieser Arbeit wird ein Verfahren zur Bestimmung der Kontrastwahrnehmungsschwelle beim Menschen vorgestellt, das in der Universitätsaugenklinik in Würzburg entwickelt wurde. Es handelt sich hierbei um eine Methode, mit der ein wichtiger Teilbereich unserer visuellen Wahrnehmung, die Kontrastwahrnehmung, getestet werden kann.

Das Sehvermögen, das im täglichen Leben gefordert wird, besteht nicht nur darin, möglichst kleine Gegenstände zu erkennen, sondern auch darin, Objekte zu erkennen, die sich aufgrund eines geringen Kontrastes nur wenig von der Umgebung abheben. Die Kontrastwahrnehmung ist vor allem im Zusammenhang mit dem Dämmerungssehen, der Orientierung im Raum oder der Mustererkennung von Bedeutung und neben der Sehschärfe ein wichtiges Kriterium, um die Leistung des Sehsystems festzustellen (Sekuler, 1974; De Valois & De Valois, 1980). In der Klinik finden sich nicht selten Patienten, die trotz unauffälliger Visus- und anderer Funktionsprüfungen über ein schlechtes, „verwaschenes“ Sehen klagen. In solchen Fällen ist eine Überprüfung der Kontrastwahrnehmung sinnvoll (Arden, 1978), da viele Erkrankungen mit Veränderungen der Kontrastempfindlichkeit einhergehen. Pathologische Kontrastwahrnehmungen wurden unter anderem bei Trübungen der Hornhaut, zum Beispiel auch nach photorefraktiver Chirurgie (O'Day, 1998; Vetrugno, et al., 2000; Montes-Mico & Charman, 2001), bei Trübungen der Linse (Chua, et al., 2004), bei Retinopathien (Wolkstein, et al., 1980; Sokol, et al., 1985), Optikusneuropathien und bei der Amblyopie nachgewiesen (Regan & Neima, 1984; Kupersmith, 1989; Nadler, 1990).

Neben der Bedeutung bei der Diagnose verschiedener Krankheiten besteht aber auch ein wissenschaftliches Interesse an der Erforschung der Kontrastwahrnehmung, handelt es sich hierbei doch um eine wesentliche Qualität der menschlichen Wahrnehmung.

Bei der Bestimmung von Fähigkeiten wie der Kontrastwahrnehmung interessiert vor allem die Wahrnehmungsschwelle dieser Fähigkeit, also die Grenze zwischen Nicht-Wahrnehmen und Wahrnehmen. Dies wird in der Regel in psychophysischen Tests mit Hilfe von subjektiven Angaben der untersuchten Person gemessen. Bei Personen, die keine verlässlichen Angaben machen können oder wollen, bieten sich

elektrophysiologische Verfahren an, mit deren Hilfe aus objektiv messbaren, an der Körperoberfläche abgeleiteten elektrischen Potenzialen auf die Wahrnehmung der untersuchten Person geschlossen werden kann. Im klinischen Alltag werden für solche Fragestellungen seit langem visuell evozierte Potenziale (VEP) verwendet. Bei diesem Verfahren erfolgt eine elektrische Ableitung am Hinterkopf über dem primären Sehzentrum. Bislang galt als Nachteil dieser Untersuchung vor allem ihre Ungenauigkeit bei der Bestimmung einer bestimmten Schwelle, zum Beispiel von Visus oder Kontrast, sowie ihre dazu im Verhältnis stehende lange Untersuchungsdauer, da lange auch mit stark über- oder unterschwelligem Reizen gemessen wird, statt ausschließlich im Bereich der Schwelle.

Im Gegensatz dazu werden bei den psychophysischen Prüfmethode n meist so genannte adaptive Verfahren verwendet. Adaptiv heißt, dass bereits während der Messung der Reiz den Antworten des Geprüften angepasst wird. Zum Beispiel werden bei der Visusbestimmung stark unterschwellige Reize (Sehzeichen, die nicht mehr erkannt werden) oder stark überschwellige Reize (Sehzeichen, die sicher erkannt werden) möglichst selten geprüft, sondern gezielt im Schwellenbereich gemessen. Ein Vorteil einer solchen adaptiven Prüfung besteht vor allem in der höheren Genauigkeit und der kürzeren Untersuchungsdauer.

In der Elektrophysiologie und insbesondere bei der Messung von visuell evozierten Potenzialen werden bislang noch keine solchen adaptiven Verfahren eingesetzt. Die vorliegende Arbeit stellt ein solches objektives, adaptives Verfahren zur Bestimmung der Kontrastwahrnehmungsschwelle vor. Dafür wurden bei 20 Normalpersonen nicht-adaptive und adaptive VEP-Messungen sowie psychophysische Messungen durchgeführt. Die Messungen erfolgten unter Darbietung von schwarz-weißen Karomustern in drei unterschiedlichen Mustergrößen. Bei den nicht-adaptiven VEP-Messungen wurde bei vorgegebenen Kontrasten eine vorher festgelegte Zahl an Messungen durchgeführt, während bei den adaptiven VEP-Versuchen bereits während der Messung für jede Versuchsperson individuell die Kontraste angepasst wurden. Anschließend wurden die Daten hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit und möglichen Vor- und Nachteile der Messmethode bewertet. Dabei wurden sowohl die beiden VEP-Verfahren untereinander als auch mit den psychophysisch ermittelten Daten verglichen.

2 Grundlagen

2.1 Die Geschichte der Elektrophysiologie

Die Geschichte der Elektrophysiologie begann 1842, als der Physikprofessor Carlo Matteucci (1842) aus Pisa den Streit zwischen der „metallischen Elektrizität“ des Alessandro Volta und der „tierischen Elektrizität“ des Luigi Galvani zu Galvanis Gunsten entschied. Er konnte experimentell einen „Eigenstrom“ bei Lebewesen feststellen. Erste Beobachtungen der Änderung von elektrischer Hirnaktivität durch visuelle Reizung wurden von Richard Caton (1875) im Tierversuch gemacht. Der Jenaer Psychiater Hans Berger (1929) fand Gehirnströme, die er durch das Elektroenzephalogramm (EEG) zur Darstellung bringen konnte. Beim Menschen wurden Änderungen des EEG- Grundrhythmus durch Flickerlichtstimulation durch Adrian und Matthews (1934a; 1934b) gefunden. Sie führten bereits okzipitale Ableitungen durch.

Da diese evozierten Antworten normalerweise im EEG-Rauschen untergehen, konnten sie erst durch Einführung der Summations- und Mittelungstechnik, die Dawson (1954) zunächst für die somatosensorisch evozierten Potenziale (SEP) entwickelt hatte, von der EEG-Grundaktivität getrennt und quantifiziert werden.

2.2 Visuell Evozierte Potenziale (VEP)

Evozierte Potenziale sind elektrische Potenziale, die nach Reizung verschiedener Sinnesorgane (z.B. Ohren oder Augen) entstehen. Visuell evozierte Potenziale (VEP) sind ein Teil des EEG, die durch einen visuellen Stimulus ausgelöst werden und nur nach Mittelung von der Gesamtheit der Hirnströme getrennt werden können. Sie entstehen durch Summenpotenziale, die von den intrazellulären, exzitatorischen, postsynaptischen Potenzialen der kortikalen Neurone generiert werden, wahrscheinlich in den Sehrindenarealen V1-V3 und über dem visuellen Kortex abgeleitet werden können (Bach & Kellner, 2000). Dazu werden wie beim EEG Elektroden auf der Kopfoberfläche angebracht. Diese visuell evozierten Potenziale, die auch visuell evozierte cortikale Potenziale genannt werden (VECP), setzen sich dabei überwiegend aus Signalen des zentralen Gesichtsfeldes zusammen, die auf überproportional große

Bezirke des visuellen Kortex projiziert werden. Die so gemessenen Antworten bewegen sich im Millivoltbereich.

Hierzu wurden von der ISCEV („International Society for Clinical Electrophysiology of Vision“) Standards formuliert, um einheitliche Messmethoden und damit vergleichbare Untersuchungsergebnisse zu gewährleisten. Diese Standards wurden außer für die visuell evozierten Potenziale (Odom, et al., 2004) und die Eichung (Brigell, et al., 2003) auch für das Musterelektroretinogramm (Bach, et al., 2000), das Elektrookulogramm (Marmor & Zrenner, 1993), das Blitz-Elektroretinogramm (Marmor, et al., 2004) und das Multifokale Elektroretinogramm (Marmor, et al., 2003) entwickelt.

Es werden verschiedene Sorten von VEPs unterschieden: Zunächst können VEPs nach der Art des Stimulus unterteilt werden. Im klinischen Alltag kommen vor allem zwei Reizmethoden zum Einsatz, *das Blitz-VEP* und *das Muster-VEP*. Während das Blitz-VEP die Frage beantwortet, ob überhaupt ein Lichtreiz vom Auge aufgenommen und vom Gehirn verarbeitet wird, können Muster-VEPs für speziellere Fragestellungen eingesetzt werden (Halliday, et al., 1972). In der Regel wird als Muster ein Schwarzweiß-Schachbrettmuster eingesetzt, das entweder invertiert (Musterwechsel-VEP) oder aus einer einheitlich grauen Fläche erscheint (Pattern-onset-VEP). Dabei bleibt die mittlere Helligkeit konstant, wenn die gleiche Anzahl an dunklen und hellen Feldern verwendet wird. Die Neurone der Sehbahn werden durch die Änderung der Kontrastverhältnisse bei jedem Musterwechsel an den Kanten der Karos erregt.

Eine weitere Differenzierungsmöglichkeit der VEPs ist die Reizfrequenz. Man unterscheidet zwischen transienten Messungen, bei denen die Antwort auf einen Reiz abgeklungen ist, bevor der nächste Reiz erscheint und den Steady-state-Messungen, bei denen der nächste Reiz präsentiert wird, bevor die Antwort des vorangegangenen Reizes abgeklungen ist.

Transiente Messungen sind gut erfassbare, robuste Verfahren und zählen daher zur Standarddiagnostik der klinischen Praxis (Odom, et al., 2004). Dabei lassen sich Latenz und Amplitude als die wichtigsten Kennwerte ablesen.

Steady-state Messungen, wie sie als erstes von Regan (1964; 1966) vorgestellt wurden zeichnen sich vor allem durch Zeitersparnis aus. Auskunft über Amplitude und Phase kann mittels einer Fourier- Transformation gewonnen werden (Campbell & Robson,

1968). Nähere Erläuterungen zu transienten und Steady-state-Messungen finden sich in Kapitel 2.4.4.

Muster-VEPs werden in der Klinik insbesondere zur Diagnostik der (abgelaufenen) Neuritis nervi optici eingesetzt (Halliday, et al., 1973) aber auch bei anderen entzündlichen, degenerativen oder raumfordernden Erkrankungen im Bereich des Nervus opticus und der aufsteigenden Sehbahnen (Halliday, 1976), wie beispielsweise bei der Endokrinen Orbitopathie (Heinemann, et al., 1991; Spadea, et al., 1997). Eine weitere Domäne des VEP ist die Erkennung von hereditären Sehnervenerkrankungen oder bei Verdacht auf Simulation oder Aggravation (Wildberger & Huber, 1980).

2.2.1 Auswertung mittels Fourieranalyse

Zur Auswertung der VEP-Messungen wurde die Fourieranalyse (nach Jean Baptiste Joseph Fourier 1768-1830) verwendet. Mit dieser mathematischen Methode lässt sich eine zeitabhängige Messkurve, in diesem Fall die an den Elektroden abfallende Spannungsdifferenz, in ihre unterschiedlichen Frequenzanteile zerlegen und so leichter vom Rauschhintergrund separieren. Während sich das elektronische Rauschen sehr gleichmäßig auf einen großen Frequenzbereich verteilt, findet man das gesuchte Messsignal bei wenigen diskreten Frequenzen. Mit Hilfe der Fourieranalyse ist es nun möglich, gezielt diese Frequenzen zu untersuchen und dadurch eine Signal-Rausch-Trennung zu ermöglichen (Kusel, 1980; Bach & Meigen, 1999).

Bei Musterumkehrreizen sind dabei vor allem folgende Frequenzen interessant:

1. Die Reizfrequenz f_0 gibt an, wie oft sich in jeder Sekunde das Muster invertiert und wieder in den Ausgangszustand zurückkehrt, also eine vollständige Periode durchläuft. Alle ungeraden Oberwellen von f_0 , also $3f_0$, $5f_0$,... spiegeln die unterschiedliche Verarbeitung der Bilder wider und liegen im Rauschen, da bei jedem Bildwechsel die gleiche Anzahl von Feldern invertiert und die Bildwechsel daher gleichwertig sind.
2. Die Bildwechselfrequenz $2f_0$ ist entsprechend die Frequenz, mit der sich das Muster invertiert. Die Fourierkomponenten zeigen bei allen geraden Oberwellen von f_0 ($2f_0$, $4f_0$,...) den gemeinsamen Anteil der Verarbeitung beider Bildwechsel (Wesemann, et al., 1996).

Das Rauschen kann aus allen Frequenzen abgeschätzt werden, die kein Vielfaches der Reizfrequenz sind. Ausnahmen sind beispielsweise Monitoreinstrahlungen oder 50 Hz-Netzbrummen.

Mithilfe der Fourieranalyse kann die Frage beantwortet werden, ob die VEP- Antwort signifikant ist oder nicht. Meigen und Bach (1999) konnten zeigen, dass die VEP- Signifikanz einer Antwort sehr gut ermittelt werden kann, indem man den Mittelwert der beiden direkten Nachbarfrequenzen im Spektrum als Rauschpegel definiert. Die statistische Signifikanz gibt an, wie groß die Wahrscheinlichkeit p ist, einen bestimmten Effekt allein aufgrund des Zufalls, also bei Abwesenheit jeglichen Signals, zu messen. Dabei sind große Signal-Rausch-Verhältnisse mit einer hohen statistischen Signifikanz korreliert was niedrige p -Werte bedeutet.

2.2.2 Schwellenbestimmung

Die Bestimmung der Kontrastschwelle im VEP erfolgte bislang durch lineare Extrapolation der bei verschiedenen Kontrastwerten gemessenen Amplituden auf den Amplitudenwert Null. (Campbell & Maffei, 1970). Dazu wurde die sogenannte „Parameter- sweep“- Technik verwendet, bei der während der Messung die Reizstärke (in unserem Fall wäre das der Kontrast) geändert wird (Regan, 1977; Tyler, et al., 1979). Ein Messdurchgang ist dabei sehr kurz (10 Sekunden) und der untersuchte Parameter wird in logarithmisch äquidistanten Schritten von je ca. 0,5 Sekunden Dauer von einem unterschwelligen auf einen überschwelligen Reiz gesteigert. Die Messwerte (Amplitudenhöhe) werden in ein Koordinatensystem übertragen und durch den monotonen Anstieg der VEP-Amplituden eine Regressionsgerade gelegt, die an Ihrer Schnittstelle mit der Abszisse (entspricht also $0 \mu\text{V}$) die Schwelle definiert (Norcia, et al., 1989).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Schwellenbestimmung jedoch mit einer Methode durchgeführt, der eine Signifikanzberechnung zugrunde liegt, die von Meigen und Bach (1999) vorgestellt wurde (siehe auch Kapitel 2.2.1). Die Kontrastwahrnehmungsschwelle wurde definiert als die niedrigste Kontraststufe, bei der noch ein signifikantes Antwortsignal gemessen wurde. Als signifikant wurden Amplituden bewertet, die höchstens einen p - Wert von 0,01 zeigten.

2.3 Psychophysik

Um die Reaktion auf einen optischen Reiz festzustellen, werden im klinischen Alltag in der Großzahl der Fälle die Antworten verwendet, anhand derer ein Proband seine Wahrnehmung selbst beschreibt. Dabei wird eine optische Stimulation identifiziert, zum Beispiel durch Lesen von Buchstaben, durch Benennen von Figuren oder durch Beschreiben eines Musters. Diese Methoden setzen die Mitarbeit des Probanden voraus und werden als „psychophysische“ Methoden bezeichnet. Mit dem Begriff der Schwelle wird in der Psychophysik jener Wert eines Stimulus bezeichnet (z.B. Größe, Intensität, Kontrast), bei dessen Erreichen eine Reaktion des Probanden auf den Stimulus eintritt. Man unterscheidet eine absolute Schwelle und eine Unterschiedsschwelle.

Die *absolute Schwelle* wird von dem Wert definiert, den ein Stimulus haben muss, damit er eine Wahrnehmung auslöst. Unterhalb einer gewissen Größe oder Intensität gibt der Patient an, nichts zu sehen oder zu erkennen.

Die *Unterschiedsschwelle* entspricht der kleinsten Veränderung eines Stimulus, die eine gerade noch wahrnehmbare Änderung der Empfindung auslöst und wird auch als „eben merklicher Unterschied“ bezeichnet. Sie wird meistens als prozentualer Anteil der Größe des Ausgangsstimulus ausgedrückt. Bei der hier untersuchten Kontrastwahrnehmungsschwelle handelt es sich um eine Unterschiedsschwelle zwischen zwei Leuchtdichten.

Zur Bestimmung der Schwelle wurden von Fechner (1860) drei klassische psychophysische Methoden entwickelt: Das Konstanzverfahren, die Grenzmethode und die Herstellungsmethode. Eine neuere Methode ist die adaptive Methode.

Beim *Konstanzverfahren* (Methode der konstanten Stimuli) werden Stimuli verschiedener Größen (sowohl überschwellige als auch unterschwellige) in einer zufälligen Reihenfolge aber gleichen Anzahl dargeboten. Werden überschwellige Stimuli gezeigt, erhält man korrekte Antworten. Ist der Stimulus unterschwellig, kann der Proband nur zufällige Antworten liefern. In der Transitionszone, wo der Übergang von sicher überschwelligen zu unterschwelligen Stimuli liegt, nimmt der Prozentsatz der richtigen Antworten kontinuierlich ab. Dieser Übergang lässt sich als Kurve in einem Diagramm darstellen, welche als Psychometrische Kurve bezeichnet wird (siehe Abbildung 1). Als Wahrnehmungsschwelle definiert man den Wendepunkt der psychometrischen Kurve.

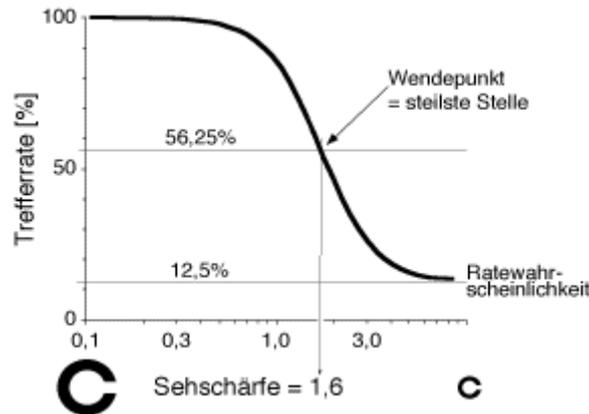


Abbildung 1: Psychometrische Funktion einer Versuchsperson bezogen auf die Sehschärfe. Bei großen Sehzeichen wird eine Trefferrate von 100 % erreicht. Bei Testzeichen die nicht mehr erkannt werden ist die Trefferrate gleich der Ratewahrscheinlichkeit (bei 8 Sehzeichen 12,5%). Der Wendepunkt der Kurve entspricht der Schwelle und beträgt bei dieser Versuchsperson einem Visus von 1,6. (Nach Bach & Kommerell {, 1998 #607})

Bei der *Grenzmethode* wird ausgehend von überschwelligen Stimuli die Intensität der Größe reduziert, bis der Proband angibt den Stimulus nicht mehr wahrzunehmen (oder andersherum von unterschwelligen Stimuli ausgehend, bis der Proband beginnt den Stimulus wahrzunehmen). Auf diese Weise werden mehrere „momentane Schwellen“ ermittelt und für die endgültige Schwelle gemittelt.

Bei der *Herstellungsmethode* muss eine kontinuierliche Änderung der Stimulusgröße möglich sein. Der Proband oder Untersucher stellt die Stimulusgröße so ein, dass der Stimulus eben noch wahrnehmbar ist (Paliaga, 1993).

Heute gebräuchlich und meist computergestützt verwendet wird allerdings die *adaptive Methode* der Schwellenbestimmung. Dem Probanden wird ein beliebiger Startreiz vorgegeben. Antwortet die Versuchsperson mit „ja“, wird die Intensität im nächsten Durchgang gesenkt, bei „nein“ wird sie erhöht. Als Ergebnis pendeln sich die Reizintensitäten um den Schwellenwert herum ein (Treutwein, 1995). Die Vorteile einer adaptiven Schwellenbestimmung liegen vor allem in Ihrer Schnelligkeit und ihrer Reliabilität. Dieses Verfahren wird auch in den hier vorgestellten Messungen verwendet.

2.4 Reizparameter

Bei dem in diesen Untersuchungen zur optischen Stimulation verwendeten Muster handelt es sich um einfache, räumlich periodische Karomuster (Schachbrettmuster). Die

wichtigen Parameter Musterkontrast, mittlere Leuchtdichte, Karogröße und Musterwechselfrequenz können unterschiedlich eingestellt werden und haben die im Folgenden beschriebene Bedeutung für die Experimente.

2.4.1 Karogröße / Ortsfrequenz

Ein Sinusgitter besteht aus parallelen, abwechselnd dunklen und hellen Streifen gleicher Breite. Das Helligkeitsprofil dieses Streifenmusters ist durch eine Sinusfunktion gegeben. Ein heller und ein dunkler Streifen bilden eine volle Periode, die dem Betrachter unter einem bestimmten Sehwinkel erscheint. Die Ortsfrequenz (OF) eines Sinusgitters wird daher in Perioden pro Grad Sehwinkel (cycles/°, [cpd]) angegeben. Der Begriff der Ortsfrequenz ist eigentlich nur bei einem Sinusgitter ganz zutreffend. Die Verwendung auf Schachbrettmuster erfolgt im übertragenen Sinne. Ein Schachbrettmuster wird nach dem ISCEV-VEP-Standard meist durch die Karogröße (KG [°]) in Grad bzw. Bogenminuten beschrieben. Die Umrechnung dieses Sehwinkels in eine Ortsfrequenz ist nicht eindeutig, da ein Karomuster sehr viele Ortsfrequenzen enthält. Man ordnet einem Karomuster daher nach Konvention eine „dominante“ Ortsfrequenz zu, die mit der Formel:

$$OF = \frac{1\text{Periode}}{KG \times \sqrt{2}}$$

berechnet werden kann.

Die theoretische Grenze für eine sichtbare Ortsfrequenz liegt bei etwa 60 cpd (Methling, 1996), was einer Winkelauflösung von einer halben Bogenminute entspricht. Diese maximale Auflösungsfähigkeit des Auges folgt aus einer Abschätzung nach dem Helmholtz-Hering-Modell. Bei dieser Betrachtung leitet man aus dem mittleren Abstand der Zapfen in der Fovea von etwa 2,49 µm den maximalen Visus des Auges von etwa 2,0 ab. Dazu wird die Annahme gemacht, dass zwei helle bzw. dunkle Felder nur dann als getrennt wahrgenommen werden können, wenn zwischen ihren Abbildern auf der Netzhaut noch mindestens ein unbeleuchteter Zapfen liegt. Die Begrenzung der Auflösung durch Beugung an der Pupille ist hingegen nur bei sehr geringem Pupillendurchmesser limitierend (Wesemann, 2004). Diese Auflösungsgrenze beeinflusst auch die Kontrastwahrnehmung. Bei hohen Ortsfrequenzen führt die Überlagerung der Abbilder heller und dunkler Karos auf den Netzhautrezeptoren zu einer höheren Kontrastwahrnehmungsschwelle.

Versuche mit unterschiedlichen Ortsfrequenzen bei der Kontrastschwellermittlung mittels VEP wurden von verschiedenen Autoren durchgeführt (Tyler & Apkarian, 1985; Chen, 1990; Jakobsson & Johansson, 1992). Diese Untersuchungen stellten übereinstimmend einen deutlichen Einfluss der Ortsfrequenz auf Amplitude und Latenz der VEP-Messung fest.

Eine Kontrastempfindlichkeitsfunktion (Abbildung 2) beschreibt dabei die Abhängigkeit der Kontrastwahrnehmungsschwelle von der Ortsfrequenz (Campbell & Robson, 1968). Lopes de Faria et al (1998) und Jakobsson & Johansson (1992) beschrieben in Analogie zu psychophysischen Messungen eine umgekehrt U-förmige Kontrastempfindlichkeitsfunktion im VEP. Dabei verhält sich die Empfindlichkeit reziprok zur Schwelle. Eine niedrige Schwelle bedeutet demzufolge eine hohe Empfindlichkeit und umgekehrt.

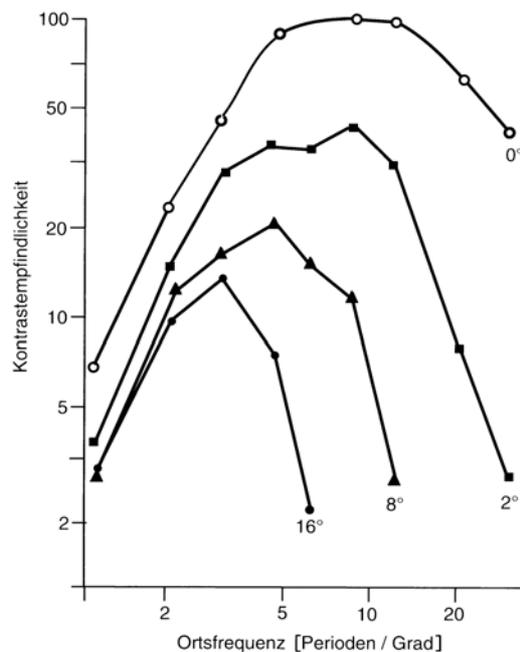


Abbildung 2: Die Kontrastempfindlichkeitsfunktion einer Normalperson, Die Kontrastschwelle wird gegen die Ortsfrequenz aufgetragen, man erkennt die typische umgekehrte „U“- Form. Dabei bedeuten die verschiedenen Gradangaben die Exzentrizität auf der Netzhaut. Aus: (Hilz & Cavonius, 1974)

Betrachtet man die typische Kontrastempfindlichkeitsfunktion einer Normalperson, so sieht man ein Maximum im Bereich von 3 bis 10 Perioden pro Grad. Bei höheren aber auch bei niedrigeren Ortsfrequenzen fällt die Kurve ab. Bei kleiner werdenden Mustern (steigende Ortsfrequenz) liegt diese herabgesetzte Sensitivität daran, dass die

Verkleinerung der Muster zu einer Absenkung des Musterkontrasts der Netzhautabbilder unter Umständen bis unter die Wahrnehmungsschwelle führt. Das wird im Wesentlichen durch drei Faktoren verursacht:

1. Die Beugung des Lichtes an der Pupille und die damit verbundene Unschärfe des Musterabbildes auf der Netzhaut.
2. Brechungsfehler des optischen Systems. Dies sind in erster Linie sphärische Aberration und verschiedene astigmatische Fehler (Kurz-, Weit, Stabsichtigkeit).
3. Die begrenzte Dichte der Photorezeptoren auf der Netzhaut und die damit verbundene Möglichkeit einer Überlagerung von Abbildern heller und dunkler Musterbereiche auf einzelnen Photorezeptoren.

Auch unterhalb von 3 Perioden/Grad [cpd] nimmt die Kontrastempfindlichkeit ab. Für diese Beobachtung werden verschiedene Ursachen diskutiert. Zum einen nimmt die Kontrastempfindlichkeit mit zunehmender Entfernung von der Fovea ab (Pointer & Hess, 1990). Mit der Darbietung niedriger Ortsfrequenzen werden Netzhautbereiche an der Wahrnehmung beteiligt, die über das foveale Areal hinausgehen, so dass die Kontrastempfindlichkeit niedriger Ortsfrequenzanteile mit zunehmender Testfeld bzw. Gesichtsfeldgröße abfällt. Ein weiterer Grund ist die Organisation der Netzhaut in rezeptive Felder. Wenn der Reiz genau die Abmessungen des erregenden Zentrums eines rezeptiven Feldes hat, ist die Antwort einer Ganglienzelle maximal. In der Netzhautperipherie werden die rezeptiven Felder größer, so dass hier bevorzugt Gitter mit niedriger Ortsfrequenz verarbeitet werden. Da die rezeptiven Felder nun in Ihrer Größe begrenzt sind, kommt es zu einer schlechteren Wahrnehmung niedriger Ortsfrequenzen.

2.4.2 Mittlere Leuchtdichte

Eine zentrale photometrische Größe, die im Zusammenhang der hier vorgestellten Untersuchungen genaue Beachtung verdient, ist die Leuchtdichte des Kontrastmusters. Ein optischer Reiz kann über verschiedene Eigenschaften (z.B. Helligkeit, Musterkontrast, zeitliches Änderungsverhalten) eine physiologische Antwort auslösen. Bei einer Untersuchung einer dieser Eigenschaften (hier des Musterkontrastes) muss daher besonders sorgfältig darauf geachtet werden, diese unterschiedlichen

Reizeigenschaften nicht zu vermischen. In diesem Fall bedeutet das, dass der stimulierende Musterwechsel einer Messung bei gleichzeitig konstanter Leuchtdichte des Reizfeldes stattfinden muss.

Die Leuchtdichte einer Lichtquelle ist definiert als der pro Flächeneinheit der Quelle in ein Einheitsraumwinkelelement abgestrahlte Lichtstrom und wird in Candela pro Quadratmeter gemessen [Cd/m²]. Diese Messgröße berücksichtigt die spektrale Empfindlichkeit eines farbnormalen Betrachters. Dadurch und aufgrund der Normierung auf den Raumwinkel und das Flächenelement der Quelle entspricht sie sehr genau dem subjektiven Helligkeitsempfinden und ist deshalb gut für physiologische Untersuchungen geeignet.

Die mittlere Leuchtdichte L_m des gesamten Sichtfeldes entspricht für das hier eingesetzte gleichmäßige Karomuster dem arithmetischen Mittel der Leuchtdichten der hellen (L_h) und der dunklen Felder (L_d):

$$L_m = \frac{L_h + L_d}{2}$$

Veränderungen der Leuchtdichte führen im VEP zu Veränderungen der Latenzen und der Amplituden. Dabei geht eine Erhöhung der Leuchtdichte meist mit einer Vergrößerung der Amplitude bei gleichzeitiger Abnahme der Latenz einher. Altenmüller & Dichgans (1996) und Bach, et al (1985) konnten zeigen, dass die Ursache dafür auf retinaler Ebene zu finden ist.

2.4.3 Musterkontrast

Der Musterkontrast beziehungsweise dessen Wahrnehmungsschwelle ist die zentrale Messgröße der hier vorgestellten Untersuchungen. Er gibt das Verhältnis der räumlichen Leuchtdichtemodulation zum mittleren Leuchtdichteniveau an. Es wird der sogenannte Michelson-Kontrast verwendet, der nach folgender Formel berechnet wird.

$$K = \frac{L_h - L_d}{L_h + L_d} \times 100$$

K ist der in Prozent gemessene Musterkontrast und L_h und L_d die Leuchtdichten der hellen bzw. der dunklen Felder. Zur Berechnung von statistischen Werten wie zum Beispiel Mittelwerten muss der logarithmische Wert des Kontrastes [$\log(K)$] berechnet werden.

Nach den Empfehlungen der ISCEV sollte der Kontrast beim Muster- VEP mindestens 75% betragen (Odom, et al., 2004), da gezeigt wurde, dass es bei geringeren Kontrasten im VEP zu einer Zunahme der Latenz und zu einer Abnahme der Amplitude kommt (Pijn, et al., 1985; Simon, 1992; Kubova, et al., 1995). Chen et al (1990) zeigten, dass mit zunehmenden Kontrasten auch die abgeleiteten Amplituden steigen, während Lopez de Faria (1998) ein „Sättigungsphänomen“ bei höheren Kontrasten beschrieb.

Übereinstimmungen zwischen durch evozierte Potenziale gemessenen Wahrnehmungen und psychophysikalisch gemessenen Wahrnehmungen wurden für die Kontrastwahrnehmung durch Campbell und Maffei (1970) gefunden. Sie konnten zeigen, wie mit Hilfe von visuell evozierten Potenzialen (VEP) die Kontrastempfindlichkeit durch die Regressionstechnik (siehe Kapitel 2.2.2) berechnet werden kann. In der Arbeit von Campbell und Kulikowski (1972) wurde die Korrelation von der so genannten elektrophysiologischen Nullamplitudenantwort und der psychophysischen Schwelle demonstriert. Zahlreiche Arbeiten haben diesen Zusammenhang seitdem bestätigt (Bodis-Wollner, et al., 1972; Fiorentini, et al., 1980; Murray & Kulikowski, 1983; Bobak, et al., 1984).

2.4.4 Musterwechselfrequenz

Bei Untersuchungen mit zeitlich periodischen Stimuli unterscheidet man zwei unterschiedliche Anregungsarten: Wenn der zeitliche Abstand aufeinander folgender Reize größer als die Zeitkonstante der physiologischen Antwort ist, spricht man von einer transienten Messung. Das heißt, die Antwort auf einen Reiz ist abgeklungen, bevor der nächste Reiz erfolgt. Die Musterumkehrfolge beim VEP beträgt dabei 0,5-2 Hz (Alexandridis & Krastel, 2002; Odom, et al., 2004).

Folgt der jeweils nächste Stimulus jedoch innerhalb des Signalabklingens des vorangegangenen, so besteht das physiologische Antwortsignal aus einem von Null verschiedenen Pegel mit einer Oszillation bei der vorgegebenen Reizfrequenz. Man spricht in diesem Fall von einer eingeschwungenen Messung oder Steady State Messung. Bei rascher Reizfolge (z.B. 3-50 Hz) ist die Antwort im VEP eine Überlagerung von Sinusfunktionen bei der Musterwechselfrequenz und ihren Oberwellen. Diese Signalform wird deutlicher sichtbar je höher die Reizfrequenz ist. Ab einer Frequenz von etwa 30 Hz führt die zeitliche Auflösungsgrenze der optischen

Rezeptoren und nachgeschalteten Nerven zu einer allmählichen Verringerung der Wahrnehmungsempfindlichkeit und der VEP-Antwort (Heine & Meigen, 2004). Bei invertierenden Schachbrettmustern wird die Musterwechselfrequenz häufig in Musterwechsel pro Sekunde (reversals per second [rps]) angegeben, das heißt wie oft das Muster von zum Beispiel schwarz nach weiß oder umgekehrt wechselt, während die Wechselfrequenz in Hertz beschreibt wie oft das ganze Muster wechselt, zum Beispiel bis die schwarzen Felder wieder schwarz sind. Die Musterwechselfrequenz in Wechsel pro Sekunde ist daher das Doppelte der Musterwechselfrequenz in Hertz.

3 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Verwendbarkeit eines adaptiven Verfahrens zur objektiven Bestimmung der Kontrastwahrnehmungsschwelle durch Visuell Evozierte Potenziale zu demonstrieren und die Vor- und Nachteile gegenüber bisherigen, nicht-adaptiven Verfahren oder psychophysischen Untersuchungen zu ermitteln.

Die etablierten Verfahren (nicht-adaptiv, psychophysisch) zeigen systematische Diskrepanzen in ihren Messwerten und sind in ihrer Durchführung zum Teil sehr zeitintensiv. Die hier vorgestellte Methodik wurde daher sowohl im Hinblick auf die erreichbare Messgenauigkeit und Ergebniskonsistenz, als auch im Hinblick auf eine mögliche Zeitersparnis bewertet. Es wurden folgende Fragestellungen bearbeitet und diskutiert:

- Misst das adaptive VEP-Verfahren dieselben Kontrastschwellenwerte wie das nicht adaptive VEP-Verfahren?
- Wie verhalten sich die mittels der beiden VEP-Verfahren gemessenen Schwellenwerte gegenüber den mittels Psychophysik gemessenen Schwellenwerten?
- Wie verhalten sich die Kontrastschwellen bei den unterschiedlichen Karogrößen?
- Kann die Untersuchungszeit mit der adaptiven Methode verkürzt werden?

4 Material und Methoden

4.1 Untersuchungsmethoden

Es wurde mit drei verschiedenen Methoden die Kontrastschwelle verschiedener Probanden untersucht. Zwei unterschiedliche VEP- Messmethoden (Nicht-adaptiv und Adaptiv) wurden miteinander und anschließend mit einer psychophysischen Untersuchung verglichen.

Während bei psychophysischen Untersuchungen ein Proband seine Empfindungen selbst beschreibt, zum Beispiel durch das Benennen von erkannten Sehzeichen, werden visuell evozierte Potenziale als „objektive“ Methoden zur Bestimmung von Sinnesschwellen eingesetzt. „Objektiv“ wird dieses Verfahren bezeichnet, weil man hier aus experimentell zugänglichen Größen auf die Wahrnehmungsfähigkeit schließen kann und nicht auf die subjektiven Angaben des Probanden angewiesen ist. Um die Untersuchungsmethoden miteinander vergleichen zu können, waren der Versuchsaufbau und die benutzten Materialien bei allen drei Verfahren identisch.

4.2 Versuchspersonen

Es wurden bei 20 Versuchspersonen Messungen durchgeführt, die zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 22 und 45 Jahre alt waren. Dabei handelte es sich um 12 weibliche und 8 männliche Personen.

Die Probanden wurden über den Untersuchungsvorgang detailliert unterrichtet und erklärten sich mit ihrer Teilnahme an dem Experiment einverstanden. Sie konnten die Versuche jederzeit unter- oder abbrechen.

4.3 Apparatives

Die Versuchsperson saß bequem in einem Abstand von 114 cm vor einem Bildschirm („APPLE Multiple Scan 1705 Display“, Apple Computer) und hielt einen Joystick in der Hand. Auf dem Bildschirm wurde der Reiz präsentiert. Es handelte sich um ein invertierendes schwarz-weißes Schachbrettmuster, dessen helle und dunkle Felder sich mit einer Musterumkehrfrequenz von 16,6 Wechseln pro Sekunde [reversals per second, rps] umkehrten. Die mittlere Leuchtdichte betrug dabei 50 cd/m². Es wurden nacheinander drei verschiedene Karogrößen getestet (0,05°, 0,24° und 2,4°), die

binokular betrachtet wurden. Bei dem oben genannten Abstand von 114 cm bedeckte der Reiz damit einen Gesichtsfeldbereich von 15° horizontal und $11,3^\circ$ vertikal. In der Mitte des Bildschirms befand sich ein Kreuz als Fixationshilfe (Abbildung 3).

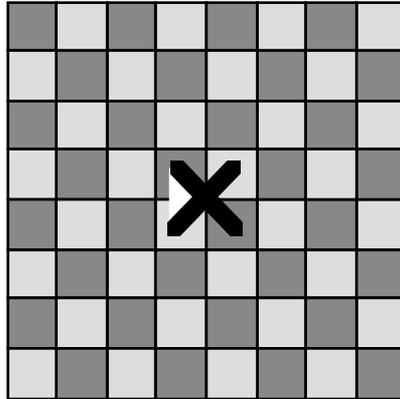


Abbildung 3: Schematische Darstellung des visuellen Reizes mit Fixationskrenz (Reizfläche und Fixationskrenz entsprechen in den Proportionen nicht der echten Abbildung).

Das Fixationskrenz hatte im psychophysischen Teil der Arbeit noch eine weitere Funktion und diente der Trennung der beiden Möglichkeiten „Schachbrettmuster“ oder „nicht Schachbrettmuster“. Es erschien dann entweder auf der linken oder auf der rechten Seite ein ausgefülltes, weißes Dreieck.

4.4 Versuchsdurchführung

Die Versuche wurden zwischen dem 09.04.1999 und dem 23.02.2000 durchgeführt. Die Dauer eines Experiments betrug ungefähr 2 Stunden. Nachdem die Probanden über den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt wurden und ihr Einverständnis bekundet hatten, wurden zunächst die Elektroden angebracht und die Versuchsposition auf einem bequemen Stuhl eingenommen. Danach wurde der Visus der Versuchsperson mit dem Freiburger Visus Test (Bach, 1995) für jedes Auge getrennt gemessen und wenn nötig Refraktionsfehler korrigiert. Die Dauer dieser Vorbereitungen betrug etwa 10 Minuten. Danach wurden nach einer vorgegebenen Reihenfolge die Einzelversuche wiederholt (siehe Tabelle 1).

Reihenfolge	Karogröße	Messverfahren
1.	2,4°	Adaptives VEP
2.	0,24°	Adaptives VEP
3.	0,05°	Adaptives VEP
4.	2,4°	Psychophysik
5.	0,24°	Psychophysik
6.	0,05°	Psychophysik
7.	2,4°	Nicht-adaptives VEP
8.	0,24°	Nicht-adaptives VEP
9.	0,05°	Nicht-adaptives VEP
Pause 5 min		
10.	0,05°	Nicht-adaptives VEP
11.	0,24°	Nicht-adaptives VEP
12.	2,4°	Nicht-adaptives VEP
13.	0,05°	Psychophysik
14.	0,24°	Psychophysik
15.	2,4°	Psychophysik
16.	0,05°	Adaptives VEP
17.	0,24°	Adaptives VEP
18.	2,4°	Adaptives VEP

Tabelle 1: Versuchsreihenfolge: Die Einzelversuche wurden jeweils nach einer Pause in umgekehrter Reihenfolge wiederholt, um Konzentrationsverluste der Versuchspersonen auszubalanzieren.

Es wurde nacheinander mit jeder Untersuchungsmethode bei allen drei Karogrößen gemessen. Nach diesen insgesamt neun Messungen zu je ungefähr zwei Minuten konnte sich der Proband fünf Minuten erholen, bevor die Messungen in umgekehrter Reihenfolge wiederholt wurden. Damit sollten Einflüsse eventuell auftretender Konzentrationsverluste bei den Versuchspersonen reduziert werden. Zwischen den einzelnen Versuchseinheiten wurden jeweils kurze Erholungspausen von circa einer Minute gemacht.

Bei den beiden adaptiven Verfahren wurden 20 Kontrastniveaus, bei dem nicht-adaptiven Verfahren 8 Kontrastniveaus gemessen, wie in Tabelle 2 dargestellt.

Kontrast VEP adaptiv und Psychophysik	Kontrast VEP nicht adaptiv
0,60 %	0,60 %
1,27 %	
1,62 %	1,62 %
2,07 %	
2,64 %	2,64 %
3,36 %	
4,28 %	
5,46 %	5,46 %
6,95 %	
8,86 %	
11,3 %	11,3 %
14,8 %	
18,3 %	
23,4 %	23,4 %
29,8 %	
37,9 %	
48,3 %	48,3 %
61,6 %	
78,5 %	100 %
100 %	

Tabelle 2: Bei adaptivem VEP und der Psychophysik wurden 20 Kontraststufen gemessen, beim nicht-adaptiven Verfahren lediglich 8 Kontraststufen. Zur Vereinheitlichung wurden die 20 Kontraststufen bei der Auswertung ebenfalls in 8 Kontrastniveaus unterteilt, wie aus der Tabelle ersichtlich.

Diese Unterscheidung wurde gewählt, um sowohl bei den adaptiven Verfahren eine möglichst genaue Schwelle bestimmen zu können, als auch bei dem nicht-adaptiven Verfahren die Messzeit kurz zu halten.

4.5 Visuell evozierte Potenziale (VEP)

Die hier durchgeführten Muster-VEP Untersuchungen erfolgten bei einer Musterwechselfrequenz von 16,6 rps (entspricht 8,3 Hertz), also im steady-state-

Regime. Es wurden wie im Fall der Psychophysik bei drei verschiedenen Karogrößen ($0,05^\circ$, $0,24^\circ$ und $2,4^\circ$) VEP- Daten gemessen.

4.5.1 VEP- Ableitung und Apparatives

Zur VEP- Ableitung wurden Nicolet Goldnapfelektroden in Anlehnung an das International 10/20 System (siehe Abbildung 4) an der Kopfoberfläche angebracht. Bei den hier durchgeführten Messungen wurden die Signalantworten sowohl über dem O_z - P_z als auch über dem O_z - FP_z -Kanal gemessen.

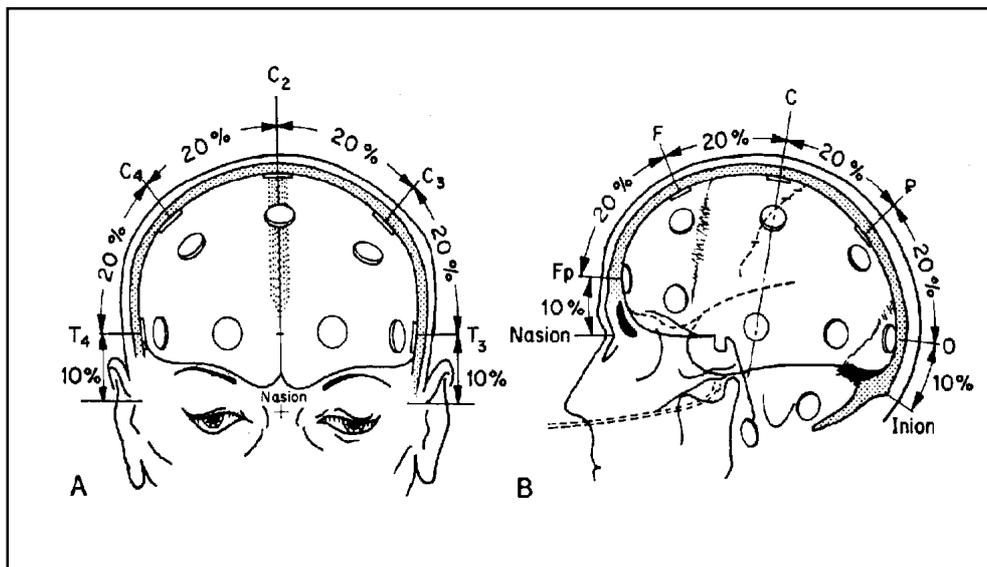


Abbildung 4: International 10/20 System (Jasper, 1958)

Während Fagan et al (1984) und Allen et al (1986) keinerlei signifikanten Einfluss der Elektrodenposition auf die Amplitude im VEP finden konnten, zeigte Kley (2002), dass mit der P_z Referenz häufiger signifikante Werte als bei der FP_z Referenz abgeleitet werden, jedoch sind nur bei Kanal O_z - FP_z Artefakte wie Lidschläge und Augenbewegungen erfassbar. Hier treten außerdem die größeren Amplituden auf (nähere Erläuterungen im Kapitel weiter unten).

Es wurden diese beiden Positionen gewählt, um einerseits mittels der O_z - FP_z - Ableitung Artefakte aufzeichnen zu können und solche Messungen gegebenenfalls ausschließen zu können, andererseits sollte eine möglichst sensitive Ableitung für die Detektion der Schwelle zur Verfügung stehen (O_z - P_z -Kanal). Es wurden daher beide Ableitungen beim adaptiven Verfahren in die Schwellenbestimmung mit einbezogen. Die Erdungselektrode wurde am rechten oder linken Ohrläppchen angebracht.

Die Elektrodenübergangswiderstände wurden kleiner als $20\text{ k}\Omega$ gehalten und waren in aktiver Elektrode und Referenzelektrode annähernd gleich groß.

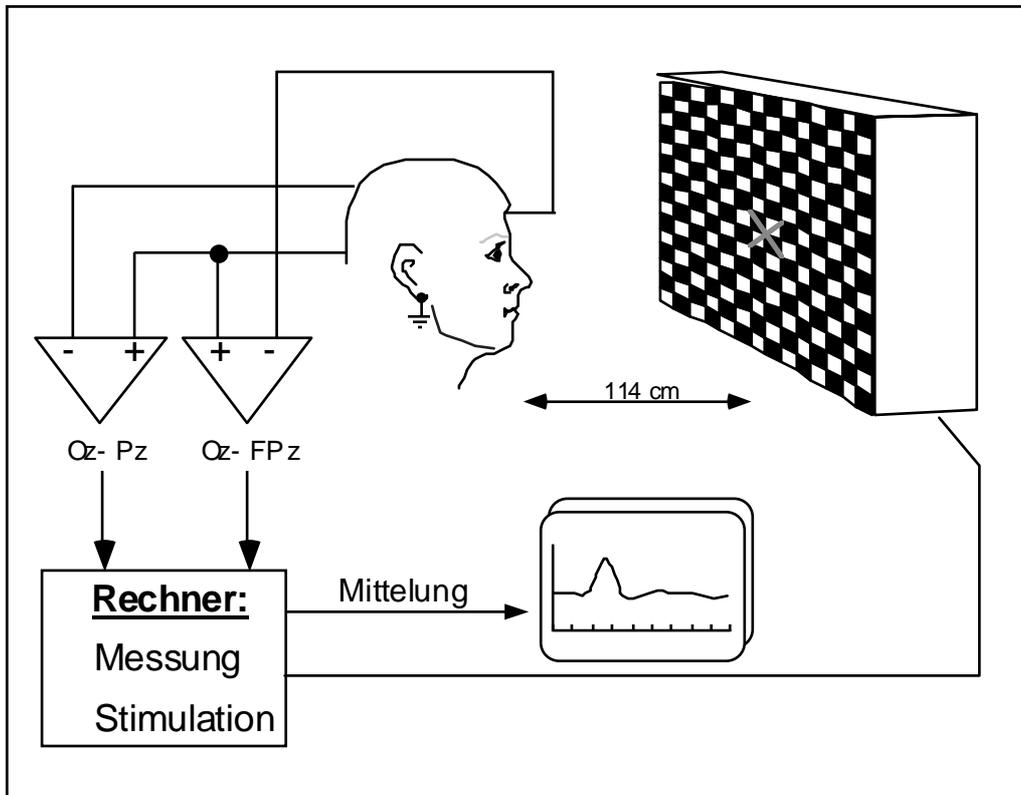


Abbildung 5: Blockdiagramm des Versuchsaufbaus zur Bestimmung der Kontrastwahrnehmungsschwelle mittels VEP.

Die gemessenen Potenziale wurden anschließend verstärkt und gefiltert (1,5-70 Hz, „DC/AC-Amplifier“, Jaeger-Toennies) und mit einer Auflösung von 12 Bits und einem Abtastintervall von 1,5 ms von einem Personal Computer (Power Mac 7500/100) und einer Analog- Digital- Wanklerkarte (ADC-board „PCI-1200“, National Instruments) digitalisiert. Die Messungen wurden in Durchläufe unterteilt, wobei ein Durchlauf 12 Musterwechsel beinhaltet (siehe Abbildung 6).

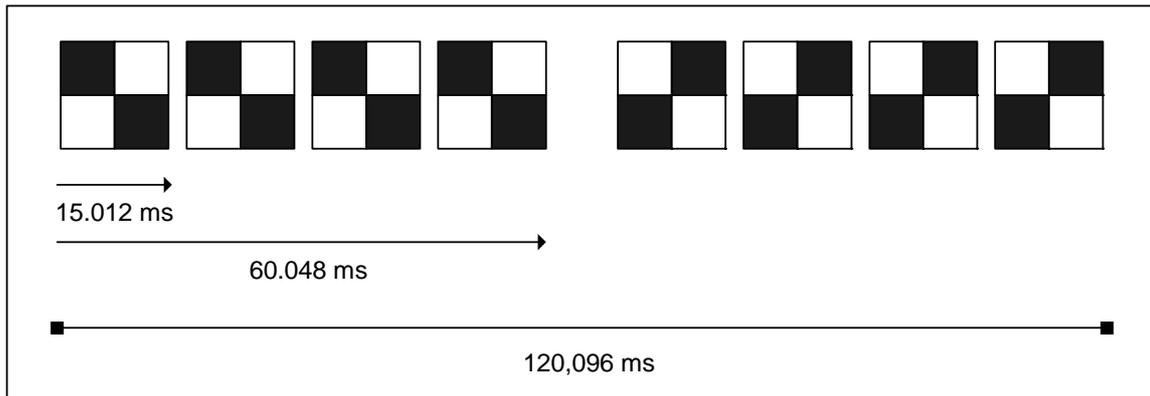


Abbildung 6: Aufbau der Musterwechsel aus Einzelbildern des Monitors. Die Bildwiederholfrequenz des Monitors beträgt 66,7 Hz (Länge eines Einzelbildes 15 Millisekunden. Zwölf Musterwechsel (jeweils 60,048 Millisekunden), also die obenstehenden Bilder 6-mal wiederholt, ergeben die Dauer eines Durchlaufs von 720 Millisekunden.

Das Signal eines kompletten Durchlaufs wurde mittels Fourier-Analyse (Bach & Meigen, 1999) in seine Frequenzbestandteile zerlegt und im Bereich der Musterwechselfrequenz und ihrer Nachbarfrequenzen untersucht. Bei Auftreten von Artefakten durch Lidschläge oder Kaumuskelbewegungen während eines Durchlaufs, wurde der gesamte Durchlauf vom Messprogramm automatisch aus der Mittelung herausgenommen und wiederholt. Die Schwelle für solche Artefakte lag bei $\pm 100 \mu\text{V}$.

4.5.2 Nicht-adaptives VEP

Es wurden zur Bestimmung der Kontrastwahrnehmungsschwelle bei drei Karogrößen VEPs abgeleitet und anschließend ausgewertet. Dabei wurde bei acht verschiedenen Kontrastniveaus gemessen (Tabelle 2). Die Abfolge der Kontraststufen erfolgte nach einem zufälligen Muster, es wurde jedoch bei jeder der acht Kontraststufen gleich lang gemessen (siehe Abbildung 7). Um dies zu gewährleisten wurden die Messungen in Zyklen unterteilt.

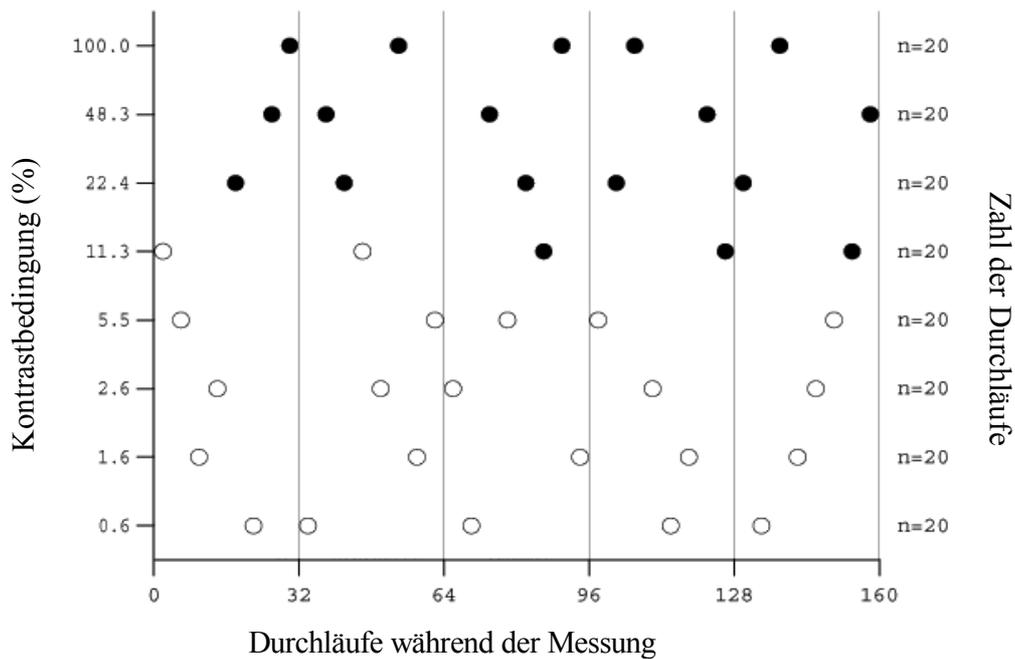


Abbildung 7: Messverlauf des nicht-adaptiven VEPs. Schwarze Kreise zeigen die nach Auswertung aller bei dieser Kontrastbedingung gemessenen Durchläufe signifikanten Antworten, leere Kreise die nicht signifikanten Messungen. Die Messung beginnt zufällig mit der Kontrastbedingung 11,3% und misst dann im ersten Zyklus (gekennzeichnet durch eine vertikale Linie) nach einem zufälligen Prinzip alle vorgegebenen acht Kontrastbedingungen für je vier Durchläufe.

Pro Kontraststufe wurden 20 Durchläufe gemessen, damit betrug die Dauer der Untersuchung jeweils 160 Durchläufe. Die 160 Durchläufe wurden in 5 Zyklen zu je 32 Durchläufen unterteilt. Ein Zyklus verlief folgendermaßen: Die erste Kontraststufe wurde zufällig ausgewählt und 4 Durchläufe lang gemessen. Anschließend wurden, jeweils nach zufälliger Reihenfolge, die anderen 7 Kontrastniveaus gemessen, so dass nach 32 Durchläufen (8 x 4) der erste Zyklus beendet war.

In Abbildung 8 sind exemplarisch die Kurven einer solchen Messung für eine Versuchsperson und eine Karogröße (hier 0,24°) gezeigt. Man sieht, wie sich die Kurven bei höheren Kontrasten einer Sinusfunktion annähern. Auf der rechten Seite ist die Frequenzanalyse bei der Musterwechselfrequenz dargestellt, ein niedriger p-Wert (durch Sternchen gekennzeichnet) bedeutet eine hoch signifikante Messung wie in Kapitel 4.7.3 beschrieben wird. Im unteren Teil der Abbildung sind die Phasen als Äquivalent der Latenz und die Amplitude bei der Musterwechselfrequenz gegen den Kontrast aufgetragen.

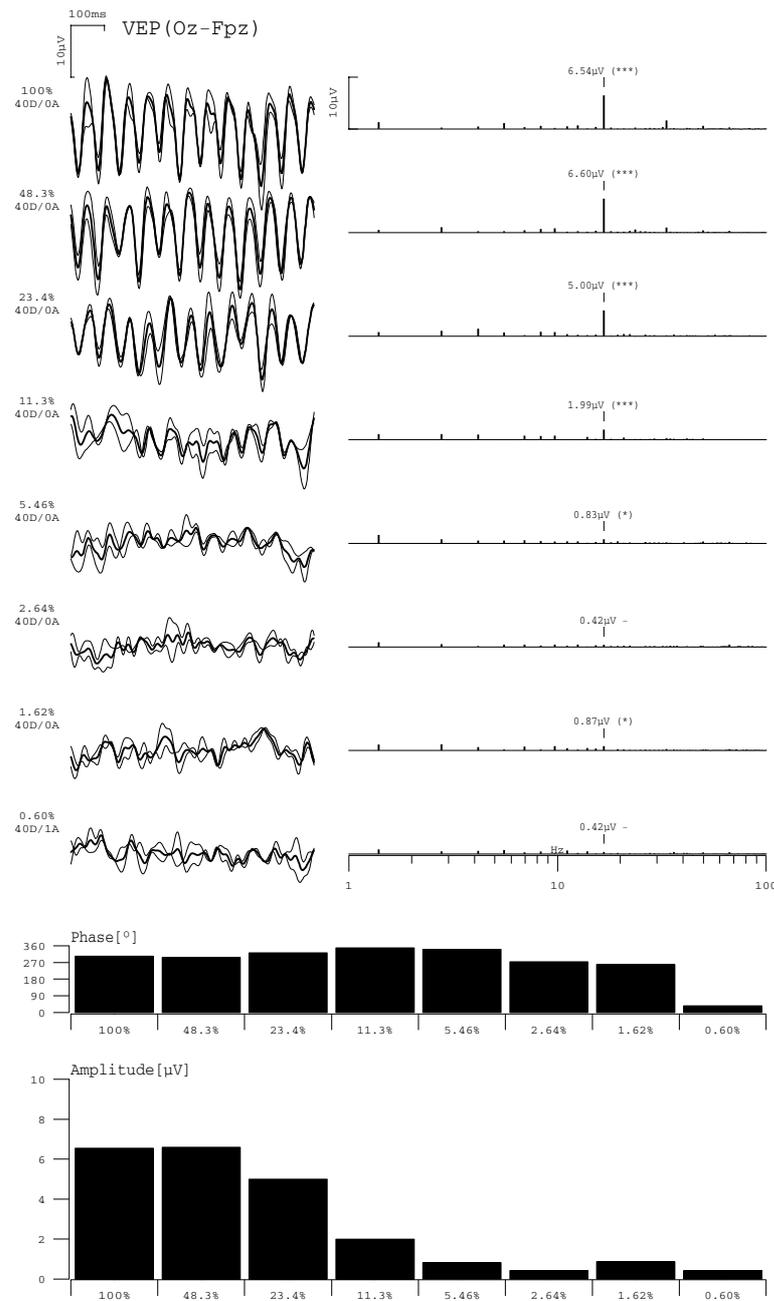


Abbildung 8: Nicht- adaptives VEP Messkurven: Links sieht man die gemessenen Kurven für die einzelnen Kontrastniveaus. Die Zahl der Durchläufe beträgt pro Kontrast nicht 20, sondern 40 Durchläufe, da jeweils noch eine Wiederholungsmessung durchgeführt wurde. Die Kurven der beiden Messungen sind durch die dünnen Linien, die Mittelung beider Messungen durch je eine dicke Linie dargestellt. Die Sternchen kennzeichnen die Signifikanzen, ein Sternchen bedeutet $p \leq 0,05$, zwei Sternchen bedeuten $p \leq 0,01$, drei Sternchen bedeuten $p \leq 0,001$. Unten erkennt man Amplitude und Latenz bei den verschiedenen Kontraststufen.

4.5.3 Adaptives VEP

Beim adaptiven VEP wurde bereits während einer Messung geprüft, ob ein signifikantes VEP entstanden ist und dementsprechend der Messverlauf angepasst. Dazu wurde die Signalantwort auf ihre Signifikanz geprüft, wie in Kapitel 2.2.1 beschrieben und das Kontrastniveau gegenüber der letzten Einstellung angehoben oder abgesenkt.

Das adaptive Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass die Messungen zu Paaren zusammengestellt wurden (zwei Kontraststufen zu je vier Durchläufen), die hinsichtlich ihres Signifikanzniveaus miteinander verglichen wurden.

Eine Messung begann dabei immer mit dem niedrigsten der 20 möglichen Kontrastniveaus (0,6%) und dem Kontrastniveau 1,62% (Tabelle 2). Nun konnten nach jedem Messzyklus von 8 Durchläufen drei mögliche Situationen auftreten:

1. Beide Antworten waren nicht signifikant.
2. Beide Antworten waren signifikant.
3. Eine Antwort war signifikant, die andere war es nicht.

Im ersten Fall sprang das Programm vier Kontraststufen höher und verglich nun die Antworten des höheren Kontrasts aus der ersten Paarung mit dem „neuen“ Kontrast, es entstand also wieder ein neues „Paar“. Dies sollte eine schnelle Annäherung an die Schwelle ermöglichen.

Lag die zweite Situation vor, so wurden niedrigere Kontraste gezeigt, bis der dritte Fall eintrat. Theoretisch konnte der niedrigste Kontrast signifikant sein, in diesem Fall, hätte das Programm die beiden niedrigsten Kontraste verglichen, bis nach 20 gemessenen Paarungen das Programm geendet hätte.

Bei Eintreten der 3. Möglichkeit wurde zunächst hier weiter gemessen. Da immer alle bisher gemessenen Durchläufe eines Kontrastes gemittelt und hinsichtlich ihrer Signifikanz betrachtet wurden, nicht nur die Daten aus einer Paarung, konnte es vorkommen, dass eine nicht signifikante Antwort bei steigender Zahl der Durchläufe signifikant wurde und umgekehrt. Es wurde aber nach jeder Paarung neu entschieden bei welchem Kontrast die nächste Messung stattfindet, so dass sich die Messung schnell der Kontrastschwelle näherte.

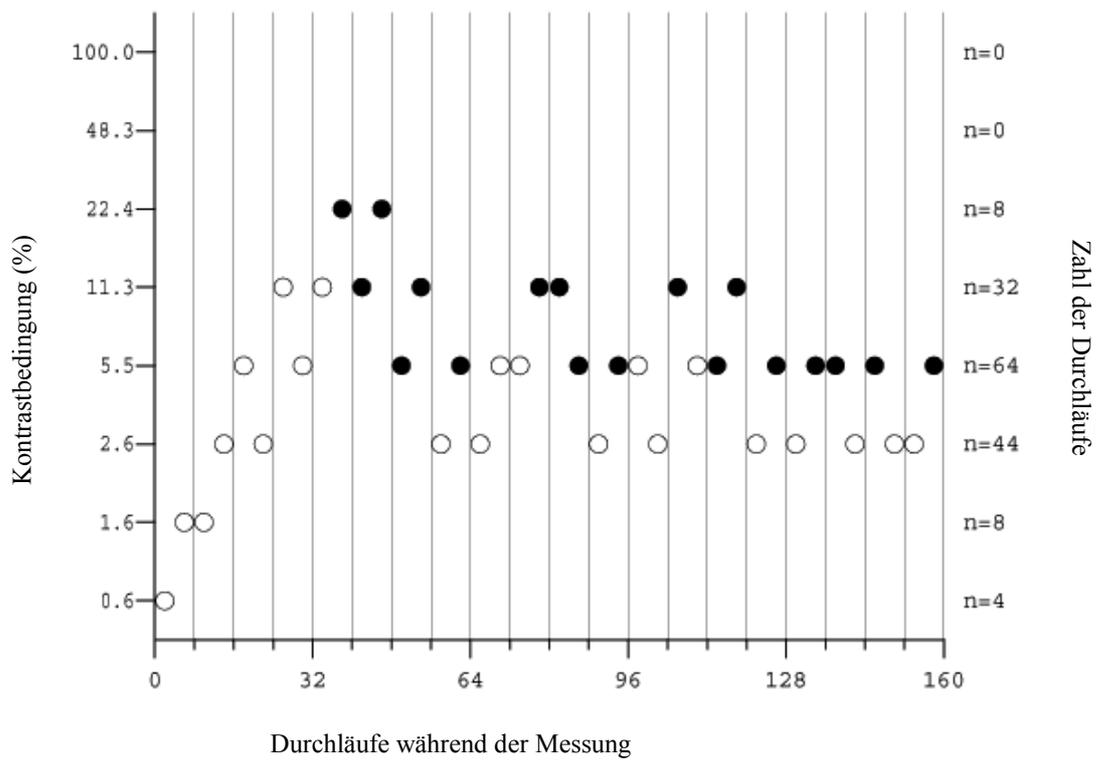


Abbildung 9: Messverlauf des adaptiven VEP. Das Programm beginnt mit der Messung niedriger Kontraste, bis die ersten signifikanten Antworten auftreten. Es endet mit dem niedrigsten signifikanten Kontrast, der als Kontrastschwelle definiert wurde (hier 5,5%).

Das Programm endete nach 20 Paarungen. Die niedrigste Kontrastbedingung, die im Vergleich zu ihrer kontrastärmeren Nachbarkontrastbedingung noch signifikant war, wurde als Kontrastschwelle definiert. Dieser Messverlauf ist in Abbildung 9 gezeigt.

In Abbildung 10 werden für eine Versuchsperson die gemessenen Kurven sowie rechts daneben ihre entsprechende Frequenzanalyse gezeigt, analog zu Abbildung 8.

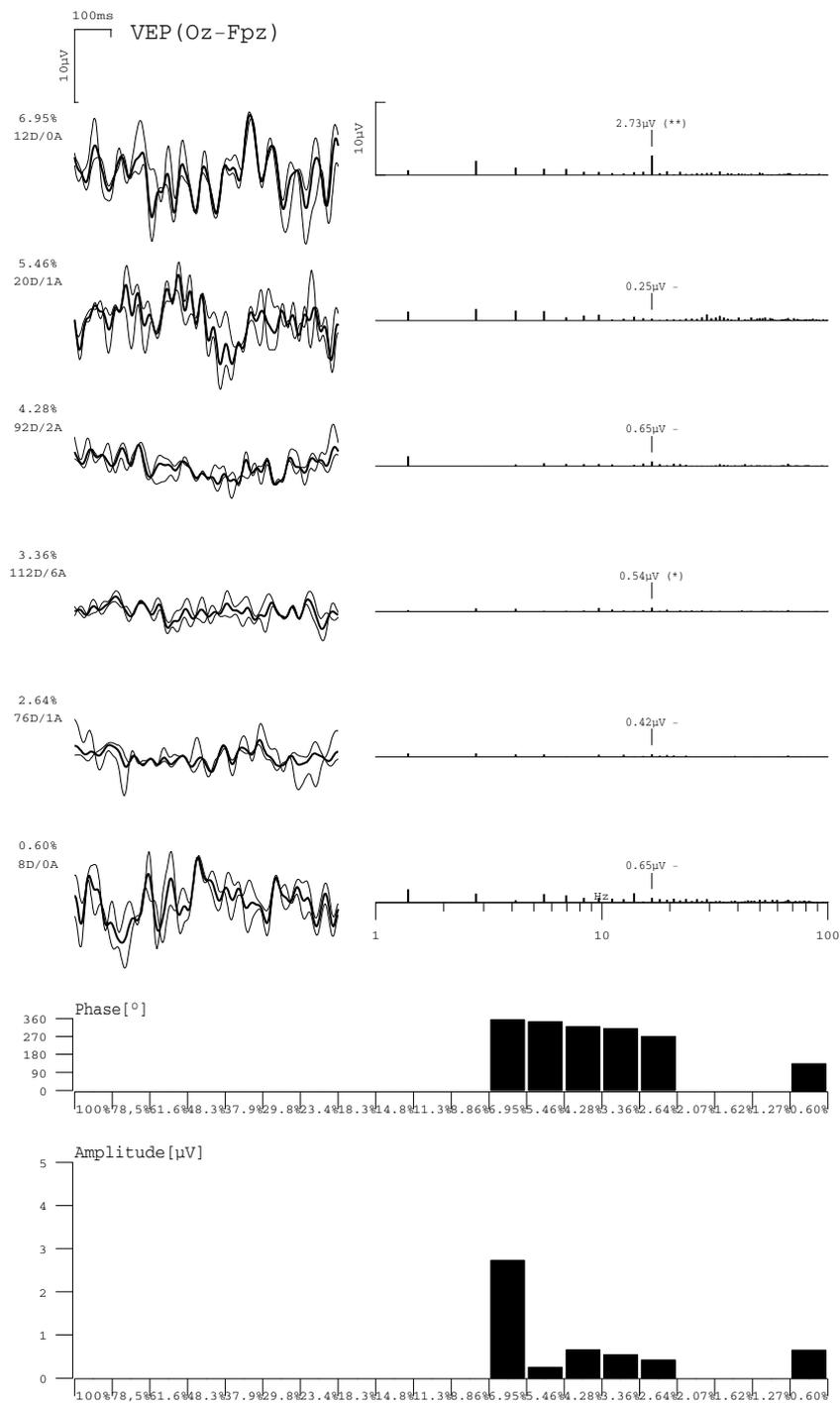


Abbildung 10: Messverlauf des adaptiven VEP für die Karogröße 0,24°. Man sieht, dass beim adaptiven Verfahren im Gegensatz zum nicht-adaptiven VEP nicht bei allen theoretisch möglichen Kontrastniveaus gemessen wurde und dass die Zahl der gemessenen Durchläufe pro Kontrastniveau variiert.

4.6 Psychophysik

Zur Bestimmung der Kontrastwahrnehmungsschwelle wird ein adaptives Verfahren wie in Kapitel 2.3 beschrieben angewendet. Dabei wird eine Forced-Choice-Aufgabe gestellt. Bei dieser Technik wird der Proband „gezwungen“, auf jeden Fall eine Antwort zu geben, auch wenn er im Zweifel oder nicht imstande ist die Merkmale des Stimulus zu unterscheiden. Die Antworten kann er aus mehreren bereits vorgegebenen Antworten auswählen. Diese Methode hindert den Probanden daran, aufgrund eines persönlichen Kriteriums eine Antwort zu geben oder zu verweigern und wird daher auch als kriterienunabhängig bezeichnet. In dieser Arbeit musste der Proband zwischen 2 Reizen (Schachbrettmuster und einheitlich grauer Bildschirm) entscheiden.

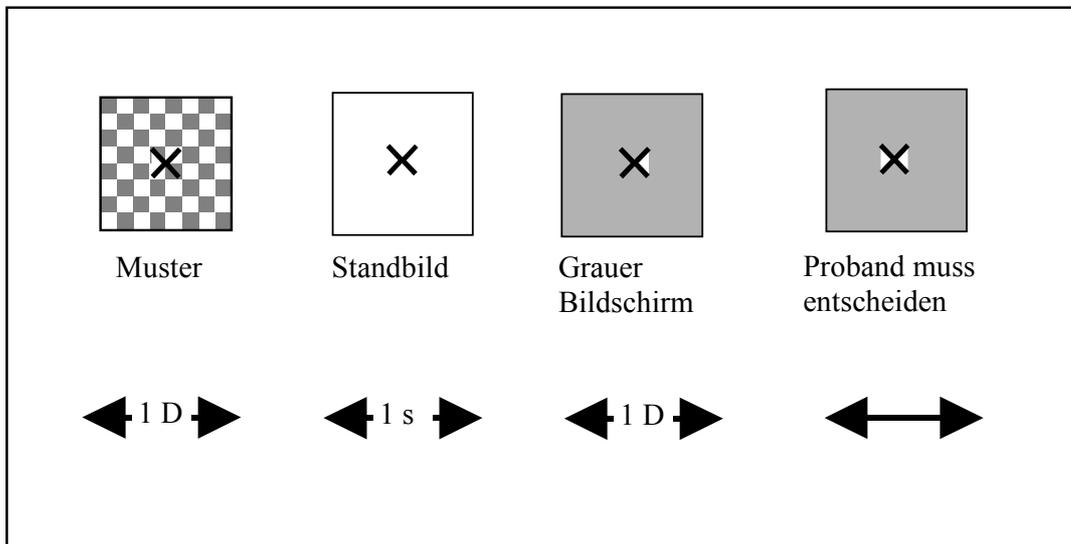


Abbildung 11: Es wird der zeitliche Verlauf eines Beispielszyklus gezeigt. Nacheinander wurden ein Muster und ein einheitlich grauer Bildschirm derselben mittleren Helligkeit gezeigt. Beim letzten Bild musste der Proband entscheiden, wann er das Muster erkannt hat. Das Standbild zwischen Muster und grauem Bildschirm diente zur Erkennung und Trennung der beiden Reize. (D = Durchlauf)

Die Untersuchung lief folgendermaßen ab: Es wurden nacheinander das invertierende Schachbrettmuster oder ein konstant grauer Bildschirm mit derselben mittleren Leuchtdichte dargeboten. Ob als erstes das Muster oder der Bildschirm ohne Muster gezeigt wurde, war zufällig. Die Versuchsperson musste durch Drücken einer Joysticktaste (rechts oder links) anschließend entscheiden, bei welchem Reiz (dem ersten oder zweiten) sie ein Schachbrettmuster „erkannt“ hatte. Dabei dauerte die Präsentation des Musters beziehungsweise des grauen Bildschirms, in Anlehnung an die VEP-

Messungen, einen Durchlauf mit einer Länge von 720 Millisekunden. Zum besseren Verständnis ist in Abbildung 11 ein kompletter Beispielzyklus dargestellt.

Zu Beginn eines Zyklus wurde entweder ein invertierendes Karomuster oder ein einheitlich grauer Bildschirm für die Dauer eines Durchlaufs gezeigt. Das Fixationskreuz hatte im ersten präsentierten Bild (im Beispielfall ein Schachbrettmuster) das weiße ausgefüllte Dreieck immer auf der linken Seite. Danach folgte eine Sekunde lang ein weißes Standbild. Das nächste Bild wurde wieder für die Dauer von einem Durchlauf gezeigt. Hier ist das in unserem Beispiel der einheitlich graue Bildschirm. Das Dreieck im Fixationskreuz befand sich hier immer auf der rechten Seite. Anschließend folgte ein Standbild mit einem auf beiden Seiten ausgefüllten Fixationskreuz, bei dem der Proband sich entscheiden musste, ob er das Schachbrettmuster im ersten Durchlauf (Dreieck links) oder beim zweiten Durchlauf (Dreieck rechts) gesehen hatte. Entschied der Proband sich für das erste Bild, drückte er den linken Knopf des Joysticks. Glaubte er das Schachbrett im zweiten Bild gesehen zu haben, betätigte er den rechten Knopf. Der Entscheidungsbildschirm blieb so lange sichtbar, bis der Proband sich entschieden hatte. Danach war ein Zyklus beendet.

Es standen 20 verschiedene Kontrastniveaus zur Auswahl, deren Kontrastwerte Tabelle 2 entnommen werden können. Jeder Versuch begann mit dem höchsten Kontrast von 100%. Der nächste Messpunkt hing von der Antwort auf die vorangegangene Messung ab und wurde jedes Mal neu bestimmt. Es handelte sich also um ein „adaptives“ Verfahren. Damit sollten Messungen weit ober- oder unterhalb der Schwelle, die zu keinem Informationszugewinn führen, vermieden werden und gezielt mehr im Bereich des interessierenden Schwellenbereich gemessen werden (Treatwein, 1995).

In unserem Fall bedeutet das folgendes: Hat der Proband sich richtig entschieden, wird der Kontrast gesenkt. Lag der Proband falsch, wird eine höhere Kontraststufe dargeboten. Auf diese Weise wird schnell der Bereich der Wahrnehmungsschwelle erreicht und hier der Großteil der Messzeit verbracht. Um Ermüdungs- oder Frustrationserscheinungen der Probanden zu verhindern, wenn in der Nähe der Schwelle gemessen wird, wurde bei jedem vierten Messzyklus ein um vier Schritte höherer Kontrast (siehe Abbildung 12) dargeboten. Dennoch wurden diese Messungen im Endergebnis berücksichtigt. Nach 30 Zyklen war die Untersuchung beendet. Es kommt theoretisch auch der Fall vor, dass bereits die erste Kontraststufe (also 100% Kontrast)

nicht erkannt wird. In diesem Fall wird der Proband in 50 % der Fälle richtig raten, es werden daher hier nur sehr hohe Kontrastniveaus gemessen.

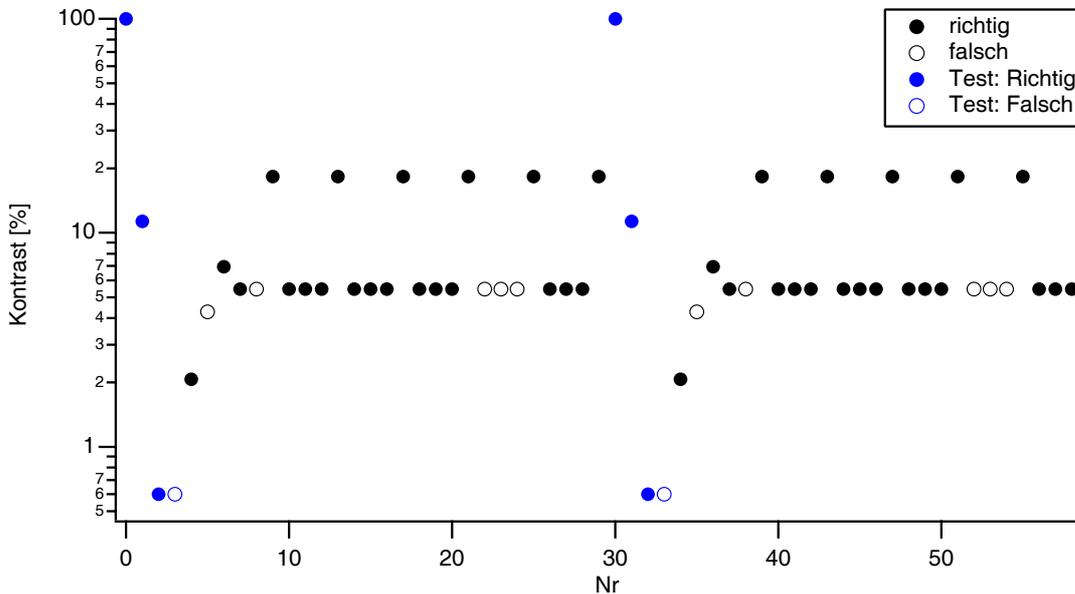


Abbildung 12: Messverlauf Psychophysik. Der Kontrast wurde gegen die Abfolge der Zyklen aufgetragen. Bei niedrigen Kontrasten werden nur zufällig richtige Antworten gegeben. Bei 2 Wahlmöglichkeiten beträgt die Ratewahrscheinlichkeit 50 Prozent. Bei höheren Kontraststufen werden alle Muster richtig erkannt (schwarze Kreise). Nach Auswertung mit der Maximum-Likelihood Methode (siehe Kapitel 4.7.4) wurde für die hier untersuchte Person eine Kontrastschwelle von 5,46% Kontrast ermittelt.

In Abbildung 12 wird der Verlauf einer Untersuchung bei einer Versuchsperson gezeigt. Der Kontrast ist darin logarithmisch auf der Ordinate aufgetragen, die Abfolge der Zyklen auf der Abszisse. Man sieht wie die Messung mit dem höchsten Kontrast beginnt und dann je nach Qualität der Antwort zu einem niedrigeren oder höheren Kontrast springt. Die ersten vier Messungen gingen nicht in die Auswertung mit ein, da hier oft noch Fehler auftraten, die durch Verständnisprobleme der Probanden über die Untersuchung hervorgerufen wurden. Zur Bestimmung der Schwelle wurde eine psychometrische Funktion angepasst. Dieses Verfahren wird im Folgenden beschrieben.

4.7 Statistische Methoden

Neben den Standardmethoden der Mittelwertbildung, Streuungs- und Standardfehlerbestimmung, waren für die Auswertung der VEP-Daten und der Ergebnisse der Psychophysik besonders der t-Test für verbundene Stichproben und die „Maximum-Likelihood“ Methode relevant (siehe Kapitel 4.7.4). Diese Begriffe werden

kurz erläutert. Zur statistischen Auswertung der hier gewonnenen Resultate wurde das Programm *StatView* zur Hilfe genommen.

4.7.1 Nullhypothese

Um mit einer statistischen Untersuchung eine Aussage treffen zu können, muss zunächst eine Hypothese formuliert und anschließend durch eine statistische Untersuchung bestätigt oder widerlegt werden. Dabei ist das übliche Vorgehen, dass man die Nullhypothese H_0 benennt, die davon ausgeht, dass kein Unterschied zwischen zwei Gruppen besteht. Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Vermutung, dass das adaptive VEP-Verfahren andere Werte der Kontrastwahrnehmungsschwellen misst als das nicht- adaptive Verfahren, lässt sich also als Alternativhypothese zur Nullhypothese „Beide VEP-Verfahren kommen zum gleichen Ergebnis“ formulieren.

4.7.2 t-Test für verbundene Stichproben

Um die Nullhypothese zu widerlegen, werden die Messwerte beider VEP-Verfahren mit Hilfe eines t-Tests verglichen. Beim t-Test für verbundene Stichproben werden Proben mit voneinander abhängigen Merkmalsausprägungen verglichen. In unserem Fall bedeutet das, dass bei dem selben Probandenkollektiv mit zwei unterschiedlichen Verfahren Schwellenwerte bestimmt werden und mit dem t-Test eine Aussage getroffen wird, mit welcher Wahrscheinlichkeit die zwei ermittelten Schwellenwerte mit der Annahme, dass beide Verfahren denselben Wert messen, also der Nullhypothese, verträglich sind. Voraussetzung für die Verwendbarkeit dieses Verfahrens sind normalverteilte Stichproben vergleichbar großer Varianz.

4.7.3 Statistische Signifikanz – der p-Wert

Bei der Auswertung von VEP-Spektren stellt sich stets die Frage, ob ein beobachteter Signalausschlag bei einer Stimulusfrequenz auf einen tatsächlichen, physiologischen Effekt zurückzuführen ist oder nur eine zufällige Schwankung im Rauschspektrum darstellt.

Auch hier kann lediglich eine Wahrscheinlichkeitsaussage getroffen werden und damit kommt der Begriff der statistischen Signifikanz ins Spiel. Die statistische Signifikanz gibt an, wie groß die Wahrscheinlichkeit p ist, einen bestimmten Effekt allein aufgrund des Zufalls, also bei Abwesenheit jeglichen Signals, zu messen. Die Bestimmung der

statistischen Signifikanz vorgegebener Signal-Rausch Verhältnisse geschieht dabei nach einer statistischen Abschätzung, die von Meigen und Bach (1999) ausführlich beschrieben ist. In den untersuchten VEP-Spektren wurden die Signale in 3 verschiedene Signifikanzklassen unterteilt (siehe Tabelle 3).

Signal-Rausch-Verhältnis	Signifikanz	Bezeichnung
2,82	0,05	[*]
4,55	0,01	[**]
8,40	0,001	[***]

Tabelle 3: Signifikanzklassen aus Meigen & Bach (1999)

Das Signal-Rausch Verhältnis eines VEP- Messwertes entspricht hierbei dem Verhältnis zwischen Amplitude an der Stelle der Musterwechselfrequenz ($f_0=16,6$ Hz) und dem Mittelwert der beiden Nachbarfrequenzen im diskreten Frequenzspektrum. Für die hier vorliegenden Untersuchungen galt eine Antwort als signifikant wenn ein Signifikanzniveau von $< 0,01$ entweder in Ableitung O_2-FP_z oder in Ableitung O_2-P_z bei der Musterwechselfrequenz ($f_0=16,6$ Hz) oder der ersten Harmonischen ($2 f_0=33,2$ Hz) auftrat.

4.7.4 Maximum-Likelihood Methode

Nachdem bei einer Versuchsperson mit Hilfe der psychophysikalischen Methode zu verschiedenen Kontrastwerten die Kontrastwahrnehmung gemessen wurde, stellt sich das Problem, aus diesen Daten die Kontrastwahrnehmungsschwelle zu ermitteln. Die Methode, die im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurde, nennt sich *Maximum-Likelihood Methode* (Harvey, 1986).

Diese Methode verwendet eine vorgegebene Testfunktion, die psychometrische Funktion, mit dem korrekten Verhalten für die Grenzwerte sehr kleinen und großen Kontrasts und variiert einen Parametersatz (a, b, c) der Funktion derart, dass die so gewonnene Funktion den vorhandenen Datensatz optimal beschreibt.

Als psychometrische Funktion wurde der folgende Ausdruck verwendet:

$$f(K) = 0,5 + \frac{(1 - 0,5 - c)}{1 + \exp(b \cdot (\log(a) - \log(K)))}$$

Der Parameter a entspricht dabei dem Schwellenwert der Kontrastwahrnehmung, b der Steilheit der Funktion und der Parameter c trägt der Fehlerrate Rechnung, die durch fehlerhafte Bedienung entsteht. K ist der Kontrast des Musters.

Man bezeichnet diese Funktion als *logistische Funktion*. Sie nähert sich für sehr geringe Kontrastwerte dem Wert 0,5 an, das heißt bei kaum oder gar nicht wahrnehmbarem Muster reproduziert sie das zufällige Raten eines Probanden. Für Kontrastwerte nahe 100% geht sie gegen den Wert $(1-c)$, was dem Fall hundertprozentig zutreffender Wahrnehmung, aber mit der Wahrscheinlichkeit c auftretendem Bedienungsfehler, entspricht. Nach abgeschlossener Variation und Optimierung der Parameter kann nun der Schwellenwert a bei gleichzeitig festgehaltenem b und c variiert werden, um das Vertrauensintervall von a zu erhalten (Norden, 1972). In Abbildung 13 ist dies graphisch für eine Versuchsperson gezeigt.

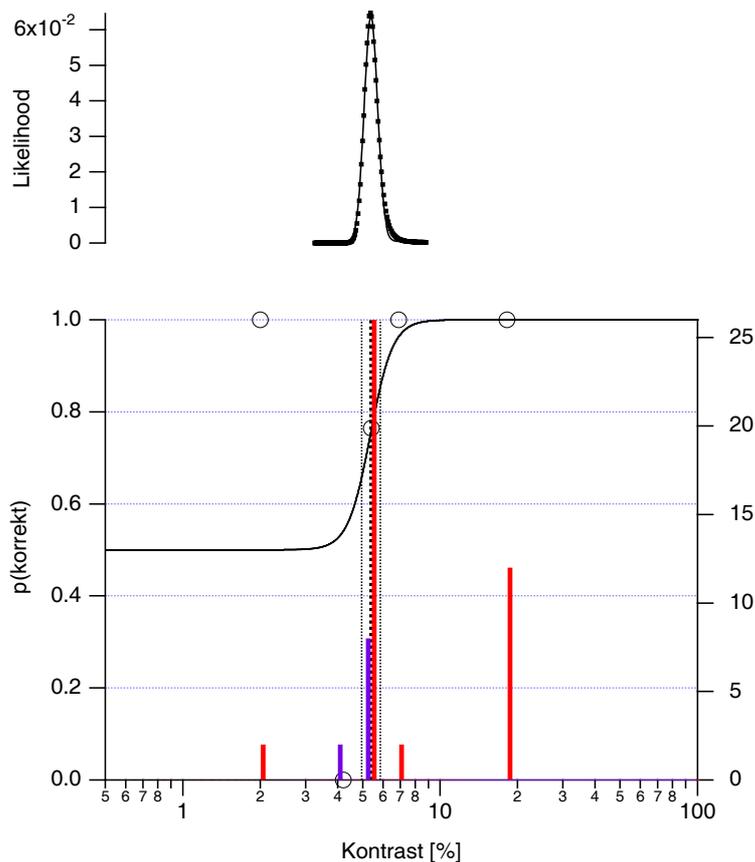


Abbildung 13: Der Schwellenwert der Psychophysik einer Versuchsperson bestimmt nach dem Maximum-Likelihood-Verfahren. Es wird eine Funktion durch die gemessenen Punkte (Kreise) gelegt, also eine konkrete logistische Funktion mit den optimalen Werten von a , b und c bestimmt. Die Schwelle liegt hier bei 5,46%.

5 Ergebnisse

5.1 Vergleich nicht-adaptives VEP mit adaptivem VEP

Da der Vergleich des nicht-adaptiven VEP mit dem adaptiven VEP der zentrale Gegenstand der Arbeit ist, wird im folgenden anhand von Messergebnissen detailliert auf die Unterschiede dieser beiden Verfahren eingegangen; zunächst im Hinblick auf den Ablauf der Messung und im Anschluss daran im Hinblick auf die resultierenden Kontrastwahrnehmungsschwellen.

5.1.1 VEP Messung einer Versuchsperson

Um die systematischen Unterschiede der VEP Varianten zu demonstrieren, reicht es zunächst, die Messung einer einzelnen Versuchsperson zu erläutern. Im Anschluss daran findet sich ein Abschnitt, in dem die Gesamtheit der Resultate vorgestellt und diskutiert wird.

5.1.1.1 Nicht-adaptives VEP

In Abbildung 7 ist der Messverlauf der nicht-adaptiven VEP-Messung dargestellt. Das Diagramm zeigt den Kontrast des jeweils dargebotenen Musters über der Durchlaufnummer für die Karogröße $0,24^\circ$. Zu jeder Kontraststufe wurde die gleiche Anzahl an Durchläufen gemessen. Die Reihenfolge der Kontrastbedingungen wurde innerhalb eines Zyklus zufällig ausgewählt.

Bei allen Kontrasten größer und gleich 22,4% wurden signifikante Antworten abgeleitet. Obwohl die Messungen beim Musterkontrast von 11,3% zunächst keine signifikante Antwort zur Folge hatten, führte die Zusammenfassung und Mittelung der hier gewonnenen Daten mit später aufgenommenen Daten zu einem verbesserten Signal-Rausch Verhältnis und damit zu einer signifikanten Antwort. Dieser Effekt der Verbesserung des Signal-Rausch Verhältnisses durch Wiederholungsmessungen ist, wie weiter unten gezeigt wird, der Grund, warum das adaptive Verfahren für diese Anwendung die überlegene Messmethode ist.

Das Messprogramm endete schließlich nach 160 Durchläufen, die sich gleichmäßig auf die acht Kontrastbedingungen verteilen. Die Kontrastwahrnehmungsschwelle ist definiert als die niedrigste Kontraststufe mit signifikanten VEP-Antworten (Kapitel

2.2.2). Für diese Versuchsperson ermittelte die nicht-adaptive VEP Messung eine Kontrast-Wahrnehmungsschwelle von 11,3%, da für keine der tieferen Kontraststufen eine signifikante Messantwort gewonnen wurde.

5.1.1.2 Adaptives VEP

Bei der adaptiven Messung wurden ebenfalls insgesamt 160 Durchläufe gemessen. Die Messung begann jeweils mit dem niedrigsten vorgegebenen Kontrastpaar von 0,6% und 1,6%. In unserem Beispielfall (siehe Abbildung 9) waren die gemessenen Durchläufe zunächst nicht signifikant. Die Messung wurde daher so lange bei höheren Kontrasten fortgesetzt bis bei 22,4% die ersten signifikanten Antworten gemessen wurden. Das Programm konzentrierte die Messung nun zunächst auf das Kontrastpaar 11,3% - 22,4%, da der obere Kontrastwert signifikant wahrgenommen wurde, während für den unteren keine signifikante Antwort zu erhalten war. Durch die Zusammenfassung und Mittelung wurden im weiteren Verlauf auch die Messungen bei 11,3% signifikant. Entsprechend der Vorgabe wird das Programm sukzessive bei niedrigeren Kontrastbedingungen messen, solange es nach ausreichender Mittelung zu signifikanten Messantworten kommt. In diesem Fall war 5,5% die niedrigste Kontrastbedingung mit signifikantem VEP und damit die ermittelte Kontrastschwelle.

Bei dieser Methode verteilen sich die 160 Durchläufe vor allem auf die Schwellenregion, das heißt auf den Bereich bei dem der Wechsel von signifikanten zu nicht signifikanten Antworten liegt. Dadurch, dass sehr viel mehr Messungen in dieser Region durchgeführt werden und nicht genau 20 wie beim Nicht- adaptiven- VEP, kann hier durch Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses auch bei einer niedrigeren Kontrastbedingung eine signifikante Antwort abgeleitet werden. Auf der anderen Seite ergibt die Kontrastbedingung 2,6% trotz einer großen Durchlaufzahl keine signifikanten Potenziale.

5.1.2 VEP Messung aller Versuchspersonen

Abbildung 14 zeigt für die drei verschiedenen Karogrößen und für jedes Kontrastniveau Daten für die mittlere Signalamplitude (oben), für die Anzahl signifikanter Signalantworten (Mitte) und für die Anzahl erfolgter Messdurchläufe (unten).

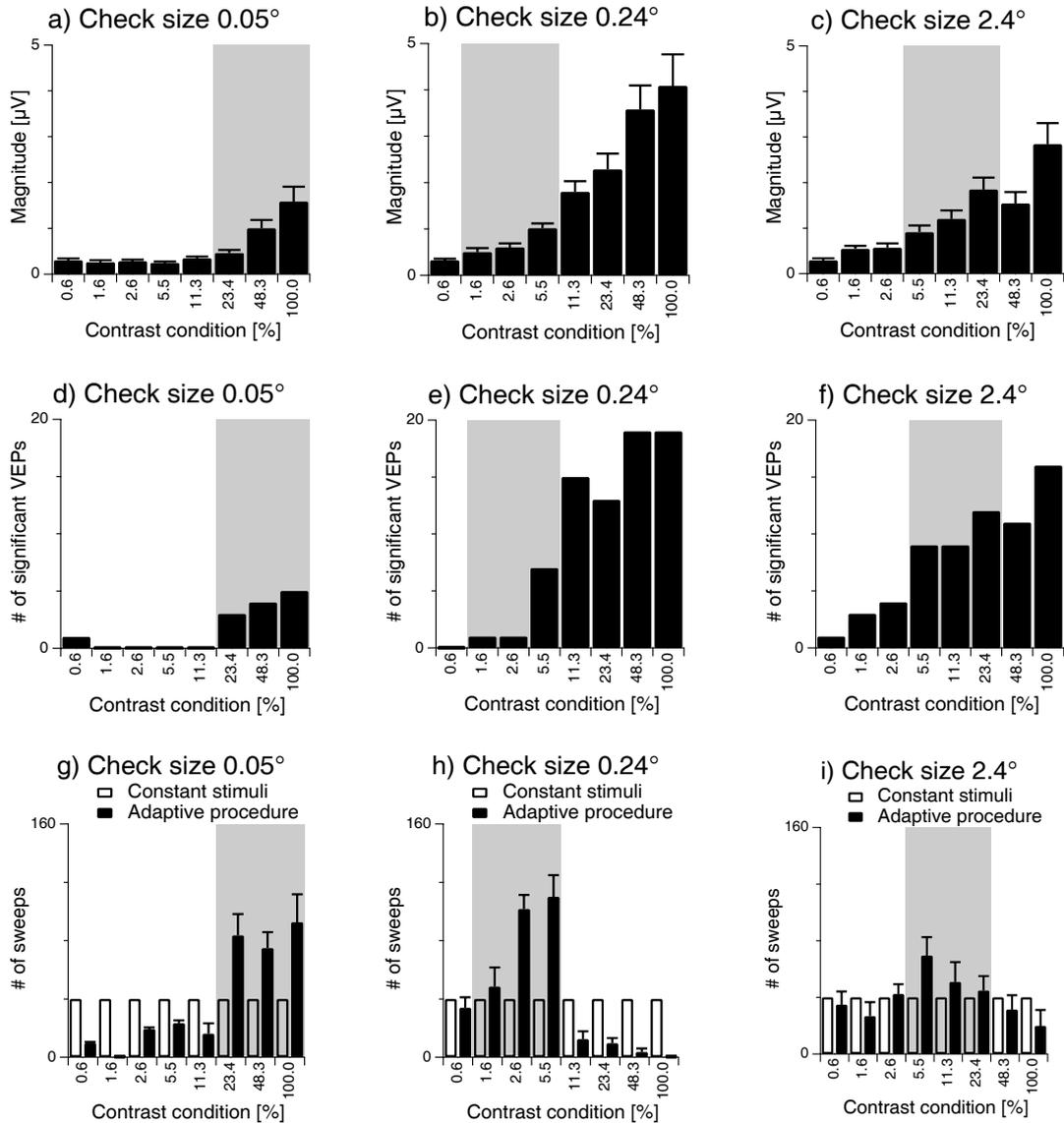


Abbildung 14: Die Abbildungen a bis c zeigen die über alle Probanden gemittelten Amplituden (Magnitude) des nicht-adaptiven VEPs (constant stimuli) für die verschiedenen Karogrößen (Check size). In den Abbildungen d bis f ist die Zahl der signifikanten VEP-Messungen (# of significant VEPs) des nicht-adaptiven Verfahrens gezeigt. Die Abbildungen g bis i zeigen wie sich die Durchlaufzahlen (# of sweeps) bei adaptiven (adaptive procedure) und nicht-adaptiven Messungen auf die Kontrastbedingungen (contrast condition) verteilen.

Die oberen drei Diagramme fassen die über alle 20 Versuchspersonen gemittelten VEP-Amplituden des nicht-adaptiven Verfahrens zusammen. Die adaptiven VEP-Messungen wurden hier, wie auch in der mittleren Diagrammreihe, unberücksichtigt gelassen, da aufgrund des adaptiven Vorgehens die Messverläufe verschiedener Probanden stark unterschiedlich ausfielen und nicht bei jeder Kontrastbedingung Messungen gemacht

wurden. Eine Mittelung und der Vergleich gegenüber dem nicht-adaptiven Verfahren wären daher hier nicht sinnvoll.

Bereits diese Diagramme zeigen anhand der gemessenen Signalamplituden deutlich die bessere Kontrastwahrnehmung bei mittleren Karogrößen ($0,24^\circ$) gegenüber sehr kleinen ($0,05^\circ$) und sehr großen Karomustern ($2,4^\circ$). Wir konnten damit die Daten von Lopes de Faria et al (1998) bestätigen.

In der mittleren Diagrammreihe wurde anstelle der Signalamplitude die Zahl der signifikanten VEP-Antworten für jede Kontrastbedingung aufgetragen. Hier zeigt sich, dass im Fall der kleinsten Karogröße nur ein Viertel der Versuchspersonen überhaupt signifikante VEP-Antworten zeigte. Die größeren Muster führten hingegen bei maximalem Kontrast bei einem deutlich höheren Prozentsatz (95% bei $0,24^\circ$ und 80% bei $2,4^\circ$) zu signifikanten VEP-Antworten.

In der unteren Diagrammreihe wurde schließlich die Anzahl der mit nicht-adaptivem VEP und adaptivem VEP aufgenommenen Kurven für jede Kontrastbedingung dargestellt. Es wurde ein „Bereich des Interesses“ bei den drei Bedingungen definiert und in der Abbildung grau hinterlegt, bei denen bei dem adaptiven Verfahren die meisten Messungen durchgeführt wurden (erkennbar in der untersten Zeile Bilder g bis f). Während das nicht-adaptive VEP die gleiche Anzahl von 40 Durchläufen bei jeder Kontrastbedingung verbraucht hat, fällt deutlich die gezielte Konzentration des Messaufwandes des adaptiven VEP auf den interessierenden Bereich auf. Es wurde eben dort der Großteil der Daten aufgenommen, wo der Übergang von teilweise signifikanten zu hauptsächlich oder völlig unsignifikanten VEP-Messungen liegt (mittlere Diagrammreihe) und wo der Übergang der Signalstärke ins Untergrundrauschen gezeigt wird (obere Diagrammreihe). Bei $0,05^\circ$ großen Karos lagen in diesem grau unterlegten Bereich 78%, bei $0,24^\circ$ großen Karos 81% und bei $2,4^\circ$ großen Karos 52% der Messdurchläufe. Mit dem nicht-adaptiven VEP waren dies jeweils nur 37,5%. Das bedeutet, dass mehr als die Hälfte der Messungen in Bereichen durchgeführt wurden, die keinerlei Information über die Schwelle liefern.

Um zu überprüfen, ob der Unterschied, den die Resultate der Einzelmessungen eines Probanden zeigten, eine systematische Abweichung beider Vorgehensweisen voneinander oder nur ein „statistischer Ausreißer“ ist, wurde die Gesamtheit der ermittelten Schwellenwerte aller Probanden betrachtet. Es stellte sich heraus, dass die

kleinste Karogröße von $0,05^\circ$ nur bei einer Minderheit der Probanden (25%) überhaupt zu signifikanten VEP Antworten führte wie aus Abbildung 14 ersichtlich ist. Die Resultate dieser Messungen wurden daher für das Folgende nicht berücksichtigt.

Für die Gesamtheit der Versuchspersonen konnten bei einer Karogröße von $2,4^\circ$ für das nicht-adaptive Verfahren eine mittlere Kontrastschwelle von 5,59% ($\text{Log}(K) = 0,75 \pm 0,49$) und für das adaptive Verfahren eine mittlere Kontrastschwelle von 3,81% ($\text{Log}(K) = 0,58 \pm 0,43$) gefunden werden. Bei der mittleren Karogröße von $0,24^\circ$ zeigte sich mit der nicht-adaptiven Prozedur eine mittlere Kontrastschwelle von 8,51% ($\text{Log}(K) = 0,93 \pm 0,35$) und mit der adaptiven Prozedur eine Kontrastschwelle von 3,03% ($\text{Log}(K) = 0,48 \pm 0,23$). Abbildung 15 zeigt die über alle Versuchspersonen gemittelten Kontrastschwellen und deren entsprechende Streuungen für die Karogröße $0,24^\circ$ und $2,4^\circ$.

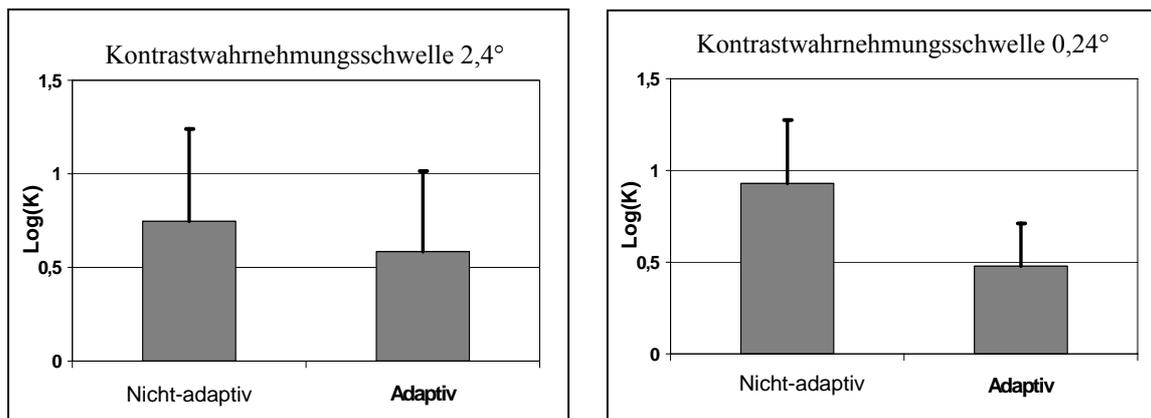


Abbildung 15: Vergleich der Schwellenwerte von nicht adaptivem VEP und adaptivem VEP. Bei beiden Karogrößen sind die mit dem adaptiven Verfahren gemessenen Schwellenwerte, signifikant niedriger als die mittels nicht adaptivem Verfahren bestimmten Schwellenwerte.

Wie auch im Fall der exemplarischen Einzelmessungen, liegen die ermittelten Kontrastwahrnehmungsschwellen des adaptiven Verfahrens in beiden Fällen unterhalb den Ergebnissen der nicht-adaptiven Methode. Da die Streuungen beider Methoden von vergleichbarer Größe sind, kann hier mit Hilfe eines t-Tests für verbundene Stichproben die statistische Signifikanz der Abweichung gezeigt werden. Für den Fall der Karogröße $2,4^\circ$ beträgt die Signifikanz $p=0,03$ und im zweiten Fall für eine Karogröße von $0,24^\circ$ sogar $p=0,0003$. In beiden Fällen wird daher die Abweichung einem systematischem

Effekt zugeschrieben und die Möglichkeit einer statistischen Schwankung als alleinige Ursache verworfen.

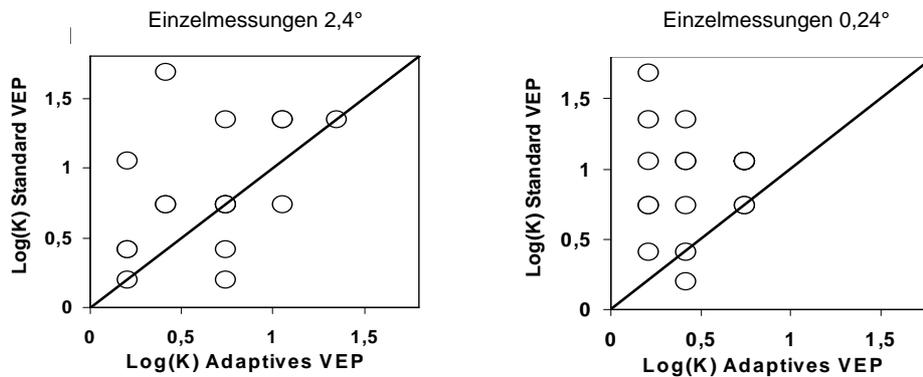


Abbildung 16: Streudiagramme zur Darstellung der Einzelmessungen. Bei einer Karogröße von $2,4^\circ$, deutlicher aber auch bei einer Karogröße von $0,24^\circ$ liegen die Schwellenwerte der adaptiven Messung niedriger als die der nicht adaptiven Messung.

Abbildung 16 zeigt in zwei Streudiagrammen die Resultate der Einzelmessungen aller Probanden (teilweise liegen Punkte übereinander und entsprechen mehreren Probanden). Der Abszissenwert eines Punktes ist dabei der Schwellenwert der adaptiven Messung, während der Ordinatenwert aus der nicht-adaptiven Methode gewonnen wurde. Die diagonale Linie entspricht den Fällen, bei denen die ermittelte Kontrastwahrnehmungsschwelle beider Verfahren übereinstimmt. Die Tatsache, dass für die Karogröße $0,24^\circ$ nur einer der Punkte in der unteren rechten Hälfte des Diagramms liegt aber ein Großteil oben links, bedeutet nun, dass das nicht-adaptive Verfahren für fast alle Einzelmessungen einen gleichen oder höheren Schwellenwert ermittelt hat. Auch wenn es für die Karogröße $2,4^\circ$ vereinzelt Punkte in der unteren rechten Hälfte gibt, herrscht auch hier ein deutliches Übergewicht der Fälle, in denen das adaptive Verfahren eine niedrigere Schwelle gemessen hat. Die bisher vorgestellten Messungen zeigen, dass die beiden Verfahren signifikant unterschiedliche Schwellenwerte messen. Im folgenden Abschnitt werden nun zusätzlich die Resultate der Psychophysik vorgestellt und ihre Bedeutung als Referenzmessung erläutert.

5.2 Vergleich VEP mit Psychophysik

Die nach der in Kapitel 4.6 beschriebenen psychophysikalischen Methode durchgeführten Messungen bei den Karogrößen $2,4^\circ$ und $0,24^\circ$ hatten das Ergebnis,

dass in allen Fällen die Kontrastwahrnehmungsschwelle der Probanden unterhalb des minimal einstellbaren Musterkontrastes lag. Offenbar nahmen die Versuchspersonen Kontraste noch wahr, obwohl die objektiv an ihrer Körperoberfläche messbaren Potenziale nicht mehr signifikant vom Rauschen zu trennen waren. Mit den hier durchgeführten psychophysikalischen Messungen ließ sich also zeigen, dass die tatsächliche Kontrastwahrnehmungsschwelle unterhalb der durch die beiden VEP-Methoden bestimmten Schwellenwerte liegt. Die Bezeichnung „tatsächliche Schwelle“ kann dadurch gerechtfertigt werden, dass ein zufälliges Erraten der richtigen Entscheidungen statistisch höchst unwahrscheinlich ist und demnach gemäß der Definition der Wahrnehmungsschwelle davon ausgegangen werden muss, dass die dargebotenen Kontraste tatsächlich vollständig oberhalb der Schwelle lagen. Bei einer Karogröße von $0,05^\circ$ hingegen liegt die Kontrastwahrnehmungsschwelle deutlich höher und wird damit der psychophysikalischen Messmethode zugänglich.

Die mittlere Kontrastwahrnehmungsschwelle der untersuchten Personengruppe liegt bei 7,8% mit einem Fehler von etwa 4,1% (einzelne Resultate gemittelt und Streuung berechnet). Da jedoch nur ein sehr geringer Teil der Probanden bei dieser Karogröße signifikante VEP-Antworten aufwies, lässt sich auch in diesem Fall nur sagen, dass die durch die Psychophysik ermittelte Schwelle unterhalb den Ergebnissen beider VEP-Messungen liegt.

5.3 Untersuchungszeit bei der Schwellenbestimmung

Bei den adaptiven wie bei den nicht-adaptiven VEP-Messungen wurden jeweils 160 Durchläufe pro Karogröße gemessen. Deshalb war die Untersuchungszeit bei beiden Verfahren gleich. Ein Blick auf die exemplarischen Einzelmessungen (Abbildung 7 und Abbildung 9) verdeutlicht, dass die adaptive Messung bereits nach 80 Durchläufen, also der Hälfte der gesamten Messzeit zu einer Schwelle gelangt, die dem Endergebnis der nicht-adaptiven Messung entspricht. Nach insgesamt 128 Durchläufen wurde dann aufgrund der selektiven Messmethode der endgültige Kontrastwahrnehmungsschwellenwert von 5,5% erreicht. Die Ergebnisse in Abbildung 14 zeigen, dass dieser Einzelfall repräsentativ für die Gesamtmenge der Untersuchungen ist. Im Vergleich zu den 37,5% der Messzeit für jede Kontrastbedingung im Fall des nicht-adaptiven VEP, nutzt das adaptive Verfahren die Konzentration der Messzeit in

den grau unterlegten Bereichen des Diagramms, um durch längere Signalintegration das Signal-Rausch Verhältnis zu verbessern und damit die Signifikanz zu erhöhen. Beschränkt man sich auf den Anspruch die gleiche Zahl an Messungen wie im nicht-adaptiven- Verfahren für den Schwellenbereich zu sammeln, so lässt sich die Messzeit zum Beispiel im obigen Messverlauf um etwa 50% verkürzen. Vergleicht man nämlich den Messverlauf der nicht-adaptiven mit der adaptiven Messung, so zeigt sich, dass im ersten Fall 160 Durchläufe nötig sind, um zur endgültigen Schwelle von 11,3% zu gelangen, während im zweiten Fall das adaptive Verfahren seine Schwelle (5,5%) bereits nach grob der Hälfte der Durchläufe stabil erreicht hat. In beiden Fällen wurden zu diesem Zeitpunkt mindestens 20 Durchläufe im Bereich der Schwelle gemessen. Natürlich handelt es sich bei dieser Betrachtung nicht um eine strenge Herleitung, sondern lediglich um eine Abschätzung.

6 Diskussion

6.1 Vergleich nicht-adaptives VEP mit adaptivem VEP

Die Mittelung über alle Versuchspersonen zeigt in beiden dem VEP in diesen Versuchen zugänglichen Karogrößen ($0,24^\circ$ und $2,4^\circ$) Abweichungen zwischen nicht-adaptivem VEP und adaptivem VEP, die in hohem Maße signifikant sind ($p=0,0003$ und $p=0,03$). In beiden Fällen misst die adaptive Methode eine niedrigere Schwelle. Dies ist auf die stark unterschiedliche Messintensität der beiden Verfahren zurückzuführen. Das „genauere Nachmessen“ des adaptiven Verfahrens führt durch die Akkumulation einer größeren Datenmenge im Schwellenbereich zu einer höheren Signifikanz der gemittelten Signalantwort und damit zu einem niedrigeren Wert der gemessenen Kontrastwahrnehmungsschwelle. Statt denselben Wert schneller als das nicht-adaptive Verfahren zu ermitteln, senkt ihn das adaptive Verfahren also in Richtung der psychophysischen Schwelle ab.

Inwieweit eine noch längere Datenaufnahme die gemessene Kontrastschwelle weiter absenken würde, ist im Lichte der angestrebten Messzeitverkürzung uninteressant. Untersuchungen im Zusammenhang mit der Vergleichbarkeit von elektrophysiologischen und psychophysikalischen Messmethoden, die weiter unten diskutiert werden, deuten jedoch an, dass die tatsächliche Kontrastwahrnehmungsschwelle des Menschen noch tiefer liegt und eine weitere Annäherung des Messwertes denkbar wäre.

In der Psychophysik sind adaptive Messungen üblich. Bislang wurden für das Kontrast-VEP solche Verfahren noch nicht eingesetzt. Die Auswertung erfolgte üblicherweise nach der Aufzeichnung von VEP-Kurven bei verschiedenen Kontrasten und anschließend wurde meist mit der Methode der Extrapolation die Schwelle bestimmt (Kapitel 2.2.2). Bei der hier vorgestellten Methode der adaptiven VEP-Messung wurde bereits während der Messung eine Schwelle ermittelt und dort gemessen. Dies führte, bei gleicher Messzeit zu einer höheren Genauigkeit und könnte umgekehrt auch bei gleicher Genauigkeit zu einer kürzeren Messdauer führen. Nach unserer Abschätzung könnte eine Senkung der Messzeit von etwa 50 Prozent erreicht werden wie in Kapitel 5.3 erläutert.

6.2 Vergleich VEP mit Psychophysik

Vergleicht man die Schwellenwerte der Elektrophysiologie und der Psychophysik miteinander, so fällt auf, dass die Psychophysik sehr viel niedrigere Schwellen misst als das VEP-Verfahren. Es gibt zahlreiche Versuche, die tatsächliche Wahrnehmung mit evozierten Potenzialen zu vergleichen, mit unterschiedlichem Erfolg. In der Elektrophysiologie werden Massenpotenziale an einer sehr frühen Stelle der Informationsverarbeitung gemessen, während in der Psychophysik subjektive Empfindungen ermittelt werden. De Faria et al (1998) geben an, dass die mittels Elektrophysiologie gemessene Kontrastempfindlichkeitsfunktion, 0,62 bis 0,79 logarithmische Einheiten niedriger ist als bei der psychophysischen Messung.

Das liegt vor allem daran, dass eine große Anzahl an Neuronen gereizt werden muss, um ausreichend deutliche Signale am Okzipitalpol ableiten zu können, während nur wenige gereizte Neurone eine psychophysische Wahrnehmung auslösen können. Des Weiteren tritt bei der Signalableitung an der Kopfoberfläche das Problem auf, dass die VEP-Potenziale von zahlreichen EEG-Potenzialen überlagert werden. Eine weitere Schwierigkeit ist, dass die ausgewählte Position O_z nur gemittelt über viele Personen optimal ist. Die individuell optimale Position kann durchaus von der O_z - Position abweichen (Stensaas, et al., 1974).

In der vorliegenden Arbeit wurden von allen Versuchspersonen sowohl für die großen als auch für die mittelgroßen Karomuster alle Kontraststufen erkannt (gemittelt über alle Probanden). Daher war für diese Karogrößen keine sinnvolle Kontrastschwellenbestimmung möglich. Nur bei der kleinsten Karogröße konnte eine Schwelle im Bereich der vorgegebenen Kontrastwerte festgestellt werden. Die VEP-Ableitungen hingegen ließen hier bei einem Großteil der Probanden gar keine signifikanten Antworten erkennen.

Die Schwellenwerte des adaptiven Verfahrens lagen für alle drei Mustergrößen näher an den mit Hilfe der Psychophysik bestimmten Werten. Dies konnte, wie oben bereits ausgeführt wurde, auf das verbesserte Signal-Rausch Verhältnis durch eine längere Messzeit eben gezielt im Schwellenbereich zurückgeführt werden. Aufgrund unserer Schwellendefinition (niedrigster Kontrast mit signifikantem VEP) konnte das adaptive Verfahren so niedrigere Schwellenwerte als das nicht adaptive Verfahren liefern, also Schwellenwerte die näher an der Psychophysik liegen.

Die Schlussfolgerung dieser Beobachtungen lautet demnach, dass die VEP-Methoden durch ihr Signal-Rausch Verhältnis limitiert sind und mehr eine obere Schranke der Kontrastwahrnehmungsschwelle als einen exakten Messwert ermitteln. In diesem Licht ist es auch verständlich, dass das adaptive VEP-Verfahren mit seiner gezielten Verbesserung des Signal-Rausch Verhältnisses im interessanten Bereich tiefere Schwellenwerte ermittelt als das nicht-adaptive VEP-Verfahren. Demnach müsste eine Ausdehnung der Messung und eine Verbesserung des Signal-Rausch Verhältnisses zu einer weiteren Absenkung des gemessenen Schwellenwertes und einer Annäherung an die mit Hilfe der Psychophysik ermittelte tatsächliche Kontrastwahrnehmungsschwelle zur Folge haben.

6.3 Einfluss der Ortsfrequenzen

In den Untersuchungen dieser Arbeit wurde für die Karogröße $0,24^\circ$ eine niedrigere Kontrastschwelle im VEP (sowohl adaptiv als auch nach dem nicht-adaptiven Verfahren) als für eine Karogröße von $2,4^\circ$ gefunden. Für die kleinste Karogröße von $0,05^\circ$ wurde nur bei 5 von 20 Versuchspersonen beim höchsten Kontrast von 100% eine signifikante Antwort gefunden. In diesem Fall konnte jedoch mit der Psychophysik zuverlässig eine Kontrastwahrnehmungsschwelle ermittelt werden. Diese lag ebenfalls oberhalb der mit der psychophysikalischen Methode bestimmten Schwelle für die Karogröße $0,24^\circ$.

Die deutliche Abhängigkeit der Kontrastwahrnehmungsschwelle von der Ortsfrequenz des Musters ist aus verschiedenen Untersuchungen (Campbell & Maffei, 1970; Bodis-Wollner, et al., 1972; Campbell & Kulikowski, 1972; Harris, et al., 1976; Cannon, 1983) bekannt und wird durch eine Kontrastempfindlichkeitsfunktion beschrieben.

Die Korrelation von Kontrastempfindlichkeitsfunktionen, die mittels VEP abgeleitet wurden und Kontrastempfindlichkeitsfunktionen, die mittels Psychophysik gefunden wurden, konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (Campbell & Maffei, 1970; Bodis-Wollner, et al., 1972; Campbell & Kulikowski, 1972; Harris, et al., 1976). Cannon (1983) zeigte, dass die Kontrastempfindlichkeitsfunktionen sowohl bei verschiedenen Reizfrequenzen als auch für verschiedene optische Korrekturen korrelieren, solange sie unter den gleichen experimentellen Bedingungen aufgezeichnet werden.

Bei der Auswertung der VEP-Kurven zeigte sich, dass nur die beiden „großen Karomuster“ einer sinnvollen Auswertung zugänglich waren, da bei dem kleinsten Karomuster zu wenig signifikante VEP-Antworten gefunden wurden. Diese beiden Ortsfrequenzen (große Karos) erwiesen sich in der Psychophysik aber als zu „einfach“, sie wurden von nahezu allen Versuchspersonen immer, das heißt auch bei dem niedrigsten zur Verfügung stehendem Kontrast erkannt. Dies zeigt zum einen deutlich die Differenz zwischen der Schwellenermittlung mittels VEP und Psychophysik, lässt aber umso deutlicher die Notwendigkeit einer Methodenverbesserung des VEPs erkennen. Wie gezeigt wurde liegt die Schwelle des adaptiven Verfahrens näher an der „tatsächlichen Schwelle“ wie in der Psychophysik ermittelt. Weitere Studien werden zeigen, ob dies auch für andere Ortsfrequenzen gilt.

6.4 Zeitersparnis

Die hier vorgestellten Ergebnisse basieren auf einem Messverfahren, in dem sowohl für die nicht-adaptive Methode, als auch für die adaptive Messmethode 160 Durchläufe gemessen wurden. Der Zeitaufwand ist nach diesem Schema also identisch.

Die Verteilung des Aufwandes auf die unterschiedlichen Kontrastbedingungen ist jedoch, wie oben gezeigt wurde, sehr verschieden und im Fall des adaptiven Messverfahrens sehr viel zielgerichteter. Es ist offensichtlich, dass es unnötig ist, Messungen in Bereichen durchzuführen, die weit oberhalb der gemessenen Schwelle liegen und keine zusätzliche Information zur Ermittlung der Kontrastwahrnehmungsschwelle beisteuern. In Kapitel 5.3 konnte für das vorliegende Experiment eine Ersparnis der Untersuchungszeit von 50 Prozent abgeschätzt werden. Um die genaue Zeitersparnis des adaptiven Verfahrens zu ermitteln und so einen direkten Vergleich zwischen den beiden VEP-Verfahren zu ermöglichen, müsste ein Abbruchkriterium für das adaptive Verfahren definiert werden, welches angibt wann die Schwelle genau genug ermittelt wurde um die Messung abubrechen. Viel versprechend wäre auch eine Kombination von Parameter-sweep Technik wie in Kapitel 2.2.2 beschrieben mit der adaptiven Vorgehensweise. Zunächst könnte adaptiv der Bereich der Schwelle ermittelt werden und anschließend den Kontrast mittels Parameter-sweep Technik in eben diesem Bereich in kleinen Stufen verändert werden.

6.5 Kritische Aspekte und Ausblick

6.5.1 Wahl der Karogrößen

Es wurden drei verschiedene Ortsfrequenzen zur Stimulation verwendet. Lopes de Faria et al (1998) beschreiben eine Kontrastempfindlichkeitsfunktion mit einem Peak bei 2,0 cpd. Sie testeten als kleinstes Muster 8,0 cpd, als größtes 0,5 cpd. Unsere Karogrößen liegen mit 2,4° (entspricht 0,3 cpd) als größte Karos und 0,05° (entspricht 15 cpd) als kleinsten Karos unter beziehungsweise über diesem Bereich. Campbell und Robson (1968) dagegen fanden einen Peak der Kontrastempfindlichkeitsfunktion bei 5,0 cpd. Auch die in dieser Arbeit gemessenen Daten können für die der Elektrophysiologie zugänglichen Ortsfrequenzen bestätigen, dass bei einer mittleren Karogröße eine höhere Kontrastdiskriminierung möglich ist als bei der größeren Karogröße. Die Hoffnung bei der Anwendung des adaptiven Verfahrens war, auch bei kleineren Ortsfrequenzen sinnvolle VEP-Ableitungen zu erhalten. Es konnte aber trotz verbessertem Signal-Rausch-Verhältnis nur bei wenigen Versuchspersonen signifikante Ableitungen erhalten werden, während bei den psychophysischen Tests diese Karogröße erkannt wurde. Interessant wären nun weitere Untersuchungen im Bereich zwischen 0,24° und 0,05° Karogröße, um bei möglichst großen Ortsfrequenzen das neue Verfahren zu prüfen.

6.5.2 Untersuchte Altersgruppe

Es wurden Personen von 22 bis 45 Lebensjahren untersucht. Diese Alterverteilung kann als kritisch angesehen werden, da diese Altersgruppe nicht die normale Patientenverteilung repräsentiert für die VEPs eingesetzt werden (nämlich vor allem Ältere und Kinder). In dieser Arbeit sollte das Verfahren zunächst unter einfachen Bedingungen getestet werden, um so das Verfahren zu optimieren und um allgemeine Fragestellungen zu beleuchten. Eine Übertragbarkeit auf ältere Personen scheint für unsere Reizbedingungen jedoch möglich. Denn auch wenn ein Absinken der VEP-Amplitude mit einer Verlängerung der Latenz bei älteren Menschen von verschiedenen Autoren gezeigt wurde (Celesia, et al., 1987; Justino, et al., 2001) konnte Porciatti (1992) zeigen, dass dieser Effekt vor allem bei Frequenzen unter 6 Hertz für Amplitude und Frequenz gilt.

6.5.3 Übertragbarkeit auf die Visusbestimmung

Eine Visusbestimmung mittels VEP mit Methoden wie sie für die Kontrastschwellenbestimmung möglich ist, wurde von vielen Autoren untersucht und beschrieben (Regan, 1977; Tyler, et al., 1979; Norcia & Tyler, 1985; Allen, et al., 1996). Diese Verfahren sind besonders bei Kindern elegante Methoden der Visusbestimmung. Da es hier vor allem auf kurze Untersuchungszeiten ankommt, werden meist innerhalb kurzer Zeit verschiedene Ortsfrequenzen (sweep-VEP) präsentiert. Dabei konnten insbesondere Tyler et al. (1978) komplexe Interaktionen zwischen zeitlicher Frequenz der Reizdarbietung und der gewonnenen VEP-Antworten aufzeigen. Gerade bei mittleren Ortsfrequenzen, das heißt Frequenzen, die in psychophysischen Tests gut gesehen werden, kommt es zu einem Zusammenbruch der VEP-Amplitude, der als „notch“ bezeichnet wird. Untersuchungen von Strasburger (1993) konnten diesen Einbruch für eine Musterwechselfrequenz von 8 Hertz bestätigen, während dieser Effekt bei 16 Hertz on-off Reizen beinahe verschwindet. Dieser Einbruch stand bislang einer weitergehenden Anwendung von Visus-VEPs entgegen, da ohne ein eindeutiges Absinken der Kurve bei einer Schwellenbestimmung mittels Extrapolation (siehe Kapitel 2.2.2) die Bestimmung einer Regressionsgerade mit vielen Fehlern behaftet sein kann.

In dieser Arbeit wurde mit einer Frequenz von 8,3 Hertz getestet. Bei der mittleren hier getesteten Ortsfrequenz von $0,24^\circ$ konnten wir diesen „notch“ nicht feststellen. Im Gegenteil, bei der mittleren Karogröße zeigten sich die niedrigsten Kontrastschwellenwerte. Es scheint, dass dieses Verfahren daher auch bei der Visusbestimmung eine elegante Methode darstellen könnte. Dies sollte Bestandteil weiterführender Untersuchungen sein.

7 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es, ein durch PD Dr. rer. nat. T. Meigen an der Augenklinik der Universität Würzburg entwickeltes, adaptives VEP-Verfahren mit der etablierten, nicht-adaptiven VEP-Messung und einem psychophysischen Verfahren zu vergleichen. Dazu wurde mit diesen drei Methoden bei gesunden Probanden die Kontrastschwelle für drei verschiedene Karogrößen bestimmt. Es wurde geprüft, ob das adaptive Verfahren zu einer niedrigeren Schwelle führt und ob es zu einer Zeitersparnis bei der Bestimmung der Schwelle kommt.

Bei den psychophysischen Untersuchungen konnte bei der kleinsten Karogröße von $0,05^\circ$ eine gemittelte Schwelle bei 7,8% bestimmt werden, bei den größeren Karos wurden alle zur Verfügung stehenden Kontraststufen erkannt. Die Kontrastwahrnehmungsschwelle im VEP wurde definiert als die niedrigste Kontraststufe mit signifikanten VEPs. Mittels visuell evozierter Potenziale konnten bei der Karogröße von $0,05^\circ$ lediglich bei 25% der Probanden signifikante Amplituden abgeleitet werden, so dass hier keine Schwellenbestimmung für alle Probanden möglich war. Bei einer Karogröße von $2,4^\circ$ konnte für das nicht-adaptive VEP eine mittlere Kontrastschwelle von 5,59% und für das adaptive VEP von 3,81% gefunden werden. Bei der Karogröße von $0,24^\circ$ zeigte sich mit der nicht-adaptiven Prozedur eine mittlere Kontrastschwelle von 8,51% und mit der adaptiven Prozedur von 3,03%. Die Schwellenwerte des adaptiven VEP-Verfahrens waren signifikant niedriger als die Schwellenwerte des nicht-adaptiven Verfahrens. Das adaptive VEP-Verfahren führte den Großteil der Messungen im Schwellenbereich durch. Das daraus resultierende bessere Signal-Rausch Verhältnis ist für das Absenken der Schwelle verantwortlich. Durch die psychophysischen Untersuchungen wurde eine niedrigere Kontrastschwelle gemessen als durch eine Bestimmung mit visuell evozierten Potenzialen. In derselben Messzeit konnte mit dem adaptiven Verfahren eine Schwelle gefunden werden, die eher mit der Psychophysik übereinstimmt, als mit dem nicht adaptiven Verfahren.

Die gefundenen vorteilhaften Eigenschaften des adaptiven VEP-Verfahrens gegenüber der herkömmlichen Methode lassen eine Weiterentwicklung zu einer standardisierten klinischen Anwendbarkeit wünschenswert erscheinen. Insbesondere Untersuchungen von Kindern zum Beispiel bei der Amblyopie-Erkennung könnten von diesem adaptiven Verfahren profitieren.

8 Literaturverzeichnis

Adrian, E.D., & Matthews, B.H.C. (1934a). Berger rhythm: Potential changes from the occipital lobes of man. *Brain*, 57, 355-385.

Adrian, E.D., & Matthews, B.H.C. (1934b). The interpretation of potential waves in the cortex. *Journal of Physiology*, 81, 440-471.

Alexandridis, E., & Krastel, H. (2002). *Elektrodiagnostik in der Ophthalmologie*. (Berlin): Springer.

Allen, D., Norcia, A.M., & Tyler, C.W. (1986). Comparative study of electrophysiological and psychophysical measurement of the contrast sensitivity function in humans. *Am J Optom Physiol Opt*, 63 (6), 442-449.

Allen, D., Tyler, C.W., & Norcia, A.M. (1996). Development of grating acuity and contrast sensitivity in the central and peripheral visual field of the human infant. *Vision Res*, 36 (13), 1945-1953.

Altenmüller, E.R., K. Dichgans, J (1996). Visuell evozierte Potentiale (VEP) und Elektretinogramm (ERG), Evozierte Potentiale. 3 (Springer.

Arden, G.B. (1978). The importance of measuring contrast sensitivity in cases of visual disturbance. *Br J Ophthalmol*, 62 (4), 198-209.

Bach, M. (1995). Der Freiburger Visustest. *Ophthalmologe*, 92, 174-178.

Bach, M., Hawlina, M., Holder, G.E., Marmor, M.F., Meigen, T., Vaegan, & Miyake, Y. (2000). Standard for pattern electroretinography. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. *Doc Ophthalmol*, 101 (1), 11-18.

Bach, M., & Kellner, U. (2000). [Electrophysiological diagnosis in ophthalmology]. *Ophthalmologe*, 97 (12), 898-920.

Bach, M., & Kommerell, G. (1998). [Determining visual acuity using European normal values: scientific principles and possibilities for automatic measurement]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 212 (4), 190-195.

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

- Bach, M.W., S. Bühler, B. Röver, J (1985). Sehbahndiagnostik mit simultaner Registrierung der retinalen und kortikalen Musterpotentiale. *Fortschr Ophthalmol*, 82, 398-401.
- Berger, H. (1929). Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. *Arch. f. Psychiat.*, 87, 527-570.
- Bobak, P., Bodis-Wollner, I., Harnois, C., & Thornton, J. (1984). VEPs in humans reveal high and low spatial contrast mechanisms. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 25 (8), 980-983.
- Bodis-Wollner, I., Hendley, C.D., & Kulikowski, J.J. (1972). Electrophysiological and psychophysical responses to modulation of contrast of a grating pattern. *Perception*, 1 (3), 341-349.
- Brigell, M., Bach, M., Barber, C., Moskowitz, A., & Robson, J. (2003). Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. *Doc Ophthalmol*, 107 (2), 185-193.
- Campbell, F.W., & Kulikowski, J.J. (1972). The visual evoked potential as a function of contrast of a grating pattern. *J Physiol*, 222 (2), 345-356.
- Campbell, F.W., & Maffei, L. (1970). Electrophysiological evidence for the existence of orientation and size detectors in the human visual system. *J Physiol*, 207 (3), 635-652.
- Campbell, F.W., & Robson, J.G. (1968). Application of Fourier analysis to the visibility of gratings. *J Physiol*, 197 (3), 551-566.
- Cannon, M.W., Jr. (1983). Evoked potential contrast sensitivity in the parafovea: spatial organization. *Vision Res*, 23 (12), 1441-1449.
- Caton, R. (1875). The electric currents of the brain. *Br. Med. J.*, 2, 278.
- Celesia, G.G., Kaufman, D., & Cone, S. (1987). Effects of age and sex on pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 68 (3), 161-171.
- Chen, S.A.W., L.Z. Wu, D.Z. (1990). Objective measurement of contrast sensitivity using the steady-state visual evoked potential. *Doc Ophthalmol*, Sep75 ((2)), 145-153.
- Chua, B.E., Mitchell, P., & Cumming, R.G. (2004). Effects of cataract type and location on visual function: the Blue Mountains Eye Study. *Eye*, 18 (8), 765-772.

- Dawson, G.D. (1954). A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neuro.*, 6, 65-84.
- De Valois, R.L., & De Valois, K.K. (1980). Spatial vision. *Annu Rev Psychol*, 31, 309-341.
- Fagan, J.E., Jr., Allen, R.G., & Yolton, R.L. (1984). Factors contributing to amplitude variability of the steady-state visual evoked response. *Am J Optom Physiol Opt*, 61 (7), 453-464.
- Fechner, G.T. (1860). *Elemente der Psychophysik*. Teil 1 & 2 (Leipzig).
- Fiorentini, A., Pirchio, M., & Spinelli, D. (1980). Scotopic contrast sensitivity in infants evaluated by evoked potentials. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 19 (8), 950-955.
- Halliday, A.M. (1976). Visually evoked responses in optic nerve disease. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 96 (3), 372-376.
- Halliday, A.M., McDonald, W.I., & Mushin, J. (1972). Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet*, 1 (7758), 982-985.
- Halliday, A.M., McDonald, W.I., & Mushin, J. (1973). Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *Br Med J*, 4 (5893), 661-664.
- Harris, L., Atkinson, J., & Braddick, O. (1976). Visual contrast sensitivity of a 6-month-old infant measured by the evoked potential. *Nature*, 264 (5586), 570-571.
- Harvey, L. (1986). Efficient estimation of sensory thresholds in Behaviour Research. *Methods, Instruments, Computers*, (18), 623-632.
- Heine, M., & Meigen, T. (2004). The dependency of simultaneously recorded retinal and cortical potentials on temporal frequency. *Doc Ophthalmol*, 108 (1), 1-8.
- Heinemann, B., Bischoff, P., Jorgensen, J., & Weder, B. (1991). [Diagnosis of optic neuropathy in endocrine orbitopathy]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 198 (5), 460-461.
- Hilz, R., & Cavonius, C.R. (1974). Functional organization of the peripheral retina: sensitivity to periodic stimuli. *Vision Res*, 14 (12), 1333-1337.
- Jakobsson, P., & Johansson, B. (1992). The effect of spatial frequency and contrast on the latency in the visual evoked potential. *Doc Ophthalmol*, 79 (2), 187-194.
- Jasper, H. (1958). Report of the Committee on Methods of Clinical Examination in Electroencephalography. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 10, 370-371.

Justino, L., Kergoat, H., & Kergoat, M.J. (2001). Changes in the retinocortical evoked potentials in subjects 75 years of age and older. *Clin Neurophysiol*, 112 (7), 1343-1348.

Kley, F. (2002). Elektrodiagnostische und psychophysische Kontrastschwellermittlung. (p. 79). Jena: Fachhochschule.

Kubova, Z., Kuba, M., Spekreijse, H., & Blakemore, C. (1995). Contrast dependence of motion-onset and pattern-reversal evoked potentials. *Vision Res*, 35 (2), 197-205.

Kupersmith, M.J.H., K. Seiple, W.H. (1989). Contrast sensitivity testing. *New Methods of sensory visual testing* (pp. 53-67). New York: Springer-Verlag.

Kusel, R., Wesemann, W (1980). Evaluation of steady state VEP with Fast Fourier Analysis. 3. *European Conference on Visual Perception* (University of Sussex, England).

Lopes de Faria, J.M., Katsumi, O., Arai, M., & Hirose, T. (1998). Objective measurement of contrast sensitivity function using contrast sweep visual evoked responses. *Br J Ophthalmol*, 82 (2), 168-173.

Marmor, M.F., Holder, G.E., Seeliger, M.W., & Yamamoto, S. (2004). Standard for clinical electroretinography (2004 update). *Doc Ophthalmol*, 108 (2), 107-114.

Marmor, M.F., Hood, D.C., Keating, D., Kondo, M., Seeliger, M.W., & Miyake, Y. (2003). Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG). *Doc Ophthalmol*, 106 (2), 105-115.

Marmor, M.F., & Zrenner, E. (1993). Standard for clinical electro-oculography. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. *Arch Ophthalmol*, 111 (5), 601-604.

Matteucci, C. (1842). Sur un phenomene physiologique produit par les muscles en contraction. *Ann. Chim. Phys.*, 6, 339-341.

Meigen, T., & Bach, M. (1999). On the statistical significance of electrophysiological steady-state responses. *Doc Ophthalmol*, 98 (3), 207-232.

Methling, D. (1996). Bestimmen von Sehhilfen. (Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag).

Montes-Mico, R., & Charman, W.N. (2001). Choice of spatial frequency for contrast sensitivity evaluation after corneal refractive surgery. *J Refract Surg*, 17 (6), 646-651.

Murray, I.J., & Kulikowski, J.J. (1983). VEPs and contrast. *Vision Res*, 23 (12), 1741-1743.

- Nadler, M.P.M., D. Nadler, D.J. (1990). Glare and contrast sensitivity for clinicians. (New York: Springer-Verlag.
- Norcia, A.M., & Tyler, C.W. (1985). Spatial frequency sweep VEP: visual acuity during the first year of life. *Vision Res*, 25 (10), 1399-1408.
- Norcia, A.M., Tyler, C.W., Hamer, R.D., & Wesemann, W. (1989). Measurement of spatial contrast sensitivity with the swept contrast VEP. *Vision Res*, 29 (5), 627-637.
- Norden, R. (1972). International Stat. Rev. (pp. 329-354,339-358).
- O'Day, D. (1998). Contrast sensitivity and glare disability after radial keratotomy and photorefractive keratectomy. *J Refract Surg*, 14 (3), 361.
- Odom, J.V., Bach, M., Barber, C., Brigell, M., Marmor, M.F., Tormene, A.P., Holder, G.E., & Vaegan (2004). Visual evoked potentials standard (2004). *Doc Ophthalmol*, 108 (2), 115-123.
- Paliaga, G.P. (1993). Die Bestimmung der Sehschärfe. *Ophthalmothek*, 16 (p. 196). München.
- Pijn, J.P., Estevez, O., & van der Tweel, L.H. (1985). Evoked potential latencies as a function of contrast: a system analytical approach. *Doc Ophthalmol*, 59 (2), 175-185.
- Pointer, J.S., & Hess, R.F. (1990). The contrast sensitivity gradient across the major oblique meridians of the human visual field. *Vision Res*, 30 (3), 497-501.
- Porciatti, V., Burr, D.C., Morrone, M.C., & Fiorentini, A. (1992). The effects of aging on the pattern electroretinogram and visual evoked potential in humans. *Vision Res*, 32 (7), 1199-1209.
- Regan, D. (1964). A study of the visual system by the correlation of light stimuli and evoked electrical responses. (London: University of London.
- Regan, D. (1966). Some characteristics of average steady-state and transient responses evoked by modulated light. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 20 (3), 238-248.
- Regan, D. (1977). Speedy assessment of visual acuity in amblyopia by the evoked potential method. *Ophthalmologica*, 175 (3), 159-164.
- Regan, D., & Neima, D. (1984). Low-contrast letter charts in early diabetic retinopathy, ocular hypertension, glaucoma, and Parkinson's disease. *Br J Ophthalmol*, 68 (12), 885-889.

- Sekuler, R. (1974). Spatial vision. *Annu Rev Psychol*, 25, 195-232.
- Simon, F. (1992). The phase of PVEP in Maxwellian view: influence of contrast, spatial and temporal frequency. *Vision Res*, 32 (4), 591-599.
- Sokol, S., Moskowitz, A., Skarf, B., Evans, R., Molitch, M., & Senior, B. (1985). Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 103 (1), 51-54.
- Spadea, L., Bianco, G., Dragani, T., & Balestrazzi, E. (1997). Early detection of P-VEP and PERG changes in ophthalmic Graves' disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 235 (8), 501-505.
- Stensaas, S.S., Eddington, D.K., & Dobelle, W.H. (1974). The topography and variability of the primary visual cortex in man. *J Neurosurg*, 40 (6), 747-755.
- Strasburger, H., Murray, I.J., Remky, A. (1993). Sustained and transient mechanisms in the steady-state visual evoked potential. Onset presentation compared to pattern reversal. *Clinical Vision Sciences*, 8, 211-234.
- Treutwein, B. (1995). Adaptive psychophysical procedures: Minireview,. *Vision Res*, 35 (17), 2503-2522.
- Tyler, C.W., Apkarian, P., Levi, D.M., & Nakayama, K. (1979). Rapid assessment of visual function: an electronic sweep technique for the pattern visual evoked potential. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 18 (7), 703-713.
- Tyler, C.W., Apkarian, P., & Nakayama, K. (1978). Multiple spatial-frequency tuning of electrical responses from human visual cortex. *Exp Brain Res*, 33 (3-4), 535-550.
- Tyler, C.W., & Apkarian, P.A. (1985). Effects of contrast, orientation and binocularity in the pattern evoked potential. *Vision Res*, 25 (6), 755-766.
- Vetrugno, M., Quaranta, G.M., Maino, A., Mossa, F., & Cardia, L. (2000). Contrast sensitivity measured by 2 methods after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*, 26 (6), 847-852.
- Wesemann, W. (2004). [Optical and physiological limits of wavefront-controlled keratectomy]. *Ophthalmologe*, 101 (5), 521-536; quiz 537.
- Wesemann, W., Norcia, A.M., & Manny, R.E. (1996). [Measuring vernier acuity and motion perception with the parameter sweep VEP]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 208 (1), 11-17.

Wildberger, H., & Huber, C. (1980). [Visual evoked potentials in the evaluation of suspected simulation and aggravation]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 176 (4), 704-707.

Wolkstein, M., Atkin, A., & Bodis-Wollner, I. (1980). Contrast sensitivity in retinal disease. *Ophthalmology*, 87 (11), 1140-1149.

Anhang

Danksagung

Ich danke in erster Linie Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. nat. T. Meigen, der mir diese Arbeit ermöglicht hat und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Herrn Prof. Dr. med. A. Warnke danke ich für die Bereitschaft zur Übernahme des Koreferats.

Den Versuchspersonen, die sich freiwillig den Messungen zur Verfügung gestellt haben ein herzliches Dankeschön.

Meinem Vater danke ich schließlich für die unzähligen Motivationen und meiner Familie für die Unterstützung während der Arbeit und der gesamten Studienzeit.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Stefanie Eva Karl
Geboren	19. August 1975 in Frankfurt am Main
Adresse	Kreuzbergweg 22, 53115 Bonn
Telefon	0228-4447220 oder 0179-5326430
e-mail-Adresse	stefanie.karl@ukb.uni-bonn.de
Nationalität	Deutsch
Familienstand	Ledig

Schulbildung

1981-1985	Comeniuschule Bremthal Grundschule
1985-1990	Elisabethenschule Hofheim
1990-1994	Main-Taunus-Schule Hofheim
Abschluss	Abitur

Medizinstudium

05/1995-09/2000	Julius Maximilians Universität Würzburg Ärztliche Vorprüfung
09/2000-05/2002	Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn Ärztliche Prüfung

Beruflicher Werdegang

07/2002-12/2003	Universitätsaugenklinik Bonn Ärztin im Praktikum bei Prof. Dr. M. Spitznas
Seit 01/2004	Universitätsaugenklinik Bonn Assistenzärztin bei Prof. Dr. F.G. Holz

Sonstiges

12/1994-01/1995	Auslandsaufenthalt in Hongkong, dort Tätigkeit als Volunteer im Hongkong Adventist Hospital
01/1998	Sanitätsausbildung beim Bayerischen Roten Kreuz Würzburg

Doktorarbeit

Thema	Ein adaptives Verfahren zur Bestimmung der Kontrastwahrnehmungsschwelle mittels VEP
Doktorvater	Priv.-Doz. Dr. rer. nat. T. Meigen